



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

**INFARTO CEREBRAL DETECTADO POR NEUROIMAGEN COMO FACTOR  
PRONOSTICO EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MENÍNGEA.**

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

**PRESENTA:**

**GRISELDA TERESA ROMERO SÁNCHEZ**

**TUTOR DE MAESTRIA:**

Ma. Alejandra Gonzalez-Duarte Briseño  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:**

Presidente: Dra. Teresita Corona Vazquez  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
Secretario: Dr. Erwin Chiquete Anaya  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Vocal: Dra. Maria Alejandra Gonzalez-Duarte Briseño  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
Vocal: Dr. Jorge Rojas Serrano  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas  
Vocal: Dr. Jesus Kazuo Yamamoto  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**Ciudad de México. 25 de febrero del 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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



## INDICE

Antecedentes	3
Justificación	8
Pregunta de investigación	8
Hipótesis	8
Objetivos	9
Diseño del estudio	9
Descripción de la maniobra	10
Tamaño de muestra	11
Análisis de los datos	11
Criterios	13
Variables	14
Resultados	17
Conclusiones	20
Tablas	21
Citas bibliográficas	24
Anexos	25

## **Antecedentes**

La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las enfermedades infecciosas con mayor morbilidad en el mundo y causa de mortalidad en países pobres con elevada incidencia. (1,2) La TB es una de las enfermedades contagiosas causantes de mayor morbilidad y mortalidad.

Durante 1999, en América se notificaron 238 082 casos de tuberculosis en todas sus formas con una morbilidad de 29 casos por cada 100 000 habitantes, correspondiendo 137 675 de ellos a tuberculosis pulmonar, con una morbilidad de 17 por 100 000 habitantes. México ocupa el lugar número 20. Para el año 2000 la OMS consideró que México está entre los países con tasas de morbilidad intermedia (mayor de 25 y menor de 49 casos por 100 000 habitantes), lo cual significa que las actividades de detección y diagnóstico deben realizarse de manera intensiva. (3, 4,5) En México no se conoce la prevalencia exacta de todas las formas clínicas de infección en el SNC, sin embargo, en los últimos 6 años ha habido un gran incremento de formas extrapulmonares, especialmente meningitis. La tuberculosis, en pacientes infectados por VIH, progresan a formas severas de tuberculosis en un rango de 5 veces mayor que la población no infectada por VIH. (6-8)

Los factores que predisponen al desarrollo de meningitis tuberculosa, como para algunas otras formas de tuberculosis, incluyen pobreza, hacinamiento, malnutrición, analfabetismo, alcoholismo, abuso de alguna sustancia, diabetes mellitus, tratamiento inmunosupresor, cáncer, trauma craneoencefálico e

infección por VIH. (9)

La transmisión de la *Mycobacterium tuberculosis* a pacientes sanos es primariamente por vía aérea. En los pulmones, la bacteria de tuberculosis se multiplica en macrófagos alveolares. A través de la circulación sanguínea, se presenta la diseminación de bacilos a sitios extrapulmonares como las meninges y parénquima cerebral. La tuberculosis meníngea se desarrolla cuando los focos caseificantes descargan su contenido dentro del espacio subaracnoideo. La disminución de la inmunidad se cree que juega un papel importante, sin embargo, la causa exacta de la ruptura de estos focos no es conocida. (10) Al romperse estos focos se liberan los bacilos al espacio subaracnoideo y se estimula la liberación de citocinas proinflamatorias (ej. FNT-alfa), interleucinas-1b (IL-1b) y también la concentración de leucocitos en el LCR. FNT/alfa esta asociada con el desarrollo de la meningitis tuberculosa en vivo, incluyendo tejido necrótico, caquexia y granulomas.

En cuanto a la inmunopatogénesis una vez que la mycobacteria entra al sistema nervioso central, los macrófagos (microglia) la reconocen y una respuesta adaptativa inmuno e innata son iniciadas. La inmunopatogénesis subsecuente podría resultar del daño a la barrera hemato-encefálica, desarrollo de edema cerebral e incremento de la presión intracraneal. Los niveles elevados de factor de necrosis tumoral alfa producido durante la infección por mycobacterias es un elemento importante en la inmunopatogénesis. (11-12)

Típicamente, la meningitis tuberculosa se precede por un periodo variable de síntomas no específicos. Los síntomas no específicos incluyen malestar general, anorexia, fatiga, perdida de peso, fiebre, mialgia y cefalea. En la primera

consulta, la mayoría de los pacientes esta ya en estadios avanzados de la enfermedad. (13) Las manifestaciones más frecuentes son: Fiebre, cefalea, vómito, alteraciones sensitivas y rigidez nuchal. Parálisis de los nervios craneales, pérdida de la visión, déficits focales neurológicos y signos de elevación de la presión intracraneal son comunes en estadios avanzados. (14,15)

Los clínicos enfrentan un desafío sustancial en el diagnóstico y manejo de la tuberculosis meníngea. Pruebas diagnósticas rápidas, sensitivas y costeables no están disponibles. el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es crucial para la confirmación del diagnóstico. Por lo tanto, el diagnóstico usualmente recae en la evidencia clínica y por supuesto siempre con la combinación de criterios clínicos, exámenes de laboratorio y hallazgos radiológicos. Hasta el momento no se han establecido criterios diagnósticos estándar para la tuberculosis meníngea. A lo largo de los años, se han descrito diversos criterios e incluso consensos para el diagnóstico de la tuberculosis meníngea. (16) Respecto a los exámenes de laboratorio, los cambios característicos en el líquido cefalorraquídeo ayudan a diferenciar de otras causas de meningitis crónica. Los cambios típicos en el LCR son pleocitosis de células mononucleares, niveles bajos de glucosa y niveles elevados de proteínas. Sin embargo, el estándar de oro para el diagnóstico es la demostración de bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo. Desafortunadamente, los frotis de bacilos ácido-alcohol resistentes son positivos sólo en el 5-30% de los pacientes. El cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* a partir del líquido cefalorraquídeo también no es siempre positivo y se tarda varias semanas para un resultado positivo. El cultivo de LCR en medio Lowenstein-Jensen es positivo en

aproximadamente el 45-90% de los casos. Sin embargo, el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* a partir del líquido cefalorraquídeo no es siempre positivo o puede tardar varias semanas para un resultado positivo. En VIH asociado a meningitis tuberculosa solo ha demostrado 69% de positividad en frotis y 87,9% de positividad para el cultivo bacteriano (17). Igualmente: para el diagnóstico se utiliza ampliamente la detección de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de líquido cefalorraquídeo utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (18-19).

En el diagnóstico por imagen, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son útiles y permiten la evaluación de las complicaciones de la meningitis tuberculosa. Los cambios característicos por imagen son realce meníngeo ya sea de tipo leptomeníngeo o paquimeníngeo, hidrocefalia, vasculitis tuberculosa, afección de los nervios craneal, lesiones focales como tuberculomas, cerebritos o abscesos. (20) Los infartos cerebrales en pacientes con tuberculosis meníngea ocurren en un 15-57% de los pacientes especialmente en estadios avanzados y enfermedad severa. La mayoría de los infartos pueden ser asintomáticos por que se localizan en áreas silentes, o pueden estar asociados a coma severo o patologías como aracnoiditis espinal o tuberculomas. Kalita J, et al, publicó algunos predictores de infarto como lo son el VIH, Hipertensión arterial, el estadio clínico y la presencia de hidrocefalia. (21-22)

Una variedad de enfermedades infecciosas, inflamatorias, neoplásicas y vasculares deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de la meningitis tuberculosa. Con frecuencia es difícil el diagnóstico diferencial de meningitis las

meningitis bacterianas parcialmente tratadas. El diagnóstico de las meningitis bacterianas parcialmente tratadas con frecuencia es difícil. En los pacientes con meningitis tuberculosa el tratamiento antituberculoso debe iniciarse tan pronto como sea posible. La terapia antimicrobiana a menudo tiene que ser instituida empíricamente mucho antes de establecer un diagnóstico bacteriológico. El diagnóstico y el tratamiento precoz es importante para un mejor pronóstico. Desafortunadamente, el tratamiento antituberculoso previene la muerte o discapacidad en menos del 50% de los pacientes. La administración de corticoesteroides en pacientes adultos se asocia con una disminución significativa en la mortalidad. Diversas secuelas neurológicas, como la hemiplejia, paraplejia, tetraplejia, afasia y la pérdida de la visión son comunes entre los sobrevivientes. (23-25)

En un estudio, se observó una recuperación neurológica completa sólo en el 21,5% de los pacientes que sobreviven. Secuelas comunes fueron el deterioro cognitivo en el 55%, déficit motor en 40%, y la atrofia óptica en el 37% y otras parálisis de los nervios craneales en el 23%. (26)

Para la evaluación de estas secuelas neurológicas se utiliza la escala de Rankin. Esta fue desarrollada en 1957 para evaluar la extensión de las secuelas después de un evento vascular cerebral, esta después fue modificada para evaluarse en 6 puntos, de 0 a 5. Los pacientes sin afecciones reciben 0, mientras que los pacientes con secuelas graves como incontinencia, que requieren de cuidados continuos reciben el peor pronóstico de 5, la muerte puede alcanzar el rango 6 en la escala modificada. (27,28) Anexo I.

## **Justificación**

Al conocer los tipos y frecuencia de los hallazgos en neuroimagen y su asociación con el desenlace se podrán tomar medidas terapéuticas de forma más temprana, además de conocer más sobre su pronóstico que en la actualidad es incierto en estos pacientes. De entre estos hallazgos, la isquemia cerebral se presume que puede ser el factor determinante de la neuroimagen en el pronóstico de los pacientes con tuberculosis meníngea,

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la diferencia en el pronóstico a 90 días cuantificado mediante la escala modificada de Rankin (0-6) en pacientes con TB en SNC en el INNSZ con infarto cerebral detectado por neuroimagen versus el grupo sin infarto cerebral?

## **Hipótesis**

El infarto cerebral detectado por neuroimagen implicará diferente pronóstico (diferencia de 1 punto en la escala modificada de Rankin) a 90 días en pacientes con TB en SNC versus el grupo sin infarto y TB en SNC.

## **Objetivos**

### **Primario:**

1. Determinar qué valor pronóstico cuantificado mediante la escala modificada de Rankin (0-6) a 30 días tiene la presencia de infarto cerebral detectado por neuroimagen en pacientes con TB en SNC probable o definitiva vs el grupo sin infarto cerebral con TB en SNC.

### **Secundarios:**

1. Determinar la mortalidad a 30 días de la presencia de infarto cerebral en pacientes con tuberculosis meníngea probable o definitiva.
2. Evaluar factores de riesgo detectados por neuroimagen asociados al desarrollo de infartos cerebrales en los primeros 30 días que siguen al diagnóstico de tuberculosis meníngea probable y definitiva.
3. Evaluar factores de neuroimagen (tuberculoma, vasculopatía, absceso, entre otros) distintos al infarto cerebro en cuanto a su valor pronóstico ( Rankin 0-6) a 90 días que siguen al diagnóstico de tuberculosis meníngea probable y definitiva.

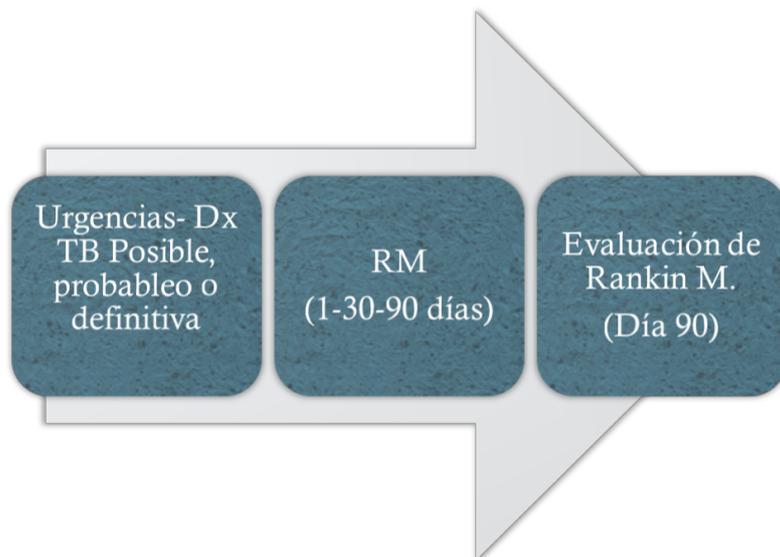
**Diseño del estudio:**

Estudio ambilectivo, observacional.

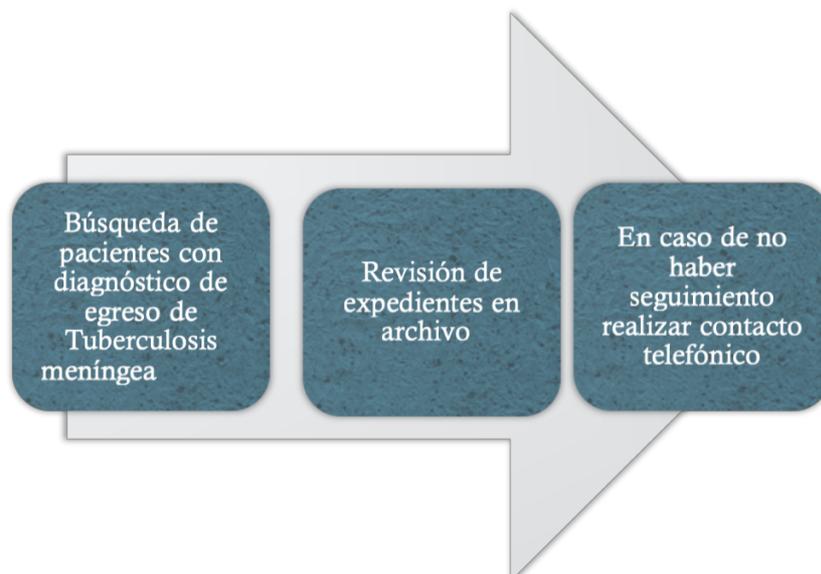
**Descripción de la maniobra:**

- Prolectivo: Se capturarán pacientes a su ingreso al servicio de urgencias con diagnósticos de tuberculosis meníngea probable o definitiva. Se dará seguimiento clínico y por imagen hasta el alta o muerte y en caso de egreso previo a los noventa días se localizarán vía telefónica.
- Retrolectivo: Se revisarán registros de egresos hospitalarios, archivos de neuroimagen y microbiológicos que contengan el diagnóstico de tuberculosis meníngea desde el año 2005 hasta 2015. Se obtendrán los datos de estado actual o última visita al instituto, en caso de no estar actualizado (en los últimos 90 días), se localizará al paciente o familia vía telefónica.

Prolectivo:



Retrolectivo:



### **Tamaño de muestra**

Tomando en cuenta una expectativa (por medio de una revisión preliminar) de una media de escala de Rankin de 2.5 en los controles con una DE de 1.7 y considerando una diferencia clínicamente relevante de 3.5 (1 punto en la escala) y calculando mediante la diferencia de medias (STATA 12.1) con alfa de 0.05 y poder de 80%, se requiere un total de 40 pacientes por grupo.

### **Análisis de los datos**

Las variables cuantitativas continuas se expresarán como promedios +/- DE, si estas tuvieran una distribución paramétrica, o mediana con mínimo y máximo si no presentaran una distribución normal. Será empleada la prueba  $\chi^2$  de Pearson

para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas. En la prueba  $\chi^2$  se empleará la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) fuera  $< 5$ , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia fuera  $= 0$ . La prueba t de Student será empleada para muestras independientes en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos grupos. La prueba U de Mann-Whitney se usará en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas, distribuidas entre dos grupos. Se usará la prueba de correlación de Pearson para evaluar la asociación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor de la correlación resultante (rho de Pearson) será elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación, en las mediciones relevantes. De reunir al menos 50 pacientes en la muestra total, se construirá un análisis multivariable mediante regresión logística binaria para la predicción de mortalidad, eligiendo al menos 5 variables independientes. El tamaño del efecto de asociación se expresará mediante la razón de momios (RM, u odds ratio, OR, en inglés) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v20.0 fue usado en todos los cálculos.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea probable o definitiva de acuerdo con los criterios de Thwaites (ver anexo II).
- RM de cráneo con contraste en los primeros 30 días a su ingreso.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Que firmen el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión**

- No contar con el expediente clínico o de imagen completos.
- Tener un diagnóstico de tuberculosis meníngea posible de acuerdo con los criterios de Thwaites.
- Incapacidad para obtener el consentimiento del paciente o del familiar responsable

### **Criterios de eliminación**

- Cultivo de otros microorganismos
- Que la imagen no sea técnicamente valorable.
- No contar con todos los datos en el expediente.

## Variables:

### Dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de variable
Escala modificada de Rankin	Escala de pronóstico funcional utilizada en EVC.	Será evaluada a los 3 meses por neuróloga (neuroinfectologa: Tutora)	Ordinal	0-6

### Independiente

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de variable
Eventos vasculares cerebrales por RM	Daño neurológico agudo que ocurre como resultado de un proceso patológico (Isquémia/hemorragia)	Será evaluada por Neuroradiología.	Dicotómica	Presente/Ausente

### Variables de confusión

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de variable
Localización EVC	Territorios vasculares afectados.	Se evaluarán territorios vasculares afectados	Nominal	ACA, ACM, ACP.
Volumen EVC	Medida objetiva y cuantitativa del evento vascular.	Se realizará medición de TC / RM Fórmula ABC/2	Cuantitativa	cm <sup>3</sup>
Comorbilidades	En caso de que el paciente presente HAS, diabetes, VIH, LEG, otros .	Se preguntarán a su llegada a urgencias o se revisará en expediente.	Dicotómica	Presente /Ausente

Tratamiento TBC	Terapia específica para tuberculosis (Iso-Rifam- Pyraz-Etam)	Se evaluarán si cumple las diferentes fases tratamiento (inicial y continuación)	Dicotómica	Si/No
Resistencia al tratamiento TBC	El regimen de tratamiento inicial se necesita modificar debido a resistencia al bacilo.	Infectología notificará cualquier cambio en el regimen de tratamiento de los pacientes incluidos en el protocolo/ Se revisará expediente.	Dicotómica	Si/No
Tipo de TB	Tuberculosis es una enfermedad causada por miembros de	Se evaluarán reportes de microbiología para especificar tipo de bacilo	Nominal	Tipo de bacilo.

	complejo M. Tuberculosis.	(M bovis, M Tuberculosis, etc)		
Edad	Años de vida del paciente	Años de vida al momento del diagnóstico	Continua	Años
Sexo	Genero al que pertenece el paciente	Femenino- Masculino	Dicotómica	Fem-Masc

### Resultados:

Se revisaron un total de 550 expedientes tanto electrónicos o físicos en archivo como de imagen, de los cuales solo 31 pacientes cumplen los criterios de inclusión.

Se obtuvieron un total de 31 pacientes con diagnóstico probable o definitivo de tuberculosis meníngea de acuerdo con los criterios de Thwaites, de los cuales 22.5% (7) fueron mujeres y 77.4% (24) fueron hombres, con una media de edad de 33 ( $\pm 15.5$  DS) años.

De los 31 pacientes, el 74% (23) tuvieron alguna comorbilidad, la más prevalente fue coinfección por VIH en el 35.4% (11) pacientes.

Se encontró que la mortalidad en estos pacientes fue del 35% (ver tabla 1). De estos pacientes solo 3 tenían coinfección por VIH.

Se detectaron eventos vasculares de tipo isquémico por imagen en el 74% (23) de los pacientes (ver tabla 2). Todos estos pacientes con eventos vasculares cerebrales se detectaron en las RM realizadas en los primeros 10 días de internamiento.

De acuerdo a la escala de Rankin Modificada, el 48%(15) pacientes tuvieron un puntaje menor a 4 y 52%(16) tuvieron un puntaje mayor a 4 (ver tabla 3).

De los pacientes con una escala de Rankin mayor a 4, el 93%(14) tuvieron un EVC, con una p menor a 0.05. La probabilidad de una escala de Rankin mayor a 4 (peor pronóstico) en los pacientes que presentaron vasculopatía por imagen fue de 93%(14) vs 56% (9) que tuvieron vasculopatía por imagen pero con escala de Rankin menor a 4 (p 0.037). (ver tabla 4 ).

Las variables como volumen de infarto en las diferentes secuencias (difusión y FLAIR), número de focos isquémicos en difusión y número de vasos afectados en las secuencias angiográficas por RM se relacionan de manera directamente proporcional a un mayor grado en la escala de Rankin (ver tabla 5).

La presencia de infartos bilaterales y número de vasos afectados presentan un elevado riesgo de presentar un peor pronóstico en base a la escala de Rankin, con un OR de 7.6 para los EVC bilaterales y de 2.8 para el número de vasos afectados.

Realizamos un análisis para valorar el tratamiento por esteroides, este fue muy variable con pacientes que tuvieron desde 4 mg/24 horas de dexametasona hasta 40 mg/24 horas en los primeros 15-30 días tratamiento. Se realizó correlación con diferentes variables como presencia de infartos, escala de Rankin, numero de focos de infartos, volumen de infarto, entre otras variables, sin embargo, no fue significativo.

## **Conclusiones:**

1. Existe una clara tendencia a que los pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea que presenten un infarto cerebral y vasculopatía detectadas por imagen tengan mayor probabilidad alta de muerte y de presentar un puntaje mayor a 4 en la escala de Rankin modificada la cual habla de secuelas neurológicas moderadas a graves.
2. Definitivamente la imagen juega un papel fundamental en el seguimiento y pronóstico de los pacientes.
3. Se deberá analizar si una nueva estrategia en el tratamiento de estos pacientes al ser detectado un infarto cerebral mejore el pronóstico y por lo tanto la calidad de vida en estos pacientes.

**Tabla 1. Distribución de los pacientes de acuerdo con la escala de Rankin**

**Modificada.**

<b>Escala de Rankin</b>	<b>N 31</b>
0	5 (16.1%)
1	10 (32.2%)
2	0
3	1 (3.2%)
4	1 (3.2%)
5	3 (10%)
6 (muerte)	11 (35.5%)

**Tabla 2. Hallazgos por imagen de Resonancia Magnética en los pacientes**

**con tuberculosis meníngea.**

<b>Hallazgos por imagen</b>	<b>Frecuencias</b>
EVC	23 (74%)
Tuberculomas	12 (39%)
Hidrocefalia	5 (16.1%)
Leptomeningitis	21 (67.7%)
Paquimeningitis	8 (26%)

**Tabla 3. Distribución de las frecuencias después de la dicotomización de la Escala de Rankin Modificada.**

Escala de Rankin Modificada	n. 31
< a 4	16 (52%)
≥ a 4	15 (48%)

**Tabla 4. Análisis de la relación entre las variables de Rankin modificada y presencia o no de EVC, EVC bilateral y leptomeningitis.**

	Rankin < a 4	Rankin ≥ a 4	P (Fisher's exact) 2-sided	OR (IC 95%)
EVC	P 9 (56%) A 7 (44%)	P 14 (93%) A 1 (7%)	0.037	10.8 (1.14-103.97)
Vasculopatía por RM	P 9 (56%) A 7 (44%)	P 14 (93%) A 1 (7%)	0.037	10.8 (1.14-103.97)
EVC bilaterales	P 5(31%) A 10 (69%)	P 12(80%) A 3 (20%)	0.025	8.7 (1.69-45.76)
Leptomeningitis	P 8 (50%) A 8 (50%)	P 13 (87%) A 2 (13%)	0.05	6.49 (1.09-38.63)

**Tabla 5. Correlación de las variables por imagen vasculopatía, EVC bilaterales y leptomeningitis con la Escala de Rankin Modificada.**

VARIABLES	B	P	Exp (B) (IC 95%)
MODELO 1			
EVC bilaterales	2.033	0.032	7.6 (1.18-49.17)
N. Vasos afectados	1.060	0.035	2.88(1.07-7.74)
R cuadrado de Cox : 0.36			
Variable Dependiente: Rankin y las variables predictoras: EVC bilaterales y numero de vasos afectados.			
Tabla. Correlaciones	Rankin (0-1) 31 pacientes		
Variables	R (Rho Spearman)	P	
Volumen EVC DWI	0.49	0.017	
Volumen EVC FLAIR	0.53	0.008	
Focos de isquemia en DWI	0.61	0.0002	
Num. Vasos afectados	0.55	0.001	

**Tabla 6. Regresión logística del grupo de variables EVC bilaterales y número de vasos afectados como variables predictoras para un mayor puntaje en la escala de Rankin modificada.**

## Citas bibliográficas

1. WHO Report 2009. Global Tuberculosis Control: epidemiology, strategy, financing. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2009.411.WHO Report; 2008.
2. Surveillance of Tuberculosis in Europe-Euro TB. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France. March 2008. Disponible en: [www.eurotb.org](http://www.eurotb.org).
3. World Health Organization. Global tuberculosis control – surveillance, planning, financing. WHO Report 2009, WHO/HTM/TB/2009.411. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2009/key\\_points/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/key_points/en/index.html).
4. Frenk J, Ruelas E, Tapia R, et al. Programa de Acción Tuberculosis. Secretaría de Salud. 2001; México D.F. ISB 970-721-000-1.
5. Forssbohm M, Zwahlen M, Loddenkemper R, Rieder HL. Demographic characteristics of patients with extra-pulmonary tuberculosis in Germany. *Eur Respir J* 2008;31:99–105.
6. Datta M, Swaminathan S. Global aspects of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:91–6.
7. Ghate M, Deshpande S, Tripathy S et al. Incidence of common opportunistic infections in HIV-infected individuals in Pune, India: analysis by stages of immunosuppression represented by CD4 counts. *Int J Infect Dis* 2009;13:e1–8.
8. Berenguer J, Moreno S, Laguna F et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668–72.
9. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999;75:133–40.
10. Rich AR, McCordick HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1933;52:5–37.
11. Yadav A, Chaudhary Ch, Keshavan A, et al. Correlation of CSF proinflammatory cytokines with MRI in tuberculous meningitis. *Acad Radiol* 2010; 17:194–200.
12. Garcia-Monco JC. Central nervous system tuberculosis. *Neurol Clin* 1999;17:737–59.
13. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ceviz A. Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:553–7.
14. Andronikou S, Wilmshurst J, Hatherill M, VanToorn R. Distribution of brain infarction in children with tuberculous meningitis and correlation with outcome score at 6 months. *Pediatr Radiol* 2006;36:1289–94.
15. Torok ME, Chau TT, Mai PP et al. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLoS ONE* 2008;3:e1772.
16. Marais S, Thwaites G, Schoeman J, Torok M, Misra U, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 (11): 803-12.
17. Tortoli E, Cichero P, Piersimoni C, Simonetti MT, Gesu G, Nista D. Use of BACTEC MGIT 960 for recovery of Mycobacteria from clinical specimens: multicenter study. *J Clin Microbiol* 1999;37:3578–82.
18. Pai M, Flores LL, Hubbard A et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003;3:633–43.
19. Haldar S, Sharma N, Gupta VK, Tyagi JS. Efficient diagnosis of tuberculous meningitis by detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in cerebrospinal fluid filtrates using PCR. *J Med Microbiol* 2009;58:616.
20. Patkar D, Narang J, Yanamandala R, Lawande M, Shah GV. Central nervous system tuberculosis: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(4):677-705.
21. Saniger-Alba, Gonzalez-Duarte MA, Garcia-Ramos G, Cantu-Brito G. Stroke due to Tuberculous Meningitis: A report of six cases (P04.014). *Neurology.* 2013;80 (7).
22. Kalita J, Misra UK, Nair PP. Predictors of stroke and its significance in the outcome of tuberculous meningitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009;18(4):251-8.
23. Kaojarern S, Supmonchai K, Phuapradit P, Mokkhavesa C, Krittiyanunt S. Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:6–12.
24. 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.
25. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003;31:387–91.
26. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007;14:33–7.
27. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J.* 1957;2(5):200-15.
28. Wilson JT, Hareendran A, Grant M, Baird T, Schulz UG, Muir KW, Bone I. Improving the assessment of outcomes in stroke: use of a structured interview to assign grades on the modified Rankin Scale. *Stroke.* 2002 Sep;33(9):2243-6.

## Anexo I. Escala de Rankin Modificada.

Para la evaluación de estas secuelas neurológicas se utiliza la escala de Rankin que fue desarrollada en 1957 para valorar la extensión de las secuelas después de un evento vascular cerebral, esta después fue modificada (ERm) en 1981, actualmente es también utilizada en otras patologías neurológicas. <sup>1,2</sup>

Escala de Rankin Modificada	
Nivel	Grado de incapacidad
<b>0</b>	<b>Asintomático</b>
<b>1</b>	<b>Muy leve</b> Pueden realizar tareas y actividades habituales, sin limitaciones.
<b>2</b>	<b>Leve</b> Incapacidad para realizar algunas actividades previas, pero pueden valerse por sí mismos, sin necesidad de ayuda.
<b>3</b>	<b>Moderada</b> Requieren algo de ayuda, pero pueden caminar solos.
<b>4</b>	<b>Moderadamente grave</b> Dependientes para actividades básicas de la vida diaria pero sin necesidad de supervisión continua (necesidades personales sin ayuda).
<b>5</b>	<b>Grave</b> Totalmente dependientes. Requieren asistencia continua.
<b>6</b>	<b>Muerte</b>

1. Rankin J (May 1957). "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis". *Scott Med J* 2 (5): 200–15.

2. Wilson JL, et al. (2002). "Improving the Assessment of Outcomes in Stroke: Use of a Structured Interview to Assign Grades on the Modified Rankin Scale.". *Stroke* 33 (9): 2243–2246.

## Anexo II. Características clínicas de acuerdo con los criterios Thwaites.<sup>1</sup>

Tabla 2. Criterios Diagnósticos de Meningitis por M. Tuberculosis	
<b>Definitiva</b>	Hallazgo de bacilos ácido-alcohol resistente en el LCR
<b>Probable</b>	Pacientes con uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"><li>• Tuberculosis pulmonar activa en la radiografía de tórax</li><li>• Bacilos ácido-resistentes en otro tejido o fluido diferentes al LCR</li><li>• Evidencia clínica de tuberculosis extrapulmonar</li></ul>
<b>Posible</b>	Al menos 4 de los siguientes criterios <ul style="list-style-type: none"><li>• Historia de tuberculosis</li><li>• Predominio de linfocitos en el LCR</li><li>• Duración de la enfermedad por más de 5 días</li><li>• Ratio de glucosa LCR/ plasma menor a 0.5</li><li>• Alteración en el estado de conciencia</li><li>• LCR Xantocrómico</li><li>• Signos neurológicos focales</li></ul>

1. Marais S, Thwaites G, Schoeman J, Torok M, Misra U, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. Lancet Infect Dis 2010; 10 (11): 803-12.