



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

“ MENINGITIS TUBERCULOSA: EXPERIENCIA DE 5
AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y
REVISIÓN DE LA LITERATURA ”

T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T Í T U L O D E
L A E S P E C I A L I D A D E N
N E U R O L O G Í A

P R E S E N T A
M I R E L E S G A R Z A M A R T Í N

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TUTOR DE TESIS:
DR. JOEL OROZCO PAREDES

JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE POSGRADO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

COLABORACIÓN:
DIRECCIÓN DE TESIS: DR. CLAUDIA ELISA ALFARO TAPIA

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

AGOSTO 2008



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).

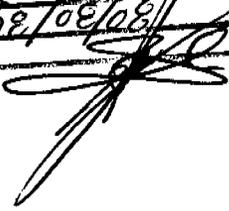
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Martha Linera

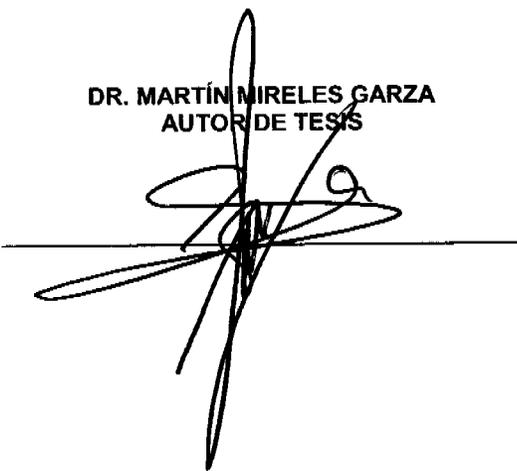
Coaxila

FECHA: 28/08/08

FIRMA: 

**DR. JOEL OROZCO PAREDES
TUTOR DE TESIS**

**DR. MARTÍN MIRELES GARZA
AUTOR DE TESIS**



"El contenido y la presentación de ésta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutores de la misma, por lo que su reproducción parcial o total requiere de la autorización por escrito de ambos"

*Hay hombres que luchan un día y son buenos,
Hay otros que luchan un año y son mejores,
Hay otros que luchan muchos años y son muy buenos,
Pero hay hombres que luchan toda la vida...
Esos son imprescindibles*

Bertold Brech

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios que me dio la vida y una familia que me ha apoyado en mis proyectos de manera incondicional, en especial a mis padres y hermanos Emma Lilia y Martín, así como Laura, Gerardo y Lizzy, que creyeron en mí y que siempre pusieron su mayor esfuerzo en esta carrera conjunta.

Agradezco de igual forma a mis maestros de pregrado que sin interés propio invirtieron su tiempo y compartieron su experiencia, otorgándome de igual forma las herramientas necesarias para realizar mis sueños. En forma muy especial al Dr. Ricardo Ramos que me dio la oportunidad de vivir esta experiencia, al Dr. Joel Orozco que creyó en mí, así como a mis maestros el Dr. José Sergio Zenteno, Dr. Gil Playas, Dra. Minerva López, Dr. Francisco Gómez y la Dra. Rosalía Vázquez que me formaron como médico.

A mis amigos que siempre estuvieron conmigo, Romero Chapa, David Carrizales, a mis grandes amigos y compañeros de la carrera Jocelyne Hoyos, Vanesa Castañeda y Marcela Leal. A mis amigos inseparables Miguel Angel Solís, Gerardo Gascón, Alfredo López, Karla Carrasco y Beto Zapata. Por último a mis amigos, hermanos y compañeros de la residencia Antonio Ochoa, Sergio Isidro, Claudia Alfaro, Norma Herrera, Martín Paredes, Miguel Angel López, Iliana González, Gerson Angel, Aura Ramírez y Carlos Ramírez.

Y de manera muy especial a 2 mujeres que siempre estuvieron conmigo y que su apoyo fue siempre el mejor estímulo que tuve para ser quién soy Claudia Alfaro y Jennifer Ramírez.

MÉXICO D.F. AGOSTO 2008

ÍNDICE

MENINGITIS TUBERCULOSA

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS	1
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.3 ETIOLOGÍA.....	3
1.4 CUADRO CLÍNICO.....	5
1.5 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	6
1.6 ESTUDIOS DE IMAGEN	8
1.7 COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.....	9

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
OBJETIVOS.....	12
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
VARIABLES.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29



MENINGITIS TUBERCULOSA: EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes Históricos

Robert Whytt en el siglo XVIII; fue el primero en describir un caso de meningitis tuberculosa, mediante la monografía de un caso de hidrocefalia aguda en un niño, en el cual se encontró en el estudio de necropsia, un proceso inflamatorio de las meninges con material caseoso. El término aracnoiditis basal fue acuñado en 1830 y de arteritis asociada a la meningitis, descrita en 1881, un año después de que el *Dr. Roberto Koch* aisló la bacteria tuberculosa a través del cultivo del exudado meningeo y del material caseoso encontrado en este proceso infeccioso. Poco antes de la llegada del siglo XX, se logró reproducir a la meningitis tuberculosa a través de la inyección intravascular de este material caseoso en animales; el resultado fue poco favorable ya que el inóculo utilizado fue muy grande y los animales murieron por tuberculosis miliar. Posteriormente se intentó recrear el fenómeno, inoculando el organismo en el espacio subaracnoideo; sin embargo fue hasta 1932 que los doctores *Burn y Finley*; demostraron finalmente la infiltración de las meninges. En 1933 *Rich y Mc Cordock*, explicaron la fisiopatología de ésta enfermedad, a través de autopsias, mostrando los cambios en el sistema nervioso central. En algunas ocasiones se formaban abscesos y en otras sólo un proceso inflamatorio fibroso. Además se demostró que los vasos sanguíneos aledaños a los abscesos tuberculosos, se afectaban con mayor importancia a nivel de la adventicia.

1.2 Epidemiología

La Tuberculosis es un problema de salud mundial. Se ha demostrado un incremento variable en algunos países como: el sureste de Asia, el este de Europa y África, asociando este último, al incremento de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana. A nivel mundial, la incidencia es de 0.4% por año, con un incremento significativo en los últimos años. En Estados Unidos en el año 2000, se reportaron 16,377 casos; es decir, 5.8 casos por cada 100,000 habitantes. En Sudáfrica, la incidencia aumento de 190 por 100,000 a 339 por 100,000 habitantes en los últimos 20



años, igualmente asociado al mismo fenómeno de co-infección del virus de inmunodeficiencia humana. En el 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que cerca de 8 millones de personas alrededor del mundo desarrollaban un proceso activo cada año y que casi 2 millones morían anualmente por esta enfermedad. La gran mayoría de estos enfermos vivía en países en vías de desarrollo como África y Asia. Por último, se calcula que la Tuberculosis Meningea (TBM), representa el 6% de la tuberculosis extrapulmonar; y casi el 1% de todos los casos de infección tuberculosa.

Las estadísticas mundiales informan, que una tercera parte de la población se encuentra infectada por *mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis pulmonar es un problema de salud también en México. Afecta a cualquier edad, con mayor frecuencia a la población en edad productiva, de igual forma a hombres que a mujeres y se considera que un caso bacilífero sin tratamiento, puede infectar por año entre 10 y 15 personas. Se ha identificado también un subregistro de casos, ya que esta enfermedad se ha asociado con otras comorbilidades como Diabetes Mellitus, desnutrición y adicciones como el alcoholismo principalmente. En México, durante los últimos 10 años, la morbilidad por tuberculosis pulmonar mantuvo una tendencia estacionaria. Durante la primera mitad de la década hubo un ascenso; en el año 1994 las cifras máximas fueron de 20.6/100,000 habitantes, en 1998 de hasta 15.6/100,000 habitantes, y en el año del 2000 se registraron 15,649 casos. En este mismo año, las cifras estatales de morbilidad registradas fueron: 3.03/100,000 habitantes en Tlaxcala y 38/100,000 habitantes en Tamaulipas, como cifras máximas. En los últimos años, la tuberculosis meningea ha descendido, para el año 2000, se notificaron 119 casos en el país, representando el 0.12/100,000 habitantes, siendo los estados con mayor morbilidad Colima con 0.37/100,000, Veracruz con 0.33/100,000, Sonora con 0.31/100,000, Nayarit con 0.21/100,000, Querétaro con 0.21/100,000, Distrito Federal con 0.20/100,000, Oaxaca con 0.14/100,000, Morelos con 0.13/100,000 y San Luis Potosí con 0.12/100,000. Los grupos etarios más afectados fueron los menores a un año, con tasas de hasta 0.33/100,000 habitantes, seguidos de los grupos de 45 a 49 años y de 50 a 59 años.



Anteriormente se conocía a la tuberculosis meníngea, como una enfermedad de la infancia, ocurriendo con mayor frecuencia entre los 5 y 6 años de edad; sin embargo se reportó un decremento en la incidencia asociado a la vacuna de BCG, en niños de países con alta prevalencia.

Actualmente la epidemia del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), está considerada como el principal factor de riesgo asociado para desarrollar la enfermedad; con un aumento de hasta 110 veces el riesgo de adquirirla, en un pico de edad entre los 20 y los 49 años y un máximo entre los 35 y los 39 años.

1.3 Etiología

La TB es producida por micobacterias del complejo TB (*M. tuberculosis* y *M. bovis*) y las no tuberculosas (*M. avium* y *M. intracelular*) llamadas también Micobacteria avium-intracelular o complejo *Micobacteria-avium*. La TBM es causada por cepas de *M. tuberculosis* pero en pacientes inmunocomprometidos las micobacterias no tuberculosas son agentes causales de la meningitis. El complejo TB consiste de organismos parasíticos obligatorios que infectan a humanos y algunos animales. Son bacilos aeróbicos de 0.5 X 4.0 μm con alto contenido de ácidos grasos (ácidos micólicos) que les confieren resistencia a la decoloración por ácido; se tiñen por el método de Ziehl-Neelsen y se cultivan en el medio clásico de Lowenstein-Jensen.

La Tuberculosis es causada por *Mycobacteria Tuberculosis*, un organismo aerobio obligado, que parasita al hombre como único reservorio, tiene un crecimiento lento, con un tiempo de generación entre 15 y 20 horas, diferente a los organismos bacterianos piógenos, los cuales se reproducen en una hora. El tiempo de formación de sus colonias es de 2 semanas. Su complejo antigénico estructural esta dado por su pared celular; ya que la conforman polisacáridos, proteínas, péptidos, lípidos y glicolípidos, los cuales tienen propiedades inmunológicas específicas, que le otorgan su capacidad patogénica. Al igual que otras formas de Tuberculosis, la que afecta al sistema nervioso central, particularmente a las meninges; se adquiere a través de la inhalación de partículas infecciosas que contienen entre 1 a 10 organismos, los cuales son suficientes para causar infección.

Una vez inhalados estos microorganismos, se alojan en los alvéolos donde se multiplican entre 2 y 4 semanas; así mismo muchos de estos bacilos mueren y los que sobreviven se diseminan en forma hematogena a sitios extrapulmonares incluyendo al sistema nervioso central. Seguido a esto, la infección desarrolla una reacción inmunológica mediada por células, siendo los linfocitos T los principalmente involucrados. Éstos son estimulados por los antígenos bacterianos, provocando la activación de los fagocitos y de macrófagos; los cuales, a través de sus propiedades antígeno-tóxicas, destruyen a los organismos bacterianos. La formación de los tubérculos va de la mano y se considera secundaria a esta reacción, ya que el sistema inmunológico mediante macrófagos y linfocitos, rodea y encapsula el sitio de infección, formando un centro necrótico y caseoso, culminando con la licuefacción y eliminación de los organismos. Cuando el sistema inmunológico es menos eficiente, el tuberculoma crece perpetuándose el proceso de tal manera que los organismos aumentan y reactivan el proceso infeccioso; finalmente se rompe el tuberculoma y se vierten los organismos y los productos antigénicos resultantes del mismo proceso infeccioso a los tejidos vecinos, los cuales una vez ahí, contactan el parénquima y las meninges, traduciendo así el proceso activo inflamatorio del sistema nervioso central. Ya ahí, el evento siguiente es la formación de un exudado gelatinoso en el espacio subaracnoideo, que de forma más prominente se observa en la base, involucrando de forma preferencial a la fosa interpeduncular, los nervios ópticos, el quiasma y la extensión al puente, cerebelo y a la cisura Silvana. Este exudado formado por polimorfonucleares, leucocitos, eritrocitos, macrófagos y linfocitos predominantemente, forma una red de fibrina que afecta de manera directa a la vasculatura subaracnoidea, así como a los trayectos subaracnoideos de los nervios craneales, precipitando un déficit vascular y/o nervioso. Al involucrar a estructuras vasculares de mediano y pequeño calibre; los cuales sufren cambios predominantemente en la adventicia, se provocan oclusiones y por ende infartos. Por último, la hidrocefalia resulta de un trastorno en la dinámica circulatoria del líquido cefalorraquídeo. De manera directa se observan bloqueos en el acueducto cerebral y/o agujeros de Lushka, además del involucro de las cisternas de la base, lo cual impide la reabsorción del líquido cefalorraquídeo, provocando así una hidrocefalia no comunicante.

1.4 Cuadro clínico

El espectro clínico de la TBM es muy amplio y poco específico, es por eso que en 1947 se estadió en 3 fases. La primera fase se caracteriza por presentar manifestaciones inespecíficas sin síntomas neurológicos, en la etapa o fase II el paciente presenta signos o síntomas neurológicos con afección a nervios craneales pero sin alteraciones en el estado de despierto. En la etapa III; considerada como la más severa, es evidente un trastorno neurológico franco, llegando al estupor o al coma. En los niños menores a un año la TBM se presenta con fiebre, tos y en ocasiones letargo; en niños más grandes se puede presentar con náuseas, vómito y cambios conductuales. La cefalea se asocia hasta en un 25% en los niños, rara en menores de 3 años. Diferente a esto, los niños presentan con mayor frecuencia dolor abdominal, constipación y anorexia. Las crisis convulsivas se reportan hasta en un 10-20% en niños antes de su internamiento; y más del 50% las desarrollan durante su hospitalización, considerando a las crisis convulsivas más frecuentes en adolescentes y adultos. Algunos autores, han asociado el inicio de la enfermedad con vacunación, cirugías y traumatismos craneoencefálicos, aunque no se asocian a la exposición o historia previa de TB.

Esta enfermedad es menos sintomática en los adultos, ya que algunos síntomas se desarrollan entre 2 y 3 semanas, describiendo náuseas o tos antes de su diagnóstico. En esta edad la cefalea es un síntoma importante la cual se asocia a cambios conductuales como apatía y confusión, las crisis son raras en un inicio con una incidencia de 10-15%. Un 30% presenta signos neurológicos de focalización como: déficit de nervios craneales uni o bilateralmente; de estos los nervios craneales frecuentemente afectados son: VI, seguido de III, IV y VII. En algunos pacientes se llega a observar además afección de vías largas con hemiparesia, generalmente secundario a infartos en la circulación anterior. Estos síntomas son raros en niños, ya que en ellos se asocia más a movimientos anormales como corea, hemibalismo, atetosis, mioclonus y ataxia cerebelosa. Otros signos menos específicos son los que se traducen por afección en sitios diversos, como por ejemplo, el fondo de ojo, en el cual ocasionalmente se sospecha de TBM por la presencia de tuberculomas en la coroides, esto puede estar presente hasta en un 50% de los pacientes con TB miliar y sólo en 10% en los pacientes con TB meníngea.

El papiledema es solo una forma de representación de hidrocefalia o Hipertensión intracraneana, manifestado por visión borrosa, diplopía y en algunos pacientes progresión a coma, el cual puede ser reversible.

Debido a este amplio espectro de síntomas es difícil diagnosticar esta entidad, ya que su curso y progresión es similar a múltiples procesos como meningitis bacteriana, encefalitis viral, meningitis micótica o algunos otros padecimientos no infecciosos como Sarcoidosis y Lupus Eritematoso Sistémico. En algunas otras series se describe que algunos pacientes con TBM probable, se les da un diagnóstico diferente al inicio de la enfermedad. En un estudio realizado por *Enberg* y colaboradores, en 53 pacientes diagnosticados como TBM, con un rango de edad entre 21 a 71 años; con un promedio de edad de 41 años, y de los cuales 27% (14) fueron mujeres y 74% (39) fueron hombres, encontraron los siguientes datos. Las comorbilidades asociadas fueron en el 17% antecedente remoto de tuberculosis, 25% infección con VIH, 21% etilismo crónico, 7.5% diabetes mellitus, y 30 % sin antecedentes mórbidos de significancia.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el 74% tenía entre 7 y 27 días de evolución previo a su ingreso y 13 % presentaba mas de 30 días de evolución. La triada clásica sintomática de cefalea, fiebre y vomito estuvo presente en el 30% de los pacientes a su ingreso, la fiebre en el 76% y la cefalalgia en el 68%. En cuanto a la evolución clínica, se ha encontrado que el 63% de los pacientes puede tener una evolución favorable y el 23% presenta secuelas neurológicas.

1.5 Pruebas diagnósticas

Los estudios de laboratorio generales, no son de gran ayuda para el diagnóstico específico de TBM ya que son muy variables. Dentro de ellos podemos encontrar leucopenia o leucocitosis; sin embargo en algunos pacientes son completamente normales. El síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética se caracteriza por hiponatremia e hipocloremia. La búsqueda del organismo en Líquido cefalorraquídeo (LCR) por tinción de Ziehl-Neelsen es también variable y se requiere aproximadamente 10⁴ microorganismos para su positividad. El crecimiento en el cultivo puede observarse de 4 a 8 semanas con una positividad entre 25 y 85%.



Un estudio auxiliar importante es la determinación de adenosindesaminasa (ADA) en el LCR, siendo útil en el diagnóstico de TBM, aunque la elevación de esta enzima puede estar presente en otras patologías como el linfoma, la neurobrucelosis, en hemorragia subaracnoidea o en casos de sarcoidosis. En el pacientes inmunocomprometidos, no difieren sus niveles y se incrementa en la primera semana.

Por otra parte, el estudio de PCR, como amplificador del DNA de las micobacterias, está considerado como una de las pruebas más específicas para el diagnóstico, ya que tiene una alta especificidad en LCR del 94-100% y una sensibilidad variable del 54 al 100%.

Dentro de las pruebas diagnósticas rutinarias; el estudio de LCR de forma integral en pacientes con sospecha de TBM, puede ser útil, ya que al realizar la punción lumbar se pueden observar cambios macroscópicos relevantes, como el aspecto xantocrómico del líquido, además del aumento en la presión de apertura del mismo. Este último dato, según algunos autores, puede encontrarse en un 45 a 75% en niños y aproximadamente un 50% en los adultos. Los cambios citoquímicos, como la detección de hipoglucoorraquia, caracterizada por una concentración media de glucosa menor a 40 mEq/dl en LCR; según algunas series, se correlaciona con la severidad del cuadro clínico. De la misma forma, la concentración de proteínas elevada, con niveles entre 150 y 200 mg/dl se detecta en la mayoría de los casos. Los niveles más altos de proteínas de hasta 1 a 2 gr., se observan cuando existen bloqueos del LCR. Los niveles de cloro también se han encontrado bajos en estos pacientes. Por otra parte, la celularidad del LCR también muestra cambios sugerentes de esta patología. La pleocitosis es característica de esta entidad, con cifras de hasta 300 células/mm³ y en ocasiones llega a ser de hasta 1,000 células/mm³. En cuanto a la cuenta diferencial, esta puede ser muy variable, con elevación de leucocitosis, predominantemente a expensas de polimorfonucleares inicialmente y una conversión durante su evolución a linfocitos.

El BAAR es poco específico, siendo positivo de un 10-25%. Por último el gold Standard es el aislamiento de la mycobacteria tuberculosa mediante el cultivo Lowenstein-Jensen hasta en el 50% de los casos, lo cual puede incrementarse con muestreo en serie y con cantidades mayores de LCR. Existen nuevos estudios diagnósticos bioquímicos, inmunológicos y de amplificación de DNA, como la prueba de ELISA para detectar anticuerpos anti-mycobacteria.

Según la serie de Enberg, se detectó en el 68% de los pacientes un LCR a su ingreso con proteinorraquia mayor de 1.1 g/l, en un 80% glucosa menor de 0.4 g/l, en el 93% el recuento de leucocitos fue menor a 500/mm³, con predominio mononuclear (72 %). El cultivo del LCR fue positivo en 45% de los pacientes y la baciloscopia negativa en el 100%. El valor de ADA en el LCR inicial fue mayor a 7 U/L en el 80% de los casos.

1.6 Estudios de imagen

Entre los estudios de imagen, la radiografía craneal tiene poca utilidad; como en algunos casos de niños; en los cuales al aumentar la presión intracraneana logra verse las cisuras craneales amplias. Algunos otros cambios como las calcificaciones intracraneales se observan de un 25-45% en los niños recuperados de la infección.

Por otra parte la angiografía es más relevante. Existe una triada en la TB menígea descrita por Leher en 1966, la cual consiste en un patrón de hidrocefalia y aproximación de los vasos a la base del encéfalo, así como oclusiones de pequeños y medianos vasos y la formación de algunas colaterales.

En cuanto a la radiografía de tórax se encontró que en un 44% de los casos, contribuyo al diagnostico de TB, en el 23% era sugerente de TB activa y 19% tenia un patrón de TB miliar. En el 2% de los pacientes habia imágenes secuefares de TB.

La tomografía (TAC) y resonancia magnética de cráneo (IRM) han revolucionado el estudio de la TB meningea. La TAC pueden mostrar cambios tempranos en un 15 a un 25%, sin la aplicación de medio de contraste puede demostrar crecimientos ventriculares con hidrocefalia y en ocasiones densidades sugerentes de exudados ependimarios. El estudio con contraste realza las meninges aunque con poca especificidad. La IRM con gadolinio evidencia aún más el reforzamiento menígeo; además de que en ella se puede demostrar la afección a nervios craneales con imágenes sugerentes de atrapamientos por exudado. Por otra parte se demuestran zonas limitrofes de daño parenquimatoso y tuberculomas en un 43 a 50%.



1.7 Complicaciones y Pronóstico

Las complicaciones en el sistema nervioso central se presentan en el 28%, en más de una ocasión. Dentro de éstas destacan por su frecuencia, la Hidrocefalia en un 23%, vasculitis en un 13% (confirmada por TAC de cráneo en un 60%), y granulomas inflamatorios en un 13%. La mayoría de las complicaciones (87%) fueron detectadas entre los días 2 y 14 de hospitalización. La letalidad atribuible a meningitis tuberculosa fue del 17%. En un 64% el fallecimiento ocurrió en los primeros 15 días de hospitalización.

La coinfección por VIH estuvo presente en el 30% de los pacientes, en 13 pacientes el diagnóstico de infección por VIH/SIDA precedió a la meningitis tuberculosa y en 3% el diagnóstico de ambas fue simultáneo. El predominio de estos pacientes infectados fue en el género masculino en un 87%. De éstos, sólo el 9% de los pacientes conocía el recuento de linfocitos CD4, con un rango de 10-563 células/mm³. La letalidad en los pacientes co-infectados con VIH fue del 31% y el resto de la evolución fue satisfactoria. Todos los casos de reacción adversa atribuible al tratamiento antituberculoso se presentaron en pacientes co-infectados por VIH.

La supervivencia a este padecimiento se estima entre el 70 y 90%, con peor pronóstico en los pacientes con mayor progresión y en los pacientes que se sitúan en los extremos de la vida, además de los pacientes con TB miliar. Algunos autores también reportan peor pronóstico durante el embarazo o puerperio. Los parámetros diagnósticos que se relacionan con peor pronóstico son: *la pobre respuesta al tratamiento, los cultivos positivos, las proteínas elevadas de manera importante asociadas a bloqueos epidurales e hipoglucorraquia marcada.*



Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, diagnósticas y pronósticas en los pacientes con meningitis tuberculosa según la experiencia del servicio de Neurología del Hospital General de México?

Planteamiento del Problema

Debido a los altos índices epidemiológicos de Tuberculosis pulmonar y sus manifestaciones extrapulmonares en nuestra comunidad, es de especial interés su diagnóstico temprano mediante el apoyo de herramientas de laboratorio y gabinete útiles; ya que su evolución, aunado a la morbimortalidad, puede verse modificados por un tratamiento oportuno, cambiando el pronóstico de estos pacientes.



Justificación

La literatura mundial habla de la importancia que actualmente tienen las enfermedades infecciosas en los países subdesarrollados, dentro de ellas la Tuberculosis pulmonar y sus formas extrapulmonares, aún son un problema de salud pública. Actualmente, y a pesar de los programas de monitoreo y tratamiento supervisado, las formas extrapulmonares siguen siendo relevantes en cuanto a su epidemiología. De todas las formas extrapulmonares, la tuberculosis meníngea tiene especial interés; ya que es la causante de las mayores complicaciones y fallecimientos en pacientes con ésta enfermedad. Es por ello, que en éste trabajo, intentaremos definir los principales datos clínicos, evolución, herramientas clínicas y paraclínicas, así como complicaciones más frecuentes de este padecimiento, con mayor énfasis en los síntomas clínicos que orienten un diagnóstico temprano, ya que los estudios bioquímicos, inmunológicos y bacteriológicos desarrollados hasta el momento, no son del todo específicos y/o sensibles, y los que tienen un alto nivel de sensibilidad y especificidad arrojan resultados de forma tardía.



Objetivos

Objetivos Primarios:

Documentar la epidemiología en nuestra población, así como su presentación clínica, estudios paraclínicos diagnósticos, complicaciones y pronóstico de acuerdo a tratamientos oportunos, y su comparación con la literatura mundial.

Objetivos Secundarios:

Conocer la sintomatología de presentación inicial más frecuente, la evolución y la importancia de los estudios paraclínicos en el diagnóstico temprano, y su correlación con la disminución de las complicaciones o la muerte.



Diseño de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, multivariado.

- a. **Universo de estudio:** Se revisaron todos los expedientes de pacientes que ingresaron al servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México, en el periodo comprendido entre el año 2002 y 2007, con sospecha de tuberculosis meningea.
- b. **Sujetos de estudio:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de TBM del servicio de Neurología del Hospital General de México, entre los años 2002 y 2007.
- c. **Tamaño de la muestra:** 20 expedientes de pacientes con TBM.

Criterios de selección de pacientes:

Criterios de inclusión

- a. Pacientes de ambos sexos, que ingresaron al servicio de Neurología del Hospital General de México, con el diagnóstico de meningitis tuberculosa de acuerdo a criterios diagnósticos clínicos y de gabinete, confirmados por PCR y/o cultivo y/o ADA mayor de 7UI/L.

Criterios de exclusión

- a. Expedientes incompletos
- b. Pacientes sin estudios confirmatorios.



Variables

- a. Independientes
 - a. Sexo
 - b. Edad
 - c. Lugar de residencia
- b. Dependientes
 - a. Días de evolución
 - b. Síntomas y signos clínicos
 - c. Resultados de Biometría Hemática: Leucocitos, neutrófilos y linfocitos
 - d. Resultados de Electrolitos séricos: Na, K y Cl
 - e. Características citológicas y citoquímicas de LCR, ADA, BAAR, cultivo y PCR.
 - f. Resultados de prueba de ELISA para VIH
 - g. Características de estudios de gabinete: Radiografía de tórax, TC e IRM.
 - h. Complicaciones
 - i. Pronóstico



Material y Métodos

Se realizó una revisión de expedientes de pacientes que ingresaron al servicios de neurología clínica del Hospital General de México con diagnóstico de meningitis tuberculosa del año 2002 al 2007, obteniendo datos de la ficha de identidad como edad, sexo y procedencia, la mismo tiempo se clasifico por tiempo de evolución, los datos clínicos de inicio, resultados de biometría hemática, LCR y estudios de orientación diagnostica especificos e inespecificos como ADA, BAAR, PCR, cultivo, prueba de ELISA para VIH, además de Radiografía de tórax, TC y RM de cráneo, así como complicaciones y pronóstico, ordenándolos en tablas y graficas que a través de Excel se calcularon y representaron para su análisis y comparación con la literatura mundial.

RESULTADOS

GRAFICA No. 1 DISTRIBUCION POR SEXO

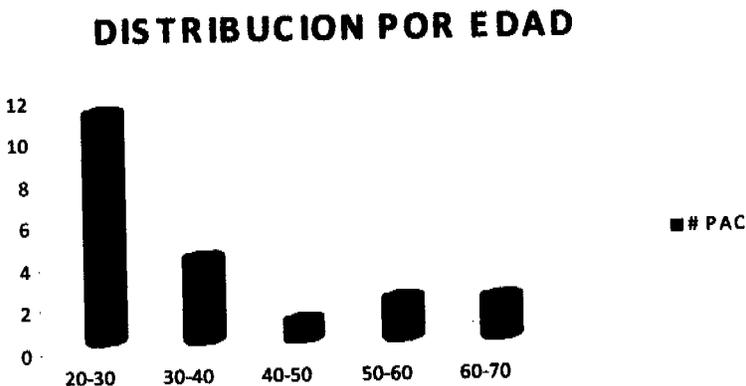
DISTRIBUCION POR SEXO

■ MASCULINO ■ FEMENINO

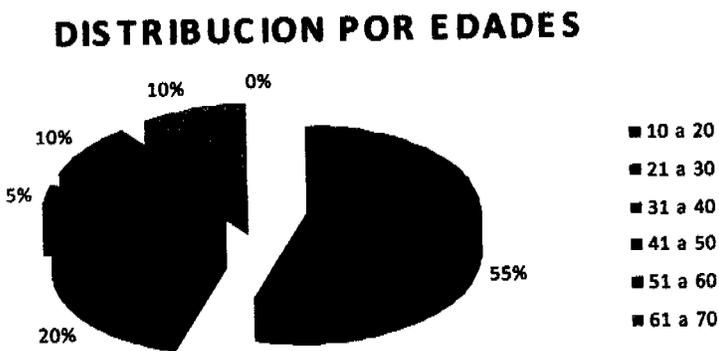


Gráfica 1. Se observa la distribución en cuanto a género, representada en el porcentaje de los pacientes afectados, 12 pacientes fueron hombres que corresponde al 57%, y 8 mujeres correspondientes al 43%.

GRÁFICA No. 2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD



GRÁFICA No. 3. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

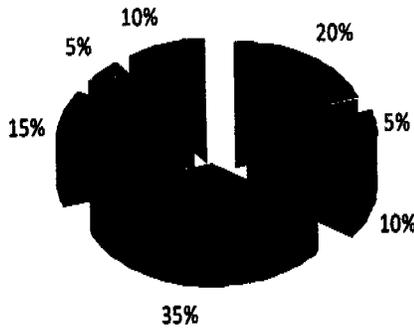


La edad promedio de afección de la TBM fue de 35.4 años, con una moda de 29 y una mediana de 29. En la siguiente gráfica se muestra la distribución por edad en rangos de 10 años. Observamos que la mayor incidencia es en la tercera década de la vida, seguida del rango de edad entre 30 y 40 años.

GRÁFICA 4. DISTRIBUCIÓN POR LUGAR DE RESIDENCIA

DISTRIBUCION POR ESTADO

- VERACRUZ ■ HIDALGO ■ OAXACA
- DF ■ EDO. MEX. ■ GUERRERO
- PUEBLA



En cuanto al lugar de residencia el de mayor incidencia fue el Distrito Federal, con un porcentaje del 35%, seguido de Veracruz 20% y posteriormente el Estado de México con un 15%.

GRÁFICA No. 5 MORBILIDAD ASOCIADA

COMORBILIDADES



Las comorbilidades que encontramos con mayor frecuencia en orden descendente son: el alcoholismo y el SIDA. Sin embargo la mayoría de los pacientes no presentaba estados comórbidos asociados detectados al momento del diagnóstico.

GRÁFICA No. 6. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD REPRESENTADA EN DIAS.



En cuanto al tiempo de evolución, la enfermedad se manifestó principalmente en los primeros 20 días, llama la atención que en algunos expedientes se encontró una evolución de la enfermedad a su ingreso al servicio de Neurología de hasta más de 40 días. Se calculó un promedio de 31.2 días, moda 60 días y mediana de 17.5 días.

TABLA No. 1 DATOS CLÍNICOS

DATOS CLINICOS		
SÍNTOMAS	# pacientes	%
MAL. EDO. GENERAL	14	70
CEFALALGIA	14	70
FIEBRE	16	80
NÁUSEA	5	25
VÓMITO	8	40
MENINGEOS	14	70
DESORIENTACIÓN	15	75
ESTUPOR	0	0
COMA	1	2
TRIADA CLASICA	7	35
NERVIOS CRANEALES	13	65
SINTOMAS MOTORES	7	35
OTROS	14	70

Los datos clínicos más frecuentemente encontrados al ingreso de los pacientes al servicio de Neurología con Tuberculosis meningea fueron: Fiebre en el 80%, desorientación en un 75%, mal estado general, cefalalgia y signos meningeos en un 70%. La afección a nervios craneales estuvo presente en el 65%.

De los nervios craneales mayormente afectados fue en orden de frecuencia el II nervio craneal, seguido por la afección a múltiples nervios craneales (II, III, IV, V y VI), y por último el VII nervio craneal de forma aislada. (Tabla No. 2).

TABLA No. 2 AFECCIÓN A NERVIOS CRANEALES

NERVIOS CRANEALES		
II	6	30
III	1	5
IV	0	0
V	0	0
VI	1	5
VII	2	10
MÚLTIPLES	3	15

TABLA No. 4 CARACTERÍSTICAS CITOLÓGICAS Y CITOQUÍMICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

CARACTERÍSTICAS DEL LCR		
PROTEINAS	#	%
0 a 50	0	0
51 a 100	8	40
101 a 200	4	20
Más de 200	8	40
GLUCOSA		
10 A 20	3	15
20 A 40	7	35
Más de 40	10	50
CELULAS/ mm³		
0-50	10	50
50-100	7	35
Más de 100	3	15
% PMN*		
80-90	7	35
90-100	13	65

* Polimorfonucleares

Las características más representativas en cuanto al líquido cefalorraquídeo son: hiperproteorraquia entre 50 y 100 mg/dl y más de 200 mg/dl. La glucosa en LCR en la mayoría de los casos estuvo dentro de lo normal, sin embargo la hipogluorraquia encontrada más frecuente estuvo entre los rangos de 20 a 40 mg/dl. La cantidad de células frecuentemente encontrada en el 50% de los pacientes fue entre 0 y 50 células, seguido de 50 a 100 células en un 35%, con un predominio de polimorfonucleares más que monocitos.

TABLA No. 5 ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS	%
PCR*	
Positivo	40
Negativo	60
ADA**	
0 a 7	10
7 a 15	70
Más de 15	20
BAAR***	
Positivo	20
Negativo	80
CULTIVO	
Positivo	25
Negativo	55
No se realizó	20
VIH	
Positivo	10
Negativo	90

* Polimerasa de cadena reversa, ** adenosindeaminasa, *** bacilo ácido-alcohol resistente

En cuanto a los estudios complementarios, el resultado de PCR en líquido cefalorraquídeo se encontró negativo en el 60%. El estudio de ADA con resultados considerados como positivos en rangos de 7 a 15 UI/l estuvo presente en el 70%. El BAAR en LCR fue en el 80% negativo. Los resultados del cultivo de LCR se realizó únicamente en el 80% de los casos, y de estos el 55% fue negativo. Además la realización de prueba de ELISA para VIH como estudio complementaria se realizó en el 100% de los pacientes únicamente siendo positiva en un 10%.

TABLA No. 8 RESONANCIA MAGNETICA DE CRÁNEO

IRM DE CRÁNEO	
Reforzamiento meníngeo	7
Hidrocefalia	2
Tuberculomas	3
Infartos	2
Otros	1
No se realizó	5

Los hallazgos encontrados mediante Resonancia magnética de cráneo más frecuentes fueron el reforzamiento meníngeo y posteriormente a los tuberculomas, sin embargo a 5 pacientes no se realizó este estudio de imagen.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos, se compararon los datos con los hallazgos en la literatura, con las siguientes aportaciones. El presente estudio constó de 20 pacientes con el diagnóstico de Tuberculosis meningea de acuerdo a sus características clínicas y confirmación mediante PCR, ADA y/o cultivo en LCR. En cuanto al género, la mayoría de los pacientes correspondió al sexo masculino en un 57%. El rango de edad más afectado fue en la tercera década de la vida, con una edad promedio de 35.4, comparada con 41 años de edad media en la literatura.

El tiempo de evolución en nuestro estudio estuvo en el rango de 10 a 20 días, con un tiempo de evolución promedio de 31.2 días, comparado con la literatura en donde el tiempo de evolución se mantuvo en el rango de 7-21 días, así como un 13% con una evolución mayor de 30 días, comparado con este estudio en dónde la evolución de más de 40 días se encontró en un 40%.

Los síntomas principales fueron fiebre en un 80% y cefalalgia en un 70%, correspondiente a los hallazgos en la literatura de fiebre en un 76% y cefalalgia 68%. Además la desorientación como síntoma frecuente, es similar con los resultados de la literatura, comparando un 35% y 30% respectivamente. De los nervios craneales más afectados encontrados en nuestro estudio son el II (30%), seguido de múltiples (15%) y VII en 10%, la literatura refiere al VI como el más frecuente seguido del III, IV y VII. La tríada clásica que corresponde al 30% según algunas revisiones, en este estudio estuvo presente en el 35%.

Las comorbilidades asociadas en nuestros pacientes son el alcoholismo con un 20% y el VIH en un 10%, comparado con etilismo en 21% y VIH 25% en la literatura, en estos mismos pacientes se encontró que en un 55%, comparado con 30% respectivamente excluían alguna entidad comórbida.

En cuanto al pronóstico encontramos que sólo un 20% de nuestros pacientes fallecieron y un 80% tuvieron una respuesta favorable, comparado con la literatura la cual reporta hasta un 63% de evolución favorable, cabe mencionar que todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso y esteroides, al igual que en otras series publicadas.



BIBLIOGRAFIA

1. Whytt R. Observations on the nature, cause and cure of those disorder which are commonly called nervous, hypochondriac or hysteric.

In: Robinson DN, ed. Significant contributions to the history of psychiatry. Washington, DC: University Publications of America, 1978:551.

2. Rich AR, McCordock HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bull Johns Hopkins Hosp 1933;52:5-37.

3. Burn CG, finley KH. The role of hypersensitivity in the productios of experimental meningitis. I. Experimental meningitis in tuberculous animals. J Exp Med 1932;56:203-21.

4. Dye C, Scheele S, Dolin P, et al: Consensus statement: Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 282 (7):667.

5. Centers of Disease Control and Prevention: Tuberculosis morbidity among U.S.- born and foreign-born populations- United State, 2000. MMWR 51: 1014, 2002.

6. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM, Extrapulmonary tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Dis 1990; 141:347-351.

7. Centers for Disease Control and Preventions. Reported tuberculosis in the United States, 2001. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Service, September 2002.

8. World Health Organization.- TB, groups at risk, world Health Organitations report on the tuberculosis epidemic 1996.

9. Tapia C.R, Ruiz M.C, Ferreira G.E, Epidemiologia de la tuberculosis en Mexico. Temas de Medicina Interna de México, ed Interamericana Mc Graw Hill vol 111, 1995 pp. 761-788.

10. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al: Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature 393 (6685): 537, 1998.

11. Dannenberg AM. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. Rev Infect Dis 1989;11 suppl 2: s369-s378.

12. Canetti G: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. Am Rev Respir Dis 92(5):687, 1965.

13. Skolnik PR, Nadol JB, Baker AS. Tuberculosis of the middle ear: review of the literature with an instructive case report. Rev Infect Dis 1986;8:403-410.

14. British Medical Reserch Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 1948;1:582-596.



15. Tung Y, Lai M, Lui C, et al. Tuberculous meningitis in infancy. *Pediatr Neurol* 2002;27:262-266.
16. Lincoln EM. Tuberculous meningitis in children with special reference to serous meningitis. I. Tuberculous meningitis. *Am Rev Tuberc* 1947;56:75-94.
17. Smith AL. Tuberculous meningitis in childhood. *Med J Aust* 1975;1:57-60.
18. Sumaya CV, Simek M, Smith MHD, et al. Tuberculous meningitis in children during the isoniazid era. *J Pediatr* 1975;87:43-49.
19. Steiner P, Portugaleza C. Tuberculous meningitis in children. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:22-29.
20. Lincoln EM, Sodillo SVR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children: a review of 167 untreated and 74 treated patients with special reference to early diagnosis. *J Pediatrics* 1960;57:807-823.
21. Bateman DE, Newman PK, Foster JB. A retrospective survey of proven cases of tuberculous meningitis in the Northern region, 1970-1980. *J R Coll Physicians Lond* 1983;17:106-110.
22. Hsiesh LY, Chia LG, Shen WC. Locations of cerebral infarctions in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1992;34:197-199.
23. Illingworth RS, Lorber J. tubercles of the Choroid. *Arch Dis Child* 1956;31:467-469.
24. Newman PK, Cumming WJK, Foster JB. Hydrocephalus and Tuberculous meningitis in adults. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:188-190.
25. Ogawa SK, Smith MA, Brennessel DJ, et al. Tuberculous meningitis in a urban medical center. *Medicine* 1987;66:317-326.
26. Margarita Enbera G, Maria de la Luz Quezada B, Carolina de Toro V, Luz Maria Fuenzalid L. Meningitis Tuberculosa en adultos, Analisis de 53 casos, *rev Chil Inter* 2006;23(2):134-139.
27. Barrett-Connor E. Tuberculous meningitis in adults. *South Med J* 1967;60:1061-1067.
28. Smith J, Godwin -Austen R. Hypersecretion on anti-diuretic hormone due to tuberculous meningitis. *Postgrad Med J* 1980;56:41-44.
29. Watterson SA, Drobniwski FA: Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *J Clin Pathol* 53(10):727, 2000.
30. Rivera E, Martinez-Vasquez JM, Ocana I, et al: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. *J Infect Dis* 155(4):603, 1987.



31. Lopez Cortes LF, Cruz-Ruiz M, Gomez-Mateos J, et al: Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: Utility in the diagnosis of tuberculous meningitis or neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 20(3):525, 1995.
32. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, et al: Use of Roche AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 36(5):1251, 1998.
33. Weinstein L. Bacterial meningitis. *Med Clin North Am* 1985;69:219-229.
34. Ramkisson A, Coovadia HM. Chloride levels in meningitis. *S Afr Med J* 1988;73:522-523.
35. Jeren T, Beus I. Characteristics of cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Acta Cytol* 1982;26:678-680.
36. Lipsky BA, Gates J, Tenover FC, et al. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Rev Infect Dis* 1984;6:214-222.
37. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241: 264-268.
38. Lorber J. Long-term follow-up of 100 children who recovered from tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1961;28:778-791.
39. Lehrer H. The angiographic triad of tuberculous meningitis; a radiographic and clinicopathologic correlation. *Radiology* 1966;87:829-835.
40. Price HI, Danziger A. Computed tomography in cranial tuberculosis. *AJR Am JRoentgenol* 1978;130:769-771.
41. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R et al. MRI in tuberculous meningoencephalitis; report of four cases and review of the neuroimaging literature. *J Neurol* 1991;238: 340-344.
42. Lepper MH, Spies HW. The present status of treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann NY Acad Sci* 1963;106:106-123.