

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

Utilidad de la adenosina desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes con VIH/SIDA y pacientes no VIH en el Hospital General de México OD.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. JUAN FRANCISCO RIOS BAZA

ASESOR DE TESIS: DR. CESAR RIVERA BENITEZ

COASESOR: DRA. MARIA LUISA HERNANDEZ MEDEL.

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA: DRA HILDA HIDALGO LOPERENA.

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL

JULIO 2011



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Cesar Rivera Benítez.

Asesor clínico de tesis y jefe del servicio de
infectología del Hospital General de México OD

Dra. María Luisa Hernández Medel.

Coasesor metodológico de tesis, Profesora adjunta del
curso de infectología y médico de base del servicio
de infectología del Hospital General de México OD.

Dra. Hilda Hidalgo Loperena.

Profesora titular del curso de infectología del
Hospital General de México OD.

DEDICATORIA

A MI PADRE:

Por su espíritu de lucha y sus consejos durante el trayecto de mi vida.

A MI ESPOSA Y A MIS TRES HIJOS:

Por su amor y apoyo incondicional.

A MIS MAESTROS:

Dr. Cesar Rivera Benítez. Dra. María Luisa Hernández y Dra. Hilda Hidalgo Loperena por su apoyo incondicional para la realización de este proyecto.

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	1
2.-ANTECEDENTES.....	3
TUBERCULOSIS.....	3
MENINGITIS TUBERCULOSA.....	5
A) EPIDEMIOLOGIA.....	5
B) AGENTE ETIOLOGICO.....	5
C) PATOGENESIS.....	5
D) FACTORES DE RIESGO.....	8
E) CUADRO CLINICO.....	9
F) DIAGNOSTICO.....	10
G) TRATAMIENTO MEDICO.....	16
H) TRATAMIENTO QUIRURGICO.....	17
I) PRONOSTICO Y MORTALIDAD.....	17
3.- PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
4.-JUSTIFICACIÓN.....	19
5.- HIPOTESIS.....	20
6.-OBJETIVOS.....	20
7.-METODOLOGIA DEL ESTUDIO.....	20
Tipo y diseño del estudio.....	20
Población y tamaño de la muestra.....	20
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	21
Definición de variables a evaluar y medición.....	21
Análisis estadístico.....	21
8.-RESULTADOS.....	22
9.-DISCUSIÓN.....	30
10.-CONCLUSIONES.....	33
11.-BIBLIOGRAFÍA.....	34

1.- INTRODUCCION:

La meningitis tuberculosa es una infección neurológica cuyo diagnóstico usualmente es complejo debido al amplio espectro de presentación de sus manifestaciones clínicas y diagnóstico por cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo (LCR). Ante la necesidad de pruebas de apoyo diagnósticas más rápidas y accesibles en meningitis tuberculosa, además de los cultivos y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) que existen para el diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis*, la adenosina desaminasa (ADA) es una herramienta útil en nuestro medio, ya que es una enzima que participa en la degradación de las purinas catalizando la deaminación de adenosina generando inosina. La cantidad de este producto constituye al ADA como un marcador de inmunidad celular en términos de proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4 y CD8 al estar en contacto con antígenos presentados por las células del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II. Tradicionalmente la prueba de ADA se considera como un examen de laboratorio muy útil en el diagnóstico de meningitis tuberculosa cuya sensibilidad y especificidad son mayores del 80 %. Desde su descripción inicial se han propuesto varios exámenes de diagnóstico donde la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos se presenta de manera variable, requiriendo la utilización conjunta de dos o más determinaciones para lograr una aproximación diagnóstica precisa e iniciar un tratamiento antituberculoso.

En los países industrializados donde la incidencia de meningitis tuberculosa es menor se propone ante un caso sugestivo de esta enfermedad el estudio de LCR para lograr la amplificación del ácido desoxirribonucleico del bacilo tuberculoso a través de la técnica de PCR o la determinación de interferón gamma (INF γ) linfocitario entre otros.

Desafortunadamente estas herramientas diagnósticas por su alto costo y nivel de experiencia no están disponibles en varios centros asistenciales de los países vías de desarrollo, razón por la cual se realizan exámenes alternos tales como la determinación de la actividad de ADA y la detección de complejos antigénicos del bacilo tuberculoso por prueba de ELISA ambos en LCR.

Sin embargo, con el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), entre otros estados de inmunosupresión, la incidencia de presentación de esta enfermedad ha cambiado debido a que la prueba de ADA ha mostrado baja especificidad para infección por meningitis tuberculosa con resultados positivos cruzados de procesos oportunistas tales como neurobrucelosis, criptococosis, citomegalovirus, toxoplasmosis, entre otros.

Teniendo en cuenta el principio de acción de la prueba de ADA, esta enzima se incrementa ante todo proceso inflamatorio/infeccioso que genere una actividad linfocitaria importante puede potencialmente expresar una alta determinación de ADA lo cual aumentaría la posibilidad de obtener falsos positivos en el diagnóstico de meningitis tuberculosa. Varios autores sugieren para la prueba de ADA diversos puntos de corte para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, los cuales oscilan entre valores de 8 UI/L y 10 UI/L con especificidad y sensibilidad del 60% y 86% respectivamente. La explicación de esta variabilidad radica no solo en la heterogeneidad de los estudios sino en la necesidad de aumentar el rendimiento diagnóstico de la prueba en términos de sensibilidad y especificidad. Valores mayores de 11UI/L han mostrado una sensibilidad mayor del 70% pero una especificidad que se ubica en un rango variable.

Kashyap y colaboradores realizaron un estudio prospectivo donde reclutaron 281 pacientes que cumplían criterios de neuroinfección. En estos pacientes se realizó la prueba de ADA en LCR con el fin de evaluar la confiabilidad de la misma en el diagnóstico de meningitis tuberculosa. Se llegó a la conclusión que la determinación de ADA en LCR de los pacientes con meningitis tuberculosa usando un valor de corte de 11.39 IU/l puede ser muy útil en el diagnóstico temprano de esta entidad siendo además un mecanismo costo efectivo. No obstante, la ADA en LCR debe ser interpretada con cautela en cuanto a la condición clínica del paciente y del análisis citoquímico del LCR. Varios estudios han concluido que existe una relación directamente proporcional entre el grado de pleocitosis y proteinorraquia con los valores de ADA e inversamente proporcional con los valores de glucorraquia.

Contrariamente en el caso de la infección por VIH *per se* Corral y colaboradores sugirieron un punto de corte de 8.5 IU/l donde la sensibilidad no supera el 60% y la especificidad es relativamente baja (menor del 87%) en el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

2.- ANTECEDENTES:

TUBERCULOSIS:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad muy antigua, habiéndose encontrado lesiones de posible etiología tuberculosa en huesos de momias egipcias que datan de 3.700 años a.C. Es una causa de mortalidad, morbilidad y discapacidad en los países en desarrollo, es una enfermedad de pobreza, con una mayor concentración en poblaciones de bajos ingresos con una estimación mayor del 4% que en otras poblaciones; afecta a adultos jóvenes en productiva de predominio en el sexo masculino (México, razón hombre: mujer 1.5:1), ^(1, 2, 5,6) causando 2 millones de muerte por año.

La organización mundial de la salud (OMS) predice que para el año 2000 al 2020 cerca de un billón de personas estarán infectadas por *Mycobacterium Tuberculosis* y 35 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad. La OMS reportó en "Global control de la tuberculosis 2010" que existe una incidencia de 9.4 millones de casos (rango 12-16 millones), con 1.7 millones de muertes en el 2009 a causa de Tuberculosis, correspondiendo a 1.3 millones entre personas VIH(Virus de la inmunodeficiencia humana) negativas, incluyendo 380,000 muertes en pacientes con Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (4700 muertes por día). La mayoría de los casos correspondieron con incidencia de 191 por 1000000 habitantes en África y 237 por 100,000 en el sureste de África. Aproximadamente el 11 al 13% de los 9.4 millones de la incidencia de los casos correspondieron a pacientes con VIH positivos, formando parte del 80% en la región de África. ⁽¹⁾ Notificándose 5.8 millones de casos de TB en 2009, equivalente a un 63% de detección de los casos, de los cuales 2.6 millones presentaron baciloscopías positivas en 2008, tratando al 86% con efectividad.

En el año 2009 26% de los pacientes a nivel mundial conocían su estatus de VIH, incluyendo el 53% de las regiones de África. Un total de 300,000 pacientes VIH positivos fueron incluidos a la terapia preventiva con clotrimoxazol, y aproximadamente 140,000 fueron incluidos a la terapia antirretroviral. Aproximadamente a 80,000 se les otorgo terapia preventiva con isoniacida, representando un incremento con respecto a años previos, pero con la presentación del 1% del número estimado de personas a nivel mundial que viven con VIH.

En México en 2010 se registraron se registraron 18,848 casos de TB de los cuales 15,384 correspondieron a tuberculosis pulmonar, asociando a. 5.8% a VIH, de los cuales 54% correspondió a TB pulmonar y 56% a TB extrapulmonar con edades entre los 20 y los 59 años de edad, con una razón hombre: mujer 4.2:1, correspondiendo a edad productivas de la población. El porcentaje de casos pulmonar que ingresaron a tratamiento y que presentaron curación en el año 2010

correspondió al 85.3%, éxito terapéutico 82.3% con una meta del 87% para el año 2015 en relación a ingreso a tratamiento y curación en enfermedad.

El índice estimado global para la incidencia de TB fue de 137 casos por 100,000 habitantes en el 2009, después de haber presentado en el 2004 un índice de 142 casos por 100,000 habitantes, con una disminución lenta hasta el momento.

En México se registran cada año 15 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar y aproximadamente dos mil defunciones, representando una pérdida representando un pérdida importante de años potenciales de vida saludable, y por consiguiente un obstáculo para el desarrollo socioeconómico ^(2,5) ya que el promedio de edad de muerte por este padecimiento es de 54 años en México⁽²⁾.

La tasa de incidencia de TB de acuerdo al plan regional de las Américas de Organización Panamericana Salud (OPS)/OMS presenta una incidencia estimada de 0 a 24 hrs por cada 100,000 habitantes con disminución de la incidencia de TB desde 1998, atribuida al impacto de la tendencia de México que concreta cerca del 48% del total de los casos y 61% de la población. ⁽²⁾

Datos registrados en México en el año 2007 corroboran 17,329 casos de tuberculosis en todas sus formas clínicas: 84% correspondieron a TB pulmonar, 5% a tuberculosis ganglionar, 1% a TB meníngea y 10% restantes a otras formas de TB, con una tasa de 16.38 por cada 100,000 habitantes, lo que refleja una disminución del 10.5% respecto a la tasa registrada en el año 2000, cuando se identificaron 18,434 casos con una tasa de 18.3 por cada 100,000 habitantes del total de casos notificados, de los cuales 14,550 de los cuales 15,000 correspondieron a tuberculosis pulmonar (13.8 por 100,000 habitantes). ⁽²⁾

Para el año 2010 en México se reportaron 18,848 casos de TB en todas sus formas, TB pulmonar 81.6%, Tb meníngea 1.6%, TB ganglionar 5.7% y 11.1% a otras formas de tuberculosis. El 20% de los casos nuevos reportados se asociaron a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), 13.1% a desnutrición, 5.8% a coinfección con VIH/SIDA, 5.7% a alcoholismo, 1.2% a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y 1% a usuario de drogas intravenosas.

La tasa de incidencia por cada 100000 habitantes en el 2010 fue de 13.7 para TB pulmonar con una disminución en la incidencia de 33.8% respecto a 1997 en donde la tasa de incidencia fue de 20.7 por cada 100,000 habitantes, con una tasa de incidencia de 16.8 para todas las formas de tuberculosis. ⁽⁴⁾

En cuanto a la mortalidad por meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) es una emergencia médica¹⁵, el retraso en el diagnóstico e inicio en la terapia aumenta la mortalidad en pacientes con tuberculosis meníngea, ^(10,11) el

diagnóstico precoz y la intervención médica oportuna reducen tanto la morbilidad como la mortalidad, mejorando el pronóstico. ^(12,13)

MENINGITIS TUBERCULOSA:

A) EPIDEMIOLOGIA:

La meningitis tuberculosa es una enfermedad endémica en países en desarrollo, ^(7, 8, 13,15) corresponde al 1% de la población con tuberculosis, ^(15,19) es una complicación frecuente en los pacientes con VIH, con una frecuencia mayor que *Cryptococcus neoformans* y otros microorganismos, ⁽¹³⁾ en México en el año 2000 representó el 1.6 de mortalidad por Meningitis por *M. tuberculosis*.

B) AGENTE ETIOLÓGICO

El *M. tuberculosis* es el agente productor de la tuberculosis, pertenece a la familia Mycobacteriaceae, constituido por más de 80 especies diferentes a *M. tuberculosis*; tiene forma de bacilo recto ó ligeramente curvo, de 0.4µ de diámetro; por su capacidad de tinción, se considera un bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), inmóvil, no forma esporas, no es capsulado. ^{36,37}

En su envoltura celular contiene ácido micólico unido covalentemente a arabinogalactana enlazado a su vez al peptidoglicano, su pared contiene proteínas, carbohidratos soluble con alto contenido de lípidos (20-40% del peso seco), su principal característica. ³⁷

El *M. tuberculosis* contiene cierta clase de glicolípidos que contienen aciltrealosa involucrada en su capacidad tintorial y de manera indirecta en su lento metabolismo (15-20 horas) y más de 7 días para observar el desarrollo en medios sólidos. Tiene un genoma formado por 4, 411,532 pares de bases con 3,959 genes que codifican para proteínas, seis pseudogenes y 912 genes desconocidos. Se observa con tinción de Ziehl Neelsen, crece en medios de cultivo como Lowenstein-Jensen, MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube), Micobactocell, medio de Gruft modificado y Middlebrook; métodos para identificar en ADN de *M. tuberculosis*, entre otros. ^{36, 37}

C) PATOGENESIS:

La adquisición de la de infección por MTB se produce a través de la inhalación de núcleos de gotitas que contienen los bacilos, con el tiempo conduce a la deposición en los alvéolos pulmonares. Una vez en los alvéolos pulmonares, los bacilos interactúan con los macrófagos alveolares los cuales presentan un receptor CD14 correspondiendo a un ligando para MTB, mediando la fagocitosis, reclutamiento y efecto protector inmunitario contra la tuberculosis pulmonar. ^(20,21) La meningitis tuberculosa es el resultado de la infección pulmonar primaria y la

formación de pequeños focos en región subpial y subependimaria (focos Rich) en el cerebro y la médula espinal. En algunos individuos los focos de Rich presentan ruptura con liberación subsecuente de bacterias en el espacio subaracnoideo ocasionando meningitis; en otros casos, en otros se agrandan para formar tuberculomas sin meningitis. El tiempo y la frecuencia de estos eventos dependen de la edad y el estado inmunológico.⁽¹⁶⁾

Respecto a la tuberculosis del SNC, la enfermedad inicia con el desarrollo de pequeños focos de tuberculosis (focos Rich) en el cerebro, la médula espinal y/o meninges. La tuberculosis del Sistema nervioso central se manifiesta sobre todo como la meningitis tuberculosa y menos comúnmente como la encefalitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal o un absceso cerebral tuberculoso. La comprensión de la patogénesis de la infección a SNC, inicia principalmente con los estudios minuciosos realizados por Rich y McCordock llevados a cabo en el Hospital Johns Hopkins y reportados en 1933; con el uso de cobayos y conejos, Rich y McCordock mostraron que las meninges no podían ser infectados directamente por la diseminación hematogéna del bacilo, sino que requiere una inoculación directa del bacilo en el SNC para producir tuberculosis meníngea en estos animales. Al realizar una serie de exámenes post mortem, Rich y McCordock informaron que en casi todos los casos, hubo un foco meníngeo, donde los bacilos tuvieron acceso al espacio subaracnoideo desarrollándose así la meningitis.^{38, 39}

Poco después de que Rich y McCordock presentaron sus conclusiones, en la que se expresó la preocupación de que éste modo de entrada no explica la frecuente asociación de la tuberculosis miliar y la tuberculosis meníngea.^{39,40} Donald et al., reexaminaron las publicaciones originales y publicaciones posteriores sobre el tema y concluyeron que la tuberculosis diseminada desempeña un papel importante en el desarrollo de la tuberculosis en SNC, ya que la tuberculosis diseminada aumenta la probabilidad de que un foco enriquecido de bacilos, incrementa la rotura fortuita de la lesión.³⁹

La citoquina factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es fundamental en la neuropatogénesis de *M. tuberculosis*; desempeña un papel definitivo en la formación de granulomas y en la contención de las infecciones por micobacterias, la producción local del FNT α en la meningitis bacteriana experimental, conduce a la alteración de la barrera hematoencefálica así como en la permeabilidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) y se ha implicado en la progresión de la infección a SNC en un modelo murino.^{41,42}

Una característica distintiva de *M. tuberculosis*, es su capacidad para entrar y replicarse en los macrófagos; dentro del SNC las células de la microglía son infectadas con *M. tuberculosis* y son el blanco principal, esto es facilitado por el receptor CD14.⁴³

Después de la liberación de los bacilos de la tuberculosis de las lesiones granulomatosas en el espacio subaracnoideo, se forma un denso exudado gelatinoso, principalmente en la fosa interpeduncular y región supraselar anterior, que puede extenderse en toda la cisterna prepontina y rodeando a la médula espinal. Este exudado envuelve las arterias y los nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo del LCR a nivel de la apertura tentorial, que conduce a la hidrocefalia. El exudado contiene eritrocitos, neutrófilos y macrófagos, seguido por los linfocitos en exudados más maduro. Los focos ricos suelen seguir el patrón vascular y se encuentran tanto en las meninges como en el parénquima cerebral.⁴⁴

La consecuencia más grave de la tuberculosis meníngea es el desarrollo de vasculitis en los vasos del polígono de Willis, en el sistema vertebrobasilar, y en las ramas perforantes de la arteria cerebral media, dando lugar a infartos en la distribución de estos vasos. El contacto directo del exudado de la superficie del cerebro provoca una reacción en la zona fronteriza que daña el tejido cerebral subyacente. Rich y McCordock atribuye la mayoría de estos cambios a una respuesta de hipersensibilidad.^{39,44}

Los tuberculomas en el SNC, muestran una típica reacción granulomatosa compuesta de células epitelioides y células gigantes mixta con predominio de linfocitos alrededor de un área central de necrosis caseificante. Toda la licuefacción de la zona central de necrosis contiene un líquido claro o amarillento, comúnmente se observan como lesiones solitarias. La formación de absceso cerebral es una manifestación rara de la tuberculosis meníngea; se desarrolla a partir del parénquima o granulomas tuberculosos o por medio de la propagación de los focos de tuberculosis de las meninges y se caracteriza por una colección encapsulada de pus que contiene bacilos viables sin evidencia de granuloma tuberculoso clásico y debe distinguirse de granulomas con caseificación central y licuefacción de imitar pus.⁴⁶ Pueden presentarse como lesiones solitarias o múltiples, con una pared mucho más gruesa que un absceso cerebral piógeno. Los hallazgos histopatológicos sugieren que la reacción inflamatoria en la pared del absceso es predominantemente de tejido de granulación vascular que contiene células inflamatorias agudas y crónicas, así como bacilos.^{44, 45}

El VIH infecta células que tiene las moléculas del antígeno CD4 en su superficie lo cual le permite adherirse y entrar a ellas. Estas células son principalmente los linfocitos T del subgrupo cooperador denominados linfocitos T CD4 que son actores fundamentales en la inmunidad mediada por células. El VIH necesita además otros co-receptores en las células llamados CCR5 y CXCR4. Las personas con alteraciones del CCR5 tienen menor probabilidad de infectarse y si se infectan, la enfermedad tiende a progresar más lentamente; una vez que entra a la célula, el VIH se reproduce mediante sus enzimas. La transcriptasa reversa transforma el RNA viral en DNA para poder utilizar, previa introducción al núcleo de la célula por la integrasa, la maquinaria genética de la célula. La proteasa completa el proceso de ensamble de las nuevas partículas virales. La replicación

viral induce la muerte celular y es la progresiva declinación en el número de los linfocitos T CD4 así como las alteraciones en su función que conducen a la inmunodeficiencia. El VIH también afecta a los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral lo que hará que la inmunodeficiencia sea mixta, celular y humoral. Además el VIH puede infectar a los macrófagos que actúan como reservorios del virus y que ayudan a diseminarlo a otros sistemas. El impacto de la co-infección VIH/TB es bidireccional. La tuberculosis al aumentar la carga viral acelera la progresión de la infección por VIH a SIDA y a la muerte. La infección por VIH al conducir a la declinación de linfocitos CD4, que son de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmune, afecta la presentación clínica y evolución de la tuberculosis.⁴⁶

D) FACTORES DE RIESGO:

Dentro de los factores de riesgo para los pacientes adultos se encuentran principalmente estados de inmunosupresión en especial los pacientes infectados por VIH quienes tienen una mayor probabilidad de desarrollar diseminación de la enfermedad al sistema nervioso central, presentando una probabilidad cuatro veces mayor,^(12,17) es la principal causa de muerte de las personas infectadas por VIH. Al menos una de cada 4 defunciones de personas infectadas por el VIH puede atribuirse a la tuberculosis, y muchas de estas defunciones tienen lugar en entornos económicos limitados.⁽²⁸⁾ Otros factores de riesgo para tuberculosis meníngea incluyen alcoholismo, diabetes mellitus, malignidad, tratamiento con corticoesteroides y agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral sobre en todo en pacientes con enfermedad del tejido conectivo.^(18,19)

Otros factores de riesgo en relación a tuberculosis pulmonar es la migración, la tuberculosis desconoce fronteras, en Australia, Hong Kong (China), Malasia y Singapur, el número de casos de tuberculosis no ha disminuido por años debido al gran incremento y continua detección de TB entre migrantes. Se presenta en mayor concentración en los subgrupos de población pobre (bajos ingresos), con estimación de aproximadamente del 4 % de probabilidad mayor en poblaciones de bajos ingresos que otras poblaciones.⁽⁵⁾ La desnutrición se estima que el factor de riesgo más importante para la enfermedad, siendo responsables del 16% de la carga mundial en 1995.⁽⁶⁾

El tabaquismo causa aproximadamente 12 % de todas las muertes por Tuberculosis. Los hombres en China con consumo de 20 cigarrillos por día presentan el doble de mortalidad que los pacientes con TB no fumadores; por lo que un daño pulmonar por tabaquismo puede ser un ambiente propicio para la infección por el bacilo de *Mycobacterium Tuberculosis*.⁽³⁾

E) CUADRO CLINICO:

Los signos y síntomas de la meningitis la gran mayoría suelen manifestaciones atípicas e inespecíficas con historia previa de la enfermedad de aproximadamente 2 a 8 semanas, la duración varía desde un día hasta nueve meses, un porcentaje de 55% presenta menos de dos semanas.²⁴ Los síntomas como anteriormente se menciono son inespecíficos caracterizados por fiebre, cefalea y vómito, así como pérdida de peso, irritabilidad, hiporexia y dolor abdominal.¹⁵

En México en el año 2000 R. Martínez reporto los siguientes síntomas: cefalea 50-60%, náusea-vómito 8-40%, alteración de la conducta 30-70%, convulsiones 0-13%, los signos correspondieron del 60-100% a fiebre, del 60-70% a meningismo, 15-40% a parálisis del par craneal, del 20-30% a coma y del 40-65% a PPD positivo. Los rasgos clínico fueron cefalea y meningismo en 80% de los casos, fiebre 64% y síntomas inespecíficos 76%, somnolencia 68% y agitación 36%.

En 1948 el British Medical Council definió los estadios clínicos de los pacientes con meningitis por MTB.³⁴

Los estadios clínicos son:

- Estadio 1: Estado mental normal, con signos de irritación meníngea y sin signos de focalización.
- Estadio 2: Alteraciones leves de la esfera mental o signos neurológicos focales.
- Estadio 3: Alteraciones severas del estado mental, hemiplejía o paraplejía.

Po-Chang Hsu et al., reportó de un estudio de un total de 108 pacientes que los signos y síntomas más frecuentes son: fiebre (81.5%), alteración del estado de conciencia (63.0 %), cefalea (60.2 %), rigidez de cuello (54.6%), vómito (23.3 %), crisis convulsivas (13.9%), marcha inestable (7.4 %), diplopía (5.6%), fotofobia (2.7 %), incontinencia urinaria (2.7 %), hemiplejía (1.8 %), reportando tres síntomas más comunes al ingreso del paciente: fiebre, alteración del estado de conciencia y cefalea.⁽²⁶⁾

En un estudio, Lincoln y cols., reporta: fiebre (97%), vómito (51-73%), apatía (50.2%), anorexia (26-27%), irritabilidad (20-25%), infección de vías respiratorias altas (24.5%), cefalea (20.3%), dolor abdominal (9.9%), convulsiones (9-47%), constipación (9.5%), letargo (73%), rigidez de nuca (27%), tos (23%) y pérdida de peso (23%).⁴⁷

F) DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de tuberculosis meníngea está basado en el aislamiento del bacilo tuberculoso por medio de visión directa o del cultivo, su sensibilidad es baja alrededor del 40% y los cultivos se desarrollan entre 4 y 8 semanas.

Kashyap y colaboradores utilizando un punto de corte de 11.39 U/L, encontraron una sensibilidad de 82% y una especificidad de 83%, pero comparaban solo tuberculosis meníngea (117 pacientes), contra meningitis no tuberculosa (164 pacientes). Igual situación se presenta en el trabajo de Corral y colaboradores realizado en 14 pacientes con tuberculosis meníngea y 48 con otras meningitis, quienes utilizan un punto de corte de 8.5 U/L, y reportan una sensibilidad de 57% y una especificidad de 87%. Por su parte, Sánchez y colaboradores utilizando un punto de corte de 9 U/L, reportan una sensibilidad del 66% en 15 pacientes con tuberculosis meníngea, pero no estudian la especificidad del método.

Los otros componentes del LCR, que han demostrado utilidad para el diagnóstico de tuberculosis meníngea son la determinación de la celularidad a expensas de neutrófilos en la fase inicial y luego a expensas de mononucleares, aumento en los niveles de proteínas y disminución en los niveles de glucorraquia.

El diagnóstico definitivo de Meningitis tuberculosa se realiza con el cultivo ^(14,22), incrementa significativamente el número de casos y permite una detección temprana de los casos. Las desventajas del cultivo consisten en la complejidad y alto costo, requiere medios de preparación, proceso del espécimen, crecimiento de microorganismos, equipo de laboratorio especial, técnicos laboratoristas y condiciones apropiadas de bioseguridad, así como el proceso lento de replicación con un resultado en 4 a 8 semanas, en los casos de MGIT hasta en dos semanas se podría llegar a realizar. ^(14, 22, 27)

El examen de líquido cefalorraquídeo es esencial y típicamente revela leucocitosis, con un diferencial mayor por linfocitos, incremento en proteínas (0.5-3.0 g/l) y glucosa en LCR menor del 50 %, se han encontrado hallazgos atípicos particularmente en pacientes con inmunosupresión, y el LCR puede ser acelular o con predominio de neutrófilos.

Existen varios estudios que enfatizan las características del líquido cefalorraquídeo, así como el cuadro clínico como predictores de TBM, enfatiza la importancia de la duración de los síntomas y las células blancas en LCR para el diagnóstico.

La Sociedad Británica de Infección determinó un algoritmo predictivo para el diagnóstico de TBM, con una sensibilidad de 90 % a 99 %, con una especificidad de 80 %, disminuyendo especificidad a 43 % cuando los pacientes presentan

infección por VIH, reflejando una inhabilidad para el empleo del algoritmo para diferenciar Meningitis por *Cryptococcus neoformans* de Meningitis por *Mycobacterium Tuberculosis*.

Grupo de Edad	Cuadro Clínico Predictivo de Meningitis por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Sensibilidad/Especificidad
Niños (1 mes – 12 años)	Más de 6 días de sintomatología Movimientos anormales Déficit neurológico focal Neutrófilos forman parte de menos de la mitad del total del número de leucocitos en LCR	≥ 1 variable (98 % / 44%) ≥ 2 variables (77% / 57%) ≥ 3 variables (55% / 98%)
Niños y adultos (5 meses – 56 años)	Duración de los síntomas mayor a 5 días LCR limpio Leucocitos < 1000 x 10 ³ /ml en LCR Linfocitos > 30 % del total de leucocitos en LCR Proteínas > 100 mg/dl	≥ 2 variables (93 % / 77 %)
Adulto (> 15 años de edad)	Edad ≥ 36 años (score + 2) o < 36 años (score 0) Leucocitos totales (10 ³ /ml) ≥ 15000 (score + 4) Leucocitos totales (10 ³ /ml) < 15000 (score 0) Historia de enfermedad ≥ 6 días (score - 5) Historia de enfermedad < 6 días (score 0) Leucocitos en LCR (10 ³ /ml) ≥ 750 (score + 3) Leucocitos en LCR (10 ³ /ml) < 750 (score + 0) Neutrófilos en LCR ≥ 90 % (score + 4) Neutrófilos en LCR < 90 % (score 0)	Score total ≤ + 4 = TBM Score total > + 4 = Meningitis bacteriana (90 % - 99% / 79% -82 %)

*British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. 2009

La presencia de un score total menor de 4 puntos tiene una sensibilidad y especificidad de 90 % a 99 % y de 79 % a 82 % para el diagnóstico de Meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se deberá de iniciar tratamiento en forma empírica en quienes se sospeche de TBM, es una emergencia médica y el retraso en el diagnóstico aumenta la mortalidad. ⁽¹⁵⁾

La determinación de ADA en líquido cefalorraquídeo es una prueba diagnóstica rápida y económica, la cual presenta una alta especificidad para el diagnóstico diferencial entre Tuberculosis meníngea y otras causas de meningitis aséptica, puede ser empleada como herramienta diagnóstica temprana para Meningitis tuberculosa. ^(29, 30, 32, 33, 34, 35)

La adenosina desaminasa una enzima involucrados en el catabolismo de las purinas, en el que existe en por lo menos tres formas. ADA₁ es una proteína monomérica con una masa molecular de aproximadamente 35 kDa y dos moléculas ADA₁ unidas a través de una proteína forman ADA_{1+CP}, la tercera

enzima ADA₂ es solamente producida por los monocitos. La cantidad total de ADA en líquido cefalorraquídeo es un marcador de tuberculosis. ⁽¹⁴⁾

Varias técnicas moleculares han sido evaluadas para su posible aplicación en el diagnóstico de tuberculosis meníngea; éstas técnicas incluyen la amplificación de ácidos nucleicos (AAN) y otros métodos basados en PCR, detección de anticuerpos, la detección de antígeno del *M. tuberculosis*. Si bien la detección de anticuerpos en el LCR para el diagnóstico de TBM es rápida, éstas técnicas están limitadas por la incapacidad para diferenciar una infección aguda de una infección previa y los problemas con reactividad cruzada, además de variables y a menudo adversas, la sensibilidad y especificidad. ^{44, 48}

En un estudio de pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis meníngea, compararon la utilidad de la detección de anticuerpos BCG anti-*M. bovis* BCG en células en el LCR por inmunoensayo ligado a enzimas (ELISPOT), PCR para detectar una secuencia de inserción (IS6110) específico para *M. tuberculosis* en el LCR, y una prueba de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) para detectar anticuerpos anti-BCG; el método ELISPOT fue más sensible con un 84%, IS6110 del 75% y ELISA del 52.3%, la especificidad para ELISPOT fue del 91.8%, IS6110 del 93.7% y ELISA del 91.6%. También concluyeron que la sensibilidad del método ELISPOT era mejor durante el curso clínico de la tuberculosis meníngea y que mejora la sensibilidad al 100% entre los experimentados a las 4 semanas del inicio de los síntomas. ⁴⁹

La detección del Antígeno del *M. tuberculosis*, ha sido evaluada, con la ventaja teórica de que serían liberados sólo como resultado de la respuesta inmune del huésped ó el resultado del tratamiento. En un estudio de pacientes con diagnóstico clínico de TBM, se comparó una prueba de inmunounión para un antígeno de la proteína específica de *M. tuberculosis* de 14 kDa versus PCR para la detección de IS6110, específica de *M. tuberculosis* en el LCR, el ensayo inmunounión fue más sensible que el método de PCR; 75% frente a 40.5%, respectivamente. ^{49, 50}

La amplificación de ácidos nucleicos (NAA) ha mostrado ser una herramienta útil en el diagnóstico de la tuberculosis meníngea; un meta-análisis reciente calcula que la NAA para el diagnóstico, presentó una sensibilidad del 56% (95% IC 46-66%) y una especificidad del 98% (IC 95% 97-99%). La mayoría de los estudios sugiere que la NAA puede jugar un papel importante en la confirmación del diagnóstico, pero debido a su baja sensibilidad, no es ideal para descartar la tuberculosis meníngea. ^{50, 51}

En México en el año 2005 se realizó un estudio por Zúñiga-Ramírez y colaboradores, con punto de corte de ADA de 7 UI/ ml, con una sensibilidad de 39 % y una especificidad del 96 %, valor predictivo positivo del 42 % y valor predictivo negativo del 96 % para el diagnóstico de Meningitis tuberculosa, determinando que con una prueba positiva con un punto de corte de 7 UI/L es una probabilidad muy alta de ser un caso de TB, considerando que es un método barato, altamente específico y de rápido procesamiento, además de accesible y reproducible en nuestro medio. ⁽²⁹⁾

La mayor parte de los estudios a continuación concluyen que ADA en LCR para diagnóstico de TBM es una prueba económica rápida con alta especificidad para el diagnóstico de TBM.

En un estudio realizado López-Cortes y colaboradores en 1994, ⁽³⁰⁾ estudiaron 180 pacientes adultos con diferentes etiologías de meningitis, estableciendo el punto de corte empleado fue de 10 UI/L como criterio diagnóstico para TBM en pacientes con meningitis aséptica, encontrando una sensibilidad de 50 % y una especificidad 98.4% con un valor predictivo positivo de 0.83 y un valor predictivo negativo de 0.92, cuando se emplea el punto de corte 10 UI/L para el diagnóstico de TBM o neurobrucelosis, se observó una sensibilidad de 48 % y una especificidad de 100 % con un valor predictivo positivo de 1 y un valor predictivo negativo de 0.91. Determinando por lo tanto López-Cortés y colaboradores, ADA es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de meningitis aséptica. ⁽³⁰⁾

I. Corral y colaboradores realizaron un estudio en el año 2004 con un todo de 283 pacientes con VIH en forma retrospectiva de Enero de 1994 a Diciembre del año 2000. Realizando determinación de ADA mediante el método de Blake y Berman, obteniendo las primeras 314 muestras de LCR de pacientes con diferentes episodios neurológicos, con un estudio de 62 casos de pacientes con TBM, de los 283 pacientes con VIH, 68 % de los pacientes se encontraban en estadio C, con un total de 214 pacientes, el 11 % en estadio B (33 pacientes) y 67 pacientes en estadio A. (21 %).

La relación del valor de ADA en LCR fue significativamente correlacionada con el conteo celular nivel de proteínas en LCR, e inversamente correlacionado con la glucosa en LCR.

Los niveles más altos de ADA en LCR se encontraron en el grupo de TBM, este grupo fue significativamente más alto que otros grupos a excepción de Meningitis por CMV y meningitis linfomatosa. No existieron diferencias entre los niveles de ADA en pacientes con TBM, meningitis por CMV, toxoplasmosis, linfomatosis

meníngea y otros diagnósticos como (meningitis por virus de varicela zoster, meningitis por *Cándida* meningitis por *neumococo*).⁽³¹⁾ Determinaron el punto de corte de ADA de 8.5 UI/L, con una sensibilidad calculada de 57 % para diagnóstico de TBM en pacientes con VIH y una especificidad de 87 %. Los resultados falsos positivos fueron encontrados en cinco casos de meningitis por CMV, dos casos de meningitis por *Cryptococcus*. Se presentaron cinco casos más de pacientes sin diagnóstico de TBM, con un valor mayor a 8.5 UI/L, los casos fueron por mielopatía vacuolar, probable meningitis por *Cándida*, probable encefalopatía multifocal progresiva, meningoencefalitis polineuropatía de etiología no especificada.

El estudio final de I. Corral y colaboradores, mostró que la determinación de los niveles de ADA en LCR en pacientes con VIH es un examen con utilidad limitada para el diagnóstico de TBM en pacientes con VIH. El punto de corte óptimo de ADA en LCR para el diagnóstico de TBM en pacientes con VIH fue de 8.5 UI/L con una baja sensibilidad (57%) y una especificidad relativamente baja de 87 %, niveles más de ADA en LCR podrían incrementar la especificidad a expensas de disminuir la sensibilidad a niveles inaceptables para la práctica clínica.⁽³¹⁾

Un punto de corte de ADA en LCR para el diagnóstico de TBM en este estudio establece una especificidad de 90 % y una sensibilidad muy baja de 36 %. En este estudio se determinó que la enfermedad neurológica por CMV no había reportado previamente elevación de ADA en LCR en pacientes con VIH.

Establecen en este estudio que los niveles elevados de ADA en LCR en pacientes con VIH pueden estar elevados por la presencia de una respuesta inflamatoria no específica en LCR causada por una infección oportunista o linfoma, en lugar de tratarse en forma secundaria a TBM. En contraste con otros estudios I. Corral y colaboradores encontraron que los niveles de ADA en LCR en pacientes con infección por VIH correlaciona significativamente con el conteo de células y proteínas en LCR, e inversamente con el nivel de glucosa en LCR.⁽³¹⁾

En el año 2007 Rajpal Kashyap y colaboradores, comparando la sensibilidad y especificidad de ADA y ELISA para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, en 157 pacientes, 66 con TBM (27 confirmados y 39 con sospecha clínica) y 87 pacientes con meningitis no tuberculosa (30 con meningitis piogénica y 57 con enfermedades neurológicas no infecciosas) Determinando una media con desviación ± 2 con ADA de 15.35 UI/L \pm 3.46 UI/L, con una positividad para ADA de 83 % y una positividad de 89 % para la prueba de ELISA. Determinando una sensibilidad de 83 % y una especificidad de 86 %, con resultados similares en pacientes con prueba de ELISA con sensibilidad 89 % y especificidad de 90 %.⁽³²⁾

Fiju Chacko y colaboradores en el 2010 reportaron reportó una sensibilidad 92.5 % y especificidad 97 % con un nivel de ADA ≥ 10 UI/L para diagnóstico de meningitis tuberculosa. ⁽³³⁾

Verajit Chotmongkol reporta una sensibilidad de 75 % y especificidad del 93 % con punto de corte de ADA de 15.5 IU/L para pacientes con meningitis tuberculosa y no tuberculosa, con una área bajo de la curva (ROC) de 0.92; cuando la meningitis tuberculosa fue comparada con meningitis aséptica y meningitis carcinomatosa, se obtuvo una sensibilidad de 69 % y especificidad del 94 %, con un área bajo la curva de 0.83, al emplear un nivel de ADA de 19.0 UI/L. ⁽³⁴⁾

En el estudio realizado por Hasan Karsen, se determinó una sensibilidad de ADA de 100 % y especificidad del 92 % con un nivel de ADA de 6.45 UI/L para meningitis tuberculosa y meningitis aséptica; si aceptaban el nivel del ADA de 12.35 UI/L para diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa y meningitis purulenta, la sensibilidad era del 92 % y la especificidad del 100 %; si aceptaban el punto de corte de ADA de 11 UI/L para el diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa y meningitis no tuberculosa la sensibilidad era de 92 % y su especificidad del 90 %. ⁽³⁵⁾

Los estudios radiológicos del cerebro, son de gran apoyo para el diagnóstico, donde se pueden observar varias características de los siguientes: hidrocefalia, cambios basales meníngeos, infarto y tuberculoma.²⁴ Alrededor del 50% de los pacientes con tuberculosis meníngea presentan una radiografía de tórax que sugieren tuberculosis activa ó anterior, el 10% presenta tuberculosis miliar, lo que sugiere afectación al SNC.³⁷ La frecuencia de alteraciones en imágenes cerebrales observadas en pacientes con tuberculosis meníngea e infectados con VIH es similar que en pacientes sin VIH (55-100% versus 50-90%, respectivamente).⁵²

Las características más comunes en la TAC cerebral de tuberculosis meníngea son la presencia de exudados basales con medio de contraste e hidrocefalia. Ambas características son más comunes en los niños (80%) que los adultos (40%), y puede estar ausente en los ancianos. Los infartos a causa de la vasculitis ó tuberculoma se encuentran en aproximadamente el 20% de los pacientes. Más del 70% desarrolla tuberculoma durante el tratamiento, aunque la mayoría son asintomáticos. Los infartos implican con mayor frecuencia a los ganglios basales y en los territorios de las arterias medial y talamoperforantes.⁵¹

Un estudio reporta más anormalidades en la Tomografía computada cerebral (74% versus 37%, $p=0.03$) e imagen por resonancia magnética (100% versus 64%, $p = 0.04$) en pacientes infectados con VIH comparados con adultos sin VIH

respectivamente.³⁸ Un estudio reporta cambios meníngeos basales ocurridos con poca frecuencia en pacientes con VIH sin tratamiento antirretroviral comparados con pacientes sin VIH (33-38% versus 71-82%, respectivamente). La hidrocefalia obstructiva ocurre con poca frecuencia en pacientes con VIH comparados con pacientes sin VIH (0-6% versus 20-64%, respectivamente). Sobre la Tomografía computarizada muestra que la atrofia cerebral fue significativamente más frecuente en pacientes adultos con VIH comparado con pacientes sin VIH (44% versus 5%).⁵³

Indeed Katrak et al., reporta diagnóstico concomitante de toxoplasmosis cerebral en pacientes con tuberculosis meníngea y VIH los cuales presentaron granuloma en la Tomografía computarizada cerebral. Los algoritmos clínicos pueden apoyar al diagnóstico presuntivo y tratamiento inicial de pacientes con VIH que presentan lesiones focales cerebrales, pero los pacientes que presentan deterioro a pesar de un tratamiento empírico puede requerir una biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico.^{52, 54}

G) TRATAMIENTO MÉDICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA

Las recomendaciones para el tratamiento de tuberculosis meníngea en pacientes adultos VIH+ sigue los mismos principios que para sujetos VIH negativos.⁴¹ El tratamiento empírico antituberculoso debe iniciarse tan pronto como las manifestaciones clínicas y los hallazgos en el LCR sugieren meningitis tuberculosa.^{6,20} El retraso del tratamiento está asociado a mayor mortalidad. La rifampicina y etambutol tienen poca penetración al SNC (concentraciones máximas alrededor del 30% del plasma), a pesar de que siguen desempeñando un papel importante en el tratamiento.^{44, 51}

El tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos incluye una fase inicial con Isoniazida (INH), Rifampicina (RIF), Pirazinamida (PZA) y Etambutol (EMB) administrados durante 2 meses, seguido de Isoniazida y Rifampicina durante 4 meses adicionales; para los pacientes con tuberculosis extrapulmonar, el régimen de 9 meses (2 meses de INH, RIF, PZA y EMB seguida de 7 meses de INH y RIF) se recomienda. Las excepciones incluyen enfermedad del SNC (tuberculoma o meningitis) y la tuberculosis en huesos y articulaciones, en la que muchos expertos recomiendan una duración de 12 meses. La fase inicial de 8 semanas (fase intensiva), se administra diario de lunes a sábado con INH, RIF, PZA, EMB y la fase de sostén por 10 meses se administra de manera intermitente 3 veces a la semana con INH Y RIF.⁵⁶

Aunque los corticosteroides mejoran el pronóstico en pacientes con tuberculosis meníngea sin VIH, su beneficio en pacientes con VIH es incierto.⁴⁵ La Infectious Diseases Society of America, Centers for Disease Control and Prevention, and American Thoracic Society guidelines, aprueba el uso de la terapia con esteroides como terapia adyuvante junto con la terapia antituberculosa estándar de la tuberculosis meníngea.^{6,37} El régimen recomendado de los esteroides como la dexametasona es en dosis inicial de 0.3-0.4mg/kg durante 6-8 semanas ó prednisona 1mg/kg durante 3 semanas, luego disminuirla en 3-5 semanas.⁵⁵

H) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Debido a que la terapia antituberculosa por lo general suele ser eficaz, el papel de la cirugía ha girado principalmente en torno a hacer frente a la complicación más seria que es la hidrocefalia, la reducción del efecto de masa de los tuberculomas y el drenaje de abscesos cerebrales. La hidrocefalia es una complicación muy frecuente de la tuberculosis del SNC y pueden ser tratados con diuréticos, agentes osmóticos, punciones lumbares seriadas, drenaje ventricular externo, o derivación ventriculoperitoneal (DVP) ó ventriculostomía endoscópica. El método más eficaz para el tratamiento de la hidrocefalia, sin embargo para tuberculosis meníngea y VIH no ha sido específicamente estudiado hasta la fecha.⁴⁴

I) PRONÓSTICO:

La mejoría clínica, puede ser lenta y puede empeorar a pesar del tratamiento antituberculoso adecuado.⁴⁴ Un estudio reporta una tasa de mortalidad asociadas a la TBM de un 20 a 50%.⁵⁶ En una serie en Egipto, 1,430 pacientes con TBM fueron evaluados desde 1976 a 1996, y la tasa de mortalidad reportada fue del 57%; observaron que la etapa de la enfermedad fue un importante indicador pronóstico de mortalidad, siendo del 18% para el estadio I, 34% para el estadio II y 72% para el estadio III.⁵⁷ En el estudio por Thwaites et al. se reportó un 31.8% de mortalidad en el brazo tratado con esteroides, con tasas de mortalidad divergentes dependiendo de la etapa de presentación de enfermedad (estadio I, el 16.7%; la fase II, el 31.1%, estadio III, el 54.8%).⁵⁶

J) MORTALIDAD:

Antes que la quimioterapia se introdujera, los casos de tuberculosis fallecían en un período de tres a cuatro semanas. Actualmente, el inicio del tratamiento apropiado durante la primera fase permite una supervivencia de prácticamente 100% de los pacientes, aunque es posible que quede algún daño cerebral. Desde que se tiene

acceso al tratamiento antituberculoso, la mortalidad reportada en tuberculosis meníngea varía de 15 a 60%. Los pacientes sin tratamiento prácticamente fallecen en 100%. Los factores que se asocian a mayor mortalidad son un retardo en el diagnóstico y el inicio de tratamiento. Jacobs y col., reportan un incremento en el riesgo de morir por retardo en el diagnóstico (RM 11.33, IC95% 2.01-76.9) (P =0.002). El estado de consciencia al ingreso es otro factor importante, ya que los pacientes que ingresan en coma vs conscientes, tienen mayor mortalidad. Reportándose una mortalidad entre los pacientes que ingresan inconscientes de 25-92%, comparado con una mortalidad de 4.4% en los pacientes lúcidos.

3. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA:

Debido a la alta prevalencia de meningitis tuberculosa en pacientes infectados por VIH y en pacientes no VIH, la dificultad para el diagnóstico temprano de esta enfermedad y aumento de la morbi-mortalidad, asociada a la misma. El costo y la complejidad de algunas pruebas diagnósticas, empleadas en meningitis tuberculosa impiden en muchas ocasiones el diagnóstico oportuno, sería de gran utilidad encontrar una prueba rápida, sencilla que nos permita iniciar el tratamiento de forma temprana, el inicio rápido de tratamiento es muy importante, debido a las secuelas neurológicas que sufren estos pacientes por el retraso.

El escaso número de trabajos en nuestro medio, sobre la utilidad del ADA en LCR, para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, en pacientes no VIH e infectados con VIH, amerita la necesidad de analizar y comparar el comportamiento del ADA en el LCR en pacientes con meningitis tuberculosa e infección por VIH/SIDA y seronegativos a VIH, para establecer a esta prueba como una herramienta diagnóstica, que nos permita el inicio de tratamiento de forma oportuna en este tipo de pacientes.

4. JUSTIFICACION:

La determinación de la ADA en LCR es un método, rápido y accesible, los valores de ADA han sido establecidos en pacientes seronegativos a VIH con diagnóstico meningitis tuberculosa, sin embargo en pacientes con meningitis tuberculosa y VIH/SIDA que actualmente en esta población se encuentra la mayoría de los casos de esta patología en Hospital General de México OD, los valores de corte de ADA en diferentes publicaciones no están bien establecidos, consideramos de que esta variabilidad pudiera estar relacionada al grado de inmunosupresión de los pacientes con VIH y no VIH, ya que esta enzima es el producto del catabolismo de las purinas que cataliza la deaminación irreversible de adenosina y 2-deoxiadenosina a inosina y deoxinosina respectivamente, liberando amonio en el proceso. La función fisiológica principal del ADA está relacionada con la proliferación y diferenciación linfocítica. Como marcador de inmunidad celular, su actividad se encuentra aumentada en aquellas enfermedades en las cuales la respuesta inmune está mediada por células, en los pacientes con VIH SIDA la principal línea celular afectada son linfocitos TCD4 y TCD8, sin embargo se desconoce su actividad de ADA en LCR en base a la respuesta linfocitaria en pacientes con VIH/SIDA, por lo que en el presente estudio se pretende conocer si hay diferencia entre los valores de ADA en LCR para pacientes co-infectados con VIH/SIDA y meningitis tuberculosa y compararlos con determinaciones de ADA en paciente no infectados con VIH y meningitis tuberculosa.

5. HIPOTESIS

El ADA en LCR en pacientes con meningitis tuberculosa tiene una utilidad mayor en el diagnóstico temprano en comparación de los métodos habituales (PCR, cultivos)

6. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL: Evaluar la prueba de adenosina desaminasa (ADA) en LCR, como una herramienta útil para el inicio oportuno de tratamiento en meningitis tuberculosa.

Objetivos secundarios:

- Determinar la epidemiología de los pacientes con meningitis tuberculosa con VIH y no VIH.
- El tiempo de presentación de la enfermedad en pacientes con meningitis tuberculosa VIH y no VIH.
- El valor diagnóstico del cultivo MGIT en pacientes con meningitis tuberculosa VIH y no VIH.
- Evaluar otros métodos diagnósticos y de laboratorio en pacientes con meningitis tuberculosa VIH Y no VIH.

7. METODOLOGIA DEL ESTUDIO:

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivos para establecer los puntos de valores de ADA en pacientes internados por meningitis tuberculosa seronegativos a VIH y pacientes con VIH, aquellos con los que se cuente el GOLD ESTÁNDAR (Cultivo positivo)

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La población está constituida por todos los pacientes mayores de 18 años, con tuberculosis meníngea diagnóstico comprobado de infección por VIH mediante

prueba confirmatoria (Western Blot) y seronegativos a VIH, internados en el Hospital General de México OD, entre el primero de enero del 2010 y el 31 de febrero del 2011 de y a quienes se les haya practicado una punción lumbar con determinación de la ADA dentro de su estudio diagnóstico y cuenten con cultivo positivo para *Mycobacterium Tuberculosis*.

CRITERIOS DE INCLUSION y EXCLUSION:

CRITERIOS DE INCLUSION:

Mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea seronegativos a VIH y con VIH.

Pacientes con diagnóstico comprobado de infección por VIH (WB).

Hospitalizados.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Coinfección con otras enfermedades neurológicas.

DEFINICION DE LA VARIABLES EVALUAR Y COMO MEDIRLAS:

VARIABLE DE DEPENDIENTE:

ADA

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Edad.

Líquido cefalorraquídeo.

Cultivo para micobacterias MGIT.

Tiempo de evolución.

Características de laboratorio.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo a las variables, realizándose en todas frecuencia, medias y desviación estándar (DS).

8. RESULTADOS:

En el anuario del Hospital General de México OD 2010 únicamente se reportaron 4 casos de tuberculosis meníngea, de los cuales 1 perteneció al sexo femenino y 3 pertenecieron al sexo masculino, además de reportar un solo fallecimiento por tuberculosis meníngea.

En el presente estudio hubo un total de 55 pacientes con cultivo MGIT y/o Lowenstein Jensen positivo, de los cuales 11 fueron del sexo femenino correspondiendo al 20% del total de los pacientes y 44 del sexo masculino correspondiendo a un total de 80% con una razón Hombre: Mujer 4:1 . Del total de estos pacientes 17 fueron seronegativos a VIH (30.9%) y 38 pacientes seropositivos a VIH con un 79.1% del total del estudio.

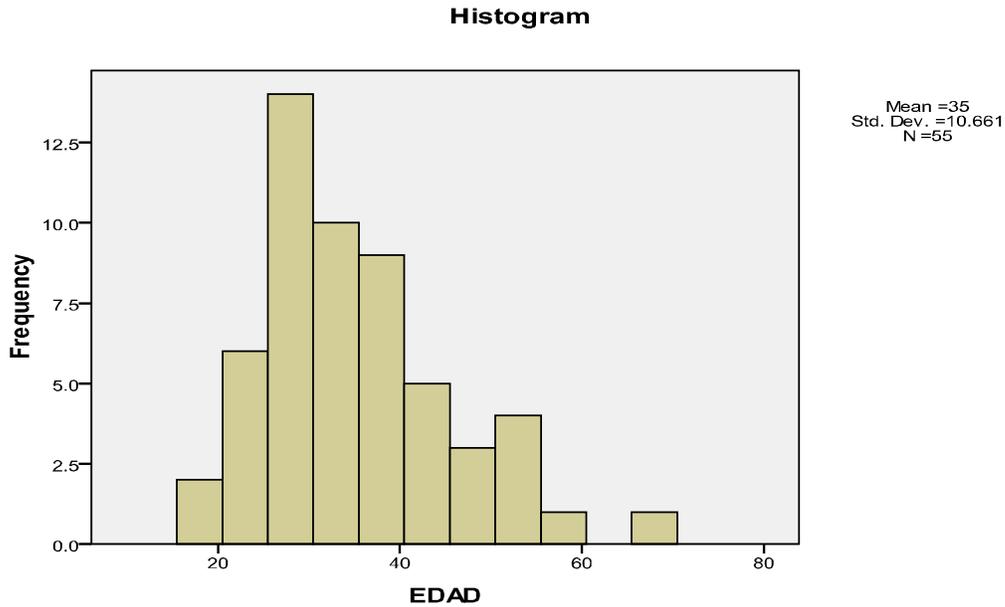
En cuanto la edad la media fue de 35 años con DS (desviación estándar) 10.6 y un mínimo de 18 años y una máximo de 69 años, como se correlaciona en el cuadro 1 y en el Grafica 1.

**CUADRO 1: MEDIA DE EDAD DE TODOS LOS
PACIENTES DEL ESTUDIO (55 PACIENTES, EDAD
MEDIA DE 35 AÑOS)**

EDAD		
N	PACIENTES	55
	AUSENTES	0
MEDIA		35.00
E DS		1.438
MEDIANA		33.00
MODA		37
DS		10.661
MINIMO		18
MAXIMO		69
	*N= Número total de pacientes.	
	* E DS= Error de desviación estándar.	
	*DS= desviación estándar.	

GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR EDAD.

MEDIA DE 35 AÑOS.



En cuanto los días de evolución para ambos grupos fueron de 27.6 días con un mínimo de 1 día y máximo de 160 días.

Cuando el estudio dividió en Edad-1 la cual corresponde a los pacientes con tuberculosis meníngea no VIH y edad-2 a los paciente con tuberculosis meningea y VIH, no hubo diferencia significativa con una media para ambos grupos de 35, sin embargo al analizar evol-1 la cual corresponde a los días de evolución de los pacientes con tuberculosis meníngea no VIH y el tiempo de presentación de la sintomatología fue menor con una media de 19.7 días con respecto a los pacientes con tuberculosis meníngea y VIH para los que el tiempo de presentación fue de 31.6 días esto se demuestra en el cuadro 2.

CUADRO 2. MUESTRA EDAD-1. CORRESPONDE A LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MENINGEA Y NO VIH, EDAD-2 CORRESPONDE A LOS PACIENTES CON TUBERCULOSIS MENINGEA Y VIH, EVOL-1 TIEMPO DE PRESENTACION DE LA SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MENINGEA Y NO VIH, EVOL-2 TIEMPO DE PRESENTACION DE LA SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS MENINGEA Y VIH.

	EDAD-1	EDAD-2	EVOL-1	EVOL-2
N PACIENTES	17	38	17	38
MEDIA	35.65	34.71	19.76	31.16
E DS	3.243	1.525	3.367	5.670
MEDIANA	31.00	33.50	15.00	15.00
MODA	24 ^a	37	10 ^a	15
DESVIACION ESTANDAR	13.369	9.398	13.881	34.955
RANGO	41	48	56	159
MINIMO	18	21	4	1
MAXIMO	59	69	60	160
*N= Número de pacientes.				
* E DS= Error de desviación estándar.				
* DS= desviación estándar.				

Del total de los 55 casos 1(1.8%) solo caso se reportó para *Mycobacterium Bovis* y 54 casos (98.1%) correspondió para *Mycobacterium Tuberculosis*.

Los valores del ADA para ambos grupos fueron de una media de 17.87 UI/L con una DS de 12.0 UI/L y un mínimo de 0 UI/L y un máximo de de 61 UI/L para ambos grupos.

El crecimiento de MGIT para ambos fue de una media de 14.31 días con una DS 7.731 días como se muestra en el cuadro 3.

CUADRO 3. TIEMPO DE CRECIMIENTO DE MGIT EN DIAS

N	VALIDO	55
	AUSENTE	0
MEDIA		14.31
E DS.		1.042
MEDIANA		13.00
MODA		13
DS		7.731
MINIMO		0
MAXIMO		51
*N= Número de pacientes.		
* E DS= Error de desviación estándar.		
* DS= desviación estándar.		

Posteriormente dividimos a los pacientes en dos grupos con meningitis tuberculosa y VIH y pacientes con meningitis tuberculosa y no VIH midiendo las variables de MGIT y ADA, para los cuales no hubo diferencia significativa. Sin embargo se tiene una media para ADA1 de 16.2 UI/L que es el valor del ADA en pacientes con meningitis tuberculosa no VIH, y una media para ADA2 de 18.5UI/L que son los pacientes con meningitis tuberculosa y VIH, en cuanto a la media para crecimiento de MGIT, no hubo diferencia de crecimiento para ambos grupos. Como se muestra en el cuadro 4.

CUADRO 4. CRECIMIENTO DE MGIT Y ADA. ADA1 VALOR DE ADA EN PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA Y NO VIH, ADA2 VALOR DE ADA EN MENINGITIS TUBERCULOSA Y VIH, MGIT1 TIEMPO DE CRECIMIENTO DE MGIT PARA PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA NO VIH Y MGIT2 TIEMPO DE CRECIMIENTO DE MGIT PARA PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA VIH.

	ADA1	MGIT1	ADA2	MGIT3
N VALIDO	17	17	38	38
AUSENTE	21	21	0	0
MEDIA	16.274	13.18	18.577	14.82
E DS.	2.0654	1.359	2.1784	1.384
MEDIANA	14.200	13.00	15.400	13.00
MODA	14.2	13	.0 ^a	14
DS	8.5159	5.604	13.4285	8.532
Variante	72.521	31.404	180.325	72.803
RANGO	25.3	22	61.4	46
MINIMO	3.8	0	.0	5
MAXIMO	29.0	22	61.4	51
*N= Número de pacientes.				
* E DS= Error de desviación estándar.				
* DS= desviación estándar.				

De acuerdo a las características de líquido cefalorraquídeo para ambos grupos predominó presencia de pleocitosis, con predominio de linfocitos, así como la hipoglucorraquia y la proteinorraquia, con un media en cuanto a la celularidad en LCR de 195.13, Neutrófilos en LCR 22.9% y Linfocitos del 50.4% y proteínas de 262 mg/dl.

CUADRO 5. CARACTERISTICAS DE LCR PARA AMBOS GRUPOS. CELS= CELULAS, NEUTROFILOSEN LCR %, LINFOCITOS EN LCR%, GLUC= GLUCOSA EN LCR EN mgs/dl, PROT=PROTEINAS EN LCR mgs/dl.

	CEL	NEU	LINF	GLUC	PROT
N VALIDO	55	55	55	55	55
AUSENTE	0	0	0	0	0
MEDIA	195.13	22.98	50.42	29.13	262.05
E DS.	45.310	3.174	4.960	3.313	26.525
MEDIANA	100.00	20.00	70.00	21.00	185.00
MODA	8 ^a	0	0	15 ^a	132
DS	336.029	23.542	36.787	24.571	196.717
RANGO	2133	82	99	114	831
MINIMO	0	0	0	5	44
MAXIMO	2133	82	99	119	875

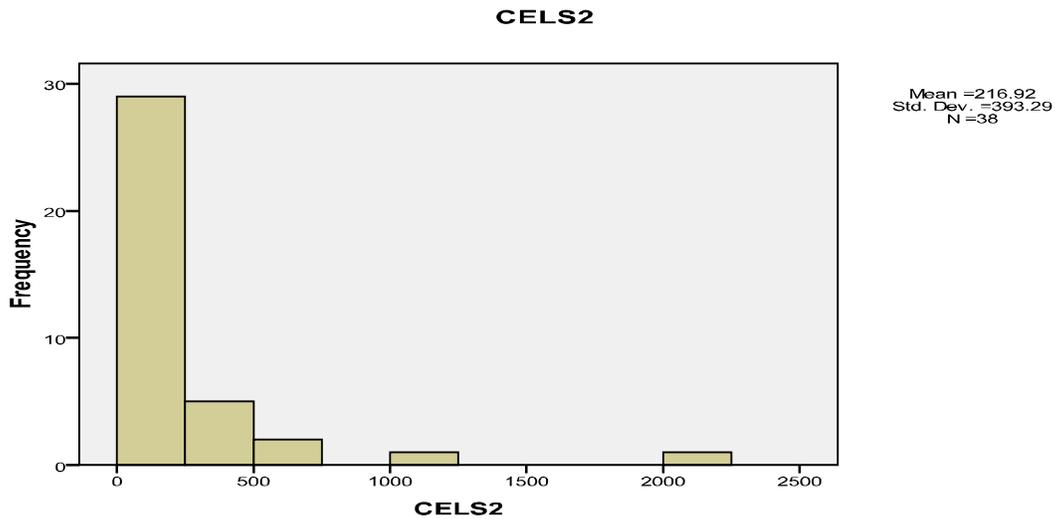
*N= Número de pacientes.

* E DS= Error de desviación estándar.

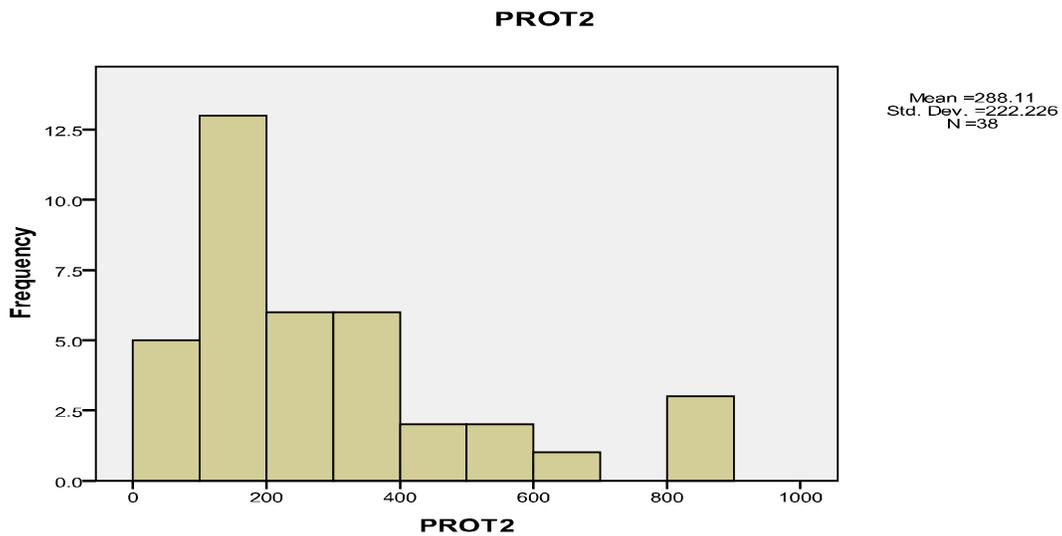
* DS= desviación estándar.

Cuando analizamos características de LCR la celularidad de cada grupo, así como neutrófilos y linfocitos, además de glucosa y proteínas en LCR, encontramos que en grupo cels2 hubo una mayor celularidad con una media de 216.9 cels en LCR para los pacientes con tuberculosis meníngea y VIH y mayor proteinorraquia para los pacientes prot2 correspondiendo a los pacientes con tuberculosis meníngea y VIH con una media de 288.11 mg/dl y una desviación DS de 222.22.mg/dl Como se muestra en las siguientes gráfica. Grafica 3 y 4.

Grafica 3. Cels2.- Media 216.9 células en pacientes con meningitis tuberculosa y VIH.



GRAFICA 4. PROT2.- PROTEINORRAQUIA EN LOS PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA Y VIH CON UNA MEDIA DE 288.11 mgs/dl.



Por último se analizo para ambos grupos los cambios en la biometría hemática así como las pruebas de funcionamiento hepático, además de sodio (Na), los valores significativos fueron para linfopenia con una media de 881.4 $10^3/UL$, con una transaminasemia leve e hiponatremia de 132mmol/L.

CUADRO 6.CAMBIOS EN LA BIOMETRIA HEMATICA, PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICA Y SODIO (Na).

	LEUCOCITOS	LINFOCITOS	NEUTROFILOS	BILIRRUBINA TOTAL	TGO	TGP	Na
N VALIDO	55	55	55	55	55	55	55
AUSENTE	0	0	0	0	0	0	0
MEDIA	6846.18	881.84	5309.64	.9540	56.64	49.78	132.07
E DS.	514.741	157.825	473.835	.21399	4.977	4.824	1.041
MEDIANA	5800.00	600.00	4500.00	.7000	48.00	42.00	131.00
MODA	4500 ^a	400 ^a	3000 ^a	.30 ^a	60	23 ^a	128 ^a
DS	3817.418	1170.458	3514.051	1.58696	36.908	35.779	7.719
RANGO	21620	8500	21230	12.02	199	197	43
MINIMO	1380	0	300	.08	18	12	110
MAXIMO	23000	8500	21530	12.10	217	209	153

*N= Número de pacientes.

* E DS= Error de desviación estándar.

* DS= desviación estándar.

9. DISCUSIÓN:

Según estadísticas oficiales de nuestro hospital únicamente se reportan 4 casos de tuberculosis meníngea según el anuario oficial de actividades 2010, sin embargo en este estudio se tuvieron un total de 55 pacientes con cultivo MGIT y/o Lowenstein Jensen positivo, de los cuales 11 fueron del sexo femenino correspondiendo al 20% del total de los pacientes y 44 del sexo masculino correspondiendo a un total de 80% a razón de Hombre: Mujer 4:1 como se reporta en los casos de tuberculosis extrapulmonar en México 2010 y reportes de "Global control de la tuberculosis 2010".¹

En cuanto a la media de edad que fue de 35 años, no hubo cambios con respecto a lo reportado en la literatura a nivel mundial.¹

Existe poca información sobre la influencia de la infección por VIH en la presentación clínica, hallazgos de laboratorio y los resultados de meningitis tuberculosa. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha han sido pequeños retrospectivos y han comparado las características clínicas de la tuberculosis meníngea en los pacientes VIH-infectados y no infectados. Algunos estudios han reportado que la infección por el VIH no altera las características de presentación clínica de la meningitis tuberculosa, según estudios reportados por Katrak y Karande, el año 2000 y 2005 respectivamente^{58, 59}, mientras que otros han sugerido que la infección por VIH es asociado con una mayor tasa de enfermedad extrapulmonar, enfermedades extra-meníngeas y anomalías radiológicas en la imagen del cráneo. Sin embargo durante el desarrollo de estudio, la forma de presentación clínica y atípica se presentó en los pacientes infectados por VIH fue de 31.6 días con respecto a los pacientes no VIH, en lo que el tiempo de presentación clínica fue de 19.6 días con una diferencia de aproximadamente 11 días.

Al igual que en estudios previos, los pacientes en el actual estudio tenían a menudo un conteo alto en cuanto a la celularidad, con predominio predominio de linfocitos, tal como lo reporta Torok en 2005, así como Azuaje en 2006 y Thwaites en 2006. Estos hallazgos son más comúnmente asociados con encefalitis viral y los médicos pueden tener un error diagnóstico. Una posible explicación de este hallazgo es que la tuberculosis meníngea puede ocurrir como una manifestación de infección primaria en pacientes infectados por VIH, ya que los pacientes a menudo tienen radiografía de tórax de aspecto miliar. Sin embargo, la anormalidad en líquido cefalorraquídeo que se encontró asociada a mortalidad fue alta respecto al porcentaje de linfocitos. Una posible explicación es que pacientes con

enfermedad avanzada por el VIH por lo general tienen un bajo número de linfocitos en la sangre periférica, lo cual no siempre suele reflejarse con un bajo recuento de linfocitos. Además, la tuberculosis meníngea puede estimular aumento de la replicación del VIH en el compartimiento del sistema nervioso central, dando lugar a destrucción de los linfocitos en líquido cefalorraquídeo, sin embargo en el presente estudio no se reflejó debido a que correlacionaron pacientes no VIH y VIH, dando como resultado la presencia de la presencia de pleocitosis, con predominio de linfocitos, así como la hipogluorraquia y la proteinorraquia, con un media en cuanto a la Celularidad en LCR de 195.13 cels, Neutrofilos en LCR 22.9% y Linfocitos del 50.4% y proteínas de 262 mg/dl.

El medio de crecimiento de MGIT fue de una media de 14.31 días con una desviación estándar de 7.731, lo cual corrobora lo que se comenta en la literatura universal y nos reafirma al MGIT como uno de los cultivos de crecimiento rápido para micobacterias y confiable.

En cuanto a los valores encontrados de ADA diversos estudios se han realizado con diferentes valores de ADA y diferentes porcentajes de sensibilidad y especificidad, dando como resultados diferentes puntos de cohorte, sin embargo las series publicadas a continuación son muy pobres en cuanto al tamaño de la muestra. Kashayp y Cols., publican en 2007 un punto de corte de ADA de 11.39 UI/L con una sensibilidad 82% y especificidad de 83%, así como Corral y Cols. En el año 2004 mencionan que el ADA con un punto de corte establecido 8.5 UI/L una sensibilidad del 57% y especificidad del 87%, además de aportar el dato que a mayor ADA esta correlacionado con aumento en las proteínas en LCR y es inversamente proporcional en LCR, posteriormente Sánchez y Cols. Mencionan un ADA mayor de 9 UI/L para una sensibilidad del 66%. El único estudio llevado a cabo por Zúñiga y Ramírez y Cols. En 2005 aportan que un ADA mayor de 7UI/L tiene una sensibilidad del 39% y especificidad 96%, con una VPP del 42% y VPN del 96% para tuberculosis meníngea, sin embargo únicamente incluyeron 23 pacientes el 6.9% del total de su muestra.^{29, 31,32}

Anteriormente López y Cortes en 1994, reportan que el valor del ADA 10UI/L con una sensibilidad del 50% y especificidad del 98.4% con VPP .83 y VPN .92, al igual que Hasen Karen con un ADA de 6.45 UI/L y Fuji Chacko con un ADA mayor de 10UI/L, Sin embargo uno de los ultimo publicado por Verijat con un mayor número de pacientes y estableciendo un curva ROC que el punto de corte a tomar es mayor de 15.5 UI/L, tal como es el caso en nuestro estudio donde valores del ADA para ambos grupos fueron de una media de 17.87 UI/L y una mediana 14.5 UI/L con una desviación estándar de 12.0 UI/L y un mínimo de 0 UI/L y un máximo de de 61 UI/L para ambos grupos, sin embargo habría que recordar que en

nuestra serie todos paciente contaron con cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Posteriormente se divide en pacientes con meningitis tuberculosa VIH y no VIH midiendo las variables de MGIT y ADA, para los cuales no hubo diferencia significativa. Sin embargo se tiene una media para ADA1 de 16.2 UI/L que es el valor del ADA en pacientes con meningitis tuberculosa no VIH, y una media para ADA2 de 18.5 UI/L que son los pacientes con meningitis tuberculosa y VIH, en cuanto a la media para crecimiento de MGIT, no hubo diferencia de crecimiento para ambos grupos con media de 13.

10. CONCLUSIONES:

En el presente estudio podemos concluir, que la tuberculosis meníngea se encuentra dentro de las principales neuroinfecciones en nuestro Hospital, siendo más frecuente en los pacientes co-infectados con VIH. También corroboramos que el medio de crecimiento MGIT es confiable y efectivo para el crecimiento rápido de *Mycobacterium tuberculosis*.

De acuerdo al tiempo de evolución corroboramos que los pacientes sin infección por VIH pueden presentar un tiempo de evolución más corto en cuanto a la sintomatología a diferencia de los pacientes coinfectados con VIH.

De acuerdo a nuestro principal objetivo y según nuestro valor de ADA se obtuvo una desviación estándar de 12 UI/L, por lo que podríamos pensar en este valor con alta probabilidad cultivo positivo para micobacterias, sin embargo vale la pena recordar que se necesita un estudio con curva ROC para establecer sensibilidad, especificidad, así como valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Por último es importante recordar que el diagnóstico de tuberculosis meníngea se establece mediante el cuadro clínico, un estudio integral de líquido cefalorraquídeo y apoyo de TAC de cráneo y/o IRMN de cráneo.

11. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control 2010. WHO 2010; 204.
2. Subsecretaria de Prevención y Promoción de la Salud. Programa de acción específico 2007-2012. Tuberculosis. SSA 2008; 1-49.
3. World Health Organization. Sachs. Macroeconomics and Health: Investing in Health for economic Development. WHO 2001; 1-210.
4. Secretaria de Salud. Plataforma Única de Información/SUIVE./Secretaría de Salud, 2010.
5. World Health Organization. The World Health Report 1999: Making a difference. WHO 1999; 1-121.
6. Murray Christopher JL Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
7. Mastroianni, C.M., Cerebrospinal fluid cytokines in patients with tuberculous meningitis. *Clin Immunopathology* 1997;84, 171-176.
8. P.N. Sutlas. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003; 31(6):387-91
9. Thwaites Guy. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289–299.
10. Sung-Han Kim. Rapid Diagnosis of Tuberculous Meningitis by T Cell–Based Assays on Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Mononuclear Cells. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(10):1349–1358.
11. Enberg G M, Quezada B ML, de Toro VC et al: Tuberculous meningitis in adults. Review of 53 cases. *Rev Chilena Infectol* 2006; 23(2): 134–39
12. Aliaga Ovidio. Actualización. Meningitis tuberculosa. *Rev Soc Bol Ped* 2004; 43 (3): 164-168.
13. Berenguer Juan. Meningitis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med* 1992; 326:668-672.
14. Silver Eintracht. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA2) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:134–141.
15. Thwaites Guy. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection* 2009; 59:167-187.
16. Rich AR. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull John Hopkins Hosp*,1933;52:5-37.
17. Bishburg E, Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency. syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 1986;105(2):210-213.
18. Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology*, 2005;44(6):714-720.
19. R. Bryan Rock. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev* apr. 2008; 21 (2) 243–261.

20. Jaklien C. Leemans, CD44 is a macrophage binding site for Mycobacterium tuberculosis that mediates macrophage recruitment and protective immunity against tuberculosis. *J. Clin. Invest*, 2003; 111:681–689.
21. El-Etr Sahar. Entry mechanisms of mycobacteria. *Front Biosci* 2001;1(6):737-747.
22. World Health Organization. Diagnostics for tuberculosis Global demand and market potential. WHO 2006; 203.
23. Ravindra Kumar Grag. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75: 133-140.
24. Guy Thwaites, Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289–299.
25. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Rev Mex Neur* 2000, 1 (1):1-9.
26. Po-Chang Hsu. Prognostic Factors of Tuberculous Meningitis in Adults: A 6-Year Retrospective Study at a Tertiary Hospital in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(2):111–118.
27. World Health Organization. Policy Framework for Implementing New Tuberculosis Diagnostics. WHO 2010. 21.
28. World Health Organization . Priority research questions for TB/HIV in HIV-prevalent and resource-limited settings. WHO 2010; 1-54
29. Zuñiga-Ramírez. Determinación de adenosina desaminasa (IADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar en el diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocienc* 2005; 10(1)2-8.
30. López-Cortés LF. Adenosine deaminase activity in the CSF of patients with aseptic meningitis: utility in the diagnosis of tuberculous meningitis and neurobrucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 20:525–530.
31. I. Corral. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid of HIV patients; limited value for diagnosis of tuberculous meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:471-476.
32. Rajpal S. Kashyap. Comparison of an adenosine deaminase assay with ELISA for the diagnosis of tuberculous meningitis infection. *Med Sci Monit*, 2007; 13 (9):200-4.
33. Fiju Chacko. Diagnostic efficacy of adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in patients of tubercular meningitis: A comparison with PCR for Mycobacterium Tuberculosis. *An Neur* 2010; 17 (3):126-130.
34. Verajit Chotmongkol. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37(5):948-952.
35. Hasan Karsen., Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in meningitis. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13214.
36. Bermudez L. and F.J.Sangari. Cellular and molecular mechanisms of internalization of mycobacteria by host cells. *Microbes Infect.* 2001; 3:37–42.
37. El-Etr, S. H., and J. D. Cirillo. Entry mechanisms of mycobacteria. *Front. Biosci.* 2001; 6:737–747.

38. Rom, W. N., and S. M. Garay. Tuberculosis, 2004. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
39. Donald, P. R., H. S. Schaaf, and J. F. Schoeman. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J. Infect.* 2005; 50:193–195.
40. Horne, N. W. 1951. Tuberculous meningitis: problems in pathogenesis and treatment. *Edinburgh Med. J.* 1951; 58:413–429.
41. Thwaites, G. E., C. P. Simmons, N. T. H. Quyen, T. T. H. Chau, P. P. Mai, N. T. Dung, N. et.al. Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188:1105–1115.
42. Curto, M., C. Reali, G. Palmieri, F. Scintu, M. L. Schivo, V. Sogos, et.al. Inhibition of cytokines expression in human microglia infected by virulent and non-virulent mycobacteria. *Neurochem. Int.* 44:381–392.
43. Rock, R. B., G. Gekker, S. Hu, W. S. Sheng, M. Cheeran, J. R. Lokensgard, and P. K. Peterson. Role of microglia in central nervous system infections. *Clin. Microbiol.* 2004 Rev. 17:942–964.
44. R. Bryan Rock, Michael Olin, Cristina A. et.al. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21: 243–261.
45. Kumar, R., C. K. Pandey, N. Bose, and S. Sahay. Tuberculous brain abscess: clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Childs Nerv. Syst.* 2002; 18:118–123.
46. Golsen MP, Vikram HR. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *American Family Physician.* 2005; Nov: 75(9): 1761-8.
47. José Juan Morales-Aguirre. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006: 332-344
48. Katti, M. K. Assessment of antibody responses to antigens of *Mycobacterium tuberculosis* and *Cysticercus cellulosae* in cerebrospinal fluid of chronic meningitis patients for definitive diagnosis as TBM/NCC by passive hemagglutination and immunoblot assays. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002; 33:57–61.
49. Quan, C., C. Z. Lu, J. Qiao, B. G. Xiao, and X. Li. Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different assays. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44:3160–3166.
50. Pai, M., L. L. Flores, N. Pai, et.al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2003; 3:633–643.
51. Guy Thwaites, Martin Fisher, Cheryl Hemingway, et.al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection.* 2009; 59: 167-187
52. Suzaan Marais, Dominique J. Pepper, et.al. HIV-associated tuberculous meningitis e diagnostic and therapeutic challenges. *Tuberculosis.* 2010; 90: 367-374
53. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients

- with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci.* 2000;181:118-26.
54. Török ME. Human immunodeficiency virus associated central nervous system infections. *Pract Neurol* 2005;5:334-50.
 55. Kaplan JE, Benson Constance, K. Holmes King; et.al. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2009; 58 / No. RR-4.
 56. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
 57. Modificación a la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. 2005.
 58. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD (2000) The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 181(1-2): 118–126.
 59. Karande S, Gupta V, Kulkarni M, Joshi A, Rele M (2005) Tuberculous meningitis and HIV. *Indian J Pediatr* 72(9): 755–760.