



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**PRESENTACIÓN Y DESENLACES CLÍNICOS EN TUBERCULOSIS MENÍNGEA TRATADOS CON ESTEROIDES EN
HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE LA CIUDAD DE MÉXICO, EXPERIENCIA DE 5 AÑOS.**

**TÉSIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. URIEL PÉREZ GARCÍA**

**ASESOR:
DR. ALFREDO TORRES VILORIA
MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


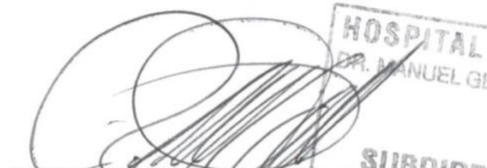
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe de la División de Medicina Interna y
Profesor Titular del curso de Medicina Interna



Dr. Alfredo Torres Vilorio
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-69-2018** presentado por el Dr. Uriel Pérez García y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dr. Alfredo Torres Viloría con fecha de Febrero 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dr. Alfredo Torres Viloría
Investigador Principal

“PRESENTACIÓN Y DESENLACES CLÍNICOS EN TUBERCULOSIS MENÍNGEA TRATADOS CON ESTEROIDES EN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN DE LA CIUDAD DE MÉXICO, EXPERIENCIA DE 5 AÑOS”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Alfredo Torres Viloría con el apoyo de Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



**Dr. Alfredo Torres Viloría
Investigador Principal**



**Dr. Uriel Pérez García
Investigador Asociado Principal**

Índice

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS

RESUMEN

INTRODUCCION: La tuberculosis meníngea (TBM) pertenece al espectro de infección por tuberculosis (TB) de sistema nervioso central, junto con el tuberculoma intracraneal y la aracnoiditis espinal. Éstas presentaciones clínicas extrapulmonares son secundarias a reactivación de una primera infección y es frecuente encontrar en misma frecuencia las tres presentaciones en países con alta incidencia de TB. En 2015 acorde al Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades en nuestro país se presentaron durante 2016 un total de 21,184 casos de Tuberculosis en todas sus formas, con una tasa de morbilidad del 17.3% y mortalidad del 1.7 por cada 100,000 habitantes. En cuanto TBM en el 2016, se presentaron un total de 373 casos nuevos, con una morbilidad de 0.3 casos por 100,000 habitantes.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo observacional, con datos de expedientes clínicos de pacientes mayores de 16 años, ambos sexos con diagnóstico de Tuberculosis meníngea, que fueron hospitalizados en cualquier servicio del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez" de enero de 2012 a Diciembre de 2017. El diagnóstico de TBM éste se hubiera realizado mediante uno de los siguientes estudios: Valor ADA >10UI/L, estudio de "GeneXpert" positivo en líquido cefalorraquídeo, tinción BAAR positivo en líquido cefalorraquídeo, cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. O por alguno de los siguientes estudios de imagen: TAC reportada con cambios compatibles para TBM como reforzamiento meníngeo o áreas de isquemia, edema cerebral, Resonancia Magnética cerebral (RMN) reportada con cambios compatibles para TBM o Doppler Transcraneal reportado con datos de vasculitis. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y frecuencias para variables cualitativas.

RESULTADOS: De los 24 pacientes, 3 pacientes (12.5%) fallecieron. La media de tiempo de estancia intrahospitalaria fue de 24.5 días con un mínimo de 9 días y máximo de 46 días. 3 pacientes (16.7%) reingresaron por recaída de la enfermedad. Y un total de 12 pacientes (50%) presentaron infección con VIH. En cuanto a la severidad de la enfermedad, el puntaje de escala de Glasgow inicial media fue 12.87 puntos, este puntaje va en relación a escala modificada BMRC al inicio de tratamiento de los cuales 7 pacientes (29%) fueron Grado I, 13 pacientes (54.2%) Grado II y 4 pacientes (16.7%) Grado III Grave. Al final del tratamiento con dexametasona la media de ECG la media fue de 13.88 puntos; 15 pacientes (62.5%) Grado I, 6 pacientes (25%) Grado II y 3 pacientes (12.5%) Grado III grave. La media de dosis total fue de 387mg con dosis mínima de 96mg y máxima de 926mg. La dosis media por día fue de 19.55 con dosis mínima de 13.6mg y máxima de 26.4mg de todos los pacientes.

DISCUSION: Comparando lo reportado por Girgis y cols. la gravedad de la enfermedad al ingreso fue 56% en estado de coma, 39% con somnolencia (Grado II y III), que comparando con nuestra población la mortalidad fue menor (12.5%), con 54.2% de pacientes con Grado II y 16.7% con Grado III, incidencias mucho menores que lo reportado en su estudio. En nuestro estudio la duración promedio de tratamiento fue de 19.21 días, y para Grado III fue la media de 13.5 días y para Grado II de 23.46 días, tiempo mucho menor que lo reportado por Thwaites y cols. donde para Grado I el tratamiento fue de 3 semanas y para Grado II y III de 4 semanas.

CONCLUSIONES: De los pacientes analizados en nuestro estudio se observó una mortalidad de 12.5%, el 20.8% de los pacientes requirieron Unidad de Cuidados Intensivos y 16.7% de los pacientes tuvieron que reingresar por recaída de la enfermedad. En la población estudiado al inicio del tratamiento se encontraron con Grado III: 16.7% de pacientes, Grado II 54.2% y Grado I de 29.2% de pacientes. Se observaron cambios en los porcentajes de las frecuencias al final del tratamiento con dexametasona: Grado III 12.5%, Grado II de 25% y Grado I de 62.5%. Se observó que el 41.66% estuvieron hospitalizados más de 30 días, y el 50% requirió más de 20mg/día de dexametasona.

Palabras clave: tuberculosis meningea, dexametasona, esteroide, Escala BMRC.

INTRODUCCION

La tuberculosis meníngea (TBM) pertenece al espectro de infección por tuberculosis (TB) de sistema nervioso central, junto con el tuberculoma intracraneal y la aracnoiditis espinal. Estas presentaciones clínicas extrapulmonares son secundarias a reactivación de una primera infección y es frecuente encontrar en misma frecuencia las tres presentaciones en países con alta incidencia de TB. (1-3).

La patogénesis es a partir de un nódulo subependimario, que progresa y se rompe en el espacio subaracnoideo, lo cual resulta ser el evento crítico en el desarrollo de la TBM. (4,5)

En consecuencia, la meningitis se desarrolla más comúnmente como una complicación de infección primaria progresiva y de diseminación así como por reactivación en adultos mayores con deficiencia inmune causada por envejecimiento, alcoholismo, malnutrición, malignidad, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o drogas (por ejemplo, inhibidores del factor de necrosis tumoral [TNF]-alfa, etc.)

Otro factor es la edad avanzada o un traumatismo craneoencefálico que puede llevar a la desestabilización de un foco quiescente establecido que puede producir meningitis en ausencia de una infección generalizada. (6)

Clínicamente puede presentarse con un cuadro clínico insidioso y con progresión subaguda, desde diversos déficits neurológicos que progresan al estupor, coma, y finalmente incluso la muerte en aproximadamente 5-8 semanas de iniciada la enfermedad.(7)

Existen 3 características fundamentales que explican los síntomas clínicos: aracnoiditis proliferativa de predominio en base de cráneo, vasculitis con aneurismas, trombosis e infartos, éstos últimos generalmente son múltiples que pueden involucrar ganglios basales, corteza, puente y cerebelo principalmente. Y por último la hidrocefalia la cual es resultado de la inflamación extendida a las cisternas basilares. (6,8).

EPIDEMIOLOGIA

La población mundialmente infectada por *Mycobacterium tuberculosis* es aproximadamente de 15 millones de personas con enfermedad activa. Se reportan 9 millones de casos nuevos y 1.5 a 2 millones de muertes anuales (9). La TBM se presenta en 1-2% del total de pacientes con TB activa lo que representa el 8% de pacientes inmunocompetentes con TB extrapulmonar. En Estados Unidos se han reportado 180-200 casos al año de TBM con una mortalidad alta de entre el 15-40% a pesar de tratamiento anti TB efectivo. (10,11).

En México en el 2016 según datos la Organización Mundial de la Salud se presentaron casos de TB asociados a VIH con un total de 3700 pacientes (12). La mortalidad fue de 2200 casos de pacientes sin VIH y 770 casos con VIH (13).

En 2015 acorde al Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades en nuestro país se presentaron durante 2016 un total de 21,184 casos de Tuberculosis en todas sus formas, con una tasa de morbilidad del 17.3% y mortalidad del 1.7 por cada 100,000 habitantes (14,15). En cuanto TBM en el 2016, se presentaron un total de 373 casos nuevos, con una morbilidad de 0.3 casos por 100,000 habitantes. (16,17)

TUBERCULOSIS MENINGEA

Es la infección en sistema nervioso central por *Mycobacterium tuberculosis* que se debe a una secuencia de eventos de diseminación del mismo, el cual infecta los pulmones de manera inicial o por una reactivación de tuberculosis en cualquier parte del cuerpo. Durante la fase de diseminación los bacilos acceden a través de la barrera hematoencefálica llegando a cerebro, meninges y tejidos circundantes, induciendo la formación de múltiples y pequeños granulomas de diversos tamaños y grados de encapsulación denominados tubérculos. Dichas lesiones si se encuentran en el empéndima o piamadre, pudiendo romperse al espacio subaracnoideo y producir meningitis (18).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Generalmente la TBM se presenta como una enfermedad febril progresiva y subaguda que pasa por tres fases características. Comienza con un pródromo de malestar, astenia, adinamia, fiebre y cefalea intermitente, a veces como una incomodidad vaga en el cuello o la espalda, y un cambio sutil en la personalidad. Posteriormente en las siguientes 2 a 3 semanas, se presenta como una fase meningítica bien definida, cuando el paciente experimenta cefalea crónica, signos clínicos de meningitis, vómitos, confusión leve y varios grados de parálisis de diferentes nervios craneales. En esta etapa, el ritmo de la enfermedad puede acelerarse rápidamente hasta la fase paralítica: delirio seguido de estupor y coma, convulsiones, déficits de varios nervios craneales, hemiparesia y hemiplejía. En caso de no tratarse, la muerte ocurre comúnmente dentro de las 5 a 8 semanas del inicio de la enfermedad. (19-22)

Para fines de pronóstico y tratamiento se ha dividido en 3 etapas, basados en el estado mental y signos de focalización neurológica utilizado el estudio realizado por Kennedy y cols. en 1979. (20)

Etapa I: paciente lúcidos, sin signos neurológicos focales ni evidencia de hidrocefalia.

Etapa II: los pacientes exhiben letargo, confusión; pueden tener signos focales leves, como parálisis de los nervios craneales o hemiparesia.

Etapa III: es la forma de enfermedad avanzada con delirium, estupor, coma, crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales múltiples y / o hemiplejía densa.

DIAGNOSTICO BIOQUIMICO

El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es de importancia crítica para el diagnóstico precoz de la TBM. Típicamente muestra proteínas elevadas y concentraciones reducidas de glucosa con una pleocitosis mononuclear. La concentración de proteínas en LCR varía de 100 a 500 mg/dl en la mayoría de los pacientes; <100mg/dl en el 25%, >500mg/dl en el 10% de casos; sin embargo, los pacientes con bloqueo subaracnoideo pueden mostrar niveles extremadamente altos en el rango de 2 a 6 g/dl, asociados con xantocromía y con esto un mal pronóstico. El recuento de células en el LCR habitualmente está entre 100 y 500 células/mm³, <100 células/mm³ en 15%, y entre 500-1500 células/mm³ en el 20% de casos. La concentración de glucosa esta anormalmente baja, menor de 45mg/dl en 80% de casos.(23-26)

Cuantificación de adenosina desaminasa (ADA)

La medición del nivel de ADA en LCR puede ser una prueba adyuvante útil para el diagnóstico de la meningitis por tuberculosis (23,27). Sin embargo, el nivel elevado de ADA en el LCR también se puede observar en el contexto de infecciones bacterianas (27,28), y no existe un umbral claro para distinguir tuberculosis meníngea de la meningitis causada por otros agentes infecciosos.

En un meta-análisis que incluyó 10 estudios (la mayoría de los cuales definió una ADA elevada como 9 o 10 U/L), estimó una sensibilidad de 79% y especificidad 91% para el diagnóstico de tuberculosis (29). Otro meta-análisis incluyó 13 estudios, utilizó el umbral de la ADA de 4 U/L, la sensibilidad y especificidad fueron >93% y <80%, respectivamente; para un umbral de ADA de 8 U/L, la sensibilidad y especificidad fueron <59% y >96% por ciento, respectivamente (30).

Cultivo de LCR

La demostración de *M. tuberculosis* mediante frotis y tinciones establece el diagnóstico específico. Los cultivos son positivos en aproximadamente el 75% de los casos, pero requieren de 3 a 6 semanas para un crecimiento detectable.

Un gran volumen de LCR mejora el rendimiento de diagnóstico. Algunas autoridades recomiendan realizar un mínimo de tres punciones lumbares a intervalos diarios, aunque no es necesario retrasar la terapia empírica durante este tiempo. En consecuencia, la demostración de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por frotis teñido de sedimento de LCR sigue siendo el medio más rápido para llegar a un diagnóstico precoz. La sensibilidad del frotis y cultivo de BAAR es variable,

influenciada en parte por la selección y el volumen de la muestra presentada por el clínico y la diligencia aplicada al proceso por el personal del laboratorio (18).

Análisis molecular

La técnica de amplificación de ácidos nucleicos, basada en la reacción en cadena de polimerasa (PCR), es un método eficaz para la detección rápida de ADN bacteriano específico en muestras clínicas (31,32). Sin embargo, la fiabilidad de las pruebas de PCR para el ADN de *M. tuberculosis* en LCR no está bien establecida, principalmente debido a la variabilidad en la sensibilidad y la especificidad en múltiples laboratorios.

En un estudio de comparación de siete laboratorios participantes, la sensibilidad varió ampliamente y la tasa de resultados de pruebas falsas positivas varió de 3 a 20% (33). Un meta-análisis de amplificación basada PCR para TBM mostró una sensibilidad combinada del 56% y una especificidad combinada del 98% (34). La prueba de amplificación de ácido nucleico puede usarse para el diagnóstico rápido (24 a 48 horas) de organismos pertenecientes al complejo *M. tuberculosis* en pacientes con sospecha de TB conocidas como prueba amplificada de *Mycobacterium tuberculosis* Directa (MTD) y la prueba Xpert MTB / RIF (GeneXpert), ésta última la más utilizada en nuestro medio hospitalario. Tienen un excelente valor predictivo positivo en muestras con BAAR positivo para distinguir las micobacterias tuberculosas de las no tuberculosas (> 95%). Sin embargo un resultado negativo no es suficiente para excluir la presencia de TB activa o resistencia a rifampicina. (35).

En un meta-análisis donde se revisaron 18 estudios con un total de 4461 muestras se encontró una sensibilidad combinada de GeneXpert fue del 79.5% (62.0%-90.2% IC del 95%), asociado a cultivo como Gold standard. Sin embargo cuando el Gold standard fue la sospecha clínica la sensibilidad fue solo del 55% con un 84% de valor predictivo negativo (VPN)(36).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RMN) han mejorado en gran medida la caracterización y el tratamiento de la enfermedad de TBM (37). En pacientes con TBM, la TC y la RMN pueden definir la presencia y el grado de aracnoiditis basilar, presencia de edema cerebral, infarto e hidrocefalia.

De diversos estudios se ha observado lo siguiente (38-40):

En un paciente con características clínicas compatibles, la evidencia por TC o RM de realce meníngeo basilar combinado con cualquier grado de hidrocefalia sugiere fuertemente TBM.

La TC es normal en aproximadamente el 30% de los casos con meningitis en estadio I, y los pacientes con una exploración normal casi siempre se recuperan completamente con el tratamiento anti-TB

La hidrocefalia combinada con un importante realce basilar es indicativa de TBM avanzada y tiene un mal pronóstico. El realce basilar marcado se correlaciona bien con la vasculitis y, por lo tanto, con un riesgo de infarto de ganglios basales.

TRATAMIENTO

La terapia anti-tuberculosis debe iniciarse a partir de una fuerte sospecha clínica y no debe demorarse hasta que se haya obtenido la prueba positiva bacteriológica. El resultado clínico depende en gran medida de la etapa en que se inicia la terapia; resulta más daño por la demora, incluso por unos pocos días, siempre y cuando se continúen los esfuerzos para confirmar el diagnóstico.

No hay ensayos controlados aleatorios para establecer la combinación, dosis o duración óptima de la terapia anti-TB del sistema nervioso central (SNC). Los principios del tratamiento son los que rigen el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Los esquemas de tratamiento descritos a continuación se ajustan a los Centros de Estados Unidos para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publicados y las pautas de la Sociedad Americana y Británica para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis del SNC, y que aplican también para nuestro país. (41,42)

En general, el tratamiento de la tuberculosis del SNC consiste en una fase bactericida inicial (cuatro medicamentos administrados durante 2 meses) seguida de una fase esterilizante prolongada (generalmente dos medicamentos administrados durante 7 a 10 meses adicionales). El régimen de tratamiento debe adaptarse a la sensibilidad del fármaco del aislamiento y la respuesta clínica del paciente:

Isoniazida (INH)

Se difunde fácilmente en el LCR, alcanzando concentraciones varias veces superiores a las requeridas para la actividad bactericida (43,44). La dosis diaria para adultos es de 300 mg. La piridoxina, a 25 o 50 mg diarios, debe administrarse concurrentemente para evitar las complicaciones neurológicas asociadas con la deficiencia de piridoxina inducida por INH.

Rifampicina (RIF)

Es activo contra organismos que se dividen rápidamente y logra concentraciones en LCR confiables en presencia de inflamación meníngea. Este fármaco es activo contra bacilos en estado latente, lo que puede ser una ventaja para lograr la resolución tardía de focos infecciosos en el SNC y en otras partes del cuerpo. La dosis diaria en niños y adultos es de 10 mg / kg hasta una dosis máxima de 600 mg. (45)

Pirazinamida (PZA)

Penetra fácilmente en LCR, activa contra los organismos intracelulares. La eficacia terapéutica aumenta cuando este agente se usa en combinación con INH y RIF, pero la dosis y la duración están limitadas por la propensión a causar hepatotoxicidad. A una dosis de 25 a 35 mg / kg, y limitada a no más de 2 meses, la combinación es segura y efectiva (46).

Etambutol (EMB)

Es un fármaco débil que logra concentraciones moderadamente efectivas de LCR. Su principal toxicidad es la neuritis óptica, que se desarrolló a una tasa del 3% o más cuando los pacientes fueron tratados con 25 mg/kg. Esta complicación es rara a la dosis actualmente recomendada de 15 mg/kg; sin embargo, es aconsejable controlar a los pacientes mensualmente siguiendo la agudeza visual, la visión del color rojo-verde y los campos visuales (46).

ESQUEMA ADYUVANTE CON ESTEROIDES

El uso de esteroides adyuvantes ha sido controvertido ya que se sugirieron para el tratamiento de la TBM hace más de 50 años (47). Los primeros estudios fueron demasiado pequeños para mostrar un efecto sobre la supervivencia, pero se demostró que reducen los datos de inflamación en el LCR y así como incidencia de complicaciones neurológicas. (48-51)

La terapia con esteroides adjuntos se recomienda para todos los pacientes con evidencia clínica convincente de tuberculosis del SNC, con la posible excepción de los adultos con enfermedad leve en estadio I.

Las complicaciones para las que se considera que los esteroides tienen mayor utilidad son el aumento de la presión intracraneal, edema cerebral y el bloqueo espinal.

Las indicaciones específicas basadas en signos de advertencia urgente son las siguientes: progresión de etapa clínica de severidad al al comienzo del tratamiento anti-tuberculosis, evidencia en la TC de realce basal meníngeo marcado (alto riesgo de complicaciones vasculares), hidrocefalia moderada o progresiva , bloqueo espinal o bloqueo incipiente (proteínas en LCR superior a 500 mg/dl) y tuberculoma intracerebral, edema cerebral desproporcionado con respecto al efecto de masa y hay signos neurológicos (alteración del estado mental o déficits focales)(52).

ESCALA MODIFICADA DE BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL PARA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD

En el estudio de Thwaites y cols. (52) en 2004 se estratificaron los pacientes conforme los criterios modificados de British Medical Research Council, tomándolo de un estudio previo realizado en 1948 (56) en donde se valora la severidad de la enfermedad y toma como base el puntaje de la Escala de Coma de Glasgow (ECG) por lo cual resulta ser más objetivo que el utilizado previamente por Kennedy de 1979 (20).

Grado I: ECG de 15 puntos sin déficit neurológico.

Grado II: ECG entre 11-14 puntos, o 15 puntos con signos de focalización neurológica.

Grado III: ECG menor de 10 puntos.

COINFECCION CON VIH

En un estudio de 52 pacientes con VIH y TB, con seguimiento durante 3 años, 10 pacientes presentaron infección de SNC manifestada por meningitis, tuberculoma o absceso cerebral (53). En otro estudio de 455 pacientes VIH y TB, 10% desarrollo meningitis comparado con el 2% de pacientes en la cohorte con VIH negativo (54).

Se ha encontrado que la infección por VIH no altera la presentación clínica de la TBM los hallazgos en LCR o la respuesta a la terapia (55,56), pero puede afectar el número y la gravedad de las complicaciones. En pacientes con VIH, el realce basal de las meninges e hidrocefalia por TC es menos común y puede haber más bacilos en las meninges que en pacientes sin VIH (57). La mortalidad es mayor y la presentación de TB extra meníngea es más común en pacientes con VIH que aquellos no infectados (58).

En áreas endémicas donde las tasas de coinfección con VIH y TB son altas, la tuberculosis extrapulmonar de inicio rápido, incluida la meningitis, a menudo sigue a la iniciación de la terapia antirretroviral (TAR) en pacientes con VIH y TB latente o subclínica.

El objetivo del estudio es conocer la frecuencia de la enfermedad, comorbilidades asociadas, días de tratamiento con esteroide así como dosis de los mismos y los desenlaces hospitalarios (muerte, complicaciones neurológicas por escala de glasgow), además de describir las características demográficas de la población en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

En nuestro hospital en los pacientes con TBM se inicia tratamiento anti-TB al mismo tiempo que esteroides; con dosis de 24mg/día de dexametasona intravenoso (IV), de acuerdo a la respuesta clínica se reduce a 18mg/día, 12mg/día, 8mg/día sucesivamente para finalmente realizar la conversión basada en equivalencia a prednisona por vía oral correspondiendo a 50mg/semana con reducción semanal de 5mg hasta suspenderlo. Hasta el momento no se han evaluado desenlaces clínicos neurológicos en estos pacientes con el esquema mencionado relacionado con la severidad mediante la escala modificada del British Medical Research Council. Se eligió el periodo de 2012 a 2017 por la disponibilidad de los Registros de "entrega de guardia" archivados en el servicio de Medicina Interna de donde se obtendrán los registros de pacientes con diagnóstico de TBM, para analizar los expedientes de dichos pacientes.

Se realizará una base de datos, además de análisis estadístico y con los resultados se espera mejorar los criterios de inicio de tratamiento, duración y dosis de esteroides acorde a la severidad de la enfermedad, los resultados de este análisis retrospectivo servirá para futuros estudios relacionados y tener mejores resultados clínico al tratar pacientes con TBM.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio epidemiológico retrospectivo observacional, con datos de expedientes clínicos de pacientes mayores de 16 años, ambos sexos con diagnóstico de Tuberculosis meníngea, que fueron hospitalizados en cualquier servicio del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez" de enero de 2012 a Diciembre de 2017. Se identificaron un total de 34 expedientes candidatos a participar en el estudio. Se describieron las características demográficas de la población, estudios de laboratorio, imagenología, comorbilidades, tiempo y dosis de tratamiento con esteroides, escala de coma de Glasgow y Grado de

severidad de la enfermedad por escala de British Medical Research Council modificada para TBM. Se tomaron en cuenta los expedientes que además de tener registrado el diagnóstico de TBM éste se hubiera realizado mediante uno de los siguientes estudios: Valor ADA >10UI/L, estudio de "GeneXpert" positivo en líquido cefalorraquídeo, tinción BAAR positivo en líquido cefalorraquídeo, cultivo de líquido cefalorraquídeo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. O por alguno de los siguientes estudios de imagen: TAC reportada con cambios compatibles para TBM como reforzamiento meníngeo o áreas de isquemia, edema cerebral, Resonancia Magnética cerebral (RMN) reportada con cambios compatibles para TBM o Doppler Transcraneal reportado con datos de vasculitis. Se realizó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y frecuencias para variables cualitativas.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 27 expedientes de pacientes con diagnóstico de Tuberculosis Meningea consignado en el mismo, que estuvieron hospitalizados de 2012 a 2017. Se incluyeron datos de 24 expedientes mayores de 16 años con diagnóstico de TBM hospitalizados en cualquier servicio del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Se excluyeron 3 expedientes por no contar con datos necesarios para su revisión y 6 expedientes no se pudieron recabar en el archivo del hospital.

De los 24 pacientes, 3 pacientes (12.5%) fallecieron. La distribución por sexo fue de la siguiente manera 19 pacientes (79.6%) eran del sexo masculino, 5 pacientes (20.84%) del sexo femenino. La media de edad de los pacientes fue de 37.58 años con un mínimo de 18 y edad máxima de 83 años de edad.

La media de tiempo de estancia intrahospitalaria fue de 24.5 días con un mínimo de 9 días y máximo de 46 días. 3 pacientes (16.7%) reingresaron por recaída de la enfermedad. Y un total de 12 pacientes (50%) presentaron infección con VIH. De los síntomas recabados para el estudio 18 pacientes (75%) presentaron fiebre, 14 pacientes (58.3%) presentaron cefalea y 8 pacientes (33.3%) presentaron signos meníngeos. **(Tabla 3).**

En cuanto a la severidad de la enfermedad, el puntaje de escala de Glasgow inicial media fue 12.87 puntos, este puntaje va en relación a escala modificada BMRC al inicio de tratamiento de los cuales 7 pacientes (29%) fueron Grado I, 13 pacientes (54.2%) Grado II y 4 pacientes (16.7%) Grado III Grave.

Al final del tratamiento con dexametasona la media de ECG la media fue de 13.88 puntos; 15 pacientes (62.5%) Grado I, 6 pacientes (25%) Grado II y 3 pacientes (12.5%) Grado III grave. **(Tabla 3).**

Presentaron un total de 5 pacientes (20.8%) Tinción Ziehl Neelsen positivo, 5 pacientes (20.8%) GeneXpert positivo en LCR, solo 1 paciente (4.2%) cultivo positivo para *M. tuberculosis*, 6 pacientes (25%) con valor de ADA en LCR >10UI/L.

En cuanto al tratamiento con dexametasona, la media de tiempo (días) fue de 19.21 días. La media de tiempo de retraso para iniciar el tratamiento fue de 1.33 días con mínimo de 0 días y máximo de 10 días. La media de dosis total fue de 387mg con dosis mínima de 96mg y máxima de 926mg. La dosis media por día fue de 19.55 con dosis mínima de 13.6mg y máxima de 26.4mg. **(Tabla 3).**

Se realizó TAC en todos los pacientes (n=24, 100%), de los cuales presentaron datos de TBM en 18 pacientes (75%), la RMN con hallazgos de TBM en 13 pacientes (54.2%), doppler transcraneal fue positivo en 7 pacientes (29.2%).

Se realizó análisis dependiendo la severidad de la enfermedad encontrando una media de edad de 44.75 años en pacientes con Grado III, de 37.08 años en pacientes con Grado II y en pacientes con Grado I de 34.43 años, 2 pacientes (50%) ingresaron a UCI y 1 paciente (25%) falleció. El sexo masculino fue el más frecuente en los tres grados. La media días de estancia intrahospitalaria fue mayor en el Grado II con 28.69 días, así como dosis total promedio de dexametasona con. 485.53mg. **(Tabla 4).**

De los pacientes con BMRC Grado III al inicio de tratamiento, 2 pacientes (50%) se observó cambio a Grado I al final del tratamiento, 1 (25%) paciente a Grado II y 1 (25%) paciente permaneció con Grado III de severidad.

De los pacientes con Grado III 50% presentaron tinción Zhiel Neelsen positivo, 25% GeneXpert positivo, los pacientes con Grado II presentaron 15.4% tinción Zhiel Neelsen positivo, PCR para M. tuberculosis 23.1%, ADA >10U/L el 30.8% de pacientes. **(Tabla 4).**

En cuanto a imagenología 75% de pacientes con Grado III presentaron cambios tomográficos compatibles con TBM, 84.6% de pacientes con Grado II y 57.1% los pacientes con Grado I de severidad. En cuanto a la RMN y datos compatibles con TBM, de los pacientes con Grado III fue el 25%, 61.5% de los pacientes con Grado II y 57.1% de los pacientes con Grado I de severidad. El doppler transcraneal fue positivo para vasculitis en el 0% de pacientes con Grado III. **(Tabla 4).**

Se analizó las variables acuerdo a los días de hospitalización, basándonos en la literatura sobre la duración de 4 semanas de tratamiento con dexametasona para los Grado II y III, se tomó como cohorte los pacientes con mas de 30 días de estancia intrahospitalaria para conocer sus características epidemiológicas, estudios de laboratorio e imagen de donde se obtuvo lo siguiente: El total fue de 10 pacientes de los cuales la media de edad fue de 39 años con edad mínima de 23 y máxima de 83 años. Sexo femenino correspondió al 30% y Masculino al 70%. La media del IMC fue de 26.71, la media de días de EIH fue de 37.1 días con mínimo de 37.1 días y máximo de 46 días. De los pacientes tenían infección con VIH el 40%. **(Tabla 5).**

La media de dosis total con dexametasona fue de 639mg, y la media de dosis por día fue 20.74. La media de ECG inicial fue de 13.1 puntos y ECG al final de tratamiento fue 13.8 puntos. De estos pacientes 20% fueron Grado I al inicio del tratamiento, Grado II 70% de pacientes y Grado III 10%. Y el BMRC al final del tratamiento fue del 50% Grado I, 40% Grado II y del 10% Grado III. 3 pacientes ingresaron a UCI; 1 paciente falleció y 1 paciente reingreso por recaída. **(Tabla 5).**

Las comorbilidades encontradas fueron Sífilis en el 8.33% de pacientes, Lupus eritematoso sistémico 4.16%, Virus Hepatitis C 4.16%, Sarcoma de Kaposi diseminado 4.16%, Hipertensión arterial sistémico 8.33%, Molusco contagioso genital 4.16%, Brucelosis 4.16% y Cáncer de próstata en 4.16% de pacientes. (Tabla 6)

DISCUSION

En cuanto a estudios previos en donde se valoró el uso de dexametasona encontramos que en 1991 Girgis y cols. (59) realizaron un ensayo durante un período de 5 años, con 280 pacientes ingresados en una "sala de meningitis" de un hospital de referencia en El Cairo, Egipto; fueron clínicamente diagnosticados con tuberculosis meníngea y tratados con esquema anti-TB y dexametasona o solo tratamiento anti-tuberculosis. Las tasas de mortalidad y las secuelas neurológicas se compararon entre los 2 grupos de tratamiento. De estos pacientes solo 160 (57.14%) pacientes tuvieron cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos para *Mycobacterium tuberculosis*; nuestro estudio solo el 4.2% presento cultivo positivo, aunque fue mucho menor la población estudiada.

En el mismo estudio la tasa de mortalidad general fue del 51% que reflejó el retraso en recibir la terapia adecuada (79% con síntomas durante más de 2 semanas) y la gravedad de la enfermedad al ingreso 56% en estado de coma, 39% con somnolencia (Grado II y III), que comparando con nuestra población la mortalidad fue menor (12.5%), con 54.2% de pacientes con Grado II y 16.7% con Grado III, incidencias mucho menores que lo reportado previamente.

Posteriormente se realizó por Thwaites y cols. (52) un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en Vietnam donde se comparó el tratamiento con dexametasona comparado contra placebo en 545 pacientes mayores de 14 años de edad.

El análisis por intención a tratar encontró que el tratamiento con dexametasona 3 y 4 semanas dependiendo la severidad (Tabla 1), estaba estrechamente relacionado con un menor riesgo de muerte (riesgo relativo 0.69, IC 95% 0.52-0.92, $p=0.01$), pero no se logró prevenir la discapacidad-grave en los sobrevivientes. Solo el 34% de los pacientes con diagnóstico de TBM se confirmaron mediante análisis bacteriológicos; la inclusión de pacientes con TBM probable o posible puede haber afectado el efecto observado sobre la discapacidad. Comparando con nuestro estudio la duración promedio de tratamiento fue de 19.21 días, y para Grado III fue la media de 13.5 días y para Grado II de 23.46 días, tiempo mucho menor que lo reportado por la literatura. En nuestra población se confirmó por estudio de laboratorio en el 20.8% mediante Tincion de Zhiel Neelsen, 20.83%

mediante GeneXpert, 12.5% mediante PCR, 4.2% mediante cultivo positivo, y 25% por valor de ADA >10U/L, estos porcentajes del total de los expedientes revisados, es menor que lo reportado previamente en la literatura.

En nuestro estudio la distribución de pacientes con VIH acorde a la severidad fue similar, Grado III 50% de pacientes con VIH, Grado II 53.8%, y Grado I 42.9%.

Las dosis por día de los tres grupos de severidad fue similar Grado III: 20.15mg/día, Grado II 20.14mg/día y Grado I 18.11mg/día.

CONCLUSIONES

De los pacientes analizados en nuestro estudio se observó una mortalidad de 12.5%, el 20.8% de los pacientes requirieron Unidad de Cuidados Intensivos y 16.7% de los pacientes tuvieron que reingresar por recaída de la enfermedad. Fue más frecuente el sexo masculino sobre el femenino (79.16%). El síntoma más frecuente fue Fiebre (75%), seguido de Cefalea (58.3%).

En la población estudiado al inicio del tratamiento se encontraron con Grado III: 16.7% de pacientes, Grado II 54.2% y Grado I de 29.2% de pacientes. Se observaron cambios en los porcentajes de las frecuencias al final del tratamiento con dexametasona: Grado III 12.5%, Grado II de 25% y Grado I de 62.5%.

Se observó que el 41.66% estuvieron hospitalizados más de 30 días, y el 50% requirió más de 20mg/día de dexametasona como parte del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19:39.
2. al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neurotuberculosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 Suppl:S30.
3. Bahemuka M, Murungi JH. Tuberculosis of the nervous system. A clinical, radiological and pathological study of 39 consecutive cases in Riyadh, Saudi Arabia. *J Neurol Sci* 1989; 90:67.
4. Rich AR, McCordock HA. Pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1933; 52:5.
5. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. 2005. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 5:415–430.
6. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:733
7. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, Kokoglu OF, Ceviz A. Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 553–57.
8. Wasay M, Farooq S, Khowaja ZA, et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: frequency and prognostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:1260.
9. Centers for Disease Control and Prevention. 2010. Data and statistics. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <http://www.cdc.gov/tb/surv/statistics/default.htm>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. October 2015. Reported Tuberculosis in the United States, 2014. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <http://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2014>.
11. Centers for Disease Control and Prevention. 2005. Extrapulmonary tuberculosis cases and percentages by site of disease: reporting areas, 2005. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <http://www.cdc.gov/tb/surv2005/PDF/tab127.pdf>
12. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/

13. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Casos nuevos de tuberculosis Estados Unidos Mexicanos 1990-2016.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/8CasosTbTodas16.pdf>
14. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Morbilidad por tuberculosis Estados Unidos Mexicanos 1990-2016.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/9MorbiTbTodas16.pdf>
15. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Mortalidad por tuberculosis Estados Unidos Mexicanos 1990-2015.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/13MortaTbTodas15.pdf>
16. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Casos nuevos de tuberculosis meningea Estados Unidos Mexicanos 1990-2016.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/4CasosTbMeningea16.pdf>
17. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Morbilidad por tuberculosis meningea Estados Unidos Mexicanos 1990-2016.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/5MorbiTbMeningea16.pdf>
18. Leonard JM. 2017. Central nervous system tuberculosis. *Microbiol Spectrum* 5(2):TNMI7-0044-2017. doi:10.1128 /microbiolspec.TNMI7-0044-2017.
19. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:670.
20. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241:264.
21. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, et al. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000; 41:61.
22. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:987.
23. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017; 64:e1.
24. Merritt HH, Fremont-Smith F. *The cerebrospinal fluid*, WB Saunders, Philadelphia 1938.
25. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976; 69:449.
26. Kocen RS, Parsons M. 1970. Neurological complications of tuberculosis: some unusual manifestations. *Q J Med* 39:17–30.
27. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, et al. Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection* 2015; 43:531.
28. Sun Q, Sha W, Xiao HP, et al. Evaluation of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the differential diagnosis of tuberculous and nontuberculous meningitis. *Am J Med Sci* 2012; 344:116.
29. Xu HB, Jiang RH, Li L, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14:1382.
30. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 2010; 42:198.
31. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, Hood SV, Rubombora W, Penny M, Willers R, Wilkins EG. 1998. Use of Roche AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 36:1251–1254.

32. Kaneko K, Onodera O, Miyatake T, Tsuji S. 1990. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction (PCR). *Neurology* 40:1617–1618.
33. Noordhoek GT, Kolk AH, Bjune G, Catty D, Dale JW, Fine PE, Godfrey-Faussett P, Cho SN, Shinnick T, Svenson SB, Wilson S, van Embden JA. 1994. Sensitivity and specificity of PCR for detection of *Mycobacterium tuberculosis*: a blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 32:277–284.
34. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM, Jr. 2003. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 3:633–643.
35. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003; 13:1876.
36. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2014; 44: 435–446
37. Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN. Tuberculous meningitis--a CT study. *Br J Radiol* 1982; 55:189.
38. Ozateş M, Kemaloglu S, Gürkan F, et al. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000; 41:13.
39. Chan KH, Cheung RT, Fong CY, et al. Clinical relevance of hydrocephalus as a presenting feature of tuberculous meningitis. *QJM* 2003; 96:643.
40. Kingsley DP, Hendrickse WA, Kendall BE, et al. Tuberculous meningitis: role of CT in management and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:30.
41. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016; 63:e147.
42. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59:167.
43. Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. 1993. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 148:650–655.
44. Somner AR, British Thoracic Association. 1981. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest* 75:141–153.
45. British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536–48.
46. Centers for Disease Control. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003; 52: 1–77.
47. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953;249: 829–34.
48. Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet* 1955; 1: 65–66.
49. Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Med* 1963; 106: 106–23.
50. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 1969; 70: 39–48.
51. Escobar JA, Belsey MA, Duenas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics* 1975; 56: 1050–55.
52. 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.
53. Bishburg E, Sunderam G, Reichman LB, Kapila R. 1986. Central nervous system tuberculosis with the acquired immunodeficiency syndrome and its related complex. *Ann Intern Med* 105:210–213.

54. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, González-LaHoz J, Bouza E. 1992. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668– 672.
55. Dubé MP, Holtom PD, Larsen RA. 1992. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 93:520–524.
56. 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* 181:118–126.
57. 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.
58. Karstaedt AS, Valtchanova S, Barriere R, Crewe-Brown HH. Tuberculous meningitis in South African urban adults. *Q J Med* 1998; 91: 743–47.
59. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 179–83.
60. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99: 226–31.
61. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD00224.
62. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.

TABLAS

Tabla 1. Esquema de tratamiento para TBM (41-42)

MEDICAMENTO	DOSIS	FASE INTENSIVA	FASE MANTENIMIENTO
Isoniazida	5mg/kg (Dm:300mg)	2 meses	7-10 meses
Rifampicina	10mg/kg (Dm:600mg)	2 meses	7-10 meses
Pirazinamida	40-55kg: 1000mg 56-75kg: 1500mg 76-90kg: 2000mg	2 meses	No se administra
Etambutol	40-55kg: 800mg 56-75kg: 1200mg 76-90kg: 1600mg	2 meses	No se administra

Dm: dosis máxima.

Tabla 2. Esquemas de tratamiento con esteroides para TBM

	Girgis et al. (57)	Schoeman et al. (58)	Thwaites et al. (52)	Thwaites et al. (52)
Edad de pacientes	60% <14 años de edad (media 8 años)	<14 años de edad	>14 años de edad	>14 años de edad
Gravedad	Todos los grados	Grados II y III	Grado I	Grado II y III
Fármaco	Dexametasona	Prednisolona	Dexametasona	Dexametasona
Semana 1	12 mg/kg/día IM (8 mg/kg/día si <25kg)	4 mg/kg/día**	0.3 mg/kg/día, IV	0.4 mg/kg/día, IV
Semana 2	12 mg/kg/día IM (8 mg/kg/día si <25kg)	4 mg/kg/día	0.2 mg/kg/día, IV	0.3 mg/kg/día, IV
Semana 3	12 mg/kg/día IM (8 mg/kg/día si <25kg)	4 mg/kg/día	0.1 mg/kg/día, vía oral	0.2 mg/kg/día, IV
Semana 4	Reducción de dosis en 3 semanas hasta suspender.*	4 mg/kg/día	3 mg total/día, vía oral	0.1 mg/kg/día, IV
Semana 5		Dosis reducción hasta detener***	Reducción 1 mg por semana	4mg total/día, vía oral
Semana 6				Reducción 1 mg por semana

*Dexametasona reducida en 3 semanas, régimen exacto no publicado

** Ruta de administración no especificada

***Prednisolona detenida en tiempo no especificado, regimen exacto no especificado

Tabla 3. Características demográficas, de laboratorio y clínicas de la población con diagnóstico de TBM en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González", periodo de 2012-2017.

	HOMBRES n=19 (79.16%) Media ± D:E (Min-Max); %	MUJERES n=5 (20.84%) Media ± D:E (Min-Max); %	TOTAL N=24 (100%) Media ± D:E (Min-Max), %
Edad	36.74±17.74 (18-83)	40.80±13.27 (25-53)	37.58±16.78 (18-83)
IMC (kg/m2)	23.16±7.59 (14.88-23.16)	36.74±10.34 (19.60-43.36)	25.99±9.77 (14.8-43.36)
Estancia intrahospitalaria (días)	23±11.13 (9-46)	29.80±14.37 (13-44)	24.5±11.85 (9-46)
Ingreso a UCI	4(21.1%)	1 (20%)	5 (20.8%)
Muerte intrahospitalaria	2 (8.33%)	1 (20%)	3 (12.5%)
Reingreso por recaída	3 (15.8%)	1 (20%)	4 (16.7%)
Diagnóstico de VIH	11 (57.9%)	1 (20%)	12 (50%)
SINTOMAS			
Presencia de Fiebre	16 (84.2%)	2 (40%)	18 (75%)

Presencia de Cefalea	11 (57.9%)	2 (40%)	14 (58.3%)
Presencia de Signos meníngeos	6 (31.6%)	1 (20%)	8 (33.3%)
SEVERIDAD			
Escala de Coma de Glasgow al Inicio de tratamiento con Dexametasona	12.63±2.73 (6-15)	13.8±1.09 (13-15)	12.87±2.54 (6-15)
BMRC I Leve (Inicio)	5 (26.3%)	2 (40%)	7 (29.2%)
BMRC II Moderada (Inicio)	10 (52.6%)	3 (60%)	13 (54.2%)
BMRC III Grave (Inicio)	4 (21.1%)	0 (0%)	4 (16.7%)
Escala de Coma de Glasgow al final de tratamiento con Dexametasona	13.95±2.17 (8-15)	13.6±3.13 (8-15)	13.88±2.32 (8-15)
BMRC I Leve (Final)	11 (57.9%)	4 (80%)	15 (62.5%)
BMRC II Moderada (Final)	6 (31.6%)	0 (0%)	6 (25%)
BMRC III Grave (Final)	2 (10.5%)	1 (20%)	3 (12.5%)
LABORATORIO			
ZhiehI Neelsen positivo en LCR	5 (26.3%)	0 (0%)	5 (20.8%)
ZhiehI Neelsen negativo en LCR	14 (73.7%)	5 (100%)	19 (79.2%)
GeneXpert positivo en LCR	4 (21.05%)	1 (20%)	5 (20.83%)
GeneXpert negativo en LCR	4 (21.1%)	4 (80%)	19 (79.2%)
PCR positivo para M. tuberculosis	2 (89.5%)	1 (20%)	3 (12.5%)
PCR negativo para M. tuberculosis	17 (89.5%)	4 (80%)	21 (87.5%)
Cultivos positivos para M. tuberculosis	1 (5.3%)	0 (0%)	1 (4.2%)
Cultivos negativos para M. tuberculosis	18 (94.7%)	5 (100%)	23 (95.8%)
Valor ADA LCR >10UI/L	5 (26.3%)	1 (20%)	6 (25%)
Valor ADA LCR <10UI/L	3 (15.8%)	4 (80%)	7 (29.2%)
ADA no realizado	11 (57.9%)	0 (0%)	11 (45.8%)
TRATAMIENTO			
Tratamiento con Dexametasona (días)	17.68±9.77 (5-34)	25±14.35 (9-43)	19.21±10.94 (5-43)
Tiempo de retraso para esteroide (días)	1.63±2.77 (0-10)	0.20±0.44 (0-1)	1.33±2.53 (0-10)
Dosis Total Dexametasona	347.15±233.88 (96-898)	538.401±314.98 (216-538.40)	387±257 (96-926)
Dosis por día Dexametasona	19.04±3.8 (13.6-26.4)	21.50±2.0 (18.4-24)	19.55±3.66 (13.6-26.4)
IMAGEN			
Tomografía axial computada con datos de TBM	14 (73.7%)	4 (80%)	18 (75%)

Tomografía axial computada sin datos para TBM	5 (26.3%)	1 (20%)	6 (25%)
Resonancia Magnética de cerebro positivo TBM	9 (47.4%)	4 (80%)	13 (54.2%)
Resonancia Magnética de cerebro no realizada	6 (31.6%)	0 (0%)	6 (25%)
Resonancia Magnética de cerebro negativo TBM	4 (21.1%)	1 (20%)	5 (20.8%)
Doppler transcraneal positivo para vasculitis	4 (21.1%)	3 (60%)	7 (29.2%)
Doppler transcraneal negativo para vasculitis	2 (10.5%)	1 (20%)	2 (8.3%)
Doppler transcraneal no realizado	13 (68.4%)	0 (0%)	15 (62.5%)

Tabla 4. Características demográficas, de laboratorio y clínicas de la población con diagnóstico de TBM de acuerdo a Grado de severidad al inicio de tratamiento con dexametasona, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, periodo de 2012-2017.

	GRADO III GRAVE n=4 (16.66%) Media ± D:E (Min-Max); %	GRADO II MODERADO N=13 (54.16%) Media ± D:E (Min-Max); %	GRADO I LEVE n=7 (29.16%) Media ± D:E (Min-Max); %
Edad	44.75 ±23.11 (22-68)	37.08±17.36 (18-83)	34.43±12.5 (24-57)
Sexo	4 Masculino (100%)	3 Femenino (23.1%) 10 Masculino (76.9%)	2 Femenino (28.6%) 5 Masculino (71.4%)
IMC (kg/m2)	27.36 ±10.9 (20-43.18)	25.56±10.46 (14.8-43.36)	26.01±9.27 (18-43.12)
Estancia intrahospitalaria (días)	18.25 ±11.2 (12-35)	28.69±10.13 (13-44)	20.29±13.63 (9-46)
Diagnóstico de VIH	2 (50%)	7 (53.8%)	3 (42.9%)
TRATAMIENTO			
Tratamiento Dexametasona (días)	13.5 ±13.78 (5-33)	23.46±10.64 (8-43)	14.57±7.72 (7-26)
Dosis total Dexametasona	249±210.93 (112-562)	485.53±273.08 (160-926)	282.85±191.27 (96-564)
Dosis/Día Dexametasona	20.15±2.79 (17-22.6)	20.14±4.1 (13.6-26.4)	18.11±3.21 (13.7-21.69)
Tiempo de retraso para esteroide (días)	2.75 ±2.36 (1-6)	1.54±3.04 (0-10)	0.14±0.37 (0-1)
SEVERIDAD			

ECG al Inicio de tratamiento con Dexametasona	7.75±1.25 (6-9)	13.31±0.63 (12-14)	15±0 (15-15)
ECG al final de tratamiento con Dexametasona	13±3.36 (8-15)	13.54±2.53 (8-15)	15±0 (15-15)
BMRC Grado I leve al final de tratamiento	2 (50%)	6 (46.2%)	7 (100%)
BMRC Grado II moderado al final de tratamiento	1 (25%)	5 (38.5%)	0 (0%)
BMRC Grado III Grave al final de tratamiento	1 (25%)	2 (15.4%)	0 (0%)
Ingresó a UCI	2 (50%)	3 (23.1%)	0 (0%)
Reingreso por recaída	0 (0%)	3 (23.1%)	1 (14.3%)
Muerte intrahospitalaria	1 (25%)	2 (15.4%)	0 (0%)
SINTOMAS			
Presencia de Fiebre	2 (50%)	10 (76.9%)	6 (85.6%)
Presencia de cefalea	2 (50%)	6 (46.2%)	1 (14.4%)
Presencia de signos meníngeos	0 (0%)	5 (38.5%)	0 (0%)
LABORATORIO			
Ziehl Neelsen positivo en LCR	2 (50%)	2 (15.4%)	1 (14.3%)
PCR positivo en LCR	0 (0%)	3 (23.1%)	0 (0%)
GeneXpert positivo en LCR	1 (25%)	3 (23.1%)	1 (14.3%)
Cultivo positivo para M. tuberculosis	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)
ADA >10U/L en LCR	0 (0%)	4 (30.8%)	2 (28.6%)
ADA <10U/L en LCR	1 (25%)	5 (38.5%)	1 (14.3%)
ADA no realizado	3 (75%)	4 (30.8%)	4 (85.7%)
IMAGEN			
TAC con datos de TBM	3 (75%)	11 (84.6%)	4 (57.1%)
TAC normal	1 (25%)	2 (15.4%)	3 (42.9%)
RMN con datos de TBM	1 (25%)	8 (61.5%)	4 (57.1%)
RMN normal	1 (25%)	1 (7.7%)	3 (42.9%)
RMN no realizada	2 (75%)	4 (30.8%)	0 (0%)
Doppler transcraneal con vasculitis	0 (0%)	5 (38.5%)	2 (28.6%)
Doppler transcraneal negativo para vasculitis	1 (25%)	0 (0%)	1 (14.3%)

Doppler transcraneal no realizado	3 (75%)	8 (61.5%)	4 (57.1%)
--	---------	-----------	-----------

Tabla 5. Características demográficas, de laboratorio y clínicas de la población con diagnóstico de TBM de acuerdo a días de EIH y dosis/día de dexametasona, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, periodo de 2012-2017.

VARIABLES	EIH: >30 DIAS n=10 (41.66%) Media ± D:E (Min-Max); %	EIH: <30 DIAS n=14 (58.33%) Media ± D:E (Min-Max); %	DEXAMETASONA >20mg/día n=12 (50%) Media ± D:E (Min-Max); %	DEXAMETASONA <20mg/día n=12 (50%) Media ± D:E (Min-Max); %
Edad	39±17.89 (23-83)	36.67±16.45 (18-68)	36.75±15.11 (18-68)	38.42±18.84 (23-83)
Sexo	F: 3 (30%) M: 7 (70%)	F: 2 (14.3%) M: 12 (85.7%)	F: 4 (33.3%) M: 8 (66.7%)	F: 1 (8.3%) M: 11 (91.7%)
IMC (kg/m ²)	26.71±11.63 (14.8-43.34)	25.48±8.63 (18-43.36)	28.35±11.37 (14.8-43.36)	23.64±7.62 (9-35)
EIH (días)	37.1±5.34 (30-46)	15.50±4.43 (9-23)	29.08±12.85 (12-46)	19.92±9.1 (9-35)
Diagnóstico de VIH	4 (40%)	8 (57.1%)	5 (41.7%)	7 (58.3%)
TRATAMIENTO				
Tratamiento Dexametasona (días)	30.50±5.96 (24-43)	11.14±4.36 (5-20)	22.25±12.72 (5-43)	16.17±8.25 (7-33)
Dosis Total de Dexametasona	639±189.94 (410-926)	207±93.18 (96-464)	507.66±298.24 (112-926)	266.33±134.27 (96-562)
Dosis/Día de dexametasona	20.74±3.73 (14.13-26.4)	18.7±3.49 (13.6-24)	22.60±1.85 (20-26.4)	16.5±2.08 (13.6-19.6)
Tiempo de retraso para esteroide (días)	1.20±3.12 (0-10)	1.43±2.13 (0-6)	1±1.95 (0-6)	1.67±3.05 (0-10)
SEVERIDAD				
ECG al Inicio de tratamiento con Dexametasona	13.1±1.96 (8-15)	12.71±2.94 (6-15)	12.5±2.71 (6-15)	13.25±2.41 (8-15)
ECG al final de tratamiento con Dexametasona	13.8±2.15 (8-15)	13.93±2.52 (8-15)	13±3.07 (8-15)	14.75±0.45 (14-15)
BMRC Grado I leve al inicio de tratamiento	2 (20%)	5 (35.7%)	2 (16.7%)	5 (41.7%)
BMRC Grado II moderado al inicio de tratamiento	7 (70%)	6 (42.9%)	8 (66.7%)	5 (41.7%)

BMRC Grado III Grave al inicio de tratamiento	1 (10%)	3 (21.4%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
BMRC Grado I leve al final de tratamiento	5 (50%)	10 (71.4%)	6 (50%)	9 (75%)
BMRC Grado II moderado al final de tratamiento	4 (40%)	2 (14.3%)	3 (25%)	3 (25%)
BMRC Grado III Grave al final de tratamiento	1 (10%)	2 (14.3%)	3 (25%)	0 (0%)
Ingresó a UCI	3 (30%)	2 (14.3%)	3 (25%)	2 (16.7%)
Reingreso por recaída	1 (10%)	3 (21.4%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)
Muerte intrahospitalaria	1 (10%)	2 (14.3%)	3 (25%)	0 (0%)
SINTOMAS				
Presencia de Fiebre	8 (80%)	10 (71.4%)	10 (83.3%)	8 (66.7%)
Presencia de cefalea	6 (60%)	8 (57.1%)	5 (41.7%)	9 (75%)
Presencia de signos meníngicos	4 (40%)	4 (28.6%)	6 (50%)	2 (16.7%)
LABORATORIO				
Ziehl Neelsen positivo en LCR	3 (30%)	2 (14.3%)	3 (25%)	2 (16.7%)
PCR positivo en LCR	3 (30%)	0 (0%)	3 (25%)	0 (0%)
GeneXpert positivo en LCR	0 (0%)	5 (35.7%)	4 (33.3%)	1 (8.3%)
Cultivo positivo para M. tuberculosis	1 (10%)	0 (0%)	1 (8.3%)	0 (0%)
ADA >10U/L en LCR	3 (30%)	3 (21.4%)	1 (8.3%)	5 (41.7%)
ADA <10U/L en LCR	3 (30%)	4 (28.6%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)
ADA no realizado	4 (40%)	7 (50%)	6 (50%)	5 (41.7%)
IMAGEN				
TAC con datos de TBM	9 (90%)	9 (64.3%)	9 (75%)	9 (75%)
TAC normal	1 (10%)	5 (35.7%)	3 (25%)	3 (25%)
RMN con datos de TBM	5 (50%)	8 (57.1%)	7 (58.3%)	6 (50%)
RMN normal	2 (20%)	3 (21.4%)	3 (25%)	2 (16.7%)
RMN no realizada	3 (30%)	3 (21.4%)	2 (16.7%)	4 (33.3%)
DT: con vasculitis	2 (20%)	5 (35.7%)	4 (33.3%)	3 (25%)

DT: negativo para vasculitis	0 (0%)	2 (14.3%)	1 (8.3%)	1 (8.3%)
DT: no realizado	8 (80%)	7 (50%)	7 (58.3%)	8 (66.7%)

Tabla 6. Comorbilidades encontradas y acomodadas acorde al sexo en pacientes con TBM, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, periodo de 2012-2017.

	Femenino N=5	Masculino n=19	Total n=24
SIN COMORBILIDADES	4 (80%)	10 (52.63%)	14 (58.33%)
SIFILIS	0 (0%)	2 (10.52%)	2 (8.33%)
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)
HEPATITIS C	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)
SARCOMA DE KAPOSI DISEMINADO	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	1 (20%)	1 (5.25%)	2 (8.33%)
MOLUSCO CONTAGIOSO GENITAL	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)
BRUCELOSIS	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)
CANCER DE PROSTATA	0 (0%)	1 (5.25%)	1 (4.16%)