



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "Dr. Eduardo Liceaga"
TESIS DE POSGRADO - INFECTOLOGÍA.

TESIS DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA.

CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
MENINGITIS TUBERCULOSA UTILIZANDO LOS CRITERIOS DE
DEFINICION DE CASO DEL TALLER INTERNACIONAL DE
MENINGITIS TUBERCULOSA EN POBLACIÓN ADULTA
MEXICANA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR.
EDUARDO LICEAGA.

AUTOR:

DRA. KARIN PATRICIA VILLALOBOS FLORES

ASESOR:

DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS

ASESOR:

DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL



CIUDAD DE MÉXICO A 22 DE OCTUBRE DEL 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
INFECTOLOGÍA: DR. TIBURCIO MARGARITO SANTOS**

Médico Internista e Infectólogo adscrito de base del Servicio de Infectología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
INFECTOLOGÍA: DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ**

Médico Internista e Infectólogo adscrito de base del Servicio de Infectología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

TABLA DE CONTENIDO

	Página
1. RESUMEN ESTRUCTURADO	2
2. ANTECEDENTES	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS	9
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN	22
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFIA	26
8. ANEXOS	28

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Título:

Caracterización de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa utilizando los criterios de definición de caso del Taller Internacional de Meningitis Tuberculosa en población adulta mexicana en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Planteamiento del problema:

La Tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud en México, cualquier órgano puede ser afectado, presentar un mimetismo con otras entidades, así como una evolución insidiosa, en particular la presentación meníngea que es la forma más devastadora de la enfermedad. El adecuado diagnóstico de la enfermedad se hace difícil por lo inespecífico de la sintomatología y la tardanza en la obtención de resultados que lo confirmen como el cultivo, tinciones y estudios moleculares. Actualmente existen diferentes propuestas de definiciones de caso para diagnóstico de Meningitis Tuberculosa (MT) sin embargo ninguna de estas definiciones ha sido estandarizada. La ausencia de estos criterios limita el progreso en el manejo de los pacientes. Es importante conocer la presentación clínica de esta entidad ya que no hay investigaciones respecto a esta patología en el Hospital General de México. Por lo anterior pretendemos realizar una caracterización de los pacientes, valiéndonos de los criterios para la definición de caso propuestos por el Taller Internacional de Meningitis Tuberculosa (13) con el fin de identificar aquellos pacientes que se beneficiaran del inicio temprano del tratamiento antituberculoso.

Objetivo primario:

Determinar las características clínicas, radiológicas y de líquido cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas.
- Describir características clínicas.
- Analizar hallazgos radiológicos y desenlaces intrahospitalario de los pacientes.
- Evaluar los criterios de consenso diagnóstico.

Metodología:

Estudio descriptivo, retrospectivo, de los casos de meningitis tuberculosa ingresados en el Hospital General de México entre enero del 2019 al 30 de junio del 2021, se revisarán las historias clínicas donde se fundamente el diagnóstico con cuadro clínico, citoquímico de líquido cefalorraquídeo, y estudio de imagen cerebral. Se utilizará estadística descriptiva para el análisis de datos.

Palabras Clave: meningitis tuberculosa, mortalidad, cultivo.

2. ANTECEDENTES

Título:

Caracterización de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa utilizando los criterios de definición de caso del Taller Internacional de Meningitis Tuberculosa en población adulta mexicana en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Antecedentes

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa transmisible causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, descubierta por Robert Koch en 1882 (1). Cada día mueren más de 4000 personas a causa de la tuberculosis y aproximadamente 30,000 personas contraen esta enfermedad prevenible y curable (2). Se calcula que los esfuerzos mundiales por luchar contra la TB han salvado 58 millones de vidas desde el año 2000 (3). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que en Latinoamérica, 14 países registraron en total 12,458 defunciones por TB en el 2016. De ese número, 2,569 muertes fueron notificadas por México (4, 5). De las formas extrapulmonares la meningitis tuberculosa es de las formas mas devastadoras(6); según el reporte mexicano de la dirección General de Epidemiología (DGE) para la semana 52 del año 2020 se registraron un total de 503 casos el 2019 y un total de 282 para el año 2020.

La tuberculosis afecta principalmente los pulmones, pero también puede presentarse en el sistema nervioso, los huesos, la piel, los intestinos, los genitales y los ganglios. Los principales factores de riesgo para adquirir la infección son la inmunosupresión por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), diabetes mellitus, alcoholismo, edad menor a 5 años, desnutrición, uso de corticosteroides y bajo nivel socioeconómico (7).

El principal mecanismo de transmisión es la vía aérea, a través de la inhalación de microgotas aerolizadas cargadas de bacilos y la diseminación hematológica (8). La afección del sistema nervioso central es la forma más devastadora de la infección, y su prevalencia ha aumentado con el ascenso de los casos de VIH (9). La forma meníngea representa el 1- 2 % de todas las formas extrapulmonares, con una tasa de mortalidad de 15-40%, y más de la mitad de los que sobreviven con secuelas neurológicas. El diagnóstico temprano y el inicio de un tratamiento oportuno se ha reconocido como el principal factor pronóstico (10,11). Por tal razón, se ha planteado diferentes estrategias a fin de realizar diagnóstico rápido y tratamiento específico oportuno, lo que produciría menor discapacidad y mortalidad en los pacientes afectados.

Adicionalmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha planteado en el período comprendido entre 1998 al 2002, que la resistencia a *Mycobacterium tuberculosis* se presenta hasta en un 10 % de todos los casos (10).

Patogénesis

El desarrollo de meningitis tuberculosa se inicia con infección respiratoria que posteriormente se disemina por vía hematológica al sistema nervioso central; dentro de los pulmones se establece una infección localizada después de la inhalación de gotitas de aerosol que contiene bacilos de *Mycobacterium tuberculosis* y los macrófagos alveolares, neutrófilos y células dendríticas se activan liberando numerosas citosinas, quimiocinas y péptidos, estableciendo focos llamados tubérculos o "foco de Rich". Estos tubérculos se establecen en la región subpial y subependimaria con posterior ruptura hacia el espacio subaracnoideo y sistema ventricular, desencadenando una respuesta inflamatoria intensa en las cisternas basales que conlleva la obstrucción del drenaje del líquido cefalorraquídeo(LCR) que condiciona hidrocefalia; formación de granulomas, vasculitis que produce endarteritis obliterante que se manifiesta como infartos y signos neurológicos focales(11).

Cuadro Clínico

El diagnóstico de *Mycobacterium tuberculosis* en el paciente adulto que se presenta al servicio de urgencias es complejo, presentando hallazgos clínicos que en un abordaje inicial resultan poco específicos y que pueden confundirse con otras patologías (12), estos hallazgos pueden ser sensación de malestar general, pérdida de peso, fiebre de bajo grado, cefalea que empeora en forma progresiva en el transcurso de dos semanas, vómitos, confusión e inclusive coma o la muerte si no se trata a tiempo; en el examen físico, el paciente presentará grados variables de rigidez de cuello, parálisis de nervios craneales (VI,III,IV,VII), monoplejía, paraplejía o hemiplejía en el 20% de los casos, con manifestaciones que pueden presentar hasta 5 días después y que evolucionan a alteración del estado de conciencia, coma y muerte.

Diagnóstico

El mayor impacto en el pronóstico de estos pacientes depende de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, sin embargo esto se dificulta debido a los signos y síntomas antes mencionados inespecíficos y a que las pruebas actuales tienen baja sensibilidad y alto costo. El retraso en el diagnóstico así como el inicio tardío del tratamiento resulta en aumento de la mortalidad (11).

La definición operacional de las Normas Mexicanas (NOM) definen el caso probable de tuberculosis meníngea: a la persona que presente cualquiera de los síndromes: meníngeo, cráneo hipertensivo o encefálico, de manera individual o combinada y que pueden acompañarse de manifestaciones generales de infección. Con o sin antecedente de contacto con algún caso de tuberculosis pulmonar, con sospecha por cualquier auxiliar de diagnóstico; por ejemplo, citoquímico de líquido cefalorraquídeo , imagenología, entre otros (13, 14).

El caso confirmado de tuberculosis meníngea: al caso probable de tuberculosis meníngea que cuenta con confirmación por laboratorio de la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, en líquido cefalorraquídeo a través de basciscopía, cultivo o métodos moleculares.

Los estudios laboratoriales destinados al análisis de LCR son requisito para confirmar el diagnóstico de meningitis por tuberculosis (7). La presión de apertura al realizar la punción lumbar está elevada en el 50% de los casos. En el 80% de los casos hay hipoglucorraquia con valores menores a 45 mg/dl, lo cual se correlaciona con una alta sospecha de infección granulomatosa. El análisis citológico revela pleocitosis con celularidad que oscila entre 100-500 células/mm³ con predominio de linfocitos, pero no es específico de MT, dado que se puede observar en otras condiciones bacterianas, virales y fúngicas. La concentración de proteínas varía en un rango de 100-500 mg/dl en la mayoría de los casos; valores superiores a 2 g/dl indican obstrucción subaracnoidea que conlleva mal pronóstico.

La demostración de *M. tuberculosis* por tinciones y cultivo establecen el diagnóstico definitivo. El cultivo es el estándar de oro en el diagnóstico de MT, y tienen una sensibilidad de 48-60% con especificidad de 100%, sin embargo requieren de 6 a 8 semanas para la detección del crecimiento. Su sensibilidad varía y depende del volumen de LCR analizado y la carga bacteriana por lo que resultan poco útiles para tomar decisiones.

La visualización al microscopio con tinción bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) y la Adenosin desaminasa (ADA) revelan baja sensibilidad, ambas alrededor del 30% (7, 10).

La OMS recomienda estudios moleculares como el Xpert Ultra MTB/RIF para el diagnóstico de meningitis tuberculosa por su sensibilidad superior al Xpert MTB/RIF (8, 9). Estos estudios permiten además identificar resistencias a Rifampicina asociada con mutaciones en el gen *rpoB*, sin embargo no se realizan de rutina por su elevado costo.

Los estudios de imagen como tomografía computada (TC) y la imagen de resonancia magnética (IRM) facilitan el diagnóstico y manejo de los pacientes con MT, los

hallazgos característicos son arcanoiditis basal, edema cerebral, infartos, e hidrocefalia (15).

Sumado a las pruebas de laboratorio, en los últimos años, los estudios han utilizado diferentes definiciones de caso de predicción clínica para meningitis tuberculosa; en muchos de estos estudios los pacientes se han clasificado como diagnóstico definitivo, probable o posible dependiendo de hallazgos clínicos, laboratoriales y radiológicos. Se ha utilizado la escala de Vietnam, descrita por Thwaites y colaboradores el 2005 (11), en la que se brinda un puntaje que permite al médico sospechar un caso de meningitis tuberculosa versus otra patología; entre estos hallazgos podemos mencionar la edad del paciente, la evolución de la enfermedad, el conteo de leucocitos en sangre, el conteo de células y de neutrófilos en LCR (6, 11). A pesar de estos estudios no se han estandarizado criterios diagnósticos y ante la ausencia de estandarización dificulta la comparación de los diferentes estudios, previene el uso adecuado de la información existente y limita el progreso en el manejo. Para optimizar la información, recientemente se llevo a cabo un taller en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, para establecer en consenso de "definición de caso", la cual se aplicara de manera uniforme, independientemente de la edad, del estado serológico de VIH y del área geográfica. Estos criterios diagnósticos podrán utilizarse en los servicios de urgencias médicas, en los que se incluyen características clínicas de los pacientes, características de LCR, hallazgos de estudios de neuroimagen, evidencia de tuberculosis fuera del sistema nervioso central (SNC) y posibles diagnósticos diferenciales (12-14).

En vista de las limitaciones de métodos diagnósticos disponibles y la necesidad urgente de iniciar tratamiento en estos pacientes, el consenso del taller de meningitis tuberculosa provee una definición de caso robusta para su uso en investigación clínica que eventualmente mejorara el rigor metodológico, promocionara la comunicación científica, y fomentará la colaboración en investigación. El fortalecimiento de la evidencia es esencial para mejorar el estándar de atención y el desenlace clínico de los pacientes con MT (16).

3. MATERIAL Y METODOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La meningitis tuberculosa continúa siendo un problema de salud en México, requiriendo un diagnóstico oportuno con el fin de iniciar tratamiento empírico y disminuir la morbilidad y mortalidad asociada. Actualmente existen diferentes definiciones de caso para diagnóstico de MT sin embargo estas definiciones no han sido estandarizadas y la falta de estandarización de estas limita el progreso en el manejo de los pacientes. El adecuado diagnóstico de la enfermedad se hace difícil por lo inespecífico de la sintomatología y la tardanza en la obtención de resultados que lo confirmen como el cultivo, tinciones y estudios moleculares. Es importante conocer la presentación clínica de esta entidad y de esta forma, inferir la sospecha diagnóstica de manera temprana e iniciar un tratamiento empírico oportuno con el objetivo de disminuir los desenlaces adversos y secuelas neurológicas. No hay investigaciones respecto a esta patología en el Hospital General de México. Por lo anterior pretendemos realizar una caracterización de los pacientes, valiéndonos de los criterios para la definición de caso propuestos por el Taller Internacional de Meningitis Tuberculosa (13).

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de la tuberculosis meníngea sigue siendo difícil, debido a que su presentación clínica es inespecífica y que no existen criterios estandarizados que permitan el diagnóstico definitivo. El reconocimiento temprano de los síntomas, sus características semiológicas y radiológicas son decisivas para iniciar un tratamiento empírico y disminuir los desenlaces fatales. Las pruebas de laboratorio convencionales para el diagnóstico se ven obstaculizadas por el alto costo, el bajo rendimiento y la tardanza en el desarrollo de los cultivos que requieren de 6 a 8 semanas para el aislamiento de la micobacteria. Por ello se hace necesaria la caracterización de los pacientes para identificar aquellos que se beneficiaran del

inicio temprano del tratamiento antituberculoso en espera de los resultados confirmatorios, con el fin de disminuir desenlaces adversos.

HIPÓTESIS

H1: Se espera que los pacientes con tuberculosis meníngea presenten correlación positiva con los criterios clínicos, radiológicos y laboratoriales propuestos por el consenso de definición de caso.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar las características clínicas, radiológicas y de líquido cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Objetivos Específicos:

- Describir las características sociodemográficas.
- Describir características clínicas.
- Analizar hallazgos radiológicos y desenlaces intrahospitalario de los pacientes.
- Evaluar los criterios de consenso diagnóstico

Tipo y diseño del estudio:

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal, realizando estudio de casos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis meningea.

Población y tamaño de la muestra:

Muestra por conveniencia: La población incluida en el estudio son los registros de pacientes mayores de edad, de ambos sexos, atendidos con el diagnóstico de

Meningitis Tuberculosa en el Hospital General de México "Eduardo Liceaga" en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2019 al 30 de junio del 2021.

Criterios de inclusión:

Expediente de pacientes completo que tenga estudio de LCR y estudios de imagen cerebral.

Diagnóstico o sospecha clínica de tuberculosis meníngea.

Expedientes de pacientes mayores de 18 años, ambos sexos.

Criterios de exclusión:

Información incompleta en los expedientes clínicos.

Criterios de eliminación:

Diagnóstico alternativo a tuberculosis meníngea.

Definición de las variables a estudiar:

Variable	Definición Conceptual	Unidad de medición	Tipo de variable	Codificación	Valor
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Años	Cuantitativa discreta	Número de años cumplidos	18-80
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenino.	Masculino / femenino	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	0 1
Duración de síntomas	Tiempo de duración de los síntomas mayor de 5 días	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Síntomas sistémicos	Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (pérdida de peso, diaforesis, tos más de 2 semanas)	Si / No	Cualitativa	pérdida de peso:0 diaforesis:1 tos más de 2 semanas: 2	0 1 2

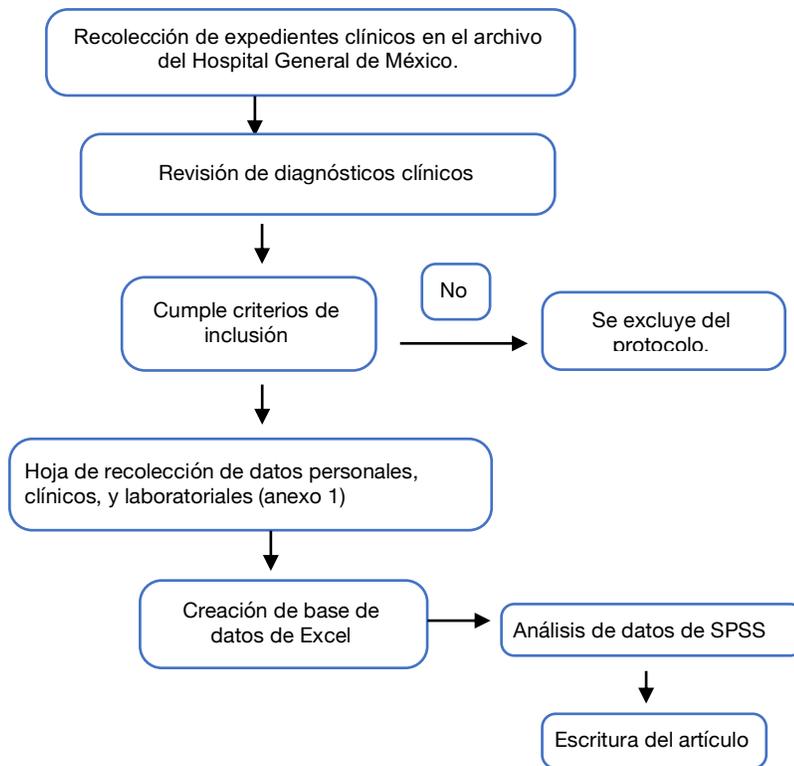
Historia de contacto positivo	Historia de contacto reciente (< 1 año) con un individuo con TB pulmonar	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Déficit neurológico focal	Deficit neurológico focal (excepto parálisis de par craneal)	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Alteración de par craneal	Parálisis de pares craneales	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Alteración del estado de consciencia	Puntaje de escala de coma de Glasgow menor o igual a 13	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Apariencia de líquido cefalorraquídeo	Apariencia clara del líquido cefalorraquídeo	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Conteo de células en LCR	Conteo de células en líquido cefalorraquídeo mayor de 10-500 / mL	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Cantidad de linfocitos en LCR	Predominio de linfocitos (>50%)	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Cuantificación de proteínas en LCR	Proteínas mayor de 1 g/L	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Relación glicemia/LCR	Glucorraquia menor del 50% de la glicemia o menor de 40 mg/dL	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Hidrocefalia	Dilatación del sistema ventricular en	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1

	estudio de imagen				
Realce basal meníngeo	Realce basal meníngeo	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Tuberculoma	Presencia de tuberculoma en estudio de imagen	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Infarto	Presencia de infarto en parénquima cerebral	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Hiperdensidad basal precontraste	Hiperdensidad en cisternas de la base craneal previo a la administración de medio de contraste	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
Radiografía de tórax sugestiva	Rx de tórax sugestiva de TB activa; signos de TB= 2; TB miliar = 4	No / Tb pulmonar / Tb miliar	Cualitativa ordinal	No reportada: 0 Miliar: 1 Signos de TB: 2 Normal: 3	0 1 2 3
Evidencia de tuberculosis fuera del SNC	Evidencia de tuberculosis fuera del SNC a través de TC / IRM / US	Si/No	Cualitativa	Si/No	0 1
Baciloscopía o cultivo de otra fuente:	Detección del bacilo o cultivo positivo de cualquier foco fuera del sistema nervioso central (ej. esputo, nódulo linfático, orina, hemocultivo)	Si / No	Cualitativa	Baciloscopía o cultivo de otra fuente: no: 0 esputo: 1 ganglio:2 jugo gástrico:3 orina:4 hemocultivo: 5	0 1 2 3 4 5

NAAT positiva de especimen extraneural	NAAT positiva de muestra extra SNC	Si / No	Cualitativa	Si No	0 1
--	------------------------------------	---------	-------------	----------	--------

Procedimiento: La intervención que se utilizará será la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa ingresados en el Hospital General de México del 1 de enero del 2019 al 30 de junio del 2021, para ello se completará una de recolección de datos.

Flujograma:



Análisis estadístico: Las variables cuantitativas continuas se expresarán como medias y error estándar de la media (EEM) y las discretas como medianas y desviación absoluta de la mediana (DAM). Las variables cualitativas se describirán

con conteos absolutos y proporciones (porcentajes). Para las comparaciones (análisis bivariado) entre los grupos se analizará, primero, la bondad de ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Se realizará la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, mientras que para las variables cualitativas se utilizará la prueba exacta de Fisher (para el cálculo del valor p) de acuerdo con el número esperado.

Aspectos éticos y de bioseguridad: Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987; última reforma publicada DOF 02.04.2014) TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. CAPITULO I Disposiciones Comunes. ARTICULO 17. se trata de una investigación sin riesgo, la cual se considera estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas o revisión de expedientes clínicos como lo fue en este caso, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Relevancia y expectativas: Realización de trabajo de tesis, publicación en revista científica o de divulgación y generación de nuevo conocimiento científico.

4. RESULTADOS

Características demográficas de la población

Se identificaron 20 expedientes de pacientes que fueron ingresados al Hospital General de México con sospecha diagnóstica de meningitis tuberculosa en el período comprendido del 1 de enero 2019 a junio 2021. Todos los expedientes revisados contenían información concerniente a los hallazgos clínicos, líquido cefalorraquídeo y estudios de imagen cerebral. La muestra estuvo conformada por 14 (70%) hombres y 6 (30%) mujeres con una media de edad de 36.95 +/- 11 años

Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación por genero y edad

	Masculino	Femenino	Total
18 a 20 años	1	0	1
20-29 años	4	1	5
30-39 años	4	0	4
40-49 años	4	4	8
50-59 años	1	1	2
Total	14	6	20

En cuanto a las comorbilidades asociadas 9 (45%) pacientes eran positivos para el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), 3 (15%) presentaban diabetes mellitus tipo 2, un caso (5%) con Lupus eritematoso sistémico y 7 pacientes (35%) no tenían comorbilidad asociada. Tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades asociadas a tuberculosis meníngea

	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje
Ninguna	6	30 %	1	5 %
VIH	5	25 %	4	20 %
DM	3	15 %	0	0
LES	0	0	1	5 %
Total	14	70 %	6	30 %

LES: Lupus Eritematoso Sistémico, VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

DM: Diabetes Mellitus

Características clínicas de los pacientes.

La mayoría de los pacientes presento una o mas manifestación clínica, siendo la más frecuente cefalea, fiebre, astenia y estupor. De las manifestaciones neurológicas algunos pacientes presentaron crisis epilépticas, disminución de la agudeza visual, y nistagmo. Sin embargo no fueron las manifestaciones clínicas mas frecuentes.

Tabla 3. Manifestaciones Clínicas

Manifestación clínica	n
Cefalea	14
Fiebre	11
Astenia	7
Estupor	5
Pérdida de peso	3
Crisis epilépticas	2

Vómitos	2
Tos productiva	1
Diplopia	1
Disminución de agudeza visual	1
Alteración de lenguaje	1
Nistagmus	1

Al analizar cuantos pacientes refirieron haber tenido contacto con otra persona con diagnóstico de tuberculosis en el último año se encontró que solo 1 (5%) paciente tuvo contacto positivo. En relación a los hallazgos clínicos mas relevantes que sirven para definición de caso de tuberculosis meníngea la parálisis de nervio craneal se reporto en un total de 14 pacientes (70%) correspondiendo esto a 9 (70%) del sexo masculino y 5 (30%) del sexo femenino. El déficit neurológico se reporto en 14 (70%) de los pacientes.

Características de los estudios laboratoriales y de imagen.

En lo que respecta a los hallazgos de líquido cefalorraquídeo el 70% de los pacientes se reporto líquido cefalorraquídeo de aspecto claro y un 30% con líquido de característica xantocrómica. Al analizar cada uno de los elementos de liquido cefalorraquídeo el conteo celular de linfocitos mayor a 50% se presento en un 60% de los pacientes el otro 40% de los casos la celularidad reportada fue a expensas de polimorfonucleares.

El valor de proteínas en LCR mayor a 1g/L (100 mg/dl) se presentó en el 90% (n=18) de los casos con una media de proteínas de 254,7 (DE: 171.2). De forma característica la hipoglucorraquia se presento en el 70% (n=14) de los pacientes con un rango mínimo de 0 mg/dl y máximo de 76 mg/dl con media de 32,5 (DE: 20.7).

Los hallazgos de imagen evidenciaron que las características radiológicas más sugerentes de meningitis tuberculosa son infarto, hidrocefalia, realce meníngeo e hiperdensidad basal precontraste. Del total de pacientes 3 (15%) presentaron infarto en la resonancia magnética, 6 (30%) cursaron con hidrocefalia, 13 (65%) presentaron realce meníngeo en cisternas basales y la hiperdensidad basal precontraste se encontró en 13 (65%) de los pacientes. Cabe mencionar que 3 (15%) de los pacientes presentaron como hallazgo tuberculoma cerebral. Tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos en estudio de imagen cerebral

	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Hidrocefalia	3	15 %	3	15 %	6	30 %
Realce basal meníngeo	9	45 %	4	20 %	13	65 %
Presencia de tuberculoma	1	5 %	2	10 %	3	15 %
Presencia de infarto	1	5 %	2	10 %	3	15 %
Hiperdensidad basal precontraste	9	45 %	4	20 %	13	65 %

En cuanto al escrutinio de tuberculosis en otros sitios fuera del sistema nervioso central mediante estudios de imagen curiosamente en el total de los pacientes no se encontró información sobre estudios de extensión contrario a lo que indican las guías en el abordaje de estos pacientes.

La determinación microbiológica con tinciones y cultivos en muestras fuera de sistema nervioso central se reporto en 2 (10%) pacientes, aislando la micobacteria en cultivo de esputo. En el resto de los pacientes se desconoce si se les realizo

búsqueda intencionada en otro sitio fuera de sistema nervioso central, ya que no se encontró resultado de estudios y no estaba descrito en los expedientes. La realización de estudio para amplificación de ácido nucleico en muestras fuera de sistema nervioso central no se le realizó a ninguno de los pacientes (100%).

El diagnóstico microbiológico de tuberculosis meníngea en LCR solamente se realizó en 3 pacientes del total de la muestra durante su estancia hospitalaria; encontrando un paciente (5%) con crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* y 2 (10%) con resultado positivo en pruebas moleculares (GeneXpert). En el resto de los pacientes no se encontró evidencia de detección microbiológica en líquido cefalorraquídeo, la gran mayoría de los pacientes egresaron por mejoría clínica al haber iniciado tratamiento antituberculoso.

A decir de la tasa de letalidad, esta fue baja pero hay que tener en cuenta que la muestra es pequeña. Las 2 defunciones tuvieron lugar en la terapia intensiva de Neurología representando el 10% del total de la muestra. Tabla 5.

Tabla 5. Desenlace clínico

	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Egresado vivo	12	60 %	6	30 %	18	90 %
Fallecido	2	10 %	0	0	2	10 %
Total	14	70 %	6	30 %	20	100 %

En lo que respecta a los criterios de Marais y colaboradores para la definición de caso de tuberculosis meníngea encontramos que el 60% (n=9) de los pacientes cumplieron criterios de caso probable con un puntaje mayor a 12 incluyendo el estudio de imagen, 25%(n=5) cumplió criterios de caso posible con un puntaje de 6-

11 incluyendo estudio de imagen. Y el diagnostico definitivo se presento en un 15% (n=3) de los pacientes con aislamiento microbiológico en liquido cefalorraquídeo.

Tabla 6. Definición de caso de meningitis tuberculosa

	Masculino	Porcentaje	Femenino	Porcentaje	Total	Porcentaje
Probable	9	45 %	3	15 %	12	60 %
Posible	2	10 %	3	15 %	5	25 %
Definitivo	3	15 %	0	0	3	15 %

5. DISCUSIÓN:

La tuberculosis es una de las causas más importantes de mortalidad en el mundo. Sin tratamiento oportuno la letalidad se estima en 43%. La prevalencia es mayor en países de bajos recursos como México.

En nuestro estudio la tuberculosis meníngea afectó a todos los grupos de edad, principalmente población joven, con mayor frecuencia en el grupo de edades comprendida entre 40-49 años, similar a lo que reporta Rodríguez y colaboradores (5). La edad promedio en nuestro estudio fue de 36,9 años común a lo observado en otros estudios (3,5,9). La incidencia es mayor en hombres que en mujeres, lo cual ha sido encontrado en estos estudios (9).

La asociación de tuberculosis meníngea con otras comorbilidades ha sido ampliamente descrita en la literatura mundial (9). Se ha identificado que los pacientes con VIH tienen 26-31 veces más riesgo de padecer tuberculosis meníngea que los que no tienen VIH y los diabéticos tienen tres veces más riesgo que los no diabéticos (9). En nuestro estudio los resultados no fueron diferentes, encontrando que la gran proporción de los pacientes padecían VIH y diabetes mellitus tipo 2. La presentación clínica del total de los pacientes fue una evolución subaguda con un rango de 10 días hasta 2 meses, tal como se reporta en los criterios clínicos diagnósticos para sospecha de meningitis tuberculosa (11,12).

En relación a los hallazgos en líquido cefalorraquídeo los pacientes presentaron mayor porcentaje de hiperproteínorraquia e hipoglucoorraquia, criterios altamente sugestivos de infección por micobacterias comparable con resultados encontrados en otra literatura (11,12). La proporción de la celularidad fue similar para linfocitos y polimorfonucleares.

El estudio de neuroimagen es una herramienta diagnóstica indispensable, y reveló que el 100% de los pacientes presentaron alguna alteración sugestiva en el estudio de imagen, predominado el realce meníngeo y la hiperdensidad basal precontraste ambas con una frecuencia de 65%.

En cuanto a la búsqueda intencionada de tuberculosis en otro sitio fuera del sistema nervioso central, solo se identificó a 2 pacientes a quienes se les realizó tinción de esputo con resultado positivo. No se encontró más datos sobre paraclínicos realizados en otros sitios para identificación del bacilo. Lo anterior demuestra que debe existir una alta sospecha de tuberculosis diseminada para realizar un escrutinio intencionado de la misma.

El estándar de oro para el diagnóstico microbiológico en líquido cefalorraquídeo es el cultivo, sin embargo esto se logra en un bajo porcentaje de los pacientes. En nuestro estudio solamente se obtuvo cultivo en el 15% de los pacientes mientras estaban hospitalizados. La mayoría de los pacientes egresaron por mejoría clínica, por lo cual es necesario un seguimiento de estos pacientes para verificar el resultado final de los cultivos. Dada la baja sensibilidad de los cultivos es necesario complementarlo con pruebas moleculares. En el estudio se encontró reportado 2 pacientes a quien se les realizó detección de ácidos nucleicos, en el resto no se encontró información en el expediente clínico, por lo cual se desconoce si se solicitaron.

La mortalidad se reportó en un 10% de los casos, lo que contrasta con la literatura mundial donde las tasas de mortalidad oscilan en 10-40% (12,15); hay que tener en cuenta que se desconoce la evolución de los pacientes que egresaron y lo ideal es darles seguimiento.

Aunque la mayoría de los pacientes se encontraron en la categoría posible y probable de definición de caso, no es posible establecer una correlación entre los criterios de Marais con nuestra población, ya que solo se logró el diagnóstico microbiológico en 3 pacientes.

Las limitaciones del estudio radican en el hecho que al tratarse de un diseño retrospectivo se hace necesario recopilar datos de las historias clínicas, lo que puede llevar a sesgos por la inexactitud de la información que ahí se registra. Otra limitación es el estándar de referencia para el diagnóstico final, ya que las pruebas disponibles para tuberculosis meníngea tienen baja sensibilidad y especificidad, y no fueron solicitadas a todos los pacientes, sumado a esto la falta de información

acerca del seguimiento de los pacientes y resultado de cultivos finales. Otra limitante es el hecho que a ninguno de los pacientes se le hizo escrutinio de tuberculosis fuera de sistema nervioso central.

6. CONCLUSIONES

En este estudio encontramos que un alto porcentaje de los pacientes que asisten al Hospital General de México tienen cambios significativos en estudios de neuroimagen, y líquido cefalorraquídeo. La gran mayoría se clasificaron como caso probable de meningitis tuberculosa según los criterios propuestos por Marais y el 90% de los pacientes se egresaron por respuesta clínica a pesar que en la mayoría de los pacientes no hubo confirmación microbiológica de tuberculosis en sistema nervioso central.

Por otro lado sugerimos que los los criterios propuestos por Marais son una herramienta útil para ser aplicados en pacientes adultos en áreas de alta prevalencia y clasificar a los pacientes con sospecha diagnóstica de meningitis tuberculosa que se beneficiaran de tratamiento temprano disminuyendo así la morbilidad y secuelas neurológicas.

▫

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sakula A. Robert Koch: centenary of the discovery of the tubercle bacillus, 1882. *Thorax*. 1982;37(4):246-51.
2. Glaziou P, Floyd K, Raviglione MC. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(3):271-85.
3. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):1005-70.
4. Juarez-Eusebio DM, Munro-Rojas D, Muñiz-Salazar R, Laniado-Laborín R, Martínez-Guarneros JA, Flores-López CA, et al. Molecular characterization of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from high prevalence tuberculosis states in Mexico. *Infect Genet Evol*. 2017;55:384-91.
5. Rodríguez-Leyva I, Hernandez Gomez JF, Hernandez Sierra JF. The resurgence of meningeal tuberculosis in Mexico: A social phenomenon. *J Neurol Sci*. 2017;372:329-30.
6. OMS. Día mundial de la tuberculosis. 2018.
7. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet*. 2019;393(10181):1642-56.
8. Vergara-de la Rosa E, Galvez-Olortegui J, Galvez-Olortegui T, Concepcion-Urteaga L. Is the nasal airway the main mode of transmission for pharyngeal tuberculosis? *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(1):66-7.
9. Galimi R. Extrapulmonary tuberculosis: tuberculous meningitis new developments. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(4):365-86.
10. Seaworth BJ. It is too early to discount the contribution of isoniazid to the treatment of tuberculous meningitis. *J Infect Dis*. 192. United States 2005. p. 10-2.
11. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol*. 2019;105(2):267-80.
12. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013;12(10):999-1010.

13. Epidemiología DGd. Boletín epidemiológico - Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Salud. 2021. p. 25.
14. Mexicana SdS-GdIR. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013 para la prevención y control de la tuberculosis. 2013. p. 3-9.
15. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwink U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol.* 2019;18(8):771-83.
16. Mezocho A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(11):85.

8. ANEXOS

Tabla 1. Criterios diagnósticos para clasificación de tuberculosis definitiva, probable y posible.

Criterio clínico	Puntaje máximo
<ul style="list-style-type: none"> Duración de síntomas mayor de 5 días 	4
<ul style="list-style-type: none"> Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (uno o mas de los siguientes: pérdida de peso, sudores nocturnos, tos más de 2 semanas) 	2
<ul style="list-style-type: none"> Historia de contacto reciente (< 1 año) con un individuo con TB pulmonar 	2
<ul style="list-style-type: none"> Deficit neurológico focal (excepto parálisis de par craneal) 	1
<ul style="list-style-type: none"> Parálisis de par craneal 	1
<ul style="list-style-type: none"> Alteración del estado de consciencia 	1
Criterio de líquido cefalorraquídeo	
<ul style="list-style-type: none"> Apariencia clara 	1
<ul style="list-style-type: none"> Células: 10- 500 por ml 	1
<ul style="list-style-type: none"> Predominio linfocitos (>50%) 	1
<ul style="list-style-type: none"> Proteínas mayor de 1 g/L 	1
<ul style="list-style-type: none"> Glucorraquia menor del 50% de la glicemia o menor de 40 mg/dL 	1
Criterio de imagen cerebral	
<ul style="list-style-type: none"> Hidrocefalia 	1
<ul style="list-style-type: none"> Realce meníngeo basal 	2

• Tuberculoma	2
• Infarto	1
• Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de tuberculosis extra-SNC	
• Rx de tórax sugestiva de TB activa; signos de TB= 2; TB miliar = 4.	2/4
• TC / IRM / US que evidencia TB extra SNC	2
• Baciloscopia o cultivo positivo de cualquier foco (ej. esputo, nódulo linfático, orina, hemocultivo)	4
• NAAT positiva de muestra extra SNC	4

Tabla 2. Hoja de recolección de datos

Edad	Sexo (M/F)	Duración de síntomas (Si-mas de 5 días, No-menos de 5 días)	Síntomas sistémicos (Si-presentes, No-ausentes)	Historia de contacto (Si/No)	Déficit neurológico focal (Si/No)	Alteración de par craneal	Alteración de estado de consciencia	Conteo de células en LCR	Cantidad de linfocitos en LCR	Cantidad de proteínas en LCR
18-80	M/F	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	M/F	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	M/F	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	M/F	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No

Edad	Relación glicemia/ LCR	Hidrocefalia (Si-1/No-0)	Realce basal meningeo (Si-2, No-0)	Tuberculoma	Infarto	Hiperdensidad basal precontraste	Radiografía de tórax sugestiva	Evidencia de tuberculosis fuera del SNC	Baciloscopia
18-80	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No
18-80	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No	Si/No

Edad	NAAT positiva
18-80	Si/No
18-80	Si/No
18-80	Si/No
18-80	Si/No