



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DELEGACIÓN NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA “DR DANIEL MÉNDEZ HERNÁNDEZ”**

**FRECUENCIA DE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS EN  
PACIENTES CON MENINGITIS POR *MYCOBACTERIUM BOVIS* EN ADULTOS  
MAYORES O IGUAL DE 16 AÑOS HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL DE  
INFECTOLOGÍA CMN LA RAZA.**

**TESIS**

**Que para obtener el título de  
Especialista en Infectología**

**PRESENTA**

**Dr. Ricardo Ramírez Hernández**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Daniel Fernando Pérez Larios**

**NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL. R-2021-3502-012**

---

**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., febrero de 2021**



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.

## DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

### INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios.

- Médico especialista en Medicina Interna.
- Médico sub especialista en Infectología.
- Adscripción: Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.
- Teléfono celular: 5584002003 / 3316001574.
- Matrícula: 99062676.
- Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N, Colonia La Raza, CP 02990, Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.
- Correo electrónico: danaztor@gmail.com

### EXPERIENCIA:

- Médico adscrito a Infectología adultos por 4 años.
- Asesor metodológico de segunda tesis de posgrado y director de dos tesis.
- Las áreas de interés son las coinfecciones en personas que viven con VIH, tuberculosis, resistencia bacteriana y optimización de antimicrobianos con especial atención a su farmacocinética.

### INVESTIGADOR ASOCIADO:

Dr. Ricardo Ramírez Hernández.

- Médico Residente del curso de especialización en Infectología.
- Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Norte, Ciudad de México.
- Adscripción: Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.
- Teléfono celular: 5611266857
- Matrícula: 98388377.
- Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N, colonia La Raza, CP 02990, Alcaldía Azcapotzalco Ciudad de México.
- Correo electrónico: ricardo89ramirez@hotmail.com

### **Institución participante.**

Centro Médico Nacional “La Raza”.Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández”.

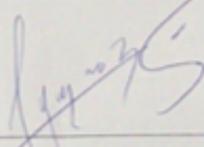
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Delegación Norte, Ciudad de México. Dirección: Esquina Jacarandas y Seris S/N, Colonia. La Raza, CP 02990, Alcaldía Azcapotzalco Ciudad de México.

### **Departamentos participantes.**

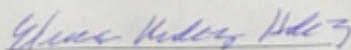
Infectología adultos.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS



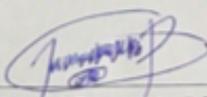
**Dr. Bulmaro Manjarrez Tellez**

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



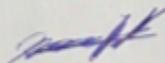
**Dra. Elena Urdez Hernández**

Profesora titular del Curso de Infectología, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



**Dr. Daniel Fernando Pérez Larios**

Especialidad en Medicina Interna e Infectología  
Médico Adscrito al servicio de Infectología adultos Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.



**Dr. Ricardo Ramírez Hernández**

Residente de Segundo año de la Especialidad de Infectología, Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández". Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

## INDICE

Abreviaturas	5
Resumen	6
Marco teórico	8
Justificación	22
Planteamiento del problema	23
Pregunta de investigación	25
Objetivos e hipótesis	25
Material y métodos	26
Aspectos éticos	37
Descripción general del estudio	42
Resultados	44
Discusión	50
Conclusiones	55
Bibliografía	56

## ABREVIATURAS

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

UMAЕ: Unidad Médica de Alta Especialidad.

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

CMN: Centro Médico Nacional.

SNC: Sistema Nervioso Central.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

CENAPRECE: Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades.

EUA: Estados Unidos de América.

BMRC: British Medical Research Council.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TBM: Tuberculosis meníngea.

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.

RPBI: Residuos Peligrosos Biológicos Infecciosos.

ESX-1: Sistema de Secreción.

## Resumen.

### FRECUENCIA DE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS EN PACIENTES CON MENINGITIS POR *MYCOBACTERIUM BOVIS* EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN LA RAZA.

Pérez-Larios D.F.<sup>1</sup>, Ramírez-Hernández R.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Médico adscrito del Hospital de Infectología del CMN la Raza.

<sup>2</sup>Médico Residente del curso de especialización en Infectología del Hospital de Infectología del CMN la Raza.

**Antecedentes:** la meningitis tuberculosa representa un problema de salud prioritario a nivel mundial, nacional y local. La frecuencia de letalidad, VIH, factores clínicos y sociodemográficos presentes en la meningitis por *M. tuberculosis* están bien descritos en literatura, pero no es así para la meningitis tuberculosa por *M. bovis*.

**Objetivo:** estimar la frecuencia de los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis* adultos mayores o igual de 16 años hospitalizados en el Hospital de Infectología CMN La Raza.

**Material y métodos:** se realizó un estudio observacional de tipo transversal descriptivo, retrolectivo. Se revisó los resultados de cultivos de líquido cefalorraquídeo del hospital de Infectología en los que se reportó el crecimiento e identificación de *M. bovis*. Se buscaron los expedientes de las personas  $\geq 16$  años atendidas en el Hospital de Infectología CMN La Raza a las que corresponden los resultados de los cultivos de LCR. Las variables se presentaron utilizando estadística descriptiva, para variables cualitativas: se utilizó frecuencias absolutas y proporciones. Variables cuantitativas: dependiendo de la distribución de las mismas, evaluadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se describió mediante media y desviación estandar para variables con distribución normal y mediana con rango intercuartilar para variables de distribución no normal.

**Resultados:** en este estudio se analizaron un total de 17 pacientes con diagnóstico de meningitis por *Mycobacterium bovis*. La mediana de edad fue de 34 (p25/75= 28/53), 64.7% (n=11) fueron hombres. La ocupación más frecuente fue de empleado con 76.5% (n=13), el grado de estudios más frecuente fue

preparatoria con el 41.2% (n=7). El 52.9% (n=9) de la muestra tenía antecedente diagnóstico de infección por VIH, la media de recuento de linfocitos T CD4 fue de 71.6 células/mm<sup>3</sup> (desviación estándar=+/- 63.6), el 88.9% (n=8) se encontró en el estadio 3. El 5.9% (n=1) tenía antecedente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, el 11.8% (n=2) refirió tener un diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. La mediana en el puntaje de la escala de Glasgow fue de 14 (percentil 25/75: 13 y 15 respectivamente.), el 88.2% (n=15) de la muestra tenía un puntaje mayor a 10. El 52.9% (n=9) reportó presencia de hemiparesia, 29.4% (n=5) neuropatía craneal, 5.9% (n=1) datos de hipertensión intracraneal, 5.9% (n=1) hidrocefalia y 11.8% (n=2) crisis convulsivas. El 70.6% (n=12) presentó retraso en el tratamiento, el 17.6% (n=3) tenía antecedente de administración de esteroides a dosis mayores de 10mg/día por más de 2 semanas. El 58.8% (n=10) de la muestra presentó antecedente de consumo de tabaco y alcohol.

**Conclusiones:** este estudio que brinda información valiosa ya que es uno de los primeros en describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que cursan con meningitis por *M. bovis*, además de ser el tamaño de muestra más grande reportado en un periodo de 5 años. Los pacientes que viven con VIH y el recuento de CD4 menor a 200 fueron de las características más frecuentes lo cual puede dar pauta a crear estrategias y nuevas cifras en la epidemiología local y nacional para mejorar la prevención y desarrollo de la enfermedad en los pacientes con estas condiciones descritas.

## MARCO TEÓRICO.

### Definición de meningitis por *Mycobacterium bovis*.

*Mycobacterium bovis* pertenece al complejo *Mycobacterium Tuberculosis*. Y este complejo incluye a los bacilos tuberculosos de 8 subgrupos distintos: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. canettii*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. microti* y *M. mungj*(1).

La meningitis es una enfermedad inflamatoria de las leptomeninges, los tejidos que rodean el cerebro y la médula espinal. Se caracteriza por un número anormal elevado de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), puede ser causada por trastornos inmunes, sustancias químicas o agentes infecciosos como bacterias, virus, hongos o parásitos (2).

La meningitis tuberculosa es la infección, causada por el género *Mycobacterium*, dentro de los cuales *Mycobacterium tuberculosis* es el principal agente etiológico(3).

Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo incluyen pleocitosis predominantemente linfocítica, proteínas elevadas y glucosa baja. La infección producida por *M. bovis* en humanos es virtualmente indistinguible de la causada por *M. tuberculosis* tanto de forma clínica como histológica y requiere el aislamiento mediante cultivo y posterior tipificación para distinguirlos (4-5).

La clasificación de la meningitis tuberculosa se puede hacer en base al Medical Research Council: Estadio 1: Consciente, sin signos neurológicos focales; Estadio 2: Confuso o con déficit neurológico focal; Estadio 3: Alguno de los siguientes hallazgos: sopor o coma, parálisis múltiples de nervios craneales, hemiplejía o paraplejía (6).

En la meningitis tuberculosa la inespecificidad de sus síntomas y las secuelas neurológicas que produce, hacen de esta enfermedad un problema de salud importante, la meningitis tuberculosa representa aproximadamente el 1% de todos los casos de tuberculosis, pero es importante porque la mortalidad e incapacidad que genera es de aproximadamente la mitad de las personas afectadas<sup>(6,7)</sup>.

La meningitis tuberculosa tiene una mortalidad que va del 15-60%, esto a pesar de contar actualmente con técnicas de imagen y tratamiento antituberculoso. La meningitis tuberculosa es la forma más severa de tuberculosis, asociada a significativa morbilidad y mortalidad (8-9).

### **Epidemiología.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima a nivel mundial que 10.0 millones (rango, 9.0–11.1 millones) de personas enfermaron de tuberculosis (TB) en 2018. Se estima que hubo 1.2 millones (rango 1.1-1.3 millones) de muertes por TB entre las personas VIH negativas en 2018 y 251 000 muertes adicionales (rango 223 000–281 000) entre las personas que viven con VIH.

En cuanto a tuberculosis por *Mycobacterium bovis* la OMS estima que en 2018, ocurrieron 143 000 (rango, 71 000-240 000) nuevos casos en todo el mundo, con un estimado de 12 300 muertes. Las estimaciones aproximadas por región fueron las siguientes: en las Américas se estimaron 821 nuevos casos (rango 222–1800), 44 muertes (rango 12–97). En África 69 800 nuevos casos (rango 18 800–154 000) y muertes de 9100 (rango 2410–20 200). En el Mediterráneo 7940 nuevos casos (rango 2050–17 700) y muertes 655 (rango 174–1450). En Europa 1150 nuevos casos (rango 308–2550) y muertes 91 (rango 25–200). En el Sur y este de Asia 44 800 nuevos casos (rango 11 500–100 000) y muertes 2110 (rango 571–4620). En el Pacífico oeste 18 600 nuevos casos (rango 4 900–41 300) y muertes 310 (rango 84–681). Pero estas solo son estimaciones y los rangos tan amplios se deben a una falta de vigilancia epidemiológica en los diferentes países, sobre todo

en donde la tuberculosis por *M. bovis* es endémica. Solo 16 países informaron cifras sobre epidemiología respecto a TB zoonótica (10).

La meningitis por bacterias del género *Mycobacterium* son frecuentes. Según el estudio realizado por Hans, y cols. en 1989 en EUA, de 3942 casos de tuberculosis extrapulmonar 132 pacientes (3.3%) correspondieron a tuberculosis meníngea (11). Phypers, y cols. en 1996, en un estudio realizado en Canadá en una Cohorte de 82 764 pacientes con tuberculosis (TB), informaron que el 1% fueron secundarios a meningitis tuberculosa(12). Ducombe, y cols. en 2013, en un estudio de Casos y Controles realizado en Alemania, que incluyó a 46 349 paciente encontró que la meningitis tuberculosa se informó en el 0.9% (422 / 46 349) de los pacientes como sitio principal o secundario, y en el 0.6% (288 / 46.349) como el sitio principal solamente, la meningitis fue más frecuente entre las mujeres que entre los hombres (1.1% (207 / 18.408) y 0.8% (215 / 27.896), respectivamente) (13).

Respecto a la meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis*, en un estudio realizado por Shah NP, y cols. en el año 2006 en India, de 212 muestras de líquido cefalorraquídeo estudiadas se detectó que en el 2.8% (6/212) de las muestras correspondieron a *M. tuberculosis* y en el 17% (36/212) correspondieron a *M. bovis* y se observó infección mixta en 22 muestras (14). Wilkins EGL, y cols. en el año 1982 en el Reino Unido, en un reporte de casos hace mención que de 1979 a 1982 solo se había reportado 152 casos de meningitis tuberculosa, de los cuales solo uno fue causado por *Mycobacterium bovis* en el Reino Unido(15). Panero, y cols. en 2019 en España en un artículo de reporte de casos hace mención que solo se han reportado 10 casos de meningitis por *M. Bovis* en España(16). Durr, y Cols. en 2009 en Suiza realizó un revisión de 27 registros en África, América, Europa y la región del Pacífico occidental para determinar la ocurrencia de TB extrapulmonar por *M. bovis*. Los datos incluyeron años desde 1980 a 2007, encontrando en el 5% la infección de SNC por *M. Bovis*(17).

En México Orozco Al, y Cols. en el año 2018, menciona que en el año 2016, México registró 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 (18).

En cuanto a *Mycobacterium bovis* en México, Bobadilla VM, y Cols. en un estudio realizado en 2015 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en Ciudad de México, en base a muestras recopiladas en el periodo del año 2000 al 2014 encontraron 1625 casos de TB, el 73.7% fueron M. tuberculosis en el 26.2 % se aisló *M. bovis* y la prevalencia de este se incrementó de 7.8% en el año 2000 a 28.4% en el 2014<sup>(19)</sup>. Torres GP, y Cols. en un estudio realizado en 2013 la prueba cutánea de tuberculina (TST) y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) se administraron a 311 trabajadores de granjas lecheras y mataderos y sus contactos domésticos vinculados a una instalación de producción lechera y ganadera en México. Se cultivaron esputos de individuos con síntomas respiratorios y muestras de necropsias de ganado de rutina para *M. bovis* y se compararon los espigotipos resultantes. La prevalencia global de infección tuberculosa latente (ITBL) fue 76.2% (IC del 95%, 71.4 a 80.9%) por TST y 58.5% (IC del 95%, 53.0 a 64.0%) por IGRA. Dos sujetos fueron diagnosticados con tuberculosis pulmonar, ambos causados por *M. bovis* (20).

En cuanto a meningitis tuberculosa en México el CENAPRECE reportó que en 2016 hubo 373 nuevos casos de tuberculosis meníngea<sup>(21)</sup>. En cuanto a la meningitis por *Mycobacterium bovis* en México Torres GP, y cols. en 2015 en un estudio realizado en un hospital de tercer Nivel en un seguimiento del año 2000 al 2015, de 533 muestras encontró que 161 (30.2 %) fueron a causa de *M. bovis* y de estos, 10 muestras (1.87%) presentaron crecimiento de *Mycobacterium bovis* en LCR (22). Duarte GA, y cols. en 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición de la ciudad de México en un análisis de muestras de forma retrospectiva que abarcó

del año 1999 a 2009, en 215 pacientes diagnosticados con tuberculosis sistémica de ellos, 64 (30%) tenían manifestaciones clínicas de afectación del SNC y fueron incluidos en el estudio; encontró que el 15% de los cultivos de LCR mostraron crecimiento de *M. bovis* (23). Henández SA, y cols. en 2019 en el Hospital General de México en un seguimiento entre 2013 y 2018 realizó un análisis de 850 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, en 441 casos se confirmó *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo positivo (250 casos pulmonares, 65 ganglionares, 39 renales, 34 meníngeos, 25 miliare, 14 pleurales, ocho peritoneales, cuatro óseos y dos pericárdicos). Se tipificaron 48 cepas (10.8 %) como *Mycobacterium bovis* por amplificación del fragmento RD9 por PCR punto final. 19 casos (39 %) fueron tuberculosis ganglionar, 10 (21 %) tuberculosis pulmonar, nueve (19 %) tuberculosis meníngea, siete (14 %) tuberculosis renal, dos (4 %) tuberculosis peritoneal y uno (2 %) tuberculosis pleural (24).

### **Etiología.**

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* comprende las especies estrechamente relacionadas *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. Su parentesco cercano podría verificarse por el alto grado de similitud a nivel del ADN (parentesco del ADN del 85 al 100%). *Mycobacterium bovis* en relación con *M. tuberculosis* comparten una identidad genética de más del 99% a nivel del genoma completo, aunque según datos recientes *Mycobacterium microti* está más cerca filogenéticamente de *M. bovis* que de *M. tuberculosis*(25-26).

**Microbiología:** *Mycobacterium bovis* es un bacilo microaerófilo y tiene una temperatura óptima de crecimiento de 37 °C. La envoltura celular está compuesta por un núcleo de tres macromoléculas (peptidoglucano, arabinogalactano y ácidos micólicos) y un lipopolisacárido, el lipoarabinomanano (LAM). Los ácidos micólicos representan el 50% de la composición de la envoltura celular y es la que define el

género. La capa más externa, la membrana externa micobacteriana consiste en una estructura de bicapa lipídica<sup>(27)</sup>.

**Características de tinción, crecimiento y cultivo:** la estructura del ácido micólico confiere la capacidad de resistir la decoloración por el ácido alcohol después de ser teñida con tinciones de anilina, lo que lleva al término bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Las principales tinciones usadas son las de Ziehl-Neelsen y Kinyoun. Los medios de cultivo utilizados incluyen el medio sólido Löwenstein-Jensen y un medio líquido, como Middlebrook 7H9. Se requieren de tres a cuatro semanas para recuperar el organismo. Una característica distintiva de *Mycobacterium* es su lenta velocidad de crecimiento, el tiempo de crecimiento es de aproximadamente 20 a 24 horas, *Mycobacterium bovis* crece más lento que *M. tuberculosis* <sup>(28)</sup>.

**Identificación bioquímica y diferencias con *M. tuberculosis*:** se utilizan diversas pruebas bioquímicas para distinguir *M. bovis* de *M. tuberculosis*. En *M. bovis* las pruebas de producción de niacina y de reducción de nitratos son negativos, produce catalasa (positiva a temperatura ambiente e inactivada a 68°C) y la tolerancia a la sal es negativa. El crecimiento en medio Löwenstein-Jensen es pobre en presencia de glicerol y mejor en presencia de piruvato. El medio BACTEC (Becton Dickinson) no contiene glicerol, por lo que favorece el crecimiento de *M. bovis*. El crecimiento de *M. bovis* es inhibido por la hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico. *Mycobacterium bovis* es intrínsecamente resistente a la pirazinamida (PZA) y la prevalencia de la infección clínica por *M. bovis* es baja en países con buenos programas de control de la tuberculosis bovina. Este hallazgo ha respaldado una estrategia de uso de la monorresistencia a PZA como una herramienta de detección inicial para *M. bovis*<sup>(5,29)</sup>.

**Factores de virulencia:** dentro de los factores de virulencia estudiados se ha identificado factores de virulencia a tres niveles: envoltura, secreción celular, componentes de superficie celular y reguladores transcripcionales. <sup>(30)</sup>. La

composición lipídica de la micobacteria interviene en la patogenia, los lípidos se expresan de manera coordinada en la pared celular de *M. tuberculosis* durante las diferentes fases de la infección, lo que finalmente determina el destino clínico de la infección. El dimicolato de trehalosa y lipoglicanos favorecen una respuesta inmunopatológica; el dimicocerosato de tiocerol, ácidos micólicos, sulfolípidos 1 y poliaciltrehalosa amortiguan las respuestas inmunitarias<sup>(31)</sup>. Durante la infección la micobacteria pasa por una fase replicativa, una fase de latencia y una fase de reactivación. El bacilo forma granulomas. En el granuloma se forma un ambiente hipóxico que favorece los bajos niveles de replicación. Las estructuras sacarídicas favorecen la evasión de la respuesta inmune<sup>(32)</sup>. *M. tuberculosis* induce una disminución de linfocitos T Vg9+/Vd2+ en comparación con sujetos sanos, esto como consecuencia de la apoptosis inducida por la vía de Fas/Fas li. Este mecanismo de apoptosis de los linfocitos T parece ser un mecanismo de evasión de la respuesta inmunitaria (33).

### **Factores del huésped para la infección.**

**Susceptibilidad genética a la infección:** resultados de estudios de asociación del genoma sugieren que la susceptibilidad a la enfermedad de TB sea poligénica, estos genes incluyen TIRAP, HLA DQB1, VDR, IL-12 $\beta$ , IL12R $\beta$ 1, IFN- $\gamma$ , SLC11A1 y MCP-1. Los defectos adquiridos en la vía del IFN- $\gamma$  pueden explicar la susceptibilidad a los patógenos intracelulares en otros pacientes sin defectos inmunológicos subyacentes determinados genéticamente (34-35).

**Reservorio y mecanismo de transmisión:** la infección por *M. Bovis* en seres humanos se produce por el consumo de productos lácteos no pasteurizados y el contacto con ganado infectado. La transmisión ocurre principalmente a través del tracto gastrointestinal en menor medida, de carne contaminada. Puede producirse la transmisión a través de la inhalación de aerosoles exhalados por animales o

seres humanos infectados o por contactos directos con la presencia de una herida<sup>(36)</sup>.

### **Factores de riesgo para la infección por *M. bovis*.**

Dentro de los factores de riesgo para presentar infección por *Mycobacterium bovis*, un estudio retrospectivo realizado por Cordova E, y cols. en 2012 en Argentina encontró que se debe considerar la posibilidad de *M. bovis* en pacientes que hayan consumido productos lácteos no pasteurizados o que tuvieran contacto con animales o humanos infectados<sup>(37)</sup>. Gallivan, y cols. en 2013 en un estudio retrospectivo realizado en California E.U.A. que incluyó a 24 424 pacientes con tuberculosis, encontró que la etnia hispana OR 7.3 (IC 95% 2.2–24.3), la enfermedad extrapulmonar OR 3.9 (IC 95% 2.8–5.5), la diabetes OR 1.5 (IC 95% 1.1–2.1) y las afecciones inmunosupresoras OR (1.8 IC 95% 1.2–2.8), se asociaron independientemente con la enfermedad por *M. bovis*<sup>(38)</sup>. Torres GP, y cols. en 2015 en un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en México encontraron que de 533 casos, 161 (30.2%) fueron ocasionados por *M. bovis*. Las características asociadas con la enfermedad por *M. bovis* fueron edad joven OR 0.97 (IC 95% 0.95–0.98), uso de glucocorticoides OR 2.27 (IC 95% 1.42–3.63) y enfermedad extrapulmonar OR 1.80 (IC 95% 1.21–2.69 ). Solo los casos pulmonares, se asociaron a edad más joven OR 0.97 (IC 95% 0.96–0.99), el uso de glucocorticoides OR 2.41 (IC 95% 1.30–4.46) y el tabaquismo OR 1.94 (IC 95% 1.15–3.27) con *M. bovis*<sup>(22)</sup>.

### **Factores de riesgo para padecer tuberculosis meníngea.**

Dentro de los factores de riesgo para presentar meningitis tuberculosa se han descrito el alcoholismo, la diabetes mellitus y los defectos del mecanismo inmunitario celular que comúnmente existen en pacientes con enfermedad por el

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Junyan, y cols. en 2015 en un estudio retrospectivo realizado en China, de 105 pacientes con tuberculosis meníngea encontró que para los pacientes con TBM, la hidrocefalia (OR = 7,290, IC del 95%: 1,630–32,606,  $P = 0,009$ ) y no menos de tres enfermedades subyacentes (OR = 6,899, IC del 95%: 1,766–26,949,  $P = 0,005$ ) fueron factores de riesgo independientes, el dolor de cabeza fue un factor protector del pronóstico<sup>(39)</sup>. Hans, y cols. en 1989 en EUA, de 3942 casos de tuberculosis extrapulmonar encontró que los pacientes menores de 15 años tenían más probabilidades de tener tuberculosis meníngea con un de OR 3.8 que cualquier otro grupo de edad, los pacientes hispanos con OR 2.2 e indios americanos OR 2.7 fueron los grupos raciales y étnicos con mayor probabilidad de tener tuberculosis meníngea. Los pacientes femeninos tenían más probabilidades OR 1.5 que los pacientes masculinos de tener enfermedad meníngea<sup>(11)</sup>.

### **Factores de riesgo relacionados con mortalidad en la tuberculosis meníngea.**

En cuanto a factores de riesgo para mortalidad en meningitis tuberculosa Soria, y cols. en 2015 en un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con meningitis tuberculosa entre 2006 y 2015 en Perú, de 263 pacientes encontró que la mediana de edad era de 35 años, el 72.6% eran hombres, el 38% eran pacientes que vivían con VIH y la mortalidad hospitalaria fue del 30.4% de todos los pacientes del estudio con un diagnóstico final de TBM. Cuando se aplicó el análisis multivariado, se observaron asociaciones significativas con la mortalidad hospitalaria entre pacientes con VIH, RR 2.06 (IC 95% 1.44–2.94), BMRC II, RR 1.78 (IC 95% 1.07– 2.97), BMRC III, RR 3.11 (IC 95% 1.78–5.45) y cultivos positivos de LCR con RR 1.95 (IC 95% 1.39–2.74) <sup>(40)</sup>. Taho LTP, y cols. en 2017 en la Universidad de Oxford realizó un modelo para predecir la mortalidad en pacientes con meningitis tuberculosa. Se incluyeron 1699 sujetos de 4 ensayos clínicos aleatorios y un estudio observacional prospectivo realizado en 2 hospitales de referencia principales en el sur de Vietnam entre 2001 y 2015. Se incluyeron

951 sujetos no infectados por el VIH y 748 sujetos infectados por el VIH con TBM; 219 de 951 (23.0%) y 384 de 748 (51.3%) murieron durante el seguimiento de 9 meses. Los predictores comunes para el aumento de la mortalidad en ambas poblaciones fueron un mayor grado de gravedad de la enfermedad del Medical Research Council (MRC) HR 3.03 (IC 95% 1.92-4.86) y un menor recuento de células de linfocitos del líquido cefalorraquídeo. En los sujetos que no vivían con VIH, la edad avanzada HR 1.24 (IC 95% 1.15-1.34), la tuberculosis previa HR 1.57 (IC 95% 1.09-2.26), los que no recibieron dexametasona adyuvante HR 1.97 (IC 95% 1.46-2.67) y los signos neurológicos focales fueron factores de riesgo adicionales; en sujetos que vivían con VIH, el bajo peso, el recuento de células CD4 en sangre periférica más bajo HR 1.07 (IC 95% 1.1-1.28) y el sodio plasmático anormal HR 1.06 (IC 95% 1.29-2.0) fueron factores de riesgo adicionales (41). Vinnard, y cols. en 2016 en un estudio de Cohorte retrospectiva en 324 pacientes con TBM realizado en la Universidad de New Jersey encontró que la resistencia inicial a los medicamentos y la infección por VIH fueron predictores poderosos de mortalidad por todas las causas durante un periodo de seguimiento de 10 años (42). Ganiem AR, y cols. en 2009 en un estudio de Cohorte prospectivo realizado en Indonesia en 185 pacientes que presentaron meningitis, encontro que la infección por VIH estuvo presente en el 25% de los pacientes y después de 1 mes el 41% de los pacientes habían muerto, la infección por VIH se asoció fuertemente con la mortalidad a un mes OR 12.15 (IC 95% 3.04-15.72) (43).

### **Fisiopatología.**

La patogénesis de la tuberculosis en personas que viven con VIH-1 incluye tanto la reactivación de la infección previa como el agravamiento de la infección primaria existente. Se ha demostrado que el VIH perjudica la apoptosis de macrófagos mediada por el factor de necrosis tumoral alfa y gamma (TNF- $\alpha$ ) y la disminución de la apoptosis puede ser responsable de una mayor susceptibilidad a

*Mycobacterium* en personas que viven con VIH<sup>(44)</sup>. Otro mecanismo, es que la infección por VIH puede producir una pérdida rápida de células T helper-1 específicas para *Mycobacterium* en sangre periférica y en SNC <sup>(45)</sup>. Se sabe que el IFN- $\gamma$  es un factor importante en la interacción de *M. tuberculosis* con macrófagos y en la formación de granulomas. El efecto del IFN- $\gamma$  se ha caracterizado ampliamente en macrófagos, ya que se sabe desde hace mucho tiempo que estas células albergan *M. tuberculosis* in vivo. IFN- $\gamma$  activa una respuesta antibacteriana autónoma de células en estas células. El IFN- $\gamma$  fue sorprendentemente eficaz para restringir el crecimiento de *M. tuberculosis*<sup>(46)</sup>.

Teóricamente, *M. tuberculosis* puede atravesar la BHE como organismo libre (extracelular) o mediante monocitos / neutrófilos infectados. Si bien la última hipótesis parece atractiva, dicho tráfico celular está severamente restringido en el SNC antes de la invasión del patógeno ofensivo. Se ha demostrado que la inoculación intravenosa de *M. tuberculosis libre* o *M. bovis* en cobayas y conejos produce invasión del SNC, como lo demuestra la formación de tuberculomas en el parénquima cerebral <sup>(47)</sup>. Los estudios de TBM y SIRI proporcionan información adicional sobre la patología inflamatoria en la TBM asociada al VIH. El empeoramiento de la inflamación en TBM se asocia con recuentos altos de neutrófilos en LCR y positividad del cultivo, múltiples citocinas están elevadas en el LCR en comparación con la sangre, los niveles en LCR del mediador de neutrófilos S100A8/A9 están más estrechamente asociados con el deterioro clínico y mortalidad<sup>(48)</sup>. El factor de necrosis tumoral (TNF) es fundamental para la patogénesis de la tuberculosis del sistema nervioso central ya que genera fiebre, la activación del eje hipotálamo-adrenal desencadena la liberación de otras citocinas, aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por lo tanto, la afluencia de otros mediadores inmunes al SNC. Lo anterior se relaciona con la inflamación meníngea, la persistencia de la carga bacilar, el deterioro clínico y muerte<sup>(49)</sup>. Los individuos que viven con VIH tiene una relación IFN-gamma/IL-10 de LCR invertido, que puede representar una diferencia en el equilibrio de las

citocinas pro/antiinflamatorias. Un IFN-gamma bajo se asoció con la muerte en pacientes que vive con VIH. La tasa de muerte o discapacidad neurológica severa en MRC grados I, II y III es aproximadamente del 15%, 30% y 50%, respectivamente en individuos VIH negativos, aumentando a 25%, 50% y 80%, respectivamente, en personas que viven con VIH (50).

## **Antecedentes.**

### **Estudios sobre tuberculosis por *M. bovis*.**

Mayoral NT, y cols. en 2017 en España realizó un estudio retrospectivo en población de Castilla y León en España en un periodo de 10 años, recopiló 75 casos de TB por *M. bovis*, 45 tuberculosis pulmonar y 31 extrapulmonar. La incidencia acumulada de TB por *M. bovis* fue de 0.3 casos por 100.000 habitantes. Se mantuvo estable entre el primer y el segundo quinquenio (0.27 vs. 0.33,  $p = 0,656$ ), a pesar del descenso de la incidencia global de la TB (13.58 vs. 10.71,  $p < 0,0001$ ). La edad media fue de 66.2+21.3 años, principalmente varones (63%) y nacidos en España (92%). TBP fue significativamente más frecuente en varones, mayores de 66 años, con inmunosupresión o fumadores. La mortalidad fue del 9%, asociada a la edad, a la inmunosupresión o a un tratamiento diferente al recomendado por la OMS<sup>(51)</sup>. Major CJ, y cols. en 2011 en Holanda, realizó un estudio retrospectivo, durante 1993–2007, se registró un total de 16.059 pacientes en la una base de datos de tuberculosis de los Países Bajos con TB comprobada por cultivo; 231 (1.4%) pacientes se registraron con infección por *M. bovis*. Entre los pacientes con enfermedad de *M. bovis*, se observó una diferencia significativa en la edad media entre los nacidos en los Países Bajos y los inmigrantes. En los holandeses nativos con la enfermedad de *M. bovis*, la edad media fue de 64.8 años, mientras que entre los inmigrantes, la edad media fue de 38.6 años<sup>(52)</sup>. Rodwell CT, y cols. en 2008 en EUA en un estudio retrospectivo de datos de vigilancia de casos de tuberculosis de la región de San Diego California, desde 1994 hasta 2005 el análisis incluyó 3.291 casos de TB con cultivo positivo y

excluyó 806 casos (20%) que se basaron únicamente en definiciones de casos clínicos nacionales y locales. Entre todos los casos con cultivo positivo, se aisló *M. bovis* en el 8% (265 / 3.291) y *M. tuberculosis* en el 92% (3.026 / 3.291). *M. bovis* representó el 45% (62/138) de todos los casos de TB con cultivo positivo en niños <15 años y el 6% (203 / 3,153) de los casos en adultos (> 15 años)<sup>(53)</sup>.

En meningitis tuberculosa Wen L, y cols. en 2019 en China realizaron un meta-análisis, treinta y dos estudios que examinaron 5023 adultos encontraron que la mortalidad fue del 22.8% (IC del 95% 18.9–26.8) y el riesgo de secuelas neurológicas fue del 28.7% (IC del 95%: 22,8–35,1). Los principales factores de riesgo de muerte fueron estadio avanzado de la enfermedad OR 6.06 (IC 95% 4.31–8.53), hidrocefalia OR (5.27 IC 95% 2.25–12.37), conciencia alterada OR 3.33 (IC 95% 1.51–7.36), sensorium alterado OR 3.31 (IC 95% 2.20–4.98), edad avanzada > 60 años (OR = 2.64, IC 95% 1.27–5.51) e infarto cerebral OR 2.35 (IC del 95%: 1.63 a 3.38) <sup>(54)</sup>. Nguyen TC, y cols. en 2015 en Texas EUA realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 10 103 pacientes con TB reportados en Texas entre 2010 y 2017, de los cuales 192 (1.9%) tenían TBM y encontraron que la edad de 45 años OR 5.89 (IC 95%; 4.53, 7.64), diabetes OR 1.84 (IC 95%; 1.02, 3.33), enfermedad renal crónica OR 3.35 (IC 95%; 2.64, 4.25), radiografía de tórax anormal y VIH 1.79 (IC 95%; 1.39, 2.30) se asociaron independientemente con una mayor mortalidad<sup>(55)</sup>. Duarte GA, y cols. en 2011 en el Insituto Nacional de Nutrición de la ciudad de México en un estudio retrospectivo informo que la muerte se asoció significativamente con un retraso del tratamiento de más de 10 días (P = 0.002) y hubo una tendencia entre la muerte y la etapa clínica III al momento de iniciar el tratamiento (P = 0.051) y entre la muerte y la coinfección por VIH ( P = 0,077). El análisis multivariado mostró que un nivel de Glasgow al ingreso debajo de 10 puntos (P = 0.001) y el estadio clínico III al ingreso (P = 0.001), se asociaron significativamente con la muerte<sup>(23)</sup>. George, y cols. en 2009 en un estudio retrospectivo realizado en India analizó los datos de pacientes ingresados con diagnóstico de TB meníngea entre enero de 2006 y diciembre de 2008. Los predictores de mortalidad se analizaron por separado para pacientes que viven

con VIH y sin ella. El análisis univariado mostró que la edad > 40 años, puntaje de la Escala de Coma de Glasgow (GCS) <8, ausencia de cefalea, proteína del líquido cefalorraquídeo (LCR) ≤60 mg/dl y Etapa III del MRC se asociaron a mortalidad hospitalaria. En el análisis multivariado la edad > 40 años fue un factor de riesgo de mortalidad cuando se incluyeron pacientes con VIH (P = 0.049) y cuando se excluyeron (P = 0.048)<sup>(56)</sup>

En cuanto a meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis* Torres GP, y cols. en 2015 en un estudio realizado en un hospital de tercer Nivel en un seguimiento del año 2000 al 2015, de 533 muestras encontró que 161 (30.2 %) fueron a causa de *M. bovis* y de estos 10 muestras (1.87%) presentaron crecimiento de *Mycobacterium bovis* en LCR y describió que no hubo diferencias entre *M. Tuberculosis* y *M. bovis* con respecto a la mortalidad hospitalaria a los 90 días (20/161; 12.4% de *M. bovis* frente a 51/372; 13.7% de *M. tuberculosis*)<sup>(22)</sup>. Duarte GA, y cols. en 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición de la ciudad de México en un estudio retrospectivo de 215 pacientes diagnosticados con tuberculosis meníngea encontró que 9 pacientes (4%) presentaron tuberculosis meníngea por *M. bovis* y que la infección por *M. bovis* se asoció significativamente con lesiones cerebrales (P = 0.032) y secuelas neurológicas (P = 0.020) en el análisis univariado y multivariado <sup>(23)</sup>.

## JUSTIFICACIÓN:

Nuestro hospital es un hospital de referencia de tercer nivel, en el se reciben pacientes de diversas regiones del país, con múltiples enfermedades infecciosas, dentro de ellas es frecuente la hospitalización de pacientes con tuberculosis meníngea. Realizar este estudio permitirá describir la frecuencia y las características sociodemográficas y clínicas en pacientes que cursan con meningitis por *Mycobacterium bovis*, así como conocer un estimado de personas que mueren a causa de meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis*. Lo anterior permitirá a los médicos de nuestro hospital conocer y entender el comportamiento de la enfermedad, facilitando así la identificación de pacientes con estos factores y mayor riesgo de muerte de manera oportuna y así evitar la muerte. A nivel institucional esta nueva información generada será sustento metodológico para la creación de nuevos estudios que a su vez aportará información para generar documentos que permitirá la identificación temprana de factores que se presentan en la meningitis por *M. bovis*, los cuales incluso pueden ser detectados desde el primer nivel de atención y así disminuir la morbilidad y mortalidad a causa de la meningitis por *Mycobacterium bovis*. Realizar un estudio para conocer las características de la meningitis por *Mycobacterium bovis*, proporción de muerte, aportará información para generar datos acerca de la epidemiología nacional sobre la enfermedad. Finalmente esta nueva información generada aportará información a la epidemiología internacional ayudando así a conocer más sobre la enfermedad y contribuirá al objetivo de la OMS de erradicar la tuberculosis en un futuro.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La meningitis tuberculosa representa un problema de salud prioritario a nivel mundial, nacional y local; es causada por el género *Mycobacterium*, siendo *Mycobacterium tuberculosis* el principal agente responsable de los casos. Sin embargo la OMS menciona que *Mycobacterium bovis* es responsable de una proporción importante de los casos. Se estima que a nivel mundial la meningitis tuberculosa representa aproximadamente del 5-10% de todos los casos de tuberculosis y la proporción de casos de mortalidad sigue siendo relativamente alta y va del 15 al 40%, pero estas cifras no incluyen los casos causados por *Mycobacterium bovis*, esto debido a la ausencia de vigilancia sistemática en los diferentes países y siendo aún más evidente la falta de vigilancia en donde la tuberculosis bovina es endémica, como lo es en los países en vías de desarrollo. A pesar de lo anterior la OMS estima que *M. bovis* causó 143,000 nuevos casos y 12,300 muertes en 2018, pero estas cifras pueden ser subestimadas debido a la falta de vigilancia epidemiológica antes mencionada. Aún peor es el panorama para la meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis* ya que no hay estudios que hablen acerca de la epidemiología a nivel mundial. A nivel nacional hay registro de pocos estudios en donde se hace mención de algunos casos, pero son estudios que se enfocaron en la meningitis tuberculosa de manera global y no siendo la descripción de la meningitis por *M. bovis*.

La meningitis tuberculosa es la enfermedad infecciosa del sistema nervioso central que más causa secuelas neurológicas, además de asociarse a una tasa alta de mortalidad. Están bien descritos en literatura mundial y nacional la letalidad, características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Pero no es así para la meningitis tuberculosa por *M. bovis*, no existe evidencia internacional acerca de la determinación de cuantos pacientes mueren por meningitis tuberculosa por *M.bovis*, ni de la descripción de las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes. En nuestro país se han realizado pocos estudios en donde se identificó que la meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis* se relaciona con

peor pronóstico y secuelas neurológicas y se identificaron los factores que predisponen a padecer infección por *Mycobacterium bovis*, pero hasta este momento no existe evidencia de estudios dirigidos a estimar la muerte por meningitis tuberculosa por *M. bovis*, además los estudios mencionados incluyeron un número de casos menor a 10.

El conocimiento de los factores clínicos y sociodemográficos, cuantos pacientes mueren por meningitis tuberculosa por *M. bovis* y cuantos de estos pacientes viven con VIH es de suma importancia y dará pauta a generar conocimiento en un área con implicaciones de salud importante, tanto a nivel local, nacional e internacional.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

- ¿Cuál es la frecuencia de los factores sociodemográficos y clínicos en los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis* adultos mayores o igual de 16 años hospitalizados en el Hospital de Infectología CMN La Raza?

## **OBJETIVO PRINCIPAL.**

- Estimar la frecuencia de los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis* adultos mayores o igual de 16 años hospitalizados en el Hospital de Infectología CMN La Raza.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Caracterizar las variables sociodemográficas (sexo, edad, ocupación, escolaridad, tabaquismo, alcoholismo) y clínicas (infección por VIH, número de CD4, HAS, DM2, escala glasgow  $\leq 10$ , hemiparesia, neuropatía craneal, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, crisis convulsivas, retraso en el tratamiento  $\geq 10$  días, uso de esteroides más de 10 mg por más de 14 días) de los adultos  $\geq$  de 16 años hospitalizados en el Hospital de Infectología CMN La Raza con tuberculosis meníngea por *Mycobacterium bovis*.
- Determinar la letalidad de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis* en adultos  $\geq$  de 16 años hospitalizados en el Hospital de Infectología CMN La Raza.

## **HIPÓTESIS.**

- Hipotesis alterna: la frecuencia de infección por VIH, HAS, DM2, uso de esteroides más de 10 mg por más de 10 días será mayor al 30%.
- Hipotesis nula: la frecuencia de infección por VIH, HAS, DM2, uso de esteroides más de 10 mg por más de 10 días no será mayor al 30%.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- **Tipo y diseño de estudio:**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, retrospectivo.

- **Tiempo, lugar y persona:**

Se realizó en el Hospital de Infectología CMN La Raza. Comprendió los resultados obtenidos en bases de datos y expedientes entre enero 2015 a enero 2019, con base al expediente clínico y archivo electrónico, se tomaron los datos de pacientes de ambos géneros, con edad mínima de 16 años, que fueron hospitalizados y a los cuales se les realizó el diagnóstico de meningitis por *Mycobacterium bovis*.

**Muestreo:** se realizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo.

### **Criterios de inclusión:**

1. Identificación de *Mycoacterium bovis* en LCR.
2. Expedientes de adultos ( $\geq 16$  años) hombres y mujeres.

### **Criterios de exclusión:**

1. Expedientes de pacientes que no tengan información suficiente registrada en su expediente clínico para realizar el análisis de los datos.

**Metodos microbiológicos:** metodo de identificación de *M.bovis* en LCR en el Hospital de Infetología CMN La Raza.

1. Baciloscopia:

a) Obtención:

- Cantidad de muestra: la que sea posible, mientras más volumen mejor, se usa un envase estéril de 10-15 ml.
- Conservación: se procesa inmediatamente o conservando a 4o C por no más de 12 horas.

b) Recepción:

- Se desinfecta el envase con soluciones de fenol al 5% o hipoclorito de sodio al 1%.

c) Preparación y fijación del extendido

- Se toma la muestra y la lámina, se coloca detrás del mechero de manera que la llama quede entre el operador y el frasco .
- Se coloca la muestra sobre el portaobjetos con el aplicador dibujando un círculo de 2 cm de largo por 1 a 2 cm de ancho.
- Dejar que el extendido se seque a temperatura ambiente.

d) Tinción: se usa la tinción de *Ziehl Neelsen*.

- Se cubre el extendido con fucsina básica fenicada.
- Con la llama calentar por debajo de los extendidos, hasta vapores blancos.
- En cinco minutos calentar tres veces hasta emisión de vapores.
- Enjuagar con agua a baja presión.
- Cubrir el extendido con solución decolorante, dejar 3 minutos y enjuagar.
- Cubrir con solución de azul de metileno y dejar actuar por un minuto.
- Enjuagar las láminas en ambas caras.

e) Se prosigue a lectura y reporte de resultados :

- No se encuentran BAAR en 100 campos (**No se observan bacilos ácido- alcohol resistentes**).
- Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos (**Número exacto de bacilos en 100 campos**).
- Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos (**Positivo +**).
- Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos (**Positivo ++**).
- Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos (**Positivo +++**).

## 2. Cultivo.

a) Medidas generales:

- No agregar a las muestras fenol, formol o solución de formaldehído.
- Por cada muestra se siembran 2 tubos de medio Löwenstein Jensen y un medio líquido Middlebrook 7H9.

b) Preparación de las muestras:

- Volumen menor a 1 ml, sembrar directamente en los tubos de cultivo. Sembrar 0.5 ml por tubo con medio sólido.
- Si mayor de 4 ml centrifugar.
- Centrifugar 15 minutos a 3000 g. Si se utilizan tubos de 50 ml conteniendo más de 15 ml, prolongar hasta 30 minutos.
- Descartar sobrenadante.
- Agitar el sedimento. Si es necesario, agregar gotas de buffer pH 6.8 para disolverlo en volumen suficiente para inocular los medios de cultivo, sembrar todo el precipitado.

c) Inoculación de los medios de cultivo y preparación del frotis.

- Con una pipeta distribuir todo el sedimento entre 0.2 y 0.5 ml (6 - 8 gotas) en cada tubo con medio de cultivo, la última gota sobre el porta objetos para realizar frotis.

d) Incubación de los tubos inoculados.

- Incubar en la estufa a 37°C, se introducen los 2 medios de Löwenstein-Jensen.
- El medio líquido se introduce al equipo BACTEC MGIT 960.

e). Control visual periódico.

- Mantener los tubos en incubación hasta las 8 semanas en los medios sólidos y hasta 6 semanas en el caso de medios líquidos.

**A los 2-3 días después de sembrados verificar si:**

- Se detecta contaminación en toda la superficie eliminar el cultivo.
- Si se detecta contaminación sólo en un área pequeña volver a incubar.
- Considerar que es LCR y todo crecimiento debe ser considerado importante. En este caso enviar a micología o bacteriología.

**A los 7 días después de sembrados y luego, una vez por semana.**

- Identificar los tubos con desarrollo.
- Registrar el desarrollo y producir el informe.
- En el caso del medio del medio líquido, el equipo realiza monitoreo automático cada hora por 42 días.
- Siempre es necesario realizar un frotis con una muestra del medio con crecimiento para comprobar la presencia de BAAR.

d) Identificación:

- Se guía la identificación en las características de las colonias macroscópica y microscópica: las colonias de *M. bovis* son amarillas, planas y lisas. El factor cuerda (en medio líquido) es sugerente de desarrollo del complejo.
- Una vez que se identifica crecimiento se procede a tipificación de la micobacteria mediante PCR acoplada a hibridación inversa (LIPA).

- En caso de proceder se realiza susceptibilidad a antituberculosos mediante PCR acoplada a hibridación inversa (LIPA).

### Operacionalización de las variables.

Nombre.	Definición conceptual.	Definición operacional.	Clasificación según naturaleza.	Clasificación según escala.	Unidad de medición.
Sexo.	Conjunto de características biológicas, físicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer <sup>(57)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de portada o en el de nota médica en donde se mencione el sexo de la persona y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de datos sociodemográficos.	Cualitativa.	Nominal.	Masculino/  Femenino.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento <sup>(58)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de portada o en el de nota médica en donde se mencione el sexo de la persona y se incluirá en el instrumento de medición.	Cuantitativa	Discreta	Edad en años.
Ocupación.	Acción o función que se desempeña para ganar el sustento que generalmente requiere conocimientos especializados <sup>(57)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de portada o historia clínica. Se incluirá en el instrumento de medición.	Cualitativa.	Nominal.	Se medirá en empleada (o), obrera (o), jornalera (o), trabajadora (o) por su cuenta, empleadora (o), trabajadora (or) sin pago
Escolaridad.	Tiempo durante el que una persona asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza. Conjunto de las enseñanzas y cursos que se imparten a los en los establecimientos docentes <sup>(59)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de portada o historia clínica. Se incluirá en el instrumento de medición.	Cualitativa.	Ordinaria.	Se medirá en: no estudio, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, carrera comercial, carrera técnica, preparatoria

					incompleta, preparatoria completa, licenciatura incompleta, licenciatura completa, diplomado o maestría, doctorado.
Tabaquismo.	Es la adicción crónica generada por la nicotina, que produce dependencia física y psicológica así como un gran número de enfermedades <sup>(60)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de historia clínica o nota de ingreso en donde se mencione si el paciente consumía tabaco y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de datos sociodemográficos.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No
Alcoholismo.	Es la adicción crónica generada por consumo de alcohol, que produce dependencia física y psicológica <sup>(57)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en el apartado de historia clínica o nota de ingreso en donde se mencione si el paciente consumía alcohol y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de datos sociodemográficos.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.
Infección por VIH.	Infección causada por virus de la inmunodeficiencia humana. La infección produce un deterioro progresivo del sistema inmunitario, con la consiguiente inmunodeficiencia  Se clasifica con base al recuento de CD4 y manifestaciones clínicas en A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3 <sup>(61)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en nota médica en donde se especifique el diagnóstico de VIH. Se corroborará en el apartado de laboratorios clínicos. Y se registrará en el instrumento de medición en el apartado de enfermedades metabólicas e infecciosas.	Cualitativa.	Ordinal .	Se medirá en A1, A2, A3, B1, B2, B3, C1, C2 y C3.
Número de linfocitos T CD4	Es el número de linfocitos CD4+ determinados a través de citometría de flujo: > a 500 bajo riesgo, 201-499 riesgo intermedio, < 200 riesgo bajo <sup>(61)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en historia clínica o nota médica en donde se especifique el número de CD4. Se corroborará en el apartado de laboratorios clínicos. Y se registrará en el instrumento de medición en el apartado de enfermedades metabólicas e infecciosas. Se medirá en valor total, y se	Cuantitativa.	Discreta	Se medirá en  > a 500  201-499  < 200.

		reclasificara en los siguientes grupos:  > a 500  201-499  < 200			
HAS.	Condición médica, caracterizada por un incremento permanente de los valores de presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mm/Hg, o el nivel de presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mm/Hg. Elevada 120-129/<80, estadio I de 130-139/80-89, estadio II >140/ >90 (62).	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en nota médica en donde se especifique el diagnóstico de HAS y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado unidad metabólica e infecciosas.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.
DM2.	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no secreta insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. Se clasifica en DM1, DM2, diabetes gestacional(63).	Se medirá a través de revisión de expediente clínico electrónico y físico en el apartado de portada o en nota en donde mencione el sexo de la persona y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado unidad metabólica e infecciosas.	Cualitativa.	Nominal.	Presente/ausente.
Retraso en el tratamiento	Retraso en el conjunto de medios terapéuticos, en este caso tratamiento dirigido a la meningitis tuberculosa, que probablemente se asocie con incremento en mortalidad(64).	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico en notas médicas, indicaciones médicas y apartado de laboratorio, en donde se verifique la fecha de diagnóstico de meningitis por <i>Mycobacterium bovis</i> o de sospecha clínica y/o diagnóstico probable con BAAR o PCR e inicio de tratamiento y se incluirá en el instrumento de medición en la sección de tratamiento. Se medirá por cantidad de días desde el momento del	Cuantitativa.	Discreta.	Retraso $\geq$ 10 días  Si/No

		diagnóstico hasta el inicio del tratamiento y se considerara retraso mayor si es mayor o igual a 10 días.			
Consumo esteroides	Los medicamentos constituyen la tecnología sanitaria más empleada en la prevención y el tratamiento de enfermedades tanto en el ámbito hospitalario como en la atención primaria. En este caso el consumo de esteroides es el conjunto de medicamentos derivados de los lípidos dentro de los cuales se incluyen hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona entre otros, que se usan para tratar diversas enfermedades, entre ellas las de causa autoinmune, pero que su uso puede llevar a complicaciones, entre ello el desarrollo de infecciones <sup>(65)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico en el apartado de historia clínica o nota médica en donde se mencione si consumía esteroides o no y se incluirá en el instrumento de medición. Definido como consumo mayor de 10 mg al día por más de 14 días. Y se incluirá en el apartado de tratamiento.	Cualitativa.	Nominal.	Si consumo mayor de 10 mg al día por más de 14 días /No consumo mayor de 10 mg al día por más de 14 días.
Escala de glasgow ≤ 10	Nombre que identifica a una escala de aplicación neurológica que permite medir el estado de alerta de una persona. Consiste en la evaluación de tres criterios de observación clínica: la respuesta ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora <sup>(66)</sup> .	Se medirá a través de revisión de expediente clínico electrónico y físico en la nota de ingreso, nota de evolución o historia clínica en donde especifique el estado neurológico en base a la escala de Glasgow y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico. Se medirá por valor absoluto de la escala y posteriormente se clasificará en glasgow < igual a 10 o mayor igual a 10.	Cuantitativa.	Discreta.	Valor escala de glasgow ≤ igual a 10 ≥ igual a 10
Hemiparesia	Disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta a un brazo y una pierna	Se medirá a través de revisión de expediente clínico electrónico y físico en la nota	Cualitativa	Nominal	Si/No

	del mismo lado del cuerpo <sup>(66)</sup> .	de ingreso, nota de evolución o historia clínica en donde especifique el estado neurológico y se mencione si el paciente curso con hemiparesia y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico.			
Neuropatía craneal.	Afección de los nervios craneales que producen alteraciones motoras y/o sensitivas en las regiones invadidas por dichos nervios <sup>(66)</sup> .	Se medirá a través de revisión de expediente clínico electrónico y físico en la nota de ingreso, nota de evolución o historia clínica en donde especifique el estado neurológico y se mencione si el paciente curso con neuropatía craneal y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.
Hipertensión intracraneal.	Es un síndrome con múltiples etiologías diagnósticos y tratamiento. La instauración de este síndrome se debe al aumento de los volúmenes y a su vez de las presiones de los contenidos intracraneales, bien por aumento de los componentes fisiológicos, que son la sangre, el líquido cefalorraquídeo y el parénquima cerebral o bien por la aparición de un volumen agregado en forma de masa <sup>(66)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico en la nota de ingreso o historia clínica en donde especifique el estado neurológico y se mencione si el paciente curso con hipertensión intracraneal y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.

Hidrocefalia	Condición en la que la principal característica es la acumulación excesiva de líquido en el cerebro. La acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo resulta en la dilatación anormal de los espacios en el cerebro llamados ventrículos. Esta dilatación ocasiona una presión potencialmente perjudicial en los tejidos del cerebro <sup>(66)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico en la nota de ingreso, nota de evolución o historia clínica en donde especifique el estado neurológico y se mencione si el paciente curso con hidrocefalia y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.
Crisis convulsivas.	Una crisis convulsiva es una descarga sincrónica excesiva de un grupo neuronal que dependiendo de su localización se manifiesta con síntomas motores, sensitivos, autonómicos o de carácter psíquico, con o sin pérdida del estado de alerta <sup>(66)</sup> .	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico en la nota de ingreso o historia clínica en donde especifique el estado neurológico y se mencione si el paciente curso con crisis convulsivas y se incluirá en el instrumento de medición en el apartado de estado clínico.	Cualitativa.	Nominal.	Si/No.
Muerte por <i>Mycobacterium bovis</i> .	La muerte secundaria a tuberculosis meníngea por <i>Mycobacterium bovis</i> , es consecuencia de una respuesta inflamatoria sistémica y un deterioro progresivo del estado de salud del paciente, condicionando su muerte si no recibe un diagnóstico y tratamiento temprano y adecuado(2,6,7).	Se medirá a través de revisión del expediente clínico electrónico y físico, en donde exista un certificado de defunción o nota médica clasificado como muerto por tuberculosis meníngea por <i>Mycobaterium bovis</i> y se incluirá en el instrumento de medición.	Cualitativa.	Nominal.	Muerte si/no.

## **Análisis estadístico.**

### 1. Análisis univariado.

- Variables cualitativas: se utilizó frecuencias absolutas y proporciones (objetivo específico 1 y 2).
- Variables cuantitativas: dependiendo de la distribución de las mismas, evaluadas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se describió mediante media y desviación estandar para variables con distribución normal y mediana con rango intercuartilar para variables de distribución no normal (objetivo específico 2)
- Se estimará la tasa de letalidad con intervalo de confianza al 95% de la variable dependiente (objetivo específico 2).

## **Aspectos éticos.**

Esta investigación se realizó apegándose a lo descrito por la declaración de Helsinki con base en apartados los siguientes:

Principio 1 ya que esta investigación se basa en los principios científicos aceptados universalmente y se basa en un conocimiento minucioso de la literatura científica; principio 2 dado que esta investigación será sometida a evaluación por el comité local de investigación en salud y de ética; principio 3 ya que esta investigación será realizada por personas técnicamente calificadas para realizar los procedimientos establecidos en el plan general del estudio; al principio 5 por que este proyecto de investigación se basará en una evaluación de los riesgos (siendo el único el uso de información confidencial) y beneficios (generar nueva información y conocimiento científico que permitirá conocer y entender mejor la enfermedad por meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis* y así prevenir la muerte por la misma) previsibles tanto para los pacientes estudiados y para terceros; al principio 6 respetando siempre el derecho de las personas a salvaguardar su integridad ya que no impactará en su integridad física, mental y su personalidad dado que la información requerida será tomada del expediente físico y electrónico; al principio 8 ya que en la publicación de los resultados de esta investigación no se presentará ninguna información confidencial y datos personales de los pacientes, podrán ser solicitados de forma individual por cada participante, así como analizados y revisados por los investigadores de la misma, con el compromiso de ocupar los datos exclusivamente para el análisis propuesto con el fin de dar cumplimiento a los objetivos descritos.

Este protocolo se apega a los 5 principios de bioética.

Respeto de la autonomía: se mantendrá explicando los riesgos (siendo el único uso de información confidencial), beneficios y objetivos del estudio (generar nueva información y conocimiento científico que permitirá conocer y entender mejor la

enfermedad por meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis* y así prevenir la muerte por la misma), siendo libre de retirar su participación en el momento que lo desee y que esto no afectará la relación existente con el instituto y ninguna prestación medica o social que de el reciba; no maleficencia debido a que en ningún momento se dañará la integridad del paciente, al ser un estudio tipo I que solo requirió información del expediente clínico físico y electrónico; beneficencia debido a que este estudio se realizará en busca de una mejoría en atención de los pacientes, al generar nueva información que ayude a la prevención de la muerte por meningitis por *Mycobacterium bovis* y tratamiento oportuno del paciente; justicia ya que todos los expedientes serán tratados de igual forma, con el objetivo de generar nueva información en busca de mejoría en la atención para los pacientes; confidencialidad ya que si bien se utilizará los nombres de los pacientes y el número de seguridad social para la búsqueda de los expedientes en el archivo clínico físico y electrónico, estos serán registrados en el instrumento de medición mediante un folio y este a su vez en una base de datos a la cual solo tendrá acceso el investigador principal y el asociado. Los instrumentos de medición se guardarán en cajas selladas por material adherible y serán almacenados por un periodo no menor a 5 años.

El desarrollo de esta investigación se realizó de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Quinto referente a la investigación en salud, apegandose a los siguientes artículos:

Al artículo 96 en el apartado II que hace referencia al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; al artículo 100 en el apartado I en donde hace mención que se adaptará a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica; al apartado III ya que esta investigación se efectuará preservando la seguridad y no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en investigación ya que al tratarse de un estudio

observacional de tipo transversal descriptivo, retrolectivo la información requerida para el estudio se tomará de expedientes clínicos en formato físico y electrónico del hospital de Infectología del CMN “La Raza” sin involucró de procedimientos que pongan en riesgo la salud de los sujetos incluidos en el estudio.

Esta investigación no requiere la firma de consentimiento bajo información escrito. Ya que de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, en el Capítulo I y artículo 17 este estudio se trata de un estudio tipo I “sin riesgo”; con base en lo anterior según el artículo 23, título segundo capítulo I se podrá omitir el uso de un consentimiento informado escrito. Además para el manejo de los datos sensibles y guardar la confidencialidad del paciente, los datos sociodemográficos (sexo, edad, ocupación, escolaridad, tabaquismo, alcoholismo) y clínicos (infección por VIH, número de CD4, HAS, DM2, retraso en el tratamiento mayor de 10 días, consumo de esteroides más de 10 mg por día por más de 14 días, escala glasgow  $\leq$  10, hemiparesia, neuropatía craneal, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, crisis convulsivas, muerte por tuberculosis meníngea por *Mycobacterium bovis*) se tomarán del expediente clínico y electrónico, asignando un folio único que será colocado en el instrumento de medición, para guardar la confidencialidad.

Esta investigación se apega a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos en los siguientes puntos:

Al 5.5 ya que esta investigación garantiza que no se expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, esto al ser un estudio que utilizará información del paciente tomada del expediente clínico físico y electrónico, los datos serán capturados en el instrumento de medición y se les asignara un folio y posteriormente se almacenarán en una base de datos a la cual solo tendrá acceso el investigador principal y el asociado, preservando de esta manera la

integridad física, mental y emocional del paciente; al 5.8 y 5.9 debido a que en esta investigación se establecieron las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo; al 6.3 y 2.8 por que esta investigación será sometido a autorización del comité de investigación y ética en salud; al 10.1 ya que la conducción de la investigación, estará a cargo del investigador principal, el cual es un profesional de la salud con formación académica y experiencia probada en la materia, que le permite dirigir la investigación que se pretende realizar; al 11.2 dado que el sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo su autorización para dejar de participar en la investigación de que se trate en el momento que así se solicite; al 11.3 por que en esta investigación la carta de consentimiento informado escrito no será un requisito para solicitar la autorización de la investigación ya que se trata de acuerdo a la normativa vigente: sin riesgo, debido a que la información obtenida será tomada del expediente clínico electrónico y expediente clínico físico; además la información obtenida será verificada por un instrumento de recolección de datos; al 12.3 por que el investigador principal y asociado protegerán la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

El presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de folios a cada cuestionario obtenido, que solo el investigador principal y asociado podrán identificar, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Con esta investigación se generará nueva información para la epidemiología local, nacional e internacional y generará conocimiento que ayudará a prevenir la

mortalidad en los pacientes que cursan con meningitis tuberculosa por *Mycobacterium bovis*.

El informe técnico final de este estudio servirá para que el Dr. Ricardo Ramírez Hernández, obtenga su Diploma como Médico Infectólogo por parte del IMSS, así como el Título como Médico Especialista en Medicina (Infectología) por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México. Y será entregada a la clínica analizada para su ejecución y quedará almacenada en la biblioteca la UNAM y del Hospital de Infectología CMN La Raza.

**Conflictos de intereses:**

En esta investigación no existe conflicto de intereses, ya que será una investigación financiada por los investigadores y el financiamiento será mínimo

## Descripción general del estudio:

1. Se solicitó aprobación por el comité de ética en salud e investigación en salud local.
2. Se procedió a realizar una búsqueda en la libreta de registro de ingreso de pacientes que se encuentra en el servicio de admisión continua del Hospital de Infectología CMN La Raza, de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de meningitis durante el periodo enero 2015 a enero 2019. Una vez obtenidos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de meningitis se buscarán en el sistema de laboratorios los resultados de cultivos de líquido cefalorraquídeo de dichos pacientes y se contruira un censo nominal con los pacientes que fueron positivos para crecimiento de *Mycobacterium bovis*.
3. Una vez construido el censo nominal se realizó un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo, de los casos con meningitis por *Mycobacterium bovis*.
4. Posterior a ello, se aplicó el instrumento de medición tipo lista de recolección de datos, mediante el cual se obtuvo del expediente clínico físico o electrónico las variables sociodemográficas (sexo, edad, ocupación, escolaridad, tabaquismo, alcoholismo), terapéuticas (retraso en el tratamiento  $\geq 10$  días, uso de esteroides 10 mg por día por más de 14 días), clínicas (infección por VIH, número de CD4, HAS, DM2, escala glasgow  $\leq 10$ , hemiparesia, neuropatía craneal, hipertensión intracraneal, hidrocefalia, crisis convulsivas, muerte por *M. bovis*). Obteniendose de los siguientes apartados del expediente clínico siguientes: nota clínica de ingreso, evolución, egreso, historia clínica, y estudios paraclínicos. Este instrumento tiene un total de 24 preguntas y el tiempo estimado de recolección será de 60 minutos (anexo 1). Se utilizará un número de folio para la identificación de cada instrumento de medición (N-DDMMAA) con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos obtenidos de cada uno de los expedientes de la muestra participante.

5. Al término de la aplicación de dicho instrumento se realizó la verificación de la información obtenida para eliminar aquellos cuestionarios con datos faltantes; se codificará la información obtenida con el objetivo de construir la base de datos mediante un programa especificado (Excel).
6. Se procedió a realizar análisis estadístico de los datos en el programa SPSS versión 23.
7. Los resultados obtenidos en esta investigación se presentaron al Hospital de Infectología CMN la Raza para diagnóstico oportuno y tratamiento de los pacientes del Hospital de Infectología CMN la Raza.
8. Se realizó la redacción del informe final de la investigación.

#### **Instrumento o encuesta a utilizado.**

Se aplicará un instrumento de recolección de datos tipo lista de recolección mediante revisión del expediente clínico físico y electrónico; los cuales incluyen reactivos referentes a variables sociodemográficas (edad, sexo, escolaridad, ocupación). La variable sociodemográfica escolaridad será categorizada en base a la encuesta AMAI 2018 en: no estudio, primaria incompleta, primaria completa, secundaria incompleta, secundaria completa, carrera comercial, carrera técnica, preparatoria incompleta, preparatoria completa, licenciatura incompleta, licenciatura completa, diplomado o maestría y doctorado. La variable ocupación será categorizada en base a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2019) en: empleada (o), obrera (o), jornalera (o), trabajadora (o) por su cuenta, empleadora (o), trabajadora (or) sin pago. En el apartado de enfermedades metabólicas e infecciosas se usará reactivos para determinar si existía reporte de infección por VIH, cual era el número de CD4 y determinar el estadio clínico de la infección por VIH. Se determinará si el paciente padecía HAS y DM2. En el apartado de estadio clínico se usará reactivos para determinar escala de Glasgow, si presentaba neuropatía craneal, hemiparesia, hipertensión intracraneal, crisis convulsivas e hidrocefalia. En el apartado de tratamiento se determinará si se presentó retraso en el tratamiento  $\geq 10$  días y si existió consumo de esteroides mayor a 10 mg por día por más de 14 días.

## Resultados

En este estudio se analizaron un total de 17 pacientes con diagnóstico de meningitis por *Mycobacterium bovis*, tratados en el Hospital de Infectología de La Raza, en el periodo comprendido entre el año 2015 y 2019.

En la **tabla 1** se observa la descripción de las variables clínicas, farmacológicas y del estilo de vida de los sujetos participantes; respecto al primer grupo citado, el 52.9% (n=9) de la muestra tenía antecedente diagnóstico de infección por VIH, de la cual, la media de recuento de linfocitos T CD4 fue de 71.6 células/mm<sup>3</sup> (desviación estándar=+/- 63.6), además tomando el recuento de CD4 para su clasificación, el 88.9% (n=8) se encontró en el estadio 3; por último, de acuerdo a la clasificación clínica de la infección por VIH de la CDC, el 88.9% (n=8) se clasificó como C3 y el 11.1% (n=1) en estadio B3.

Respecto a las enfermedades metabólicas descritas en la **tabla 1**, el 5.9% (n=1) tenía antecedente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, mientras el 11.8% (n=2) refirió tener un diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica.

Respecto a las variables del estado neurológico, en la **tabla 1** se observa que la mediana en el puntaje de la escala de Glasgow fue de 14 (percentil 25/75: 13 y 15 respectivamente.), cuando este puntaje fue categorizado, 88.2% (n=15) de la muestra tenía un puntaje mayor a 10. En cuanto a los signos neurológicos, el 52.9% (n=9) reportó presencia de hemiparesia, 29.4% (n=5) neuropatía craneal, 5.9% (n=1) datos de hipertensión intracraneal, 5.9% (n=1) hidrocefalia y 11.8% (n=2) crisis convulsivas. Para las características farmacológicas, el 70.6% (n=12) presentó retraso en el tratamiento antifímico considerándolo respecto al punto de corte de 10 días, además el 17.6% (n=3) tenía antecedente de administración de esteroides a dosis mayores de 10mg/día por más de 2 semanas.

Por último, respecto a los estilos de vida, el 58.8% (n=10) de la muestra presentó antecedente de consumo de tabaco y alcohol, en la misma proporción para ambos casos. **(Tabla 1)**

**Tabla 1.** Características clínicas, farmacológicas y del estilo de vida de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium Bovis*. Ciudad de México, 2021.

Característica	Total (n=17)
Infección por VIH, n(%).	
Si	9 (52.9)
No	8 (47.1)
Recuento de linfocitos T CD4 en células/mm <sup>3</sup> , m(DE).	71.6 (63.6)*
Clasificación por recuento de linfocitos CD4, n(%)	
Estadio 1	0 (0)
Estadio 2	1 (11.1)
Estadio 3	8 (88.9)
Estadio clínico de la infección por VIH, n(%).	
B3	1 (11.1)
C3	8 (88.9)
Antecedente diagnóstico de DM2, n(%).	
Si	1 (5.9)
No	16 (94.1)
Antecedente diagnóstico de HAS, n(%).	
Si	2 (11.8)
No	15 (88.2)
Puntaje de la Escala de Glasgow, med(RIC).	14 (13/15)**
Categorización de la Escala de Glasgow, n(%).	
≤ 10 puntos	2 (11.8)
> a 10 puntos	15 (88.2)
Presencia de hemiparesia, n(%).	
Si	9 (52.9)
No	8 (47.1)
Presencia de neuropatía craneal, n(%).	
Si	5 (29.4)
No	12 (70.6)
Presencia de hipertensión intracraneal, n(%).	
Si	1 (5.9)
No	16 (94.1)
Presencia de hidrocefalia, n(%).	
Si	1 (5.9)
No	16 (94.1)
Presencia de crisis convulsivas, n(%).	
Si	2 (11.8)
No	15 (88.2)
Retraso en el tratamiento antifímico > 10 días, n(%).	
Si	12 (70.6)
No	5 (29.4)
Consumo de esteroides > 10mg por más de 14 días, n(%).	
Si	3 (17.6)
No	14 (82.4)
Consumo de tabaco, n(%).	
Si	10 (58.8)
No	7 (41.2)
Consumo de alcohol, n(%).	
Si	10 (58.8)
No	7 (41.2)

Abreviaturas: VIH: virus de la Inmunodeficiencia Humana. DM2: diabetes mellitus tipo 2. HAS: hipertensión arterial sistémica. med: mediana. RIC: rango intercuartil (p25/75). m:media. DE: desviación estandar.

\*Distribución normal probada mediante Shapiro-Wilks.

\*\*Distribución no normal probada mediante Shapiro-Wilks.

En la **tabla 2** se observan las características sociodemográficas de la muestra de sujetos participantes. La mediana de edad fue de 34 (p25/75= 28/53), 64.7% (n=11) fueron hombres. La categoría de ocupación más frecuente fue la de empleado con 76.5% (n=13), mientras que para escolaridad, el grado de estudios más frecuente fue preparatoria con el 41.2% (n=7).

**Tabla 2.** Características sociodemográficas de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium Bovis* . Ciudad de México, 2021.

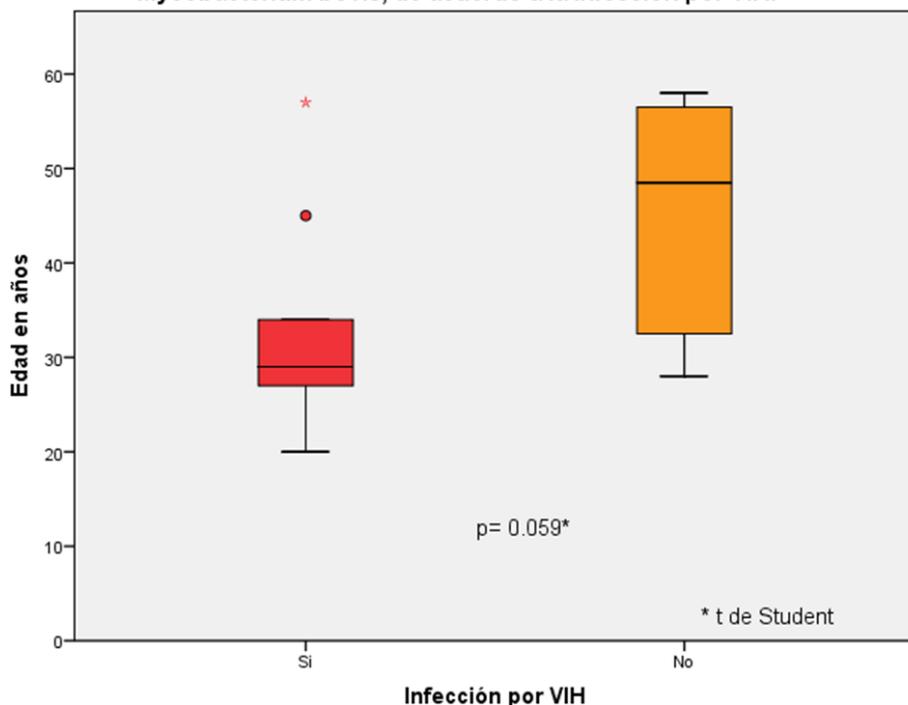
<b>Característica</b>	<b>Total (n=17)</b>
Sexo, n(%).	
Masculino	11 (64.7)
Femenino	6 (53.3)
Edad en años, med(RIC).	34 (28/52.5)*
Ocupación, n(%).	
Empleado	13 (76.5)
Trabajador por su cuenta	2 (11.8)
Trabajador sin pago	2 (11.8)
Escolaridad, n(%).	
Sin estudios	0 (0)
Primaria	0 (0)
Secundaria	1 (5.9)
Preparatoria	7 (41.2)
Carrera técnica	1 (5.9)
Licenciatura	6 (35.3)
Posgrado	2 (11.8)

Abreviaturas: med: mediana. RIC: rango intercuartil (p25/75).

\*Distribución no normal probada mediante Shapiro-Wilks.

En la **Figura 1** se observa la distribución de la edad de los pacientes participantes respecto al diagnóstico de infección por VIH, reportando resultados no significativos entre el grupo con VIH respecto al grupo libre de la infección ( $p=0.059$ ).

**Figura 1.** Distribución de la edad de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis*, de acuerdo a la infección por VIH.



En un análisis de relación entre las características estudiadas de los sujetos participantes respecto al diagnóstico de infección por VIH se encontró lo siguiente: respecto a las características sociodemográficas no hubo resultados significativos para apoyar relación entre el sexo, edad, antecedente

diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica ( $p=0.335$ ,  $p=0.059$ ,  $p=0.471$ ,  $p=0.206$  respectivamente); así mismo tampoco se encontraron resultados significativos para las variables relacionadas al estado y signos neurológicos (puntaje de la escala de Glasgow [ $p=0.978$ ], categorización de la escala de Glasgow [ $p=0.735$ ], hemiparesia [ $0.109$ ], neuropatía craneal [ $p=0.131$ ], hipertensión intracraneal [ $p=0.471$ ], hidrocefalia [ $p=0.471$ ] y crisis convulsivas [ $0.735$ ]); tampoco se encontraron resultados significativos para las variables farmacológicas ( $p=0.563$  y  $p=0.082$ , para retraso en el tratamiento y uso de esteroides respectivamente). (**Tabla 3**)

Sin embargo, respecto a las variables del estilo de vida, el consumo de tabaco si presentó resultados significativos para la relación entre los grupos con y

sin infección por VIH ( $p=0.013$ ), resultados no similares para el consumo de alcohol ( $p=0.153$ ). (Tabla 3)

**Tabla 3.** Relación de las características demográficas, farmacológicas y clínicas de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis*, de acuerdo a la presencia de infección por VIH. Ciudad de México, 2021.

Característica	Con VIH (n=9)	Sin VIH (n=8)	p
Edad en años, m(DE).	33.3 (11.3)	45.1 (12.5)	0.059**
Sexo, n(%).			
Masculino	7 (77.8)	4 (50)	
Femenino	2 (22.2)	4 (50)	0.335*
Antecedente diagnóstico de DM2, n(%).			
Si	0 (0)	1 (12.5)	
No	9 (100)	7 (87.5)	0.471*
Antecedente diagnóstico de HAS, n(%).			
Si	0 (0)	2 (25)	
No	9 (100)	6 (75)	0.206*
Puntaje de la Escala de Glasgow, m(DE).	13.9 (0.93)	13.9 (1.1)	0.978**
Categorización de la Escala de Glasgow, n(%).			
≤ 10 puntos	1 (11.1)	1 (12.5)	
> a 10 puntos	8 (88.9)	7 (87.5)	0.735*
Presencia de hemiparesia, n(%).			
Si	3 (33.3)	6 (75)	
No	6 (66.7)	2 (25)	0.109*
Presencia de neuropatía craneal, n(%).			
Si	1 (11.1)	4 (50)	
No	8 (88.)	4 (50)	0.131*
Presencia de hipertensión intracraneal, n(%).			
Si	0 (0)	1 (12.5)	
No	9 (100)	7 (87.5)	0.471*
Presencia de hidrocefalia, n(%).			
Si	0 (0)	1 (12.5)	
No	9 (100)	7 (87.5)	0.471*
Presencia de crisis convulsivas, n(%).			
Si	1 (11.1)	1 (12.5)	
No	8 (88.9)	7 (87.5)	0.735*
Retraso en el tratamiento antifímico > 10 días, n(%).			
Si	6 (66.7)	6 (75)	
No	3 (33.3)	2 (25)	0.563*
Consumo de esteroides > 10mg por más de 14 días, n(%).			
Si	0 (0)	3 (37.5)	
No	9 (100)	5 (62.5)	0.082*
Consumo de tabaco, n(%).			
Si	8 (88.9)	2 (25)	
No	1 (11.1)	6 (75)	0.013*
Consumo de alcohol, n(%).			
Si	7 (77.8)	3 (37.5)	
No	2 (22.2)	5 (62.5)	0.153*

Abreviaturas: VIH: virus de la Inmunodeficiencia Humana. DM2: diabetes mellitus tipo 2. HAS: hipertensión arterial sistémica. m: media. DE: desviación estandar.

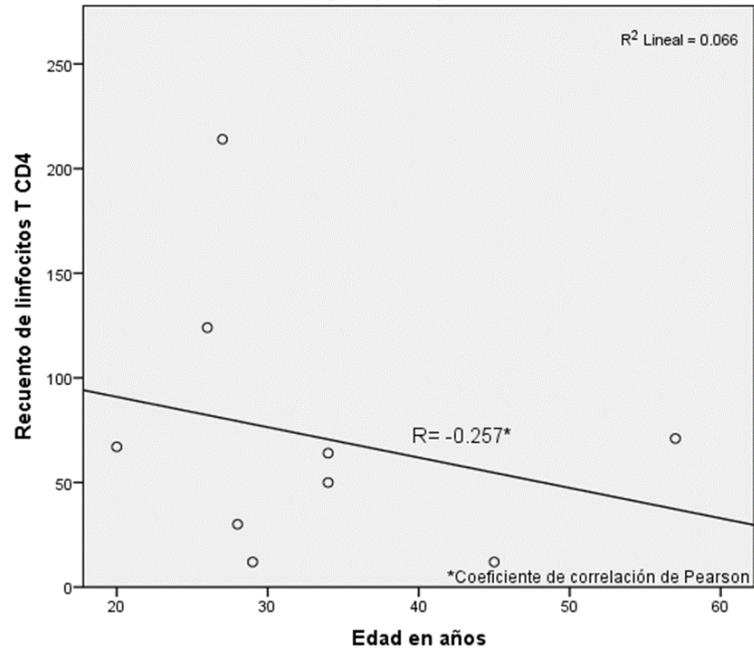
\* Prueba exacta de Fisher.

de Student para muestras no relacionadas.

\*\* T

En la **Figura 2** se presenta la correlación del recuento linfocítico con marcador CD4 y la edad en años de los sujetos participantes, presentando un coeficiente de correlación de Pearson de  $-0.257$ , interpretándose como una correlación baja negativa entre ambas variables; además dicha correlación solo explica el 6% de la relación existente entre las mismas (coeficiente de determinación del  $0.066$ ).

Figura 2. Relación del recuento de linfocitos T CD4 y la edad de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis*.



## Discusión.

En este estudio se identificó como comorbilidad más frecuente a los pacientes que viven con VIH siendo del 52.9% (n=9), lo mencionado es importante de considerar ya que en estudios realizados en meningitis tuberculosa por *M. tuberculosis* fueron factores de riesgo para presentar la enfermedad e incluso factores de riesgo importantes para mortalidad, como lo menciona Nguyen TC, y cols. en 2015 en Texas EUA en un estudio retrospectivo que incluyó a 10 103 pacientes con TB, de los cuales 192 (1.9%) tenían TBM y encontraron que el VIH con OR de 1.79 (IC 95%; 1.39, 2.30) se asocio independientemente con una mayor mortalidad<sup>(55)</sup>. Otro de los hallazgos más frecuentes fueron las alteraciones neurológicas siendo la alteración en la escala de Glasgow la más frecuente presentándose en el 70.5% (12/17), siendo este dato importante por que se ha asociado a mortalidad en algunos estudios como lo reportado por George, y cols. en 2009 en una muestra de 27 pacientes con tuberculosis meníngea por *M. tuberculosis* en donde el estado de conciencia alterada fue factor de riesgo para mortalidad con un OR 3.33 (IC 95% 1.51–7.36)<sup>(54)</sup>. Otro de los hallazgos más frecuentes encontrado en nuestro estudio fue la presencia de retraso en el tratamiento mayor de 10 días siendo del 70.6% (n=12), lo cual también se ha asociado a mortalidad como lo menciona Duarte GA, y cols. en 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición de la ciudad de México en un estudio retrospectivo informo que la muerte se asoció significativamente con un retraso del tratamiento de más de 10 días (P = 0.002).

Este estudio tuvo una muestra representativa para describir la frecuencia de las variables estudiadas ya que el número de pacientes incluidos en este estudio logró identificar a 17 pacientes en un periodo de 5 años, siendo una de las muestras más grandes reportadas a nivel mundial y nacional, comparado con lo reportado por Torres GP, y cols. en 2015 en un estudio realizado en un hospital de tercer Nivel de ciudad de México, con un seguimiento del 2000 al 2015 reportando tan solo 10 muestras con crecimiento de *Mycobacterium bovis* en LCR (22), Duarte

GA, y cols. en 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición en un periodo de 1999 a 2009 encontró tan solo 18 muestras de LCR con crecimiento de *M. bovis* (23), Henández SA, y cols. en un periodo de 2013 a 2018 encontró tuberculosis meníngea por *M. bovis* en siete pacientes (24).

En esta investigación observamos que el 52.9% (n=9) de los pacientes vivía con VIH, lo cual contrasta con lo mencionado en la literatura en algunos estudios nacionales, siendo el ejemplo el realizado por Soria, y cols. en 2015 en un estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados con meningitis tuberculosa en donde el 38% eran pacientes que vivían con VIH; Ganiem AR, y cols. en 2009 en un estudio de Cohorte prospectivo realizado en Indonesia en 185 pacientes, encontró que la infección por VIH estuvo presente en el 25% de los pacientes (43). En base a lo anterior podemos considerar que la frecuencia de VIH en nuestra población es mayor que en la reportada en la literatura; por otra parte identificamos que la mayoría de la población presento una media de recuento de linfocitos T CD4 de 71.6 células/mm<sup>3</sup> (desviación estándar=+/- 63.6) y que en el 88.9% (n=8) de los pacientes se clasificaron como C3, lo anterior siendo parecido a lo reportado en la literatura.

Llama la atención que respecto a las enfermedades metabólicas tan solo el 5.9% (n=1) tenía antecedente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, mientras el 11.8% (n=2) cursaba con un diagnóstico de hipertensión arterial sistémica. Nguyen TC, y cols. en 2015 en Texas EUA, reportó que de 192 pacientes 16% (8.3) presentaron DM2. La baja frecuencia encontrada en nuestro estudio y comparada con lo referido en la literatura nos hace considerar que la frecuencia de la misma no es realmente frecuente en la meningitis tuberculosa, sin embargo en el mismo estudio realizado por Nguyen se encontró que la DM se asoció a mortalidad con un OR 1.84 (IC 95%; 1.02, 3.33).

En este estudio encontramos que entre las alteraciones del estado neurológico la alteración en las escala de Glasgow se presentó en 70.5% (12/17) pacientes siendo lo más frecuente presentado, con una mediana de presentación de 14 y

88.2% (n=15) de la muestra tenía un puntaje mayor a 10. En menor frecuencia se presentó en el 52.9% (n=9) presencia de hemiparesia, 29.4% (n=5) neuropatía craneal, 5.9% (n=1) datos de hipertensión intracraneal, 5.9% (n=1) hidrocefalia y 11.8% (n=2) crisis convulsivas. Esto contrasta con lo encontrado por George, y cols. en 2009 en una muestra de 27 pacientes con tuberculosis meníngea por *M. tuberculosis* en donde la cefalea (18/27) y la rigidez de nuca (19/27) fue lo más frecuente encontrado y la escala de Glasgow se presentó en 44% (12/27). Además es importante considerar estas variables por que se han asociado a factores de riesgo que incrementan la mortalidad como lo menciona Wen L, y cols. en 2019 en un estudio realizado en China quienes identificaron a la hidrocefalia con un OR de 5.27 (IC 95% 2.25–12.37), conciencia alterada OR 3.33 (IC 95% 1.51–7.36)<sup>(54)</sup> como factores de riesgo para mortalidad.

Para las características farmacológicas, el 70.6% (n=12) presentó retraso en el tratamiento antifímico considerándolo respecto al punto de corte de 10 días, lo cual es importante de mencionar ya que el retraso en el tratamiento se asoció a incremento en la mortalidad como lo mencionada Duarte GA, y cols. en 2011 en el Instituto Nacional de Nutrición de la ciudad de México en un estudio retrospectivo informando que la muerte se asoció significativamente con un retraso del tratamiento de más de 10 días ( $P = 0.002$ )<sup>(23)</sup>. A lo anterior debemos de considerar que el estudio mencionado fue realizado sobre un tamaño de muestra más grande y que fue en pacientes con tuberculosis meníngea por *M. tuberculosis*.

El 17.6% (n=3) tenía antecedente de administración de esteroides a dosis mayores de 10mg/día por más de 2 semanas, esto fue debido a que 3 de los pacientes estudiados cursaban con enfermedades autoinmunes y lo anterior es similar a lo reportado por Torres GP, y cols. en 2015 en un estudio realizado en ciudad de México reportando que el uso de glucocorticoides es una de las características asociadas con la enfermedad por *M. bovis* OR 2.27 (IC 95% 1.42–

3.63), sin embargo debemos de considerar que en este estudio se toma en cuenta no solo la meningitis por *M. bovis*, sino la afección en cualquier sitio<sup>(22)</sup>.

En cuanto a la edad la mediana fue de 34 (p25/75= 28/53) y en cuanto al género el 64.7% (n=11) fueron hombres, lo cual es parecido a lo descrito en la literatura como lo menciona Torres-Gonzalez et al. quien encontró que los pacientes tenían una mediana de edad de 38 y el género más frecuente afectado también fue el masculino, sin embargo debemos de considerar que en este estudio el total de pacientes era de 161 y tan solo 10 cursaban con meningitis por *M. bovis* (22). La categoría de ocupación más frecuente fue la de empleado con 76.5% (n=13), mientras que para escolaridad el grado de estudios más frecuente fue preparatoria con el 41.2% (n=7). Lo cual es similar a lo reportado en la literatura.

Respecto al estilo de vida, el 58.8% (n=10) de la muestra presentó antecedente de consumo de tabaco y alcohol, en la misma proporción para ambos casos, lo cual difiere a lo encontrado en la literatura en donde Torres GP, y cols. en 2015 reportó que tan solo el 5.9% consumía alcohol y el 46.4% consumía tabaco, además de reportar al tabaquismo como una característica asociada a infección por *M. bovis* con un OR 1.94 (IC 95% 1.15–3.27). Sin embargo debemos considerar que el tamaño de la muestra en este estudio fue de 161 casos de *M. bovis* incluyendo la afección en diferentes sitios.

En base a los resultados presentados consideramos que se logró cumplir con el objetivo principal el cual fue estimar la frecuencia de los factores sociodemográficos y clínicos en pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis*, así como caracterizar las variables sociodemográficas y clínicas. Sin embargo no se logró determinar la letalidad de los pacientes con meningitis por *Mycobacterium bovis*, esto debido a que ningún paciente presentó muerte durante la hospitalización, lo cual no se descarta que haya sucedido durante el seguimiento. En cuanto a la hipótesis, en los resultados se encontró que la frecuencia de pacientes que vivían con VIH fue del 52.9 % y de 5.9% para DM2 y para HAS fue del 11.8%, con lo cual se cumplió la hipótesis solo para la

frecuencia esperada para infección por VIH, esto probablemente debido a que es un hospital en donde se reciben la mayoría de las ocasiones pacientes que viven con VIH.

Las debilidades de este estudio son que no se lograron recabar todos los expedientes de los pacientes en los que se reportó crecimiento de *M. bovis* en LCR y que no se incluyó a los pacientes que presentaron afección de SNC y en los que se demostró *M. bovis* en otro sitio. También consideramos que no se describieron algunas otras variables importantes a considerar como las características del LCR y las características de laboratorio. Sin embargo consideramos que una de las fortalezas más importantes es que es uno de los primeros estudios hasta ahora realizados en los cuales se estudia específicamente a los pacientes con meningitis tuberculosa por *M. bovis*, además de mayor importancia es que contamos con la muestra más grande de pacientes con afección de SNC por *M. bovis* a nivel nacional e incluso a nivel internacional.

## **Conclusiones.**

Consideramos que es un estudio que brinda información valiosa ya que es uno de los primeros en describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes que cursan con meningitis por *M. bovis*, además de ser el tamaño de muestra más grande reportado en un periodo de 5 años. Identificamos VIH y el recuento de CD4 menor a 200 como una de las características más frecuentes lo cual puede dar pauta a crear estrategias y nuevas cifras en la epidemiología local y nacional para mejorar la prevención y desarrollo de la enfermedad en los pacientes con estas condiciones descritas. Otra de las características importantes a tomar en cuenta son las manifestaciones neurológicas y sobre todo el retraso en el tratamiento, ya que la mayoría presentó retraso mayor a 10 días en el inicio del tratamiento, lo que da pauta a considerar este dato y buscar mejorar los tiempos de inicio en el tratamiento. Finalmente consideramos que este estudio es el primer paso a realizar nuevos estudios para lograr describir un mayor número de características clínicas, bioquímicas y de LCR asociadas a la enfermedad y detectar factores de riesgo para presentar la enfermedad y además de ser antecedente para desarrollar estudios transversales analíticos, de casos y controles o de cohorte para identificar factores de riesgo para presentar la enfermedad o muerte.

## Bibliografía:

1. Van Ingen J, Rahim Z, Mulder A, Boeree MJ, Simeone R, Brosch R, et al. Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis complex* subspecies. *Emerg Infect Dis*. 2012 Apr;18(4):653-665.
2. Robledo LMR. Meningitis bacteriana. *Evid Med Invest Salud*. 2013;6(1):18-21.
3. Marx GE, Chan ED. Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. *Tuberc Res Treat*. 2011;2011:1-9 .
4. Faurholt-Jepsen D, Lillebaek T, Nielsen MY, Nielsen SD. *Mycobacterium bovis* meningitis in young Nigerian-born male. *Scand J Infect Dis*. 2014 Oct;46(10):732-744.
5. Aymerich CP, Benítez JD, Ruíz VA. *Mycobacterium bovis*. *SEIMC* 2014; 1-7.
6. Enberg GM, Quezada B Mde L, de Toro VC, Fuenzalida L L. Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos [meningitis tuberculosa en adultos: revisión de 53 casos]. *Rev Chilena Infectol*. Junio de 2006; 23 (2): 134-139.
7. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013 Oct;12(10):999-1010.
8. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002 Jan;6(1):64-70.
9. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* . 2017; 19 (11): 39. 1-9.
10. Global tuberculosis report 2019 . Geneva : World Health Organization ; 2019. Licence: CCBY- NC- SA3. OIGO .
11. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Feb;141(2):347-351.
12. Phipers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Jan;10(1):99-103.
13. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill*. 2013 Mar 21;18(12):20436. 1-9.
14. Shah NP, Singhal A, Jain A, Kumar P, Uppal SS, Srivatsava MV, et al. Occurrence of overlooked zoonotic tuberculosis: detection of *Mycobacterium bovis* in human cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2006 Apr;44(4):1352-1358
15. Wilkins EG, Griffiths RJ, Roberts C, Green HT. Tuberculous meningitis due to *Mycobacterium bovis*: a report of two cases. *Postgrad Med J*. 1986 Jul;62(729):653-665.
16. Panero I, San-Juan R, Eiriz C, García-Pérez D, Paredes I, González C, et al. Uncommon case of *Mycobacterium bovis* brain abscess complicated by suppurative fistula, and review of the literature. *Rev Neurol*. 2019 Nov 16;69(10):417-422.
17. Dürr S, Müller B, Alonso S, Hattendorf J, Laisse CJ, van Helden PD, et al. Differences in primary sites of infection between zoonotic and human

- tuberculosis: results from a worldwide systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Aug 29;7(8):e2399. 1-11.
18. Orozco-Andrade I, Acosta-Loya JA, Bravo-Rodríguez G, et al. Epidemiología de tuberculosis pulmonar en población migrante. *Neumol Cir Torax*. 2018;77(2):125-131.
  19. Bobadilla-del Valle M, Torres-González P, Cervera-Hernández ME, Martínez-Gamboa A, Crabtree-Ramirez B, Chávez-Mazari B, et al. Trends of *Mycobacterium bovis* isolation and first-line anti-tuberculosis drug susceptibility profile: a fifteen-year laboratory-based surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Sep 30;9(9):e0004124. 1-11.
  20. Torres-Gonzalez P, Soberanis-Ramos O, Martinez-Gamboa A, Chavez-Mazari B, Barrios-Herrera MT, Torres-Rojas M, Cruz-Hervert LP, et al. Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Apr 25;7(4):e2177. 1-8.
  21. CENAPRECE. PROGRAMAS PREVENTIVOS DIRECCION DE MICOBACTERIOSIS. Casos nuevos de tuberculosis Mmeningea Estados Unidos Mexicanos 1990-2016
  22. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Martinez-Gamboa A, Garcia-Garcia L, Cruz-Hervert LP, Bobadilla-Del Valle M, et al. Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*: a retrospective comparison with *Mycobacterium tuberculosis* in a Mexican tertiary care centre, 2000-2015. *BMC Infect Dis*. 2016 Nov 8;16(1):657.2770-2776.
  23. González-Duarte A, Ponce de León A, Osornio JS. Importance of differentiating *Mycobacterium bovis* in tuberculous meningitis. *Neurol Int*. 2011 Nov 29;3(3):e9. 31-34.
  24. Hernández-Solís A, González-Villa M, Cícero-Sabido R, González-González H, Colin-Muñoz Y, Camerino-Guerrero A, et al. Identificación de *Mycobacterium bovis* en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Gac Med Mex*. 2019;155(6):608-612.
  25. Niemann S, Richter E, Rüscher-Gerdes S. Differentiation among members of the *Mycobacterium tuberculosis* complex by molecular and biochemical features: evidence for two pyrazinamide-susceptible subtypes of *M. bovis*. *J Clin Microbiol*. 2000 Jan;38(1):152-157.
  26. Morales AJR, Hernández DMC. *Mycobacterium bovis*. *Encyclopedia of Food Safety*. 2014. 468-475
  27. Gorocica Patricia, Jiménez-Martínez María del Carmen, Garfias Yonathan, Sada Isabel, Lascurain Ricardo. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex*. [revista en la Internet]. 2005 Jun [citado 2020 Jun 17]; 18( 2 ): 142-153.
  28. Picazo JJ. Procedimientos en microbiología clínica. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Mycobacterias*. SEIMC. 1999.
  29. de Jong BC, Onipede A, Pym AS, Gagneux S, Aga RS, DeRiemer K, Small PM. ¿La resistencia a la pirazinamida indica con precisión la presencia de *Mycobacterium bovis*? *J Clin Microbiol*. Julio de 2005; 43 (7): 3530-3532.

30. Maulén Nancy P. Factores de virulencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Rev. méd. Chile [Internet]. 2011 Dic [citado 2020 Jun 17]; 139( 12 ): 1605-1610.
31. Queiroz A, Riley LW. Bacterial immunostat: *Mycobacterium tuberculosis* lipids and their role in the host immune response. Rev Soc Bras Med Trop. 2017 Jan-Feb;50(1):9-18.
32. Álvarez Nadine, Borrero Reinier, Reyes Fátima, Camacho Frank, Mohd Norazmi, Sarmiento María Elena et al . Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. Vaccimonitor [Internet]. 2009 Dic [citado 2020 Jun 17]; 18( 3 ): 18-25.
33. Araujo Zaida, Acosta Mariana, Escobar Hemir, Baños Ricardo, Fernández de Larrea Carlos, Rivas-Santiago Bruno. Respuesta inmunitaria en tuberculosis y el papel de los antígenos de secreción de *Mycobacterium tuberculosis* en la protección, patología y diagnóstico: Revisión. Invest. clín [Internet]. 2008 Sep [citado 2020 Jun 17]; 49( 3 ): 411-441.
34. Mboowa G. Genetics of Sub-Saharan African Human Population: Implications for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. Int J Evol Biol. 2014;2014:108-291.
35. Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, Davidson R, Goodsall A, Anderson S, et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN-gamma. Version 2. J Clin Invest. 2005 Sep;115(9):2480-2488.
36. Vayr F, Martin-Blondel G, Savall F, Soulat JM, Deffontaines G, Herin F. Occupational exposure to human *Mycobacterium bovis* infection: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2018 Jan 16;12(1). 1-14.
37. Cordova E, Gonzalo X, Boschi A, Lossa M, Robles M, Poggi S, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in Buenos Aires: epidemiology, microbiology and clinical presentation. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(3):415-427.
38. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of human *Mycobacterium bovis* disease, California, USA, 2003-2011. Emerg Infect Dis. 2015 Mar;21(3):435-443
39. Qu J, Zhou T, Zhong C, Deng R, Lü X. Comparison of clinical features and prognostic factors in HIV-negative adults with cryptococcal meningitis and tuberculous meningitis: a retrospective study. BMC Infect Dis. 2017 Jan 10;17(1):1-8.
40. Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. BMC Infect Dis. 2019 Jan 5;19(1):1-7.
41. Thao LTP, Heemskerk AD, Geskus RB, Mai NTH, Ha DTM, Chau TTH, et al. Prognostic models for 9-month mortality in tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2018 Feb 1;66(4):523-532.
42. Vinnard C, King L, Munsiff S, Crossa A, Iwata K, Pasipanodya J, et al. Long-term mortality of patients with tuberculous meningitis in New York City: A Cohort Study. Clin Infect Dis. 2017 Feb 15;64(4):401-407.
43. Ganiem AR, Parwati I, Wisaksana R, van der Zanden A, van de Beek D, Sturm P, et al. The effect of HIV infection on adult meningitis in Indonesia: a prospective cohort study. AIDS. 2009 Nov 13;23(17):2309-2316.

44. Patel NR, Swan K, Li X, Tachado SD, Koziel H. Impaired *M. tuberculosis*-mediated apoptosis in alveolar macrophages from HIV+ persons: potential role of IL-10 and BCL-3. *J Leukoc Biol.* 2009 Jul;86(1):53-60
45. Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, Casazza JP, Sanga E, Saathoff E, et al. Early depletion of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2008 Dec 1;198(11):1590-1598.
46. Lerner TR, de Souza Carvalho-Wodarz C, Repnik U, et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1092-1108.
47. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med.* 2009 Mar;9(2):94-99.
48. Marais S, Meintjes G, Pepper DJ, Dodd LE, Schutz C, Ismail Z, et al. Frequency, severity, and prediction of tuberculous meningitis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis.* 2013 Feb;56(3):450-460.
49. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* 2019 Feb;105(2):267-280.
50. Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol.* 2012 Sep;7(9):1101-1116.
51. Nebreda-Mayoral T, Brezmes-Valdivieso MF, Gutiérrez-Zufiaurre N, García-de Cruz S, Labayru-Echeverría C, López-Medrano R, et al. Human *Mycobacterium bovis* infection in Castile and León (Spain), 2006-2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019 Jan;37(1):19-24.
52. Majoor CJ, Magis-Escurra C, van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D. Epidemiology of *Mycobacterium bovis* disease in humans, The Netherlands, 1993-2007. *Emerg Infect Dis.* 2011 Mar;17(3):457-463.
53. Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis.* 2008 Jun;14(6):909-916.
54. Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2019 Dec;266(12):3009-3021.
55. Nguyen DT, Agarwal S, Graviss EA. Trends of tuberculosis meningitis and associated mortality in Texas, 2010-2017, a large population-based analysis. *PLoS One.* 2019 Feb 28;14(2): 1-11.
56. George EL, Iype T, Cherian A, Chandy S, Kumar A, Balakrishnan A, et al. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis. *Neurol India.* 2012 Jan-Feb;60(1):18-22.
57. Real Academia Española. (2019). *Diccionario de la lengua española* (23.3 ed.). Madrid, Spain.
58. Chamorro LC, Fernández LR, Fernández JT, González RE, Salinas AM, Falcón LA, et al. Características de los recién nacidos de embarazos múltiples en los hospitales de Coronel Oviedo, San Lorenzo y ciudad del este. *Pediatr.* 2016 Dic; 207 - 212.
59. Martinic S. El tiempo y el aprendizaje escolar. 2015 Abr-Jun; 20(61): 479-499.

60. Corvalán MP. El tabaquismo: una adicción. *Rev Chil Enferm Respir* 2017; 33: 186-189.
61. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 7. Barcelona España: Elsevier, 2012; Vol 1: 1638-1659.
62. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127-e248.
63. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: *Standards of medical care in diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31.
64. Lasso M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (3): 238-247.
65. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A systematic literature review. *Clin Ther*. 2017 Nov;39(11):2216-2229.
66. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. *Principles of Neurology*. 11th Edition febrero 2020.