



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

TESIS DE POSGRADO

**SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN LOS ÚLTIMOS 5
AÑOS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. DIANA SOFIA CABRERA OREJUELA

**DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. LAURA ESCOBEDO JAIMES
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2019



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.

RESUMEN ESTRUCTURADO

La Tuberculosis (TB), es un problema de salud pública mundial (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). De las formas extrapulmonares, la Tuberculosis Meníngea (TBM) confiere mayor mortalidad y discapacidad, estrechamente relacionados con la tardanza en el diagnóstico e inicio del tratamiento, por lo que el diagnóstico temprano permitirá instaurar el tratamiento de forma oportuna (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia., ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son inespecíficas, especialmente en etapas tempranas, haciendo difícil poder diferenciarla de otros tipos de meningitis. Algunos estudios han intentado identificar factores clínicos y de laboratorio que permitan distinguir esta entidad de otras meningitis, encontrando que, por ejemplo, el compromiso de nervios craneales se encuentra presente con mayor frecuencia en adultos con MTB en comparación con los pacientes con meningitis bacteriana.

Los métodos diagnósticos convencionales suelen ser poco sensibles (baciloscopia), requieren un tiempo prolongado para obtener el resultado (cultivo) o no son fácilmente accesibles debido a su alto costo (pruebas de amplificación de ácidos nucleicos) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). Este estudio nos permite identificar las características clínicas y de laboratorio básicas para mejorar la comprensión de la evolución clínica de la enfermedad.

Justificación. Hasta el momento se han realizado pocos estudios en el país que analicen las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, y la utilidad y aplicabilidad de los métodos diagnósticos disponibles en nuestra población. Esta carencia de conocimiento e información conlleva a que se utilicen datos obtenidos en estudios realizados en otros países, los cuales difieren con la realidad de nuestra práctica médica, dificultando el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, con el consecuente aumento de la morbimortalidad atribuida a esta enfermedad.

.



Hipótesis. La determinación de la actividad de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo será el mejor método para la realización de un diagnóstico oportuno.

Objetivo. Describir las características clínicas, de laboratorio y de imagen de los pacientes con Tuberculosis Meníngea.

Metodología. Se realizará un estudio de cohorte descriptivo retrospectivo transversal.

Análisis estadístico Las variables demográficas se resumirán con estadística descriptiva, las variables dicotómicas y ordinal se expresarán como porcentajes, y las variables continuas se expresarán como medias y desviación estándar.

Palabras clave: Meningitis tuberculosa, adenosina Deaminasa, líquido cefalorraquídeo.



DEDICATORIA:

*Para María Oliva, quien me salvo la vida en más
formas de las que ella nunca imaginó.
Siempre serás el amor de mi vida, abuela.*



AGRADECIMIENTOS:

Escribo para nunca olvidar que los sueños se hacen realidad. Lo que creí que nunca iba alcanzar ahora es una realidad tangible. Gracias Dios por sostener mi fe y no permitirme renunciar. Gracias abuela María Oliva, “Mi Príncipe”, José Ignacio, Alba Inés, Rocío del Socorro y Nohemí por tomar como propio este sueño y luchar conmigo las veces que fue necesario para alcanzarlo. Gracias por no permitirme perder la esperanza ni dejarme vencer por el miedo a la soledad de ser un extranjero en un país desconocido. Gracias por siempre creer en mí. Gracias por amarme tanto.



INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	2
1. ANTECEDENTES	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
3. JUSTIFICACIÓN.....	13
4. HIPÓTESIS	13
5. OBJETIVOS.....	13
6. METODOLOGÍA.....	14
6. 1. Población y tamaño de la muestra	14
6. 2. Tamaño de la muestra.....	14
6. 3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	15
6. 4. Procedimiento	15
6. 5. Análisis estadístico.....	16
7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	16
8. RESULTADOS	17
9. DISCUSIÓN.....	21
10. CONCLUSIONES.....	25
11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
Anexo 1.....	30



SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN LOS ÚLTIMOS 5 AÑOS, MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.

1. ANTECEDENTES

Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium Tuberculosis*, descubierto por Robert Koch el 24 de Marzo de 1882(1). Pese a ser una enfermedad antigua (ha afectado a los humanos por miles de años según estudios en esqueletos humanos)(2), se estima que en el año 2017 alrededor de 10 millones de personas adquirieron la enfermedad y 1.6 millones de personas murieron por causa de esta(3). En México, en el año 2016 se documentaron 21,184 casos nuevos (tasa de 17.3) y en el año 2015 se reportaron 2,125 muertes (tasa de 1.7); es decir, 58 enfermos nuevos y casi 6 muertes por día(4). En éste mismo país, en el año 2018 se registraron 465 casos nuevos de Tuberculosis Meníngea (TBM)(5).

El mecanismo de transmisión más importante es la vía aérea, mediante la inhalación de gotas de 1-5 micras aerosolizadas y cargadas de bacilos, sin embargo se han reconocido otros mecanismos de transmisión como la vía digestiva (segunda en frecuencia) en el caso de *M. bovis*, a partir del ganado bovino(6). La afección del sistema nervioso central acontece en aproximadamente el 1 al 2% de todos los casos de tuberculosis activa(7), siendo la tuberculosis meníngea la forma más devastadora, con una alta mortalidad y discapacidad neurológica a largo plazo (la mitad presentará una evolución fatal o discapacidad severa)(8). Cerca de 75% de los pacientes con Tuberculosis Meníngea (TBM) tienen concomitantemente TB en otra localización(9)(10) y ~60% puede llegar a tener hallazgos radiológicos consistentes con TB pulmonar(11).

Los principales factores de riesgo para adquirir la enfermedad son la coinfección con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), proporcional a la disminución en el recuento de CD4,



la edad menor de 5 años, padecer de Diabetes Mellitus, el etilismo, el bajo nivel socioeconómico y pertenecer a un población económicamente marginal (12). La Organización Mundial de la Salud estima que, en las últimas 2 décadas, ha habido un aumento progresivo en el número de casos de tuberculosis a nivel mundial debido al incremento en la incidencia de infección por VIH, el bajo nivel socioeconómico de los países, la migración y el aumento de cepas bacterianas resistentes(13). Las comorbilidades que más se asocian con discapacidad grave o muerte son infección por VIH, diabetes, alcoholismo y desnutrición (23%). En el estudio realizado por P. Quintero y colaboradores, en Bogotá-Colombia, en el 2015, se evidenció asociación entre TBM y VIH del 16,6% y del 11,1% con Diabetes Mellitus o infección tuberculosa en otra localización (TB pleural, pleuropulmonar y TB vertebral); la asociación con etilismo fue del 2,7%. En términos de secuelas neurológicas, el pronóstico es malo para pacientes jóvenes y para los pacientes con parálisis de nervios craneanos al ingreso(14).

Su patogenia consiste en la diseminación hematogena del bacilo desde un foco distal (con mayor frecuencia el intersticio alveolar: primo infección pulmonar) o durante el curso de una tuberculosis diseminada, hasta el espacio subaracnoideo o la región periventricular y posterior formación de granulomas (tuberculomas)(15). Las manifestaciones clínicas son el resultado, ya sea, de la respuesta inflamatoria/oclusiva intravascular (endarteritis) y la extensión de la inflamación a través de las meninges posterior a la ruptura de los tuberculomas adyacentes al espacio subaracnoideo(15), y/o del efecto de masa generado por la coalescencia de estos(5). La severidad depende del sitio más afectado (estructuras basales, parénquima cerebral o leptomeninges).

El cuadro clínico es variable, presentándose de forma aguda, subaguda o crónica, pero habitualmente toma más de 7 días(16). Se caracteriza por un pródrómo fluctuante, que incluye malestar general, fatiga, anorexia, vomito, cefalea, rigidez nuczal y fiebre. A medida que evoluciona la enfermedad, los signos y síntomas típicos de irritación meníngea se van haciendo más evidentes, pudiéndose acompañar de alteración de la conciencia, compromiso del III y V par craneal (50% de los pacientes), hemiplejia o paraplejia (10% de



los pacientes). La muerte es casi segura a menos que se proporcione tratamiento antituberculoso(17). Las manifestaciones oculares están presentes entre el 1 al 2% de los casos de tuberculosis diseminada (cifra que aumenta en pacientes con SIDA) las cuales incluyen granuloma coroideo (único o múltiples), cicatrices coriorretinianas y vasculitis retiniana. El tiempo que transcurre desde la diseminación hematogena del bacilo y su llegada a la circulación ocular y la consecuente aparición de lesiones oculares no se conoce con exactitud, pero se hipotetiza que la diseminación coroidea debe ser en etapas temprana de la enfermedad debido a su rica vascularización. En un estudio realizado en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga” en el 2002, se encontró una frecuencia de lesiones compatibles con Tb ocular del 17.9% en pacientes con tuberculosis diseminada VIH negativos mediante la realización de biomicroscopia, valoración de segmento anterior, fondo de ojo bajo midriasis y fluoroangiografía; el rango de tiempo requerido para la aparición de lesiones oculares fue de 3 meses a 2 años a partir del diagnóstico de tuberculosis miliar(18).

Esta presentación inespecífica, especialmente en etapas tempranas, hace difícil diferenciarla de otros tipos de meningitis. Algunos estudios han intentado identificar factores clínicos y de laboratorio que permitan distinguir esta entidad de otras meningitis, encontrando que, por ejemplo, el compromiso de nervios craneales se encuentra presente con mayor frecuencia en adultos con MTB en comparación con los pacientes con meningitis bacteriana(19).

Según el British Medical Research Council, la infección se debe clasificar según su gravedad (Grado I, II o III) teniendo en cuenta el grado de compromiso de la conciencia, los nervios craneales, sistema motor (paresia o plejia) y la presencia de convulsiones, con el objetivo de establecer el pronóstico y definir el tratamiento.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) de individuos con TBM típicamente tiene 150–1000 leucocitos por μl (principalmente linfocitos), proteinorraquia (0.8–2.0 g / dl), hipoglucorraquia (< 40 mg/dl) y proporción glucosa LCR: plasma <0.5 en el 90% de los individuos. La coinfección por VIH puede alterar el perfil inflamatorio del LCR, encontrándose ya sea ausencia de leucocitos o grandes cantidades de neutrófilos (> 1000 células por μl), imitando



la meningitis bacteriana aguda(20).

La Resonancia Magnética (RM) cerebral detecta con mayor resolución, comparada con la Tomografía Axial Computarizada (TAC), los hallazgos característicos de esta patología: exudados meníngeos basales, tuberculomas e hidrocefalia(21); los cuales pueden evidenciarse de forma aislada o en combinación, y solo hasta estadios avanzados de la enfermedad.

El diagnóstico en general puede ser extremadamente difícil debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad. Los métodos clásicos para el diagnóstico incluyen la visualización al microscopio del bacilo ácido alcohol resistente utilizando la tinción de Ziehl-Neelsen (sensibilidad 20 a 50 %) y el cultivo, ya sea, en medio líquido MGIT durante 15 días (63% sensibilidad), y en medio sólido durante 2 a 6 semanas (sensibilidad 10%). El rendimiento de ambas pruebas está condicionado por el volumen de la muestra y la carga bacteriana, características que las hacen poco útiles para tomar decisiones(22)(23). La tinción para detectar la presencia de bacilos ácido alcohol resistente (BAAR), mediante el empleo de las técnicas de Ziehl-Nelsen y Auramina, permite realizar un diagnóstico rápido, pero para que sean detectables deben existir entre 5000-10.000 bacilos/ml en la muestra. Es por ello que el rendimiento de la baciloscopia en las presentaciones de tuberculosis extrapulmonares es más elevado en muestras obtenidas de tejidos por biopsia (sensibilidad >70-80%), que en aquellas muestras de líquidos biológicos (5-20%). Debemos tener en cuenta siempre que un porcentaje variable (30-50%) de los casos de tuberculosis extrapulmonar pueden tener una baciloscopia negativa. El cultivo microbiológico es la prueba de referencia; permite detectar entre 10-100 bacterias/ml de muestra, identificar la especie de micobacteria (solo cuando se utiliza medio sólido) y determinar la sensibilidad a los diferentes fármacos(24). La detección de ácidos nucleicos de la micobacteria basados en PCR en tiempo real (GeneXpert de segunda generación) permite, además, identificar mutaciones asociadas a resistencia a la rifampicina; es altamente específico y sensible (alcanza una sensibilidad del 95%)(25), sin embargo, no se realiza de rutina debido a su alto costo y a la infraestructura especializada que requiere.

Incluso las mejores pruebas actuales pueden pasar por alto hasta el 30% de los casos



debido a la escasa carga bacilar presente en el líquido cefalorraquídeo, la cual se reduce aún más en el LCR que circula en la región lumbar, e incluso se puede encontrar ausente debido a la pobre circulación desde el sistema ventricular hasta el espacio subaracnoideo lumbar, secundario a la inflamación significativa cerebral(26). Una alternativa diagnóstica rápida, económica y de fácil acceso, es la determinación de Adenosín de Deaminasa (ADA) en LCR, enzima involucrada en el metabolismo de las purinas durante la proliferación y diferenciación linfocítica (linfocitos CD4 positivos) y monocítica, requeridas en la respuesta inmune mediada por células(27). Por lo anterior, todo proceso inflamatorio/ infeccioso que genere una actividad linfocitaria importante (hongos, bacterias y linfomatosis) aumentaría la posibilidad de obtener falsos positivos en el diagnóstico de MT. Varios autores sugieren diversos puntos de corte para el diagnóstico de MTB: 5 U/L (sensibilidad: 89%, especificidad: 92%), 10 U/L (sensibilidad: 66,6%, especificidad: 90%) y 20 U/L (sensibilidad: 100%, especificidad: 99%), sin embargo 10 UI/L es el valor más comúnmente utilizado(28)(29). En la revisión sistemática y metanálisis realizada por A. Pormohammad et al. en el 2017, 10 de los 20 estudios seleccionados utilizaron 10 UI/L como punto de corte y, en 3 de ellos, valores en torno a 6 UI/L. En México, el Instituto Nacional de Neurocirugía y Neurología en el 2004 mediante un estudio transversal, prolectivo, observacional, encontró que un valor mayor o igual a 7 UI/ml podría mostrar una gran utilidad en la confirmación del diagnóstico de tuberculosis meníngea, debido a su elevada especificidad(30). Resultados similares fueron reportados por otros investigadores, quienes consideraron un punto de corte más bajo al comúnmente utilizado, tales como: S.-H. Choi et al (2002): 7 UI/L, T. N. Farivar et al (2010): 6.5 UI/L y L. Solari et al (2013): 6 UI/L. Así mismo, en un estudio realizado por Raviraj et al en la India, se concluyó que un valor de 6.65 U/L confiere una buena sensibilidad y especificidad al nivel del ADA en LCR para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, demostrando que es una herramienta importante para el diagnóstico temprano(31).

Sumado a las pruebas de laboratorio, se han construido herramientas de predicción clínica como el índice desarrollado por Thwaites y colaboradores, el cual tiene como objetivo discriminar entre meningitis por MTB de la causada por otras bacterias(32), ya ha sido



validado e identificó 5 factores predictores y un puntaje menor o igual a 4 como indicativo de MTB, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 79%. En el 2010, Marais S et al, presentaron el consenso realizado por 41 participantes internacionales con experiencia en la investigación o manejo de la meningitis tuberculosa, donde se estableció una definición de caso para la meningitis tuberculosa de uso en la investigación clínica, categorizando a cada paciente con sospecha de TBM en 4 categorías diagnósticas de acuerdo al nivel de certeza: diagnóstico definitivo, probable, posible y meningitis no tuberculosa; apoyado en un puntaje basado en la clínica, hallazgos en el LCR, imágenes cerebrales y evidencia de TB en una localización diferente al SNC(33). Conviene resaltar, que ninguno de los sistemas de predicción clínica mencionados incluye el nivel de ADA en LCR dentro de las herramientas diagnósticas y le otorgan un peso menor a los hallazgos en el LCR, pese a la utilización frecuente de estos método diagnóstico en nuestra práctica habitual, y le dan mayor relevancia a los estudios de imagen, los cuales no se encuentran fácilmente disponibles. Sarunyou Chusri et al, en el 2018, mediante un estudio retrospectivo realizado en Tailandia, propusieron un sistema diagnóstico donde la duración de los síntomas <14 días, la coexistencia de infección por VIH y diabetes mellitus, la presencia de hidrocefalia en los estudios de imagen y un nivel de ADA en LCR mayor o igual a 10, fueron los parámetros asociados con la presencia de TBM. Con estos datos, se generó un sistema de puntuación para lograr un AUC de 0.956. El punto de corte 10, proporcionó una especificidad del 89% y una sensibilidad del 92%(34); sin embargo no se encuentra aún validado.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública mundial. En México se ha documentado un aumento progresivo anual en el número de casos nuevos de todas las formas de la enfermedad. De las formas extrapulmonares, la Tuberculosis meníngea es la que confiere mayor mortalidad y discapacidad, estrechamente relacionado con la tardanza en el diagnóstico e inicio del tratamiento empírico, por lo que el diagnóstico temprano permitirá instaurar el tratamiento de forma oportuna y evitar desenlaces devastadores.



El diagnóstico de meningitis tuberculosa es difícil debido a su naturaleza pauci-bacilar, su similitud clínica con otros tipos de meningitis, y las herramientas diagnósticas actuales siguen siendo inadecuados o inaccesibles en los países en desarrollo. Este estudio pretende describir las características clínicas de los pacientes con MTB atendidos en esta institución de tercer nivel en los últimos 5 años, y las diferentes herramientas diagnósticas utilizadas, con el objetivo de mejorar la comprensión de la evolución clínica de la enfermedad y facilitar su diagnóstico temprano.

3. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento se han realizado pocos estudios en el país que analicen las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad, la utilidad y la aplicabilidad de los métodos diagnósticos disponibles en nuestra población. Esta carencia de conocimiento e información conlleva a que se utilicen datos obtenidos en estudios realizados en otros países, los cuales difieren con la realidad de nuestra práctica médica, dificultando el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, con el consecuente aumento de la morbimortalidad atribuida a esta enfermedad.

4. HIPÓTESIS

La determinación de la actividad de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo será el mejor método para la realización de un diagnóstico oportuno.

5. OBJETIVOS

5. 1. General:

- Describir las características clínicas, de laboratorio y de imagen de los pacientes con Tuberculosis Meníngea.

1. 2. Específicos:

- Identificar las características demográficas y comorbilidades que presentan los pacientes con Tuberculosis Meníngea.



- Describir a los pacientes con Tuberculosis Meníngea que presentan tuberculosis en otros sitios.
- Describir las características del líquido cefalorraquídeo y los niveles de ADA en pacientes con meningitis tuberculosa.
- Describir los estudios de imagen utilizados para el diagnóstico y los hallazgos encontrados.
- Identificar los estudios histopatológicos requeridos para el diagnóstico y los resultados obtenidos
- Determinar la mortalidad de los pacientes de acuerdo a las comorbilidades identificadas.

6. METODOLOGÍA

6. 1. Tipo y diseño del estudio

Se realizará un estudio de cohorte descriptivo retrospectivo transversal.

6. 2. Población y tamaño de la muestra

Se incluirá expedientes de pacientes atendidos en el hospital general de México en el periodo comprendido entre Enero 2013 y Abril del 2019 que hayan sido egresados con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa y no tuberculosa.

6. 3. Tamaño de la muestra

Se calcula el tamaño de muestra mediante la fórmula del intervalo de confianza de una media, tomando los datos del estudio de Ravira y colaboradores (29) concluyendo que se requiere un tamaño de muestra de al menos 24 pacientes para encontrar diferencia significativa. Se utilizo para lo anterior la calculadora



gratuita del Instituto de Ciencias clínicas y Traslacionales de la Universidad de California: <http://www.sample-size.net/sample-size-conf-interval-mean/>.

CL: Nivel de confianza= 95%

W: Tamaño deseado del intervalo de confianza = 5

S: Desviación estándar de la variable= 10

W/S: 0.5

Desviación estándar normal para $\alpha = Z_{\alpha} = 1.96$

Tamaño de la muestra $N = \frac{4Z_{\alpha}^2 S^2}{W^2} = 61$

Reference: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. Designing clinical research : an epidemiologic approach. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Appendix 6D, page 80.

6. 4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes atendidos en el hospital general de México en el periodo comprendido entre Enero 2013 y Abril del 2019 que hayan sido egresados con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa.

Criterios de exclusión

Expedientes donde no se detalle el padecimiento actual y la exploración neurológica que permitan calcular la escala diagnóstica.

Expedientes de pacientes en los cuales se concluya la coexistencia de dos gérmenes causantes de meningitis.

6. 5. Procedimiento

Se solicitó los expedientes de pacientes egresados entre Enero del 2013 y Abril del 2019 con código de CIE 10 A170 (meningitis tuberculosa), A171 (tuberculoma meníngeo), A178 (otras tuberculosis de sistema nervioso central) y A179



(tuberculosis de sistema nervioso central) para meningitis tuberculosa.

Posteriormente, se evaluó cada expediente para determinar si cumplía cada uno los criterios de inclusión, exclusión y eliminación. Los expedientes seleccionados se revisaron y se registraron los datos en una tabla de cálculo de Excel para la posterior clasificación y análisis de los datos.

Definición de caso.

Se utilizó el criterio diagnóstico internacional descrito por Marais et al. para clasificar los casos de TBM como definitivo, probable y posible de acuerdo con sus puntajes diagnósticos calculados. Todos los casos donde se demostró la presencia del complejo M. Tuberculosis en líquido cefalorraquídeo (LCR) por estudio microscópico, cultivo o detección de PCR fueron considerados como caso definitivo o bacteriológicamente confirmado. Los demás casos donde el cuadro clínico, los hallazgos al examen físico, estudio del líquido cefalorraquídeo y estudios de imagen fueron sugestivos de tuberculosis intracraneal o espinal, fueron definidos como caso probable/posible de TBM.

Tuberculosis diseminada fue definida como infección por M. Tuberculosis que afecta a dos o más sitios no contiguos, o tuberculosis miliar.

6. 6. Análisis estadístico

Las variables demográficas se resumieron con estadística descriptiva. En el caso de las variables dicotómicas y ordinal se expresaron como porcentajes. En el caso de las variables continuas se expresaron como medias y desviación estándar.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Al ser un estudio retrospectivo donde solo se revisaron expediente de pacientes sin requerir intervención alguna, se considera un estudio con un riesgo menor al mínimo. Para garantizar la confidencialidad de los datos se cambio el nombre del paciente por un código numérico al momento de realizar la recolección.



Ya que los datos se obtuvieron previo al inicio del estudio, y corresponden a estudios realizados dentro del protocolo diagnóstico previamente aceptado durante el paciente durante la hospitalización, no se requiere un nuevo consentimiento informado.

8. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 242 expedientes fueron revisados, de los cuales 185 cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron excluidos 20 casos por confirmarse un diagnóstico alternativo (6 casos de meningoencefalitis viral, 6 casos de criptococosis meníngea, 4 casos de neoplasia, 1 caso de toxoplasmosis cerebral y 1 caso de histoplasmosis diseminada). Finalmente se seleccionaron para el análisis los pacientes con diagnóstico definitivo y probable según el consenso internacional para el diagnóstico de TBM publicado por Marais et al. (107 casos).

Descripción de la población con Tuberculosis Meníngea.

De la población con diagnóstico de MTB, un gran porcentaje de los pacientes (82%, n=88) al ingreso se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (estadio II y III de la MRC), 80 (74,8%) sobrevivieron y 27 (25,2%) fallecieron. Estuvo conformada, en su mayoría, por hombres (71%, n= 76) y la media de edad fue de 39±13 años.

En cuanto a las comorbilidades, la más frecuente fue coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana, la cual se reportó en el 43,9% (n= 47) de los casos, Diabetes Mellitus tipo 2 en el 16,8% (n= 18) y otros estados de inmunosupresión en un 4,7 % (n= 5). El 26,2% (n= 28) de los pacientes refirieron antecedente de etilismo y el 10,3% (n= 11) infección por M. Tuberculosis, tratada o en tratamiento (Tabla 1).



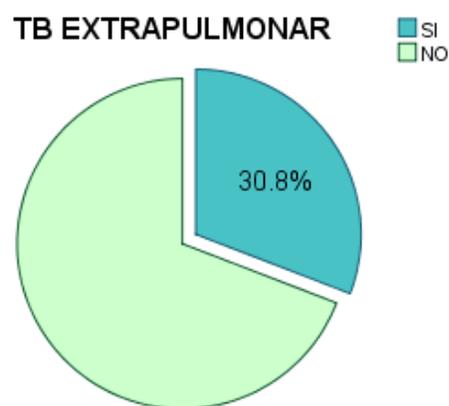
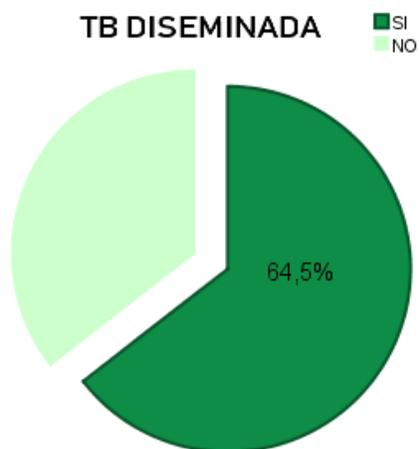
Tabla 1. Datos demográficos y factores de riesgo

	Media	N	%
Hombres		76	71%
Mujeres		31	29%
Edad (años)	40		
Diabetes Mellitus tipo 2		18	16,8%
Infección por VIH		47	43,9%
Etilismo		28	26,2%
Antecedente de infección por M. Tuberculosis		11	10,3%

Respecto al cuadro clínico, la duración promedio fue de 64 ± 100 días, los síntomas en orden de frecuencia fueron: Cefalea (72%, n= 77), fiebre (71%, n= 76), pérdida de peso (59,8%, n=64), confusión (48,6%, n= 52), náusea y/o vómito (45,8%, n= 49), tos (27,1%, n= 29), diaforesis nocturna (27,1%, n= 29), irritabilidad (19,6%, n= 21), crisis convulsivas (19,6%, n= 21, de los cuales, 2 presentaron estatus convulsivo), alucinaciones (20,6%, n= 22), diplopía (6,5%, n= 7). Se encontró alteración del estado de conciencia al ingreso (Glasgow menor a 15, según la escala de Coma de Glasgow) en el 51% (n= 55) de los pacientes y una correlación leve negativa con la supervivencia (p: 0,007), indicativo de mayor probabilidad de fallecer a menor puntuación en la ECG al ingreso. Déficit motor en el 52,3% (n= 56) y compromiso de nervios craneales en el 47,6% (n= 51), siendo los más frecuentemente afectados los nervios craneales VII (13,1%, n=14), II (12,1%, n=13), III (10,3%, n= 11), y con menos frecuencia el VI y IV nervio craneal. Otros hallazgos al examen físico fueron: lateropulsión de la marcha en el 15% (n= 16) de los pacientes, signos de hipertensión endocraneana (14%, n=15), compromiso de la memoria (7,5%, n= 8), incontinencia urinaria y/o fecal (4,7%, n= 5), y mielitis transversa (3,7%, n= 4). Los signos meníngeos registrados con mayor frecuencia fueron rigidez nuchal (21,5%, n= 23), Brudzinksky (15%, n= 16) y Kernig (14%, n= 15).

Más de la mitad de los pacientes presentaron tuberculosis diseminada (64,5%, n= 69), de los cuales, en 17,7% (n= 19) se confirmó tuberculosis pulmonar concomitante (mediante cultivo o Genexpert de secreción bronquial y/o traqueal) y tuberculosis extrapulmonar en el

27,1% (n= 29), afectando los siguientes órganos o sistemas: vertebral o “mal de Pott” (13,1%, n= 14), genitourinaria (8,4%, n= 9), ganglionar (8,4%, n= 9), intestinal (3,7%, n= 4), peritoneal (1,9%, n= 2), pleural (1,9%, n= 2), cutánea (0,9%, n= 1), ocular (0,9%, n= 1) y adrenal (0,9%, n= 1).



Métodos diagnósticos:

El estudio del líquido cefalorraquídeo mediante citológico y citoquímico, reporto liquido de apariencia transparente o Xantocromico en el 65,4% (N=70) de las muestras y apariencia turbia solo en 10 casos (9,3%). El promedio de leucocitos encontrado fue de 125 ± 347 cel/dl, con proporción semejante de neutrófilos y linfocitos ($55,5\% \pm 41$ y $41,9 \pm 39$, respectivamente); el nivel promedio de proteínas obtenido fue de $287 \text{ mg/dl} \pm 653$, de glucosa $33,7 \pm 25 \text{ mg/dl}$ y cloro $116 \pm 8,9 \text{ meq/dl}$.

Respectó al nivel de actividad de la enzima ADA en LCR, se detectó un nivel mayor de 7 UI/dl en el 60%, y un valor promedio de 12,9 UI/dl (rango de 0 a 35,6 UI/dl). Se obtuvo aislamiento microbiológico de la micobacteria en LCR en el 43,11% (n= 47) de los pacientes mediante cultivo y/o Genexpert, con la siguiente proporción: 25% (n= 12) de cultivos positivo con Genexpert negativo en el mismo paciente, 27,6% (n=13) de aislamiento solo mediante Genepexpert y 46,8% (n=22) de identificación del microorganismo mediante ambas pruebas de forma simultánea.

Se detecto M. Tuberculosis en 30 (82,2%) de los cultivos de LCR siendo la mayoría sensibles a todas las drogas, documentandose solo en 2 cultivos drogoresistencia a Isoniazida y Rifampicina (multidrogorresistencia) y un cultivo con resistencia aislada a Isoniazida. Se identifico M. Bovis en 4 cultivos (11,7%), todos con resistencia intrínseca a Pirazinamida. La totalidad de los pacientes infectados por M. bovis, presentaron la forma diseminada de la enfermedad, documentándose M. bovis en lavado bronquial, orina, LCR y médula ósea. Respecto a las comorbilidades asociadas, 1 de ellos padecía de Diabetes Mellitus quién curó al integrum; 3 pacientes padecían coinfección con VIH, de los cuales en 2 se documentó resistencia a pirazinamida e isoniaicida, por lo que se les otorgaron tratamiento con drogas de segunda línea y sobrevivieron sin secuela neurológica; en el paciente restante, se documentó infección por Bovis multidrogorresistente (resistencia a isoniaicida y rifampicina, además de la resistencia a pirazinamida), quien falleció pese al tratamiento.

Se encontró alteración en la radiografía de tórax compatible con infección por M. Tuberculosis en el 52,2% de los pacientes, siendo el patrón micronodular el más frecuente (43,3%, n= 21) y, en mínimo porcentaje, caverna o consolidación (4, 4%, N= 5, cada una). Adicionalmente, una correlación leve positiva entre el hallazgo de un patrón micronodular en la radiografía de tórax y el aislamiento de Mycobacterium Tuberculosis a nivel pulmonar ($p < 0,01$). Las alteraciones imagenológicas cerebrales encontradas fueron tuberculoma en el 42,2% (n= 46), leptomeningitis en el 44% (n= 48), hidrocefalia en 27,5% (n= 30), infarto en 24,8% (n= 27), cerebritis 8,3% (n= 9) y macroadenoma en 0,9% (n= 1) de los pacientes. En los estudios de imagen de neuroeje 10 pacientes presentaron espondilodiscitis, 5 (4,6%) fractura de cuerpo vertebral y 3 (2,8%%) mielitis.

La batería de estudios realizados es amplia. Se realizó estudio de esputo, secreción traqueal y lavado broncoalveolar mediante tinción Ziehl Neelsen, cultivo y Genexpert, obteniendo resultado positivo en 12 cultivos y detección de ácidos nucleicos de la mycobateria en 8 pacientes; todas las tinciones fueron reportadas como negativas. Las muestras de orina se analizaron mediante cultivo, detección de PCR tinción de Ziehl Neelsen, lograndose aislamiento microbiológico mediante cultivo de orina en 8 pacientes y



mediante PCR en 1 paciente. El estudio de medula ósea se realizó mediante tinción de Ziehl Neelsen, cultivo y PCR, obteniéndose resultados positivos en 9 pacientes (7 cultivos positivos, con tinción positiva en 1 de ellos, y 2 estudios por PCR positivos).

Además de la búsqueda de la micobacteria en líquidos y secreciones corporales, se realizó estudio histopatológico en 18 (16,8%) pacientes, confirmando el diagnóstico por este medio en 12 (11,2%) de ellos (tabla 2) y valoración oftalmológica en 1 paciente, mediante exploración del segmento anterior, fondo de ojo bajo midriasis y fluoroangiografía, documentándose granuloma coroideo.

Tabla 2. Estudios histopatológicos realizados y especie de Micobacteria asociada

TEJIDO	No PACIENTES ESTUDIADOS	No PACIENTES CON ESTUDIO HISTOPATOLOGICO POSITIVO	MiCOBACTERIA AISLADA POR CULTIVO
PULMON	1	1	M. Tuberculosis
CUERPO VERTEBRAL	1	0	
PLEURA	1	0	
PIEL	1	1	M. Bovis
INTESTINO	2	1	M. Tuberculosis
ENDOMETRIO	1	1	M. Tuberculosis
GANGLIO	4	4	M. Tuberculosis
PERITONEO	1	1	M. Tuberculosis
HIPOFISIS (MACROADENOMA)	1	1	M. Tuberculosis
CEREBRO	4	1	M. Tuberculosis

9. DISCUSIÓN

En México, la infección por Mycobacterium Tuberculosis, a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable en el 95-98% de los casos, sigue siendo un problema mayor de salud pública debido al aumento progresivo en su incidencia y alta mortalidad por falta de un diagnóstico oportuno. Según el estudio realizado por Bello-López y colaboradores acerca de la incidencia de tuberculosis reportada por el Directorio General de Epidemiología, en México, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2007 y el 2017, fueron reportados 184,003 nuevos casos de Tuberculosis Pulmonar



y 3,388 nuevos casos de Tuberculosis Meníngea (TBM), con un incremento mayor en la incidencia de TBM a partir del 2015, alcanzándose un registro de 422 nuevos casos en el año 2017 y 465 nuevos casos en el 2018, conformados principalmente por hombres en edad productiva. Además, asociación entre tuberculosis pulmonar y las siguiente comorbilidades: diabetes mellitus (20%), malnutrición (13%), infección por VIH (10%) y etilismo (6%)(12); sin reporte del porcentaje de asociación de éstas comorbilidades con TBM.

En el presente estudio retrospectivo, la asociación de Tuberculosis Meníngea con infección por VIH y etilismo fue mayor a la reportada en otros países de Latinoamérica; la segunda asociación más importante encontrada fue con Diabetes Mellitus en un 16,8%. Lo anterior se puede explicar por ser esta institución un centro hospitalario de referencia, es un reflejo del gran problema de incidencia en México de Diabetes Mellitus, y sugiere la realización de estudios encaminados a la detección de infección por VIH y Diabetes Mellitus en todo paciente con cuadro clínico sugerente de MTB que ingrese a esta institución.

El porcentaje de casos definitivos encontrados (45,8%) (pacientes con aislamiento de la bacteria en LCR mediante baciloscopia y/o cultivo y/o Genexpert; o baciloscopia positiva en estudio histopatológico que confirme la presencia de infección por la micobacteria en el SNC) está acorde con el carácter paucibacilar de la enfermedad, la dificultad en el diagnóstico, y el resultado negativo en todas las baciloscopias de LCR realizadas; todos los casos definitivos de TBM fueron identificados mediante cultivo y/o Genexpert de LCR y/o baciloscopia de bloque histopatológico. Ningún caso se confirmó por medio de baciloscopia de LCR. Pese a esta pobre sensibilidad ya conocida de la baciloscopia en líquido cefalorraquídeo (y en otros líquidos y secreciones corporales), este método diagnóstico sigue siendo de alta utilidad debido a su bajo costo, fácil realización y alta especificidad.

La asociación con TB pulmonar ya sea broncogena o hematogena, no distó de lo reportado en la literatura, por lo tanto, todo paciente con cuadro clínico sugestivo de meningitis tuberculosa debería ser estudiado con radiografía de tórax, y en algunos casos, con tomografía de alta resolución, ya que permitiría confirmar el diagnóstico en



hasta la mitad de los pacientes. Dentro de las manifestaciones extrapulmonares, toma relevancia el alto porcentaje de pacientes con compromiso vertebral (mal de Pott), siendo ésta la localización extrapulmonar más frecuentemente encontrada (13,1%), seguida de tuberculosis genitourinaria y ganglionar (8,4% cada una). Alrededor de un 30% de pacientes con manifestaciones extrapulmonares pudieron ser diagnosticados por medio del aislamiento de la micobacteria o visualización de hallazgos imagenológicos compatibles, con mayor porcentaje en la población con infección por VIH, gracias a la realización de un estudio sistemático con cultivo y baciloscopia de orina, estudio de medula ósea, histopatológico de las posibles localizaciones y RMN de neuroeje. Estos resultados justifican mantener una sospecha diagnóstica alta de tuberculosis diseminada y realizar un escrutinio en búsqueda de signos de infección tuberculosa fuera del SNC.

Solo en un paciente se realizó valoración oftalmológica dentro del protocolo de estudio por sospecha de tuberculosis diseminada, confirmándose el diagnóstico de tuberculosis ocular. Según la asociación reportada en este hospital del 17% entre tuberculosis miliar y ocular, podría esperarse una asociación similar con tuberculosis meníngea debido al gran número de pacientes diagnosticados con tuberculosis diseminada en la población del presente estudio.

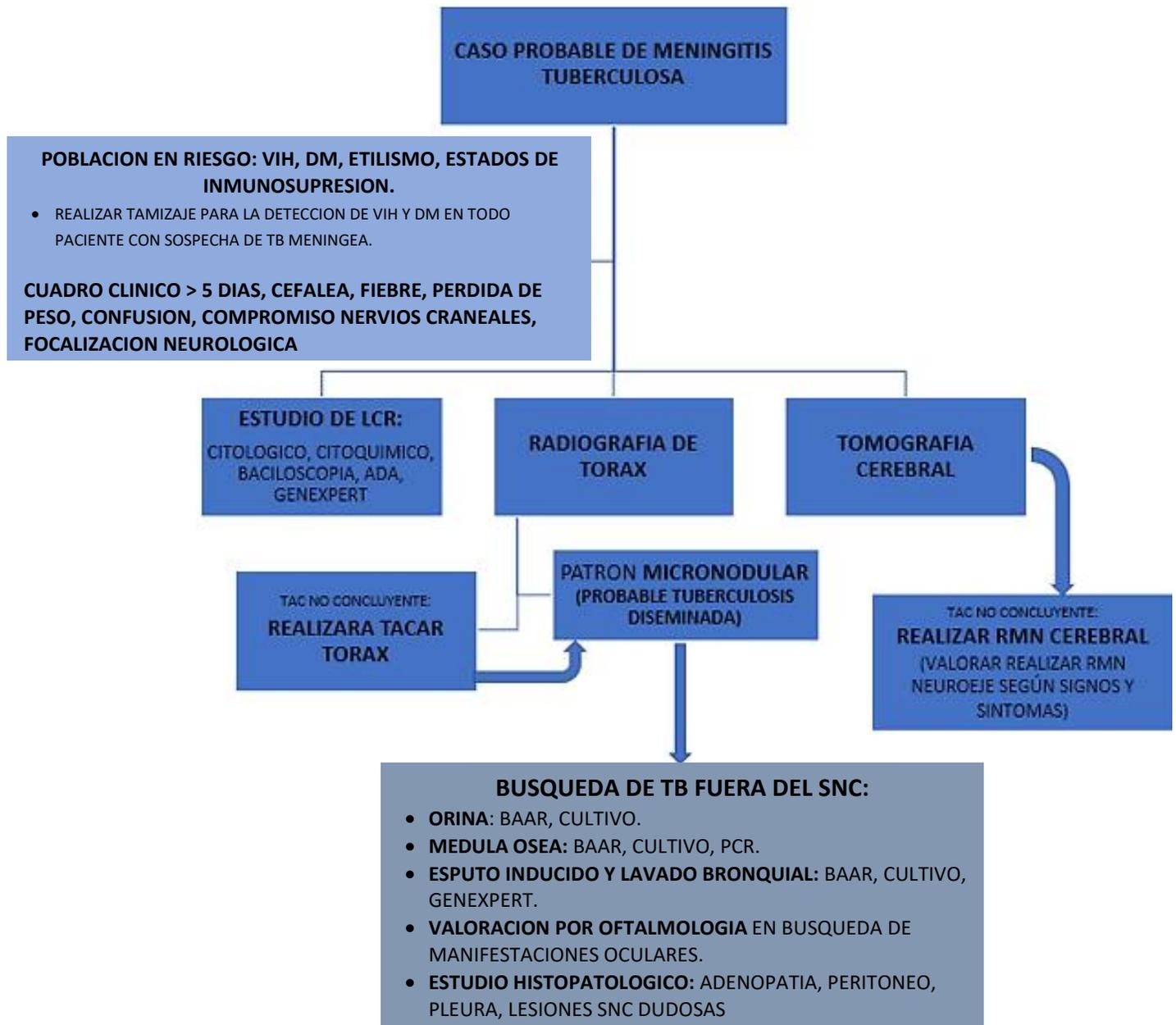
Utilizando el nivel de corte de la actividad de ADA en LCR descrito por el Instituto Nacional de Neurología de México (mayor o igual a 7 UI/dl), se diagnosticó el 60% de los pacientes, cualidad que la convierte en una herramienta primordial para realizar el diagnóstico oportuno, sumado a las bondades de ser una prueba sencilla, asequible, barata y rápida. De las pruebas analizadas en este estudio fue la que mayor porcentaje de positividad obtuvo para el diagnóstico y facilitó el inicio de tratamiento empírico de forma rápida y oportuna para evitar secuelas y mortalidad.

El estudio de imagen cerebral y de neuroeje sigue siendo una herramienta diagnóstica imprescindible, ya que revela alteraciones radiológicas sugestivas de tuberculosis meníngea en un porcentaje elevado de pacientes (79,4%).

En el siguiente flujograma se resumen el protocolo diagnóstico que se realiza en Clínica de Tuberculosis de este hospital ante un paciente con sospecha de TBM.



Protocolo diagnóstico:



10. CONCLUSIONES

Por tratarse de una enfermedad infecciosa altamente mortal y discapacitante, con incidencia en aumento en México, la tuberculosis meníngea se sigue considerando un problema de salud pública mayor en este país y en el resto del mundo. El número de pacientes atendidos con esta patología en este hospital es alto por tratarse de un centro hospitalario de referencia y es un reflejo del comportamiento epidemiológico de la enfermedad en el país. La mayoría de los pacientes al ingreso se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (MRC II y III), indicativo de compromiso neurológico importante, tanto de las funciones motoras como mentales, el cual se asoció a una mayor probabilidad de muerte, específicamente con el puntaje en la ECG al ingreso.

Las características clínicas y demográficas documentadas no distan de lo observado a nivel nacional y mundial. Se presentó con más frecuencia en hombres adultos en edad productiva, infectados por VIH y quienes padecían de diabetes mellitus, tenían historia de etilismo u otros estados de inmunosupresión. La manifestación extracraneal con mayor frecuencia encontrada fue la pulmonar, seguida de un porcentaje novedosamente alto de compromiso vertebral (“mal de Pott”).

La naturaleza paucibacilar de esta enfermedad infecciosa es un factor primordial que dificulta su diagnóstico y obliga al clínico a tener un conocimiento amplio de las características epidemiológicas (poblaciones en riesgo) y microbiológicas, las manifestaciones clínicas y radiológicas de la enfermedad, y la rentabilidad diagnóstica de los estudios disponibles, con el objetivo de tener una sospecha diagnóstica adecuada que le permita la realización de un estudio estructurado de cada paciente, mediante la adecuada utilización de las pruebas de laboratorio, estudios histopatológicos y de imagen, buscando documentar la infección por el microorganismo no solo en el sistema nervioso central, y así realizar un diagnóstico temprano. Según los resultados obtenidos en el presente estudio, la medición de la actividad de ADA en LCR es la herramienta diagnóstica más útil para el diagnóstico oportuno por su adecuada sensibilidad, asequibilidad y bajo costo.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax* [Internet]. 1982 Apr [cited 2019 Mar 24];37(4):246–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6180494>
2. Hershkovitz I, Donoghue HD, Minnikin DE, May H, Lee OY-C, Feldman M, et al. Tuberculosis origin: The Neolithic scenario. *Tuberculosis* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Mar 24];95:S122–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1472979215000220>
3. Who. Global tuberculosis report 2018. 2018;
4. CENAPRECE. Programas Preventivos. Dirección de Micobacteriosis. . Dirección de Micobacteriosis. Mortalidad por tuberculosis todas formas. Estados Unidos Mexicano.
5. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Mar;5(2).
6. De R, Española S, Moreno JE, José J, Gutiérrez P, Del I, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica.
7. Mezochow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep* [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2019 Mar 24];17(11):85. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11910-017-0796-0>
8. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013 Oct;12(10):999–1010.
9. Fitzgerald D W, Sterling T R HDW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R E, editor. *Mandell Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th Editio. p. 129–63.
10. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA*. 1979 Jan;241(3):264–8.
11. Girgis NI, Sultan Y, Farid Z, Mansour MM, Erian MW, Hanna LS, 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 Jan;58(1):28–34.
12. Bello-I JM, Le G, Rojas-bernab A, R JM, Fern V, Garc O, et al. Morbidity Trends and



Risk of Tuberculosis : Mexico 2007 – 2017. 2019;2019.

13. Dye, S. Scheele, P. Dolin, V. Pathania, And Raviglione MC. “Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project.” J Am Med Assoc. 1999;282(7):677–686.
14. Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. The scientific WorldJOURNAL Tuberculous Meningitis in Adults : A Review of 160 Cases. 2012;2012(1).
15. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev. 2008 Apr;21(2):243–61, table of contents.
16. Torok ME, Nghia HDT, Chau TTH, Mai NTH, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. Am J Trop Med Hyg. 2007 Sep;77(3):555–9.
17. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, et al. Tuberculous meningitis. Nat Rev Neurol. 2017 Oct;13(10):581–98.
18. Tenorio G, Escobedo Jaimes L, Sánchez Santiago R, Cueto Robledo G. Manifestaciones oculares de la tuberculosis miliar. Consideraciones sobre cinco casos. Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. 2002;15(3):166–71.
19. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong L V, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. 2002;360:1287–92.
20. Torok ME, Chau TTH, Mai PP, Phong ND, Dung NT, Chuong L Van, et al. Clinical and Microbiological Features of HIV-Associated Tuberculous Meningitis in Vietnamese Adults. Marais B, editor. PLoS One [Internet]. 2008 Mar 19 [cited 2019 Mar 24];3(3):e1772. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0001772>
21. Garg R, Malhotra H, Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. Neurol India [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 24];64(2):219. Available from: <http://www.neurologyindia.com/text.asp?2016/64/2/219/177608>
22. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol. 2004 Jan;42(1):378–9.



23. STEWART SM. The bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Pathol. 1953 Aug;6(3):241–2.
24. Noguera-asensio AMA. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. 2015;3–11.
25. WHO. World Health Organization. Meeting Report of a Technical Expert Consultation: Non-inferiority Analysis of Xpert MTB/RIF Ultra Compared to Xpert MTB/RIF. 2017;
26. Deopujari CE, Padayachy L, Azmi A, Figaji A, Samantray SK. Neuroendoscopy for post-infective hydrocephalus in children. Childs Nerv Syst. 2018 Oct;34(10):1905–14.
27. Gupta BK, Bharat A, Debapriya B, Baruah H. Adenosine Deaminase Levels in CSF of Tuberculous Meningitis Patients. J Clin Med Res. 2010 Oct;2(5):220–4.
28. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z et al. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. J Trop Pediatr. 1996;42:129–32.
29. Rana SV, Singhal RK, Singh K et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid as a diagnostic test for tuberculous meningitis in children. Ind J Clin Biochem. 2004;19(2):5–9.
30. Zuñiga-ramírez C, Soto-hernández JL. Determinación de adenosina desaminasa (ada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. 2005;10(1):2–8.
31. Article O. Determination and Validation of a Lower Cut Off Value of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase (CSF-ADA) Activity in Diagnosis of Tuberculous Meningitis. 2017;11(4):22–4.
32. Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. Tuber Lung Dis. 1994 Apr;75(2):149–52.
33. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis : a uniform case definition for use in clinical research. 2010;803–12.
34. Chusri S, Hortiwakul T, Sathaporn N, Frederick A. Diagnostic scoring system for tuberculous meningitis among adult patients with non-suppurative and non-bacterial



meningitis *. J Infect Chemother [Internet]. 2018; Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.03.016>



TORRE CARDIOLOGÍA-ANGIOLOGÍA-
NEUMOLOGÍA U.503 T

Dr. Balmis 148 Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc Ciudad de México
Con +52(55)27892000 Ext 5110

Anexo 1

Consenso en diagnóstico de Meningitis Tuberculosa (Marais S y cols)

Criterio clínico de entrada*

Uno o más de los siguientes síntomas y signos: cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de conciencia y letargia

Clasificación de la MTBC:

MTBC definitiva:

Paciente debe cumplir totalmente con el criterio A o B

- A) Baciloscopias positivas en LCR, cultivo o RPC comercial para *M. tuberculosis* positivos en LCR.
- B) Baciloscopias positivas asociadas a estudio anatómo-patológico de cerebro o médula espinal compatible con MTBC y cuadro clínico y cambios en LCR sugerentes de MTBC

MTBC probable:

Puntaje diagnóstico de 10 o más (si no se dispone de imágenes cerebrales) o 12 o más (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

Al menos dos puntos deben provenir de hallazgos en el LCR o imágenes

MTBC posible:

Puntaje diagnóstico de 6-9 (si no se dispone de imágenes cerebrales) o de 6-11 (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

MTBC posible no puede ser diagnosticada ni excluida sin hacer una punción lumbar o un estudio de imagen

Meningitis no tuberculosa:

Diagnóstico alternativo establecido sin diagnóstico de MTBC definitiva y sin signos convincentes de enfermedad dual

*Debe estar presente en todas las categorías de MTBC.



Anexo 1 (continuación):

Consenso en diagnóstico de Meningitis Tuberculosa (Marais S y cols)

Criterio	Puntaje
Clínico	PMC* = 6
Duración de síntomas > 5 días	4
Uno o más de los signos sugerentes de TBC: pérdida de peso, sudoración nocturna y tos por > 2 semanas	2
Historia de contacto cercano en el último año con personas con TBC pulmonar o PPD positivo	2
Déficit neurológico focal	1
Parálisis de pares craneales	1
Alteración de conciencia	1
LCR	PMC* = 4
Apariencia clara	1
Células: 10-500/ mm ³	1
Predominio linfocítico (> 50%)	1
Proteínas mayor de 1 g/L	1
Relación glucosa en LCR/plasma < 50% o concentración de glucosa < 40 mg/dL en LCR	1
Imágenes	PMC* = 6
Hidrocefalia	1
Engrosamiento de meninges basales	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de TBC fuera del SNC	PMC* = 4
Radiografía de tórax sugerente de TBC activa: signos de TBC=2, TBC miliar=4	2/4
TAC/RM que evidencia TBC fuera de SNC.	2
Baciloscopias o cultivos positivos para <i>M. tuberculosis</i> fuera de SNC	4
RPC para <i>M. tuberculosis</i> comercial, positiva, de muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Deben ser confirmados por microbiología, serología o estudio anatómico-patológico	
Pensar principalmente en meningitis por bacterianas, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Treponema pallidum</i> , virus, agentes de la malaria o parásitos (incluyendo meningitis eosinofílica), toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma	
*PMC: Puntaje máximo por categoría.	



SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA



SALUD

SECRETARÍA DE SALUD



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

DR. EDUARDO LICEAGA

