



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS EN
PACIENTES CON TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL E INFARTO CEREBRAL

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUROLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA :

VALOIS MARTÍNEZ DÍAZ

TUTOR PRINCIPAL DE LA TESIS:

DRA. MINERVA LÓPEZ RUIZ
JEFA DE SERVICIO NEUROLOGÍA CLÍNICA

No. Registro: DIR/18/403/3/050



DR. EDUARDO LICEAGA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD MÉXICO AGOSTO 2018



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO Y ESPECIALIZACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dra. Minerva López Ruiz
Asesor de tesis
Médico especialista en neurología clínica
Profesor titular de neurología clínica del hospital General de México

Dra. Minerva López Ruiz
Jefe de servicio de neurología clínica
Médico especialista en neurología clínica
Profesor titular de neurología clínica del hospital General de México

Dr. Valois Martínez Díaz
Autor
Residente neurología clínica

No. Registro: DIR/18/403/3/050

INDICE.

1. ANTECEDENTES.....	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
3. JUSTIFICACIÓN.....	9
4. HIPOTESIS.....	9
5. OBJETIVO.....	10
6. METODOLOGÍA.....	10
6.1 Tipo y diseño del estudio.....	10
6.2 Población.....	11
6.3 Tamaño de la muestra.....	11
6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	11
6.5 Definición de variables.....	12
6.6 Procedimiento.....	18
6.7 Análisis estadístico.....	19
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	20
8. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	20
9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	20
10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS Y FINANCIEROS).....	20
11. RECURSOS NECESARIOS.....	21
12. RESULTADOS.....	21
13. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	23
14. CONCLUSIONES.....	23
15. REFERENCIAS.....	24

Características clínicas y bioquímicas en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Antecedentes: La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud a nivel nacional y mundial. Según estimaciones de la organización mundial de la salud (OMS) colocan a la TB como la novena causa de muerte a nivel mundial con una incidencia de 10.4 millones de casos y una mortalidad de 1,3 millones de muertes relacionadas con TB. La TB extra-pulmonar representa 15% de los 6.3 millones de los casos que fueron notificados en 2016. En México se registran anualmente más de 19,000 casos de TB de todas las formas y cerca de 2000 muertes por esta causa. La TB debe considerarse un problema de salud pública en México, afecta cualquier edad con mayor frecuencia a la población en edad reproductiva (media 54 años). En México se identifican entre las enfermedades más frecuentes asociadas a TB en orden de frecuencia la diabetes mellitus (DM) con un 19%, desnutrición 10%, VIH y SIDA con un 6% y el alcoholismo con un 4%. Dentro de la presentación extra-pulmonar la tuberculosis del sistema nervioso central (TBSNC) constituye una de las formas de presentación más devastadora entre las infecciones por *M. tuberculosis*, siendo la tuberculosis meníngea (TBM) la presentación más común. Dentro de las complicaciones más severas y devastadoras se encuentra el infarto cerebral asociado TBM, presentándose en un 20-57% dependiendo el método diagnóstico utilizado. Los pacientes con TBM e infarto cerebrales tienen hasta 3 veces mayor mortalidad que aquellos pacientes sin infarto cerebral; la edad avanzada, el estadio de TBM, presencia de hidrocefalia, exudados basales, aracnoiditis optoquiasmática y alteraciones en la visión son factores de mal pronóstico. No existe un tratamiento específico para la TBM y el infarto cerebral, solo se ha estudiado el uso de corticosteroides que aparentemente disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a los nueve meses, pero lo anterior depende del estadio y tiempo al diagnóstico por parte del personal de salud.

Objetivo: Describir las características clínicas y bioquímicas en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral

Metodología: Se realizara un estudio no experimental, observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

Palabras clave:

Tuberculosis meníngea, infarto cerebral.

Características clínicas y bioquímicas en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral

1. ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

Tuberculosis en el mundo y México.

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Típicamente afecta los pulmones (TB pulmonar) pero también puede afectar otras partes del organismo (TB extra-pulmonar). Aunque es una enfermedad prevenible y curable continua siendo un importante problema de salud pública en todo el mundo.

Estimaciones de la organización mundial de la salud (OMS) colocan a la TB como la novena causa de muerte a nivel mundial. En el año 2016 hubo un estimado de 1,3 millones de muertes relacionadas con TB entre personas sin infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y un estimado de 374,000 muertes en pacientes infectados con VIH. En el año 2015 la organización mundial de la salud (OMS) estimó que existen 10.4 millones de nuevos casos (incidencia) de TB a nivel mundial y en el año 2016 se reportaron 6.3 millones de nuevos casos (equivalente a 61% de la incidencia estimada de 10.4 millones). La TB extra-pulmonar representa 15% de los 6.3 millones de los casos que fueron notificados en 2016. (1)

En México se registran anualmente más de 19,000 casos de TB de todas las formas y cerca de 2000 muertes por esta causa. La localización pulmonar concentra el 80% de los casos, la incidencia para el año 2012 fue de 16.8 casos por cada 100 mil habitantes, con 19,697 casos y una tasa de mortalidad de 1.9 por cada 100 mil habitantes. La TB debe considerarse un problema de salud pública en México, afecta cualquier edad con mayor frecuencia a la población en edad reproductiva con una razón hombre mujer de 1.5:1, con un promedio de edad en las muertes de 54 años. En México se identifican entre las enfermedades más frecuentes asociadas a TB en orden de frecuencia la diabetes mellitus (DM) con un 19%, desnutrición 10%, VIH y SIDA con un 6% y el alcoholismo con un 4%. La importancia de esta relación radica en que estos determinantes sociales de salud no son solo condicionantes de infección por TB, sino que además pueden interferir de manera negativa en la curación y sobrevida de las personas afectadas (2).

Tuberculosis meníngea.

La tuberculosis del sistema nervioso central (TBSNC) constituye una de las formas de presentación más devastadora entre las infecciones por *M. tuberculosis*. La tuberculosis meníngea (TBM) es la presentación más frecuente de la tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) siendo una de las formas extra-pulmonares de TB más severas, está asociada con una gran morbilidad y mortalidad así como secuelas neurológicas severas e irreversibles a pesar de

haber recibido tratamiento. Existen grandes variaciones en cuanto a la incidencia de TBM ya que esta depende del lugar y la incidencia de TB reportada así como de factores como la edad y presencia de VIH, entre otros. Para ejemplificar la influencia del lugar en la incidencia en el año 2013 un estudio realizado en Alemania documento que de 46,349 pacientes con TB, 422 o 0.9% tenían TBM **(3)**; lo anterior hace contraste con un estudio realizado en Brasil en el año 2014 donde se reportaron 427,548 casos de TB de los cuales 57,217 (13.37%) fueron TB extra-pulmonar y de estos el 6% correspondía a TBM **(4)**. A pesar de los avances en el tratamiento la mortalidad de la TBM oscila entre un 55-75%, especialmente en pacientes con VIH y en aquellos que se presentan en estadios avanzados de la enfermedad. Un 50% de los sobrevivientes sufren algún tipo de secuela neurológica a largo plazo como ceguera, infarto cerebral y crisis convulsivas **(5)**.

En México no existen estudios que demuestren la incidencia y prevalencia de TBM, sin embargo instituciones como el Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE) ofrece cifras oficiales sobre la tuberculosis meníngea. En cuanto a los casos nuevos de TBM a nivel nacional se reportan 376 casos para el año 2016; llama la atención que existe un aumento con respecto a años pasados, por ejemplo en el año 2000 se reportaron 119 casos nuevos a nivel nacional **(6)**. En cuanto a la mortalidad por TBM en México de igual forma el CENAPRECE reporta una tasa de mortalidad de 1.4 por cada 100 mil habitantes en el año 2015; al contrario que los casos nuevos, la tasa de mortalidad ha disminuido con el paso de los años, en el año 2000 la tasa de mortalidad se encontraba en 2.8 por cada 100 mil habitantes **(7)**.

Enfermedad cerebrovascular y tuberculosis meníngea.

El daño a los vasos sanguíneos cerebrales e infartos cerebrales en TBM ha sido una complicación reconocida desde finales del siglo XIX y principios del siglo XX. Son la principal causa de daño cerebral en TBM y son considerados una sus complicaciones más severas. El diagnóstico y tratamiento temprano deben ser una de los objetivos en el personal de salud que trata a estos pacientes para prevenir complicaciones vasculares.

Magnitud del problema.

El infarto cerebral en TBM es común, un 20% de los pacientes desarrollan un déficit neurológico focal, un 13-35% tienen un infarto comprobado por tomografía computarizada (CT), 20-57% tienen infartos cerebrales demostrados por imagen de resonancia magnética (IRM) o por secuencia de difusión (DWI) **(8)** y hasta 22-56% tienen un infarto cerebral demostrado por autopsia. Las complicaciones vasculares no solo son comunes sino que son importantes predictores de resultados, los pacientes con TBM e infartos cerebrales tienen hasta 3 veces mayor mortalidad que aquellos pacientes sin infarto cerebral; la edad avanzada, el estadio de TBM, presencia de hidrocefalia, exudados basales, aracnoiditis optoquiasmática y alteraciones en la visión son factores de mal pronóstico **(9)**.

Presentación clínica.

La presentación clínica más común de un infarto cerebral en TBM es una mono o hemiplejía con alteración en el estado de despierto. Las características clínicas que aumentan la sospecha de un compromiso vascular son crisis convulsivas, parálisis de nervios craneales y papiledema. Llama la atención que un estudio encontró que los pacientes con infarto cerebral y TBM tenían un mayor nivel de neutrófilos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), mayor realce meníngeo en la imagen inicial y esto se relacionó con la aparición de infartos subsecuentes **(10)**.

Investigaciones radiológicas en TBM.

CT e IRM craneal.

Estudios con TC craneal han demostrado infarto cerebral en un 15-57% de los pacientes con TBM. La IRM es superior a la TC en el diagnóstico temprano de infarto cerebral en especial la secuencia DWI, por este medio se han reportado hasta un 50% de infartos cerebrales en pacientes con TBM. Los infartos en los ganglios de la base son el sitio más común de infarto, esta localización se ha denominado “**zona tubercular**” la cual compromete la cabeza del núcleo caudado, el tálamo antero-medial, brazo anterior y rodilla de la capsula interna **(11), (12), (13)**.

Tratamiento del infarto cerebral en TBM

No existe un tratamiento específico para el infarto cerebral y TBM. Los pacientes son tratados con anti-fímicos por un periodo de un año de acuerdo a los lineamientos para las formas extra-pulmonares **(14)**. Los corticosteroides reducen la mortalidad y secuelas en la TBM **(15)**. En el estudio controlado aleatorizado más grande que se ha realizado con el uso de dexametasona y TBM; no hubo un beneficio significativo al inicio del estudio con respecto a los pacientes que tenían hemiparesia o paraparesia, sin embargo a los nueve meses 75% de los pacientes con hemiparesia que recibieron dexametasona mejoraron comparado a 81% que pertenecían al grupo con placebo. La mortalidad fue reducida de forma significativa en TBM en el grupo con dexametasona (16.7% vs 30.2%) **(16)**.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por lo anterior consideramos las siguientes problemáticas:

1. A pesar del avance en tratamiento y diagnóstico de la tuberculosis existe un aumento en el número de casos de tuberculosis ya sea en su forma pulmonar y extra-pulmonar (en este caso TBM).
2. Existe una relación entre las enfermedades no infecciosas que ocupan los primeros lugares de mortalidad (DM e HTA) y la TBM por lo que se convierte en un problema complejo de salud en cuanto al diagnóstico y tratamiento.
3. Una de las formas extra-pulmonares con una alta tasa de mortalidad y secuelas neurológicas es la TBM
4. De interés particular a nuestro trabajo la TBM tiene complicaciones vasculares importantes que se manifiestan como infarto cerebral.
5. Los pacientes con infarto cerebral y TBM tienen un alto porcentaje de secuelas y más aún el pronóstico y mortalidad es mayor.

Por lo anterior consideramos que se deben realizar estudios retrospectivos para conocer las características clínicas de las formas extra-pulmonares de la tuberculosis meníngea y sus complicaciones asociadas (en este caso infarto cerebral). De esta forma se podrán establecer más adelante medidas diagnósticas, tratamiento temprano y oportuno que disminuyan las secuelas neurológicas y la alta mortalidad asociada a esta enfermedad.

3. JUSTIFICACIÓN

- La tuberculosis continúa siendo un gran problema de salud pública a nivel mundial y nacional. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento persisten grandes tasas de morbimortalidad. Las formas extra-pulmonares como la tuberculosis meníngea con su complicación vascular más frecuente como lo es el infarto cerebral tienen gran relevancia ya que presentan una alta tasa de mortalidad y secuelas neurológicas en las personas que lo padecen, impactando no solo su calidad de vida sino no también en años de vida productiva perdida. Por lo anterior consideramos realizar este estudio donde describiremos las características clínicas y bioquímicas de pacientes con tuberculosis meníngea para así generar nuevas hipótesis y estudios que permitan el diagnóstico y tratamiento oportuno para así disminuir la mortalidad y graves secuelas neurológicas.

4. HIPÓTESIS

“No se requiere de hipótesis por el tipo de estudio realizado”

Por ser un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de no intervención

5. OBJETIVO

5.1. **Objetivo general:** Describir las características clínicas y bioquímicas en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral

5.2. **Objetivos específicos:**

- a. Describir por estudios de resonancia magnética de cráneo (IRM) la región vascular afectada de forma más frecuente en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral
- b. Describir por resonancia magnética las características como tuberculoma y meningitis basal en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral.
- c. Describir el número de pacientes con infección por VIH en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral
- d. Analizar los niveles de adenosina deaminasa (ADA) en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral
- e. Describir los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral
- f. Conocer las características demográficas de los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral.
- g. Conocer el número de pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral con cultivo para M. tuberculosis positivo
- h. Conocer el número de pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral con Gene Xpert en líquido cefalorraquídeo positivo
- i. Describir la celularidad, proteínas y glucosa en líquido cefalorraquídeo de pacientes con tuberculosis meníngea e infarto cerebral.
- j. Describir las características de pacientes con cultivo para M. tuberculosis positivo en líquido cefalorraquídeo en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral.

6. METODOLOGÍA

6.1. **Tipo y diseño de estudio**

Según la finalidad: *descriptivo*

Según la interferencia del investigador: *observacional*

Según la secuencia temporal: *transversal*

Según el momento de ocurrencia de la información en relación con el inicio del estudio: *retrospectivo*.

6.2. Población

En los estudios retrospectivos la unidad de observación son expedientes clínicos.

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad que cuenten con diagnóstico de tuberculosis meníngea con expediente clínicos del servicio de neurología clínica del hospital general de México “Dr. Eduardo Liceaga” a partir del año 2011 al año 2018.

6.3. Tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra utilizamos los datos aportados por *Wasay et al. (8)* debido a que las características de los sujetos de estudio se asemejan al objetivo de estudio de nuestro proyecto.

Para realizar la estimación del número de sujetos (n), utilizamos el programa ***Epidat versión 4.2*** con lo cual asumimos un error tipo α de 0.05, con un $Z\alpha$ bilateral de 1.96, nivel de confianza del 95%, un error tipo β de 0.20, potencia del 80%, una precisión deseada (i) de $\pm 20\%$, con una incidencia estimada de infarto cerebral en tuberculosis meníngea del 50%, se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z\alpha^2 P(1 - P)}{i^2}$$

Obteniéndose una muestra de $n=39$. Debido al tipo de análisis retrospectivo se incluyeron a los pacientes con expediente clínico del servicio de neurología clínica que se encuentran en el archivo, esto es, desde el año 2011 al año 2018.

6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión: expedientes clínicos del servicio de neurología con pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de infarto cerebral isquémico, con estudios de laboratorio que contengan niveles de HbA1C, ADA, estudio citológico y citoquímico de líquido cefalorraquídeo, cultivo para *M tuberculosis*, GeneXpert, cultivo y tinta china para hongos, estudio de imagen (tomografía de cráneo simple o IRM con secuencia de difusión).

Exclusión: expedientes clínicos del servicio de neurología clínica que no cuenten con estudios de laboratorio como GeneXpert, con tomografía o resonancia magnética en sistema institucional de imágenes PACS, cultivo para *M. tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo.

Eliminación: Expediente clínico con un diagnóstico diferente a tuberculosis meníngea durante su internamiento como linfoma del sistema nervioso central,

infección del sistema nervioso central de tipo piógeno, cáncer del sistema nervioso central, sífilis del sistema nervioso central, toxoplasmosis del sistema nervioso central, criptococcis del sistema nervioso central.

6.5. Definición de las variables

Independientes: adenosin deaminasa (ADA), hemoglobina glucosilada (HbA1c), GeneXpert, infección por VIH, cultivo para M. tuberculosis en líquido cefalorraquídeo

Dependientes: tuberculosis meníngea, infarto cerebral.

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación
Independientes				
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Años	Cuantitativa continua	No aplica
Genero	Fenotipo masculino o femenino de la persona	Masculino /Femenino	Cualitativa nominal	0: masculino 1: femenino
ADA	La adenosina desaminasa (ADA) es una proteína producida por las células del organismo y asociada a activación de los linfocitos. Los agentes que estimulan al sistema inmune, como el microorganismo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - causante de tuberculosis- pueden provocar que se produzca ADA en las áreas del organismo donde se encuentra el bacilo.	Unidades/Litro	Cuantitativa continua	No aplica
HbA1c	La hemoglobina	Porcentaje	Cuantitativa continua	No aplica

	<p>glucosilada es el valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida. Luego de que los alimentos son digeridos, el nivel de glucosa libre que circula en torrente sanguíneo, se eleva, al estar circulando libremente, la glucosa, tiene contacto con los glóbulos rojos y puede adherirse de manera permanente a ellos.</p>			
GeneXpert	<p>Prueba de amplificación del ácido nucleico utilizada diagnosticar tuberculosis y la resistencia a la rifampicina. Este método purifica, concentra, amplifica (mediante una prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa – RCP - rápida en tiempo real) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del</p>	Positivo/negativo	Cualitativa nominal	<p>0: negativo 1: positivo</p>

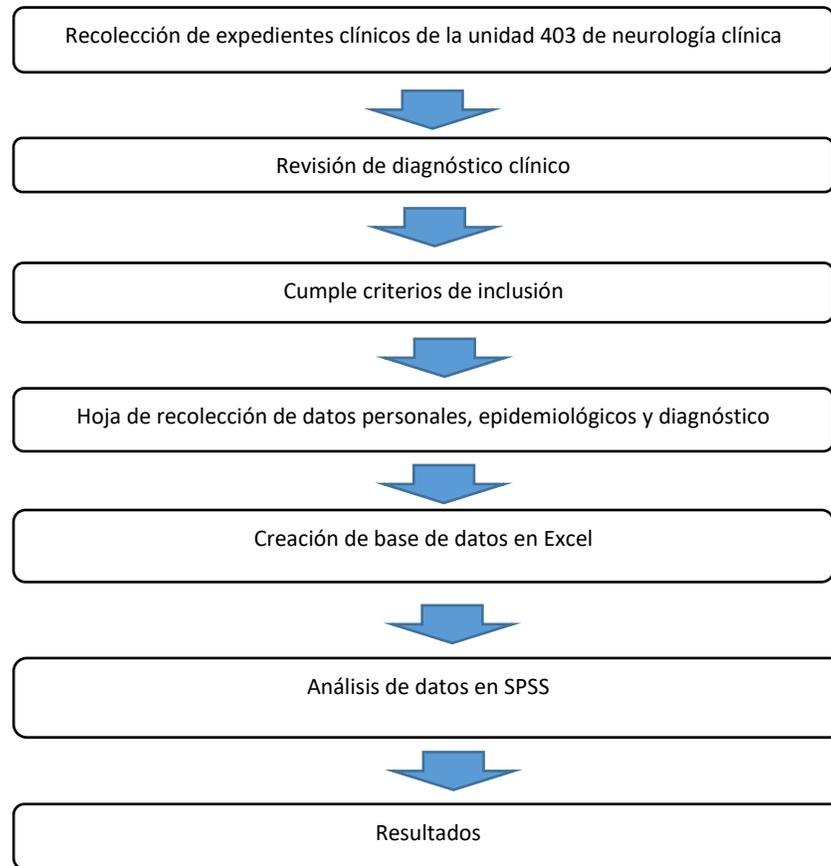
	genoma de tuberculosis.			
Cultivo para M. tuberculosis en LCR	El medio de cultivo más usado y más adecuado es el de Lowenstein Jensen. Para que el desarrollo de la bacteria sea visible macroscópicamente sobre el medio de cultivo se requieren por lo menos 15 días, y hasta ocho semanas de incubación	positivo/negativo	Cualitativa nominal	0:negativo 1: positivo

VIH	<p>El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus que causa la infección por VIH y con el tiempo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El sida es una enfermedad humana que progresa hacia la falla del sistema inmune, lo que permite que se desarrollen infecciones oportunistas y cánceres potencialmente mortales</p>	Positivo/negativo	Cualitativa nominal	<p>0: negativo 1: positivo</p>
DEPEN- DIENTES				
Tuberculosis meníngea	<p>La meningitis tuberculosa es causada por el <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Esta es la bacteria que causa la tuberculosis. La bacteria se disemina al cerebro y la columna desde otro lugar en el cuerpo, generalmente desde los</p>	Positivo/negativo	Cualitativa nominal	<p>0: presente 1: ausente</p>

	pulmones.			
Infarto cerebral	Grupo heterogéneo de trastornos en la irrigación cerebral caracterizado por un rápido desarrollo de síntomas y signos neurológicos que traducen una disfunción cerebral, espinal o retiniana focal, debidos a una oclusión arterial (isquemia), con duración mayor de 24 horas y evidencia por imagen o neuropatológica de daño vascular.	Presente/ausente	Cualitativa nominal	0: presente 1: ausente

6.6. Procedimiento

1. Se incluirán pacientes que cuenten con expediente clínico con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central. **Se utilizara como procedimiento la revisión de expedientes clínicos del servicio de neurología clínica del Hospital General de México.**
2. Una vez localizados estos pacientes se tomaran los datos demográficos, clínicos y bioquímicos además se utilizaran los criterios de Marais para el diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central.
3. La hoja de recolección de datos (Anexo 1) incluye los datos demográficos y los criterios de Marais para tuberculosis del sistema nervioso central.
4. De acuerdo a los criterios de Marais se determinara el diagnóstico de tuberculosis de la siguiente forma:
 - a. *Definitiva tuberculosis del sistema nervioso central*: cultivo para M. tuberculosis positivo o GeneXpert positivo en líquido cefalorraquídeo
 - b. Probable tuberculosis del sistema nervioso central: >12 puntos de acuerdo a criterios de Marais (ver anexo 2)
 - c. Posible tuberculosis del sistema nervioso central: 6-11 puntos en la escala de Marais (ver anexo 2)
 - d. Sin tuberculosis del sistema nervioso central: otro diagnóstico establecido que descarta tuberculosis
5. En base a los criterios de Marais se analizaran los pacientes con categoría de tuberculosis definitiva-probable del sistema nervioso central y se analizara la resonancia magnética de cráneo para determinar si existe infarto cerebral.
6. De los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central e infarto cerebral se describirá el sitio vascular de afección del infarto cerebral.
7. Una vez obtenidos estos datos se utilizara estadística descriptiva para describir las características, entre ellas medidas de resumen para variables cuantitativas como media, mediana y moda así como tasa, razones y proporciones para variables cualitativas.
8. Finalmente se presentaran los datos en tablas, graficas así como el análisis en cuanto a cada uno de los objetivos (general y específicos)



6.7. Análisis estadístico

Se realizara un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizara estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media, moda y mediana así como porcentajes o frecuencias para las variables categóricas.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAYO	JUNIO
BÚSQUEDA DE ANTECEDENTES Y REDACCIÓN DEL MARCO TEÓRICO	X	
ELABORACIÓN DEL MARCO TEÓRICO	X	
ELABORACIÓN DEL PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVO, HIPÓTESIS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN.	X	
REVISIÓN DE EXPEDIENTES		X
ANÁLISIS DE RESULTADOS		X
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES		X

8. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente protocolo se encuentra apegado al reglamento general de salud en materia de investigación para la salud. Título II Capítulo 1, 3-5.

9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

- Del presente estudio se pretende describir las características clínicas y bioquímicas de pacientes con tuberculosis meníngea e infarto cerebral para así generar nuevas hipótesis y estudios que permitan el diagnóstico y tratamiento oportuno en el área de neurología clínica para así disminuir la mortalidad y graves secuelas neurológicas.
- A su vez con el presente estudio se pretende utilizar como tesis de grado para obtener el título de sub-especialista en neurología clínica.

10. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

Humanos: investigador principal (recolección y análisis de expedientes clínicos), jefe de servicio de neurología clínica: asesor de tesis y proyecto.

Materiales: expedientes clínicos del servicio de neurología clínica del Hospital General de México del año 2011 al año 2018.

Financieros: ninguno.

11. RECURSOS NECESARIOS

Expedientes clínicos del servicio de neurología clínica del Hospital General de México del año 2011 al año 2018.

Uso de paquete estadístico Microsoft Excel para Windows versión 10.

12. RESULTADOS.

CARACTERISTICAS BASALES

En el presente estudio se incluyeron **42** adultos con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en el Hospital General de México “*Dr. Eduardo Liceaga*” durante el periodo 2011-2018. La edad media fue de **39.47 años (DE ±13.74)** con valores entre **20 y 72 años**.

En relación al sexo 33 (**78.57%**) corresponden al sexo masculino y 9 (**21.4%**) al sexo femenino.

De los 42 pacientes con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central 13 pacientes (**30.95%**) tienen diagnóstico de infección con VIH.

De los **42** pacientes con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central **15 (35.71%)** pacientes cumplen criterios definitivos para tuberculosis meníngea en base a GenXpert o cultivo para *M. tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo.

De los 42 pacientes 23 (**54.76%**) mostraron reforzamiento meníngeo basal, mientras que 12 (**28.57%**) presentaron características sugestivas de tuberculoma del sistema nervioso central.

En cuanto a las características del líquido cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea se cuenta con este estudio en 26 pacientes (**61.9%**) de los cuales se muestran las siguientes características: en lo que respecta a la celularidad en el LCR se tiene una media de **97.38 células (DE ±95.54)**, de estas células los linfocitos representaron una media de **62.76% (DE ±36.38)**; los valores de proteínas mostraron valores con una media de 173/mg/dL (**DE ±160.96**); los valores de glucosa en LCR tienen una media de 38.19 mg/dL (**DE ±18.81**).

En cuanto a los niveles de **ADA** líquido cefalorraquídeo 33 pacientes contaron con este estudio lo que corresponde a un 78.5% del total de pacientes con una media de **13.27 UI/L (DE ±10.14)**. **Tabla 1.**

Tabla 1 Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes con tuberculosis meníngea (n=42)

Edad-años, (media ±DE), rango	39.47 ±13.74 (20-72)
Sexo (%)	
Femenino	33 (78.57%)
Masculino	9 (21.4%)
Infección por HIV (%)	13 (30.95%)
Características clínicas	
Fiebre, pérdida de peso, cefalea	42 (100%)
Características LCR (n=26)	61.9%
Celularidad (±DE)	97.38 células ±95.54
Linfocitos % (±DE)	62.76% ±36.38
Proteínas mg/dL (±DE)	173 mg/dL ±160.86
Glucosa mg/dL (±DE)	38.19 mg/dL ±18.81
GenXpert LCR n (%)	12 (28.5%)
Cultivo LCR M. tuberculosis	
ADA - n (%)	33 (78.5%)
UI/L ±DE	13.27 ±10.14
Categoría diagnóstica tuberculosis	
Definitiva %	15 (35.71%)
Anormalidades en la IRM	
Hidrocefalia	5 (11.9%)
Reforzamiento meníngeo	23 (54.76%)
Tuberculoma	12 (28.57%)
Absceso	0

INFARTO CEREBRAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS MENINGEA.

De los 42 pacientes con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central 12 pacientes (**28.57%**) mostraron características de infarto isquémico por imagen de resonancia magnética, de estos pacientes solo 5 (**41.6%**) tienen tuberculosis meníngea definitiva.

En cuanto a la localización anatómica del infarto cerebral en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central 11 pacientes (**91.6%**) mostraron infartos en la zona denominada “**tubercular**”, mientras que solo uno presento infarto en territorio de la circulación posterior (**8.3%**).

De los 11(91.6%) pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea e infarto cerebral 7 (**63.6%**) cuentan con resultados de LCR con las siguientes características: celularidad con una media de 74.14 (**DE±66.80**), de los cuales los

linfocitos representaron una media de 34.66% (**DE±34.5**), las proteínas en LCR con una media 148.71 mg/dL (**DE±92.7**), la glucosa en LCR con una media de 21.57 mg/dL (**DE±10.21**).

13. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En nuestro estudio encontramos que las características de nuestros pacientes con diagnóstico de tuberculosis meningea (n=42) es similar a la reportada en la literatura. Un gran porcentaje de los pacientes en nuestra población presentan resultados positivos para infección por VIH (30.95%) lo cual corresponde también a lo descrito en la literatura. Destacamos que un porcentaje considerable de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis meningea pertenecen a la categoría del tipo “confirmado” (35.71%), también nos llama la atención el valor medio de ADA en LCR (13.27 U/L) en estos pacientes lo cual puede ser un buen marcador para la sospecha de pacientes con diagnóstico de probable tuberculosis meningea.

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de tuberculosis meningea confirmada y que presentaron infarto cerebral por IRM su localización anatómica más frecuente fue la “zona tubercular” (20-57%) que incluye la capsula interna y los ganglios de la base que corresponde de igual forma a la mayoría de los estudios reportados.

14. CONCLUSIONES

En nuestra población estudiada (n=42) encontramos características clínicas y bioquímicas similares a la descrita en la literatura con respecto a pacientes con diagnóstico de tuberculosis meningea. En cuanto a los pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis meningea y que presentaron infarto cerebral de igual forma mostraron características similares a las descritas en la literatura médica. Llama la atención que los valores de ADA presentan una media de 13.27 U/L lo cual puede sugerir el diagnóstico de tuberculosis meningea en pacientes cuyo contexto clínico sea el adecuado.

Nuestro estudio se encuentra limitado por ser retrospectivo y descriptivo por lo cual deberemos aumentar el tamaño de muestra así como realizar estudios longitudinales que aporten más información sobre factores de riesgo y pronóstico en este tipo de pacientes.

15. REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017: Leave no one behind - Unite to end TB [Internet]. 2017. 146 p. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf?ua=1
2. Secretaria de Salud. Prevención y Control de la Tuberculosis. Programa Accion Especific Prev y Control la Tuberc 2013-2018. 2013;1-88.
3. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: An investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Eurosurveillance*. 2013;18(12):1-9.
4. Gomes T, Maciel ELN, Reis-Santos B. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: Use of the hierarchical model. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2013;28(1):S158.
5. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;19(11):4-12.
6. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades(CENAPRECE S. DIRECCION DE MICOBACTERIOSIS Casos nuevos de Tuberculosis otras formas Estados Unidos Mexicanos 1990-2015. 2015;2015.
7. CENAPRECE S. Mortalidad por Tuberculosis Pulmonar. Estados Unidos Mexicanos 1990-2015. 2015;2030. Available from: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/11MortaTbPulmonar15.pdf>
8. Wasay M, Farooq S, Khowaja ZA, Bawa ZA, Ali SM, Awan S, et al. Cerebral infarction and tuberculoma in central nervous system tuberculosis: Frequency and prognostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(11):1260-4.
9. Anuradha HK, Garg RK, Agarwal A, Sinha MK, Verma R, Singh MK, et al. Predictors of stroke in patients of tuberculous meningitis and its effect on the outcome. *Qjm*. 2010;103(9):671-8.
10. Koh SB, Kim BJ, Park MH, Yu SW, Park KW, Lee DH. Clinical and laboratory characteristics of cerebral infarction in tuberculous meningitis: A comparative study. *J Clin Neurosci*. 2007;14(11):1073-7.
11. Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* [Internet]. 2011;303(1-2):22-30.
12. Kalita J, Misra UK, Nair PP. Predictors of Stroke and Its Significance in the Outcome of Tuberculous Meningitis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2009;18(4):251-8.
13. Andronikou S, Wilmshurst J, Hatherill M, VanToorn R. Distribution of brain infarction in children with tuberculous meningitis and correlation with outcome score at 6 months. *Pediatr Radiol*. 2006;36(12):1289-94.
14. Secretaría de Salud. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México [Internet]. Secretaría de Salud. 2009. 83 p. Available from: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/desc>

argas/pdf/estandares_atencion_tb_sinlogos.pdf

15. Hughes RAC, Brassington R, Gunn AA, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(4).
16. Thwaites G.E., Nguyen D.B., Hoang T.Q., Do T.T., Nguyen T.C., Nguyen Q.H., et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *J Med [Internet]*. 1741;1741–51.