

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

“PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE
PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO AUTRAN LIMON DEL PRADO.

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSE M. CONDE MERCADO
ASESOR DE TESIS: DR. GABRIELA MIRALRIO GOMEZ.

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2006



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.

AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Luis Delgado Reyes.
Jefe del Departamento de Enseñanza.

Dr. José Manuel Conde Mercado.
Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Dra. Gabriela Miralrío Gómez.
Director de Tesis.

Autorización: Folio HJM 1204/06.02.21

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por haberme permitido encontrar mi vocación.

A mi Madre fuente de inspiración eterna.

A mi Esposa quien ha estado a mi lado todo este camino.

A mi Familia e hijos.

Al Hospital Juárez de México, que me ha permitido formarme y a la que considero mi propia casa.

Índice

Introducción.....	1
Cuadro clínico.....	5
Diagnóstico.....	7
Tratamiento.....	9
Tratamiento en situaciones especiales.....	11
Delimitación del problema.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Criterios.....	17
Variables.....	18
Resultados.....	20
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Bibliografía.....	27
Hoja de recolección.....	31

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa reemergente, ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, con manifestaciones clínicas diversas, y de curso crónico, y fatal. De no recibir tratamiento adecuado.

EPIDEMIOLOGÍA

Cerca de 2,000 millones de personas en el mundo hoy en día están infectadas por tuberculosis, pero sólo 10% desarrollan la enfermedad clínica.

Antes de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, el determinante más importante de meningitis tuberculosa era la edad. Los factores de riesgo son alcoholismo, diabetes mellitus, malignidad y el uso de corticoides. La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia adquirida ahora es conocida como un factor de riesgo e incrementa el riesgo a desarrollar clínicamente tuberculosis postinfección de 1 a 3 veces y también predispone al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar, y en particular a la tuberculosis meníngea, esta se incrementa con la declinación de la cuenta de linfocitos CD4.

Esta enfermedad constituye la reactivación de una infección latente ó una nueva infección.

El número de casos de tuberculosis en el mundo se están incrementando, se estima que la mayoría de estos casos serán en el sureste de Asia donde hay una diseminación del virus de la inmunodeficiencia adquirida.

La tuberculosis permanece como un problema importante en paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida Estados Unidos se estima que hay de 6,000 a 9,000 casos anualmente. ^(1,2)

AGENTE CAUSAL

Mycobacterium tuberculosis es un bacilo gram positivo aeróbico que se tiñe pobremente debido a que su pared celular contiene lípidos, peptidoglicanos. La tinción de Ziehl-Neelsen usa las propiedades de la pared celular para formar un complejo que previene la decoloración por ácido ó por alcohol.

Los microorganismos aparecen como bacilos arrosariados y algo doblados de 2-4 micrómetros de longitud y 0.2 a 0.5 de ancho.

En el esputo, a menudo se ubican paralelos para formar una V. se necesita una estimación de 10,000 microorganismos/ml. De esputo para la positividad del frotis y un solo microorganismo en un portaobjetos entero es muy sospechoso. En el presente la mayoría de los laboratorios utilizan una coloración de fluorocromo con auramina fenólica o auramina-rodamina, un paso de decoloración con ácido-alcohol algo modificado y contra tinción con permanganato de potasio. Las mycobacterias fluorescentes se puede observar con facilidad con objetivo de baja amplificación x20 ó x40. Cualquier líquido o material biológico puede examinarse en forma directa, aunque es mejor examinar los líquidos delgados después de la sedimentación por centrifugación.

Los métodos de cultivo utilizan medios sólidos o líquidos. Las muestras de esputo o de tejido necesitan licuefacción-descontaminación inicial; más común es utilizar N-acetil-L-cisteína como mucolítico en solución de hidróxido de sodio al 1%. Esto destruye a otros microorganismos, mientras que las mycobacterias están relativamente protegidas por sus paredes celulares ricas en ácidos grasos. Luego la muestra se neutraliza, centrifuga, y el sedimento se inocular en medios. Los líquidos no contaminados o los tejidos normalmente estériles no deben descontaminarse, ya que se produce cierta pérdida de viabilidad de las mycobacterias.³

PATOGÉNESIS

El desarrollo de la tuberculosis meníngea es un proceso de dos pasos: la entrada al huésped por la inhalación de gotas, el punto inicial de infección comienza con el macrófago alveolar, la infección localizada en el pulmón con diseminación los ganglios linfáticos regionales producen el complejo primario. Durante esta corta pero significativa bacteriemia se puede sembrar bacilos tuberculosos a otros órganos del cuerpo. En estos quienes desarrollan tuberculosis meníngea, los bacilos son sembrados a las meninges, ó el parénquima cerebral, formando pequeños focos subependimarios, llamados focos de Rich. La concepción clásica de que posterior a esto la diseminación es hematogena la demuestra Lowenstein al obtener un cultivo del bacilo de Koch proveniente del torrente sanguíneo.

Choremis y colaboradores en estudios efectuados en su clínica, pudieron demostrar la existencia de diseminaciones microbianas coincidentes con la evolución del complejo de primoinfección mediante los cultivos de médula ósea, en los cuales encuentran un 23.2% de los mismos positivos en el caso de lesiones tuberculosas recientes, llegando a valores de 50% en las tuberculosis meníngeas y miliars.

Esta proporción elevadísima de cultivos positivos, justifica plenamente el acierto de que la tuberculosis primaria no es un hecho estático sino dinámico siendo la bacteriemia habitual que acompaña en su evolución al complejo primario.

El segundo paso en el desarrollo de la tuberculosis meníngea es la ruptura del foco de Rich en el espacio subaracnoideo. Esto anuncia el inicio de la meningitis, la cual si no es tratada, puede resultar en severo e irreversible patología neurológica. En 75% de los niños, el inicio de la tuberculosis meníngea, se presenta en menos de 12 meses después de la infección primaria.

Tres procesos en general producen patología neurológica subsecuente: la formación de adhesión, una vasculitis obliterativa y una encefalitis o mielitis. La adhesión resulta de un denso exudado basal meníngeo que se desarrolla después de la inoculación del bacilo en el espacio subaracnoideo.

Este exudado contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con incremento en la cantidad de fibrina. El bloqueo producido por la formación de adhesión, en las cisternas basales del espacio subaracnoideo puede resultar en la obstrucción del líquido cefalorraquídeo produciendo hidrocefalia. Las adhesiones alrededor de la fosa interpenduncular y las estructuras adyacentes pueden comprometer los nervios craneales, particularmente II, IV, y VI y la arteria carótida interna. Una vasculitis obliterativa de ambos, grandes y pequeños vasos puede resultar en infartos, estos frecuentemente ocurren en el territorio de la arteria carótida interna, parte proximal de la cerebral media, y en los vasos perforantes de los ganglios basales.

El infarto debido a vasculitis es el mecanismo por el cual diversas manifestaciones neurológicas en tuberculosis meníngea ocurren, y da cuenta de diversas alteraciones secuelas neurológicas irreversibles.

La intensidad del proceso basal inflamatorio puede extenderse al parénquima cerebral resultando en encefalitis. el edema que ocurre como consecuencia , se extiende a ambas partes de los hemisferios , esto puede contribuir a la elevación de la presión intracraneal y a un déficit neurológico global.

La patogénesis de la tuberculosis meníngea a nivel celular es poco entendida, las teorías actuales de la inmunopatogénesis intenta explicar el rol y la interacción entre los macrófagos, las células T cooperadores y el organismo. La inmunidad mediada celularmente es central para ambos en el control de la infección y la producción de tejido dañado.

Los experimentos de Lurie en tuberculosis en conejos describe los estados fundamentales de la enfermedad, las teorías de la inmunopatogénesis ayudan a explicar estos estados.

El estado inicial de la infección es la ingestión de los bacilos tuberculosos por los macrófago alveolares, dependiendo de la capacidad de estos para resistir la infección, el bacilo se multiplica y lo destruye.

Durante el segundo estado los bacilos crecen en forma logarítmica dentro del macrófago, después de cerca 2 semanas péptidos de las células CD4 específicas para Mycobacterium aparecen la producción de interferón gamma por macrófagos activados permite hacer más eficiente la muerte intracelular del bacilo tuberculoso. Los macrófagos activados producen interleucina 1-beta y el factor de necrosis tumoral el cual promueve la formación de granulomas.

El exudado basal inflamatorio es central en la patogénesis de la tuberculosis meníngea.

El complejo primario resulta del desarrollo de inmunidad inmediata por células, por tanto, la ruptura del foco de Rich con liberación de bacilos al espacio subaracnoideo resultando en una respuesta local dependiente de células T. La respuesta granulomatosa necrotizante es fundamental para la patología subsecuente. La hipótesis de Dannenberg que la necrosis es el resultado de un tipo de reacción de hipersensibilidad retardada a la exposición de tubérculo proteínas.

CUADRO CLÍNICO

La meningitis tuberculosa es descrita como una meningitis subaguda ó crónica. La presentación clínica de la meningitis tuberculosa es similar en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia y pacientes inmunocompetentes, excepto que los granulomas cerebrales son más comunes en los primeros

En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia quienes tienen en cuenta de CD4 mayor a 200/mm³ ó más, con una radiografía de tórax con infiltrados en el lóbulo superior y cavitación , estos hallazgos son similares a pacientes con tuberculosis sin infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida. En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia con una cuenta de CD4 menor de 200 por milímetro cúbico, la adenopatía mediastinal es un hallazgo común, una situación similar a niños con tuberculosis pulmonar primaria sin infección con el virus de la inmunodeficiencia adquirida.⁸

Los pródromos son usualmente no específicos con ningún síntoma predominante: 28% reportan cefalea, 25% vómito, y el 13% fiebre, sólo 2% reportó síntomas de meningitis.^(1,9,10)

Recientes revisiones confirman la amplia variación de presentación vistos en la meningitis tuberculosa.

La adhesión puede resultar en parálisis de los nervios craneales (particularmente II,III, IV,VI,Y VII) carótida interna que resulta en infartos , y obstrucción del líquido cefalorraquídeo elevando la presión intracraneal , disminución del nivel de conciencia e hidrocefalia.Los infartos ocurren en 30% de los casos , comúnmente en la cápsula interna y los ganglios basales, causando trastornos desde hemiparesia hasta trastornos del movimiento.¹² En una revisión en Turquía que comprendieron 289 pacientes, a los cuales se les realizó tomografía axial computada en fases simple y contrastada, 35 (12%) fueron considerados estudios normales , las anomalías encontradas fueron hidrocefalia en 204 pacientes (172 niños y 32 adultos), reforzamiento del parénquima en 62 (56 niños y 6 adultos) reforzamiento de la cisterna basal en 49 (32 niños y 17 adultos) infarto cerebral y edema cerebral en 39 (29 niños y 10 adultos) y tuberculoma en 14 (9 niños y 5 adultos, el infarto ó el edema cerebral fue establecido en diferentes regiones cerebrales y en ganglios basales como hipodensidad difusa ó focal en 39% (29 niños y 10 adultos).

Los tuberculosas intracraneales ocurrieron en 5 adultos y 9 niños 5%, ocho de los pacientes tenían tuberculosis pulmonar.¹

En una revisión de pacientes con meningitis tuberculosa en Estambul, Turquía de 61 casos en pacientes adultos la edad promedio varió de los 16 a los 74 años , los signos y síntomas que presentaron al momento de su admisión fueron: alteraciones en el estado de conciencia 34 pacientes (55.7%), signos focales en 34(55.7%), de estos tenían hemiplejía , 5 paraplejía, un paciente con cuadriplejia, 7 con parálisis del nervio facial, 6 pacientes con signos cerebelosos, 24(39.3%) pacientes presentaron alteraciones en la conducta y de estas las más frecuentes fueron :agitación, irritabilidad, indiferencia, depresión, y alucinaciones, 12 pacientes el 19.6% tuvieron signos de hipertensión intracraneal y convulsiones en 10 pacientes el 16.3%, 5 fueron tipo focal y 5 generalizadas.¹⁰

Las convulsiones son comunes, especialmente en niños y en gente anciana. Hidrocefalia, tuberculosas, edema, e hiponatremia debido a secreción inadecuada de hormona antidiurética, todas pueden causar convulsiones.

En la década pasada han sido documentados estudios que relacionan la meningitis tuberculosa y la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, aunque los pacientes infectados con el VIH y tuberculosis, incrementa el riesgo de meningitis tuberculosa a menudo presentan enfermedad extrameníngea concomitante.

La gente anciana con meningitis tuberculosa es un grupo significativo, particularmente en el mundo desarrollado. Así como por las condiciones de los ancianos, la presentación puede ser atípica. Los signos de meningismo puede estar ausentes, las convulsiones ocurren más comúnmente, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo suelen ser atípicos puede aún ser acelular.

La coinfección con VIH no se ha visto que cambie las manifestaciones clínicas ó los resultados de la meningitis tuberculosa, aunque el diagnóstico puede ser sugestivo por la presencia de tuberculosis extrameníngea ó tuberculoma en el sistema nervioso central.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico rápido es fundamental, para los resultados clínicos pero las técnicas actuales microbiológicas son insensibles, lentas ó laboriosas. Nuevos métodos como estos que implican el DNA bacteriano por la reacción en cadena de la polimerasa ya están disponibles.

La mayoría de estudios en el mundo hablan de una sensibilidad de estas pruebas de un 84.6%, y una especificidad de 100%.

Una reciente historia de contacto con tuberculosis es de ayuda, así como la presentación extrameningea. La prueba de tuberculina es de uso limitado, menígea fueron negativos a 100 u. de PPD. ¹

El diagnóstico es dependiente de la punción lumbar y del examen del líquido cefalorraquídeo, las anomalías dependen de una reacción tuberculínica dentro del espacio subaracnoideo.

Los pacientes con depresión de la inmunidad mediada por células, pueden tener hallazgos atípicos en el líquido cefalorraquídeo, en el paciente anciano y el paciente con VIH positivo se han reportado líquidos acelulares, la linfocitosis entre 100 y 1000 cels./mm³ es lo más común, aunque en los primeros 10 días pueden predeterminar hasta en un 25% de los casos, los polimorfonucleares. La elevación de las proteínas ocurre en la mayoría de los casos, y los niveles de glucosa pueden verse reducidos en el 70% de los casos.

La parte más crucial es la búsqueda del bacilo, el límite de detección en el microscopio es de 100 mycobacterias/ml. Los clínicos pueden asistir en el campo de diagnóstico en 2 vías: enviando volumen adecuado (10ml. Es recomendado), y repetir la punción si el diagnóstico se sospecha. El bacilo es visto en el frotis del líquido cefalorraquídeo en el 10 al 20% de pacientes, aunque esto varía considerablemente. El cultivo es el estándar de oro, pero es lento puede tardar hasta 6 semanas. ^(16,17, 18, 19,20)

El advenimiento de la tomografía y la resonancia magnética han dado mayor entendimiento acerca de la progresión de la enfermedad, y brindan información pronóstica y diagnóstica, en un estudio de 60 pacientes adultos y niños sólo 3 tenían la tomografía normal, la hidrocefalia fue reportada en 87% de los niños y 12 de adultos, los infartos se observaron en la tomografía en el 28% siendo afectado el territorio de la arteria cerebral media en 83%. Los ganglios basales fue la región más afectada, el pronóstico se empobrece cuando se asocia a reforzamiento de los exudados basales y periventriculares.

La resonancia magnética ha incrementado la sensibilidad en la detección y distribución del exudado inflamatorio meníngeo. ^(21, 22, 23,24,)

PRONÓSTICO

Algunos estudios han evaluado los índices clínicos y de laboratorio que pueden predecir los resultados. Estudios tempranos usaron análisis univariados evaluaron variables pronosticas sin ajustar para el efecto de covariables, de estos estudios, algunos indicadores de pronóstico pobre, fueron los extremos de la vida, estadio avanzado de la enfermedad, tuberculosis extrameníngea concomitante, y evidencia de elevación de la presión intracraneal. Algunos estudios empleando análisis multivariado que ajustaron la influencia de otras variables son escasos. Un estudio en niños encontró que la edad del paciente y el estadio de la enfermedad fueron dos variables independientes asociados con el pronóstico. Un estudio más reciente observó los hallazgos clínicos, de laboratorio, y de TAC en 49 adultos y niños con meningitis tuberculosa.

En conclusión el pronóstico está influido por la edad, la duración de los síntomas y el déficit neurológicos. La mortalidad es máxima en los pacientes menores de 5 años (20%), los mayores de 50 años (60%) o en quienes la enfermedad estuvo presente durante más de 2 meses.

ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

La estadificación clínica se basa en el estado neurológico: estadio 1= lúcido, sin signos focales ó hidrocefalia; estadio 2= confusión ó déficit neurológicos focales; estadio 3= estuporoso, ó paraplejia o hemiplejia marcada. Los pacientes que se encuentra en el estadio 1 al inicio del tratamiento es probable que se recuperan, pero alrededor del 50% de los que se encuentran en estadio 3 muere ó se recupera con defectos neurológicos residuales graves. La infección por VIH no parece alterar las manifestaciones clínicas o de laboratorio ni el pronóstico de la meningitis tuberculosa, salvo en que son más probables las lesiones ocupantes en el sistema nervioso central.

TRATAMIENTO

La quimioterapia antifúngica debe ser iniciada en base a la fuente sospecha clínica, y no debe ser retardada para evitar pobres resultados.

Los principios básicos que rigen el manejo de la tuberculosis pulmonar, se aplica a otras formas de tuberculosis extrapulmonar. Así , un curso de 6 meses de tratamiento es recomendado para el tratamiento de cualquier forma de tuberculosis, con excepción de la meningitis, para lo cual el régimen que se recomienda es de 12 meses. La prolongación del tratamiento también debe ser considerado para pacientes con alguna forma de tuberculosis que responda lentamente adicción de corticoesteroides es recomendado para pacientes con pericarditis y meningitis tuberculosa.

Todos los pacientes deben recibir un régimen que contemple: isoniazida rifampicina, pirazinamida, y cualquiera de los siguientes fármacos: etambutol ó estreptomina.

La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 10% de los bacilos, son resistentes a la primera línea de tratamiento,

La estreptomina en el pasado (15mg./Kg.) por día en adultos IM con una máxima dosis de 1gr. y de 20 a 40 mg. En niños) fue adicionada a isoniazida para aumentar la esterilización y reducir el riesgo de recaída clínica de organismos resistente.

La adicción de rifampicina y pirazinamida produce una mejoría adicional en el pronóstico con una mejor toxicidad, administrando un régimen oral. El beneficio pronóstico de la rifampicina ha sido cuestionado en cuanto a su penetración al líquido cefalorraquídeo en pacientes con una barrera hemato-encefálica intacta.

Estudios han demostrado lenta penetración de la rifampicina al líquido cefalorraquídeo en pacientes con tuberculosis meníngea, con niveles justamente arriba de la concentración mínima inhibitoria para mycobacterium tuberculosis. La meningitis tuberculosa aumenta la penetración al líquido cefalorraquídeo de las drogas antifúngicas, sin embargo, esta evidencia es limitada que sugiere que la penetración de la rifampicina ocurre independientemente de la inflamación

DURACION DEL TRTAMIENTO

No hay estudios aleatorizados que establezcan la duración óptima del tratamiento. Las guías publicadas por la CDC y la American and British Thoracic Societies son basadas en la experiencia de centro clínicos que tratan a una cantidad elevada de pacientes.

Es recomendable que la duración de la terapia sea administrada por 12 meses.

Actualmente se sugiere para el tratamiento de tuberculosis meníngea el uso de la rifampicina, isoniazida, pirazinamida, y un cuarto agente que puede ser estreptomycin ó etambutol, estos medicamentos son considerados agentes de primera línea y son recomendados en base a su actividad bactericida (capacidad para reducir rápidamente el número de organismos viables, su actividad esterilizante, capacidad para matar todos los bacilos y por lo tanto para esterilizar el tejido afectado) y para disminuir los rangos de resistencia a dichos medicamentos, la duración del tratamiento es de 12 meses, dicho régimen se da en dos fases: una inicial ó bactericida y una fase de continuación ó esterilizante. ^(25, 26, 27,28)

La terapia adjunta con esteroides, se recomienda para todos los pacientes, en especial aquellos que tienen un nivel de conciencia disminuido. El régimen recomendado es una dosis inicial de 2-4mg/día en niños con peso menor a 25 Kg. Por 4 semanas y para adultos, prednisona 60mg. Por día por 6 semanas. ^(27, 29,30)

El rol de la neurocirugía en pacientes con meningitis tuberculosa, se reserva para aquellos que tienen un aumento de la presión intracraneal, ya que la hidrocefalia es una complicación común que puede llevar a mayor daño neurológico y a la muerte, de no dar un tratamiento adecuado.

Otras indicaciones neuroquirúrgicas incluyen la presencia de tuberculosas, esto pueden desarrollarse ó crecer durante el tratamiento de la quimioterapia, en la práctica raramente requiere tratamiento quirúrgico, a menos que comprima una estructura vital. ¹

REGIMENES RECOMENDADOS

Los regímenes básicos recomendados para el tratamiento de adultos con tuberculosis causada por organismo que son conocidos ó presumiblemente susceptibles a isoniacida, rifampicina, piracinamida y etambutol.

Antes del advenimiento de una quimioterapia efectiva antituberculosa, la meningitis tuberculosa fue uniformemente fatal. La meningitis tuberculosa permanece como una enfermedad potencialmente devastadora, que se asocia con alta morbimortalidad, a pesar del inicio inmediato de una adecuada quimioterapia. Los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia parecen tener un riesgo incrementado en el desarrollo de meningitis tuberculosa, pero los hallazgos clínicos y los resultados de la enfermedad, son similares a los pacientes no infectados.

Después de 2 meses con la quimioterapia a base de los 4 medicamentos antes mencionados, la piracinamida y el etambutol, puede ser descontinuados y la rifampicina e isoniacida deben ser dadas por 10 meses, aunque la duración óptima no está definida. Punciones lumbares pueden ser consideradas para monitorizar los cambios en el conteo de células del líquido cefalorraquídeo, la glucosa, las proteínas, especialmente en el curso temprano de la quimioterapia.²⁵

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES (INFECCIÓN POR EL VIH)

Las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia adquirida es el mismo. El desarrollo de resistencia adquirida a rifampicina también ha sido notada en pacientes infectados por el virus.³¹

El manejo de pacientes con tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia es complejo y requiere expertos en dicho manejo, porque los pacientes infectados con el virus, toma varios medicamentos, algunos de los cuales interactúan con las drogas antituberculosas, principalmente la rifampicina.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

¿Son manifestaciones clínicas, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, y los estudios de imagen de la meningitis fúngica en pacientes hospitalizados en el servicio de infectología del Hospital Juárez de México de enero de 1997 a diciembre de 2004, son similares a los reportados en la literatura mundial?

¿Las manifestaciones clínicas, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, y los estudios de imagen de la meningitis fúngica en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de enero de 1997 a diciembre de 2004, son diferentes a los reportados en la literatura mundial?

HIPÓTESIS

Las manifestaciones clínicas, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, y los estudios de imagen de la meningitis fúngica en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de enero de 1997 a diciembre de 2004, son similares a los reportados en la literatura mundial.

HIPÓTESIS NULA

Las manifestaciones clínicas, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, y los estudios de imagen de la meningitis fúngica en pacientes hospitalizados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México de enero de 1997 a diciembre de 2004, son diferentes a los reportados en la literatura mundial.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuales son las manifestaciones clínicas más frecuentes, los hallazgos del líquido cefalorraquídeo, y los estudios de imagen de los pacientes con meningitis fúngica hospitalizados en el servicio de Infectología en el período comprendido de enero de 1997 a diciembre de 2004.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Describir las características clínicas de los pacientes con meningitis fúngica incluidos en el estudio.
- b) Identificar cuales son los hallazgos en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningitis fúngica en este grupo de estudio.
- c) Describir los hallazgos tomográficos de los pacientes con meningitis fúngica en este grupo de estudio.
- d) Catalogar los estadios clínicos en que fueron encontrados los pacientes con meningitis fúngica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, y descriptivo en el cual se incluyen a los pacientes ingresados en el servicio de Infectología del Hospital Juárez de México, en el período comprendido del 1 de enero de 1997 a 31 de diciembre de 2004, quienes tuvieron el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Se revisaron los expedientes de cada uno de los pacientes ingresados en dicha fecha, y se recabaron los datos mediante una hoja, lo cual incluyó la ficha de personal de identificación, manifestaciones clínicas de ingreso, enfermedades concomitantes, hallazgos en la tomografía axial computada, en el estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo, pruebas diagnósticas y tratamiento recibido.

A través del expediente clínico se determinó cuales fueron las características clínicas de presentación de la meningitis tuberculosa, así como cual fue el método por el cual se llegó al diagnóstico de la enfermedad.

En todos los casos se realizó estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo y tomografía axial computada, determinando los hallazgos más frecuentes en dichos estudios.

Se analizó en cada paciente el protocolo de estudio para llegar al diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Se considero como diagnóstico de tuberculosis fímica a aquellos pacientes en los que se demostró la existencia del bacilo tuberculoso o bien mediante determinaciones sexológicas o la demostración de DNA bacteriano en muestras de líquido cefalorraquídeo.

La evolución de cada paciente se evaluó durante su estancia hospitalaria considerándola como buena cuando el paciente presento mejoría clínica evidente durante el tratamiento y como mala cuando el paciente no presento respuesta favorable al tratamiento o desarrollo algún tipo de complicación secundaria a la historia natural de la enfermedad o como consecuencia de las intervenciones diagnósticas o terapéuticas.

Se determinó el tiempo que transcurrió entre el inicio de tratamiento y el inicio de la enfermedad.

Finalmente se determinaron cuales fueron las secuelas presentadas como consecuencia de la meningitis fímica

CRICTERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años, enfermos con el diagnóstico clínico, sexológico, radiológico, cultivos, reacción en cadena a la polimerasa, ó prueba terapéutica de meningitis tuberculosa, ingresados en el servicio de Infectología en el período comprendido de 1 enero de 1997 a diciembre de 2004.

CRICTERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes menores de 16 años, pacientes en los que se descarto el diagnóstico de meningitis por tuberculosis, pacientes egresados en forma voluntaria.

CRICTERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no contaron con expediente completo.

DETERMINACION DE VARIABLES

1.- Edad:

Definición conceptual: es el tiempo que ha vivido el individuo.

Definición operacional: es el tiempo que ha vivido cada paciente expresado en años el cual se tomó de la historia clínica asentada en el expediente.

Tipo de variable: cuantitativa continúa.

2.- Género:

Definición conceptual: son las características genotípicas de cada individuo.

Definición operacional: son las características fenotípicas de cada paciente tomadas de la historia clínica asentada en el expediente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

3.- Manifestaciones clínicas:

Definición conceptual: se refiere a los signos y síntomas atribuibles a una enfermedad.

Definición operacional: a través de las notas de evolución se recaba aquellos signos y síntomas del paciente, atribuidos a la tuberculosis meníngea.

Tipo variable: cualitativa y cuantitativa nominal.

4.- Características del estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo:

Definición conceptual: son los hallazgos físicos y químicos encontrados en una muestra de líquido cefalorraquídeo.

Definición operacional: a través del expediente clínico se recaban los hallazgos físicos y químicos de la muestra cefalorraquídeo tomada al ingreso del paciente sospechoso de meningitis tuberculosa.

5.- Característica tomográficas:

Definición conceptual: son los hallazgos imagenológicos encontrados en el estudio de tomografía axial computarizada.

Definición operacional: se toman los hallazgos radiológicos de relevancia encontrados en la tomografía axial computarizada realizada al ingreso del paciente.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

6.- Estadios clínicos:

Definición conceptual: son hallazgos clínicos en relación a la severidad de la enfermedad.

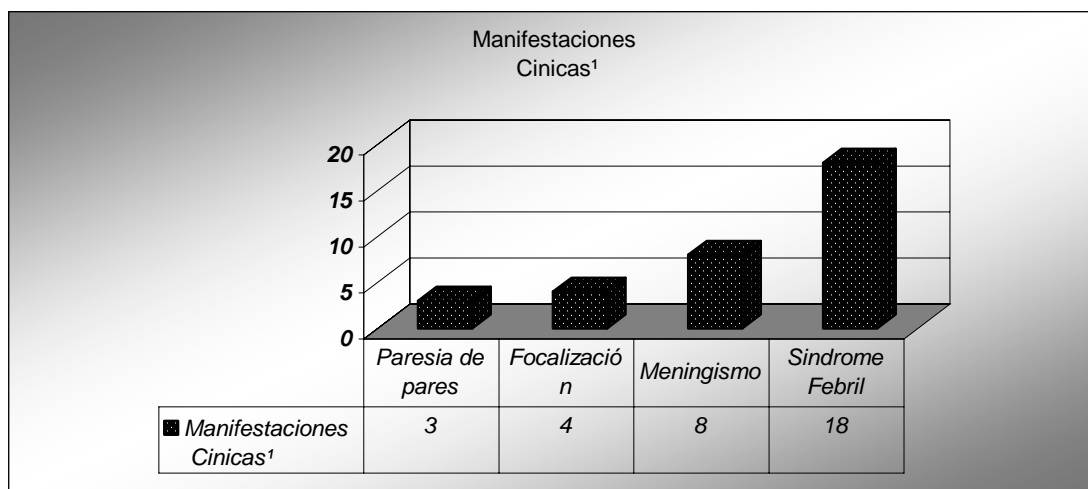
Definición operacional: se registran los hallazgos clínicos encontrados en la exploración física realizada al momento del ingreso.

Tipo de variable: cuantitativa.

RESULTADOS

De 27 pacientes ingresados en el servicio de Infectología del 1ero. de enero de 1997 diciembre de 2004, con el diagnóstico de meningitis fúngica se excluyeron del estudio 7 pacientes por no contar con expediente clínico completo, y se incluyeron 20 pacientes con expediente completo y que cumplieron con los criterios de inclusión. De estos últimos 15 (75%) correspondieron al género masculino, y 5 (25%) correspondieron al género femenino, la edad promedio fue de 26.7 años (rango 19 a 46 años).

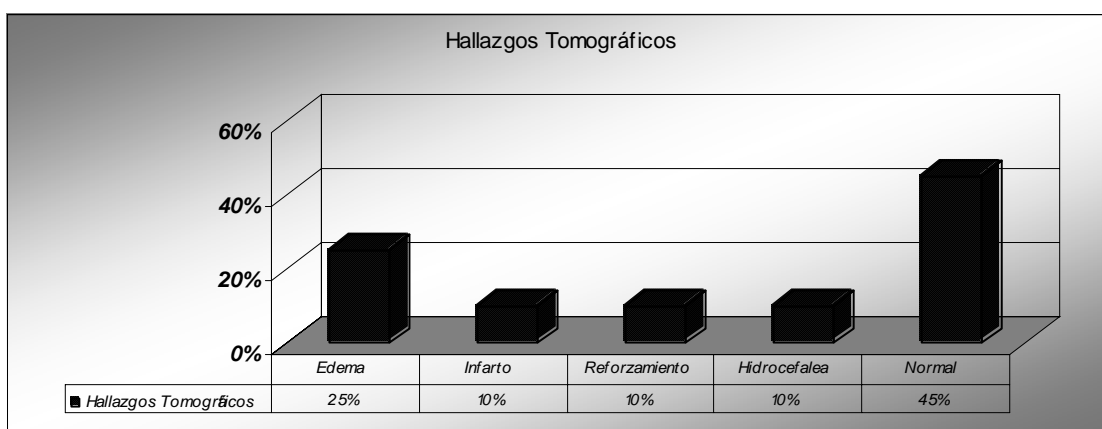
En cuanto a las características clínicas de presentación, 18 (90%) pacientes, se presentaron con síndrome febril, 8(40%) presentaron meningismo, 4(20%) algún dato de focalización, estos 1(25%) con hemiplejía derecha, 1(25%) parapsia de extremidades inferiores, y 2(50%) hemiparesia izquierda. Además 3(15%) afección de algún par craneal, de estos últimos 2(66.6%) tuvieron afección de IV par craneal, y 1 (33.3%) afección del VI.



Del total de pacientes 12 (60%), tuvieron además coinfección por VIH, de ellos, tuvieron niveles de CD4 en promedio de 141 células (rango de 6 a 352).

En cuanto a la relación con el alcoholismo 9 (45%), tenían este antecedente. Respecto a la presentación de otras formas de tuberculosis 2(10%), además tuvieron tuberculosis pulmonar. Ningún paciente tuvo diabetes mellitus.

De los hallazgos tomográficos 5 (25%) pacientes, tuvieron edema cerebral, 2(10%), reforzamiento de la cisterna magna, y 2 más (10%) infarto cerebral, de los cuales uno fue mesencefálico y otro tipo de periventricular.



En cuanto al citoquímico del líquido cefalorraquídeo, el promedio fue de 300 (rango 0 a 604), en 14 (70%) pacientes, predominaron los mononucleares, en 5(20%), predominaron los polimorfonucleares, y en un paciente no se reporto celularidad. Del nivel de glucosa el promedio fue de 34mg/dl. (rango de 7 a 62), de las proteínas el promedio fue de 104 (rango de 18 a 230) mg/dl.

En cuanto al nivel de sodio en sangre el promedio fue de 133 meq/dl. (rango 120 a 142), 8 (40%) pacientes presentaron hiponatremia, el resto presentó niveles normales.

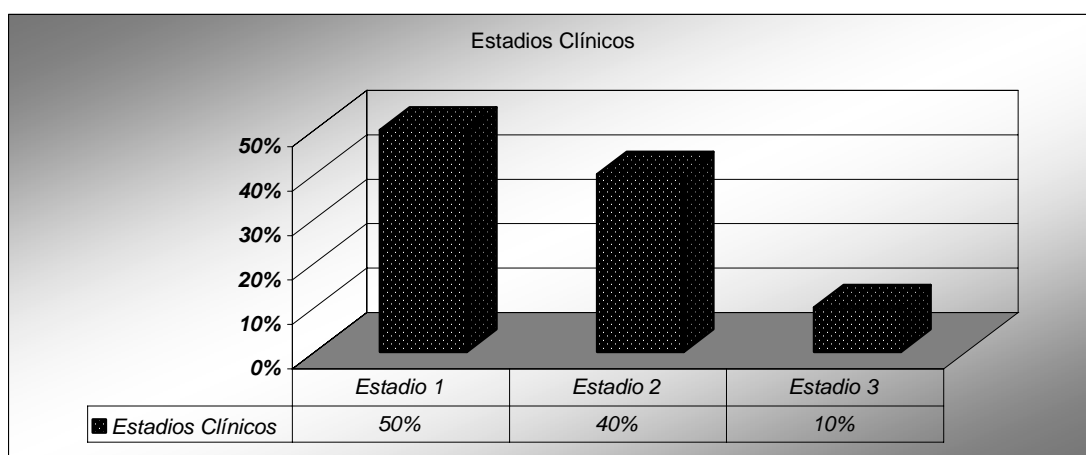
TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Características LCR		Número de pacientes	Promedio	Rango
Proteínas mg./dl.		20	104	18-230
Glucosa mg./dl.		20	34	7-62
Celularidad cel./mm ³		20	300	0-609
Diferencial de la celularidad	Mononucleares polimorfonucleares	14 (70) % 5(20%)	70% 25%	5-95 % 4-95%

En cuanto al nivel de sodio en sangre el promedio fue de 133meq/dl. (rango 120 a 142), 8 (40%) pacientes presentaron hiponatremia, el resto presentó niveles normales.

En cuanto al diagnóstico en 6 (30%) pacientes, el BAAR en líquido cefalorraquídeo fue positivo, la PCR fue positiva en 13(65%). Existió un paciente en quien no fue posible la realización de PCR y el BAAR en líquido cefalorraquídeo resultado negativo sin embargo se decidió dar prueba terapéutica la cual fue positiva.

En cuanto al estadio clínico en que se presentaron los pacientes fueron: 10 (50%) pacientes en estadio 1, 8(40%) estadio 2, y 2 (10%) estadio 3.



El tiempo de evolución, el promedio fue de 9 a 56 días, todos los pacientes recibieron tratamiento, y sólo 3 (15%) pacientes, tuvieron algún tipo de secuela, de los cuales uno quedó con afasia, otro parálisis de VI y otro IV.

Ningún paciente falleció durante su estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

Los casos de meningitis de origen fúngico continúan incrementándose a nivel mundial, los factores de riesgo previos al desarrollo de la epidemia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH), eran la edad. Así como el alcoholismo, diabetes mellitas, malignidad, y el uso reciente de esteroides.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida, predispone al desarrollo de formas extrapulmonares de tuberculosis, en particular de tuberculosis meníngea, en este estudio se demostró que de 20 pacientes, 12 de ellos tuvieron infección por el virus de la inmunodeficiencia el 60%, mientras de 8 (40%), no tuvieron este hallazgo.

La meningitis fúngica constituye la reactivación de una infección latente, ó una nueva infección, la cual como se mencionó en este trabajo, se desarrolla en 2 pasos, el punto inicial de infección, y el segundo paso la ruptura de un foco de Rich en el espacio subaracnoideo.

La protección de la vacuna BCG, contra meningitis fúngica, permanece en debate, una meta-análisis en el que se valoró a la deficiencia de dicha vacuna, sugirió una protección del 64%. La incidencia de tuberculosis meníngea ha sido calculada que representa el 1% del riesgo de infección anual, que a su vez depende de la prevalencia de los casos infecciosos dados en una comunidad, la prevalencia de los casos infecciosos dependen de la susceptibilidad de cada persona, así como de los factores propios a la comunidad, como lo es la pobreza, el hacinamiento y la desnutrición.

Las manifestaciones clínicas, observadas en este estudio difieren de las reportadas en la literatura mundial, ya que en la literatura se menciona a la fiebre en un rango de 38% hasta un 65%, en este estudio se presentó en el 90% de los pacientes, que en la literatura reportan un 88% de meningismo, en este estudio dicha manifestación se presentó en el 40% de los casos, en cuanto a las manifestaciones neurológicas se reportan en un 52% de los casos de la literatura mundial, este último hallazgo en este estudio se presentó en el 20% de los casos.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, la literatura mundial reporta, parálisis de nervios craneales, particularmente II,III,IV,VI,VII,y VIII, así como la hidrocefalia, e infartos en el 30% de los casos; en este estudio < los nervios craneales involucrados fueron IV, VI, la hidrocefalia y los infartos en el 10% de los casos cada uno.

Los hallazgos neuroradiológicos, se menciona que su mayor rol, ha sido en particular en el diagnóstico y seguimiento de las complicaciones que requieren tratamiento quirúrgico.

Los hallazgos del líquido cefalorraquídeo se menciona que se puede observar desde una linfocitosis que varía entre 100 y 1000 células por mm³ e incluso en ancianos presentan un líquido acelular.

En nuestro estudio los rangos de celularidad variaron siendo el más bajo de 0 hasta 609, con predominio de mononucleares hasta un 70% de los casos, sólo en un caso se reporto acelular.

El diagnóstico depende de la punción lumbar, y de los hallazgos encontrados en el examen del líquido cefalorraquídeo. Las anomalías encontradas depende de la reacción en el espacio subaracnoideo, estos con una inmunidad mediada por células, deprimida, los hallazgos suelen ser atípicos, la elevación de las proteínas junto con una concentración de glucosa baja suele ser lo más frecuente.

La búsqueda del bacilo ácido alcohol resistente es la parte más crucial de la investigación, el límite de detección al microscopio es de 100mycobacterias/ml. Los bacilos ácido alcohol resistentes, son vistos en la tinción en cerca de 10-20 % en líquido cefalorraquídeo con tuberculosis meníngea, aunque estos reportes varían considerablemente, dependiendo de la calidad de la muestra, la evaluación de la técnica.

El cultivo de *M. tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo, continúa siendo el estándar de oro par el diagnóstico, pero es lento, teniendo un tiempo de crecimiento de 2 meses.

El diagnóstico pronto, así como el tratamiento adecuado y rápido permiten la mejoría clínica y evita las complicaciones y probables secuelas neurológicas de la meningitis fímica.

La detección rápida de *M. tuberculosis* es de vital importancia, nuevos métodos como los que involucran la amplificación del DNA bacteriano, por medio de la reacción en cadenas de la polimerasa, dicha técnica permite el diagnóstico temprano de tuberculosis meníngea, con una sensibilidad de 84.6% y una especificidad del 100%.

El tratamiento a todos los pacientes se les dio el esquema que se encuentra en la norma oficial mexicana para el tratamiento de la tuberculosis, con el esquema que corresponde a su forma meníngea, iniciando con isoniazida, rifampicina, etambutol, y pirazinamida por 2 meses, posteriormente la pirazinamida y el etambutol son suspendidos y el resto de los antifímicos son sostenidos por un tiempo de 7 a 10 meses, así como esteroide a las cosas recomendadas.

En cuanto a la evolución, no hubo ninguna defunción intrahospitalaria, finalmente las secuelas observadas en este estudio fueron hemiplejia derecha, hemiparesia izquierda y paraparesia de las extremidades inferiores.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que la tuberculosis meníngea, afectivamente se presentó como una enfermedad de curso subagudo, y que las características que encontramos fueron más frecuentes la fiebre, y los datos de meningismo, por el contrario, fueron menos frecuentes las alteraciones focales, a diferencia de lo reportado en la literatura.

Además siguen siendo factores importantes, el alcoholismo, y la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia, aunque el nivel de CD4 no afecto la gravedad de la enfermedad.

Por lo anterior, concluimos, además que es una enfermedad que afecta a personas en edad productiva, y que el diagnóstico y tratamiento oportuno, mejoran el pronóstico y disminuyen las secuelas.

Por último es importante contar con medios de diagnóstico como lo son reacción en cadena de la polimerasa y el cultivo

BIBLIOGRAFIA

1. - Thawaites G. Tuberculous meningitis. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry-1-MAR-2000.68(3):289-299.

2. - Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculosis meningitis. JAMA 1979; 241: 264-68.

3.-PA Jenkins. The microbiology of tuberculosis. In: PDO Davies, ed. Clinica tuberculosis. London: Chapman and Hall Medical. 1994.

4. - EM Lincoln, SUR Sordillo, PA Davies. Tuberculous meningitis in children. J Pediatric 1960; 57:807-23.

5. - Ludvig Hektoen M.D., The Vascular Changes of tuberculous Endarteritis, jem.org,feb. 13, 2006.

6. - Allan R.Tunkel and Cols. Practice Guidelines for the Manangement of Bacterial Meningitis. Clinica Infectious disease 2004; 39:1267-84.

7.-C.M. Schutte .Clinical, cerebrospinal Fluid and Pathological Findings and Outcomes in HIV-Positive and HIV- Negative Patients with Tuberculous Meningitis. Infection 2001; 29:13-217.

8. - Diane V. Tuberculosis in patients with immunodeficiency virus infection. The New England Journal of Medicine-4-FEB-1999. 340(5):367-373.

9.-Thwaites G. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features-1OCT-2002.360:1287-1292.

10. - P.N. Sütlas, A. Ünal, H. Forta, S. Senol, D. Kirbas. Tuberculous Meningitis in Adults: Review of 61 cases. Infection 2003; 31:387-391.

11.-Ahuja GK, Monhan KK, Prasada K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation .Tubercle Lung Dis 1994;75: 149-52.

12.- Donald PR. Tuberculous Meningitis. The New England Journal of Medicine-21-OCT-2004.351;17.

13.- AS Karstaed, S Valtchanova, R Barriere, et al.Tuberculous meningitis in south African Urban adults. Q J MED 1988; 91:743-7.

14. - Thwaites G. Improved the Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis. Journal of Clinical Microbiology-1-ENE-2004.42(1):378-379.

15. - Quereshi GA. The neurochemical markers in cerebrospinal fluid to differentiate between aseptic and tuberculous meningitis. Neurochem Int-30-JUL-1997.32:197-203.

16.-Johansen IS. Improved Sensivity of Nucleic Acid Amplification for Rapid Diagnosis of tuberculous Meningitis. Journal of Clinical Microbiology-1JUL-2004.42(7):3036-3040.

17. - Caws M. Role of IS6110-Target PCR, Culture, Biochemical, Clinical, and Immunological Criteria for Diagnosis of Tuberculous Meningitis-SEP-2000.38(9):3150-3155.

18.- Nguyen LN. The Potencial Contribution of the Polymerase Chain Reaction to the Diagnosis of Tuberculous Meningitis. Archives Neurology-1AGO-1996; 53(8):133-7.

19.-Noordhok GT, Kolk ahj, Bjune G, et al. Sensivity and specitivity of PCR for detection of Mycobacterium tuberculosis a blin comparison study among seven laboratories. J Clin Microbiol 1994; 32:277-284.

20. - PM Hawkey and DM Gascoyne-Binzi, False negative polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid samples in tuberculous meningitis, J. Neurol. Neurosurg. Psichiatriy 1999; 67:250.

21. - Gülgün Engin, M.D., Bülen Acunas, Imaging of extrapulmonary tuberculosis. RadiGraphic 2000, 20,471-488.

22. - Hilton I Price and Alan Danzinger, Computed Tomography in Cranial tuberculosis, Am J Roentgenol, 130.769-771.

23.- Michel Whitemen and Luis Espinoza, Central nervous System in HIV Infected Patients; Clinical and Radiographic Findings, Am J Neuroradiol 16:1319-1327.

24.- Özates M. CT of the brain in tuberculous meningitis: a review of 289 patients . Acta Radiologica-1 ENE-2004.41 (1):13-17.

25.- American Thoracic Society, Center for Disease Control and Prevention. Treatment of Tuberculosis and tuberculosis infection in adults .Volume 52· Number RR-11·June 20, 2003.

26.- Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 31:633-639. children Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-1374.

27.- MODIFICACION a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

28.-Hosburg CR JR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. Clinic Infect Dis 2000, 31:633-639. children Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1359-1374.

29.-Peter M.Small, MD. Management of tuberculosis in the United States. N Engl J Med, Vol.345, No. 3. July 19,2001.

30.- Fallon RJ, Kenedy DH. Treatment and prognosis in tuberculous meningitis, I Infect 1981;3:39-44.

31.- Begerman A. The spectrum of meningitis in a population with hig prevalence of HIV disease. Oxford University Press-2-ENE-1996; 89(7):499-504.

HOJA DE RECOLECCIÓN

Nombre:

Edad:

Sexo: Femenino Masculino

Pares Craneales: II IV VI VII

Focalizacion: Hemiparesia Hemiplejía Paraplejía Monoplejía

Estadio Clínico:

1.- Lúcido, sin signos neurológicos focales ni hidrocefalia.

2.- Confusión ó déficit neurológicos focales.

3.- Estupuroso, ó paraplejía o hemiplejía marcada.

Meningismo: Sí No.

Síndrome febril: Sí No

Enfermedad Concomitante:

Diabetes: Sí No.

VIH Sí No

No. De CD 4: _____
Alcoholismo Sí No

Otros _____

Otra forma de tuberculosis:

Pulmonar Renal Intestinal Otra _____

Tomografía axial computada: Sí No

Hidrocefalia: Sí No

Hallazgos: _____

_____.

Estudios de laboratorio:

Sodio: _____.

Citoquímico

Células: _____.

Mononucleares: _____ Polimorfonucleares: _____.

Glucosa: _____.

Proteínas: _____.

BAAR: Positivo Negativo.

PCR: Positivo Negativo.

Cultivo: Positivo Negativo.

Tratamiento: Sí No.

Descripción:

_____.

Defunción: Sí No

Causas de la Defunción:

_____.

Tiempo de inicio de los síntomas hasta el momento en que recibió el tratamiento:

_____.