

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLOGICA DE
PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA”**

JORGE MAXIMILIANO LAYNEZ CHAY

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Facultad de Ciencias Médicas/Maestría en Ciencias en Infectología de
Adultos
Para obtener el grado de Maestro en Ciencias en Infectología de Adultos
Abril de 2010**

AGRADECIMIENTOS:

A LA MUERTE: Que vivimos tan de cerca en todos estos años de entrenamiento, a la muerte de pacientes a los que les tomé cariño, pero que de todas maneras murieron. A la muerte de pacientes que nunca conocí, con los que nunca hablé, porque siempre estuvieron inconscientes o con ventilación mecánica, y que murieron. A la muerte de una vida antigua que tuvieron algunos pacientes que hoy viven aún, pero llevan un par de años viviendo ventilados en el hospital. A la muerte de aquellos en los que supimos el diagnóstico, y a la muerte de aquellos en los que nunca lo supimos. Igual, de ambos aprendimos. A la muerte, contra la que luchamos todos los días, a sabiendas del resultado final. A la muerte, la que le da sentido a la vida.

A MI MAESTRO: De quien aprendí la medicina, a quien vi como mi tutor, mi mentor. Influyó desde la primera visita en la antigua medicina “B” de hombres en el Hospital Roosevelt, hasta en conocimientos específicos en la Maestría de Enfermedades Infecciosas. Mi casa será su casa, mi comida será su comida. Gracias por enseñarme éste hermoso arte de la medicina, sin ninguna reserva trataré de enseñar todo lo que aprendí. A mi maestro el Doctor Carlos Rodolfo Mejía Villatoro.

A MIS ALUMNOS: Primero por haber escogido al Hospital Roosevelt para su práctica clínica (o haber sido obligados), por dejarse corregir, por corregirme si fue necesarios. Por dejar que les enseñe, por enseñarme también, por medio de ellos enseño y aprendo, aprendo y enseño.

AL HOSPITAL ROOSEVELT: Mi casa, mi casa de estudios. En él conviví con la muerte, conocí y aprendí del maestro, allí enseñé a mis alumnos.

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Jorge Maximiliano Laynez chay

Carné Universitario No.: 100008224

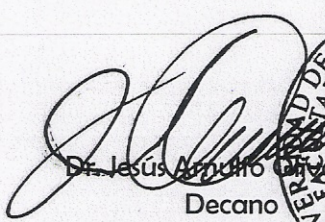
Ha presentado, para su EXAMEN PRIVADO DE TESIS, previo a optar al título de Maestría en Infectología de Adultos, el trabajo de tesis "Caracterización Clínica-Epidemiológica de Pacientes con Meningitis Tuberculosa".

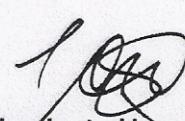
Que fue asesorado: Dr. Carlos Mejía Villatoro

Y revisado por: Dr. Carlos Mejía Villatoro

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN.

Guatemala, 08 de abril de 2010


Dr. Jesús Amulio Oliva Leal
Decano
Facultad de Ciencias Médicas
2008-2010


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades





**CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
HOSPITAL ROOSEVELT**

Guatemala, 15 de abril de 2010

Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
Coordinador General Programa de Maestrías y Especialidades
Escuela de Estudios de Post-Grado Facultad de Ciencias Médicas USAC
Ciudad.

Doctor Ruiz:

Reciba un cordial saludo deseándole éxitos en sus actividades académicas.

Le informo que revisé el contenido del informe Final de Tesis titulado: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA”**, presentado por el Doctor Jorge Maximiliano Laynez Chay, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por el Post-Grado de la Maestría en Ciencias en Infectología de Adultos de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Atentamente,

Dr. Carlos Mejía Villatoro
Revisor y Asesor

Coordinador Post-grado Maestría en Ciencias en Infectología de Adultos
Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas
Medicina Interna, Hospital Roosevelt



Trabajamos por tu salud, no es el fin de una vida... es un nuevo inicio.

Interior Hospital Roosevelt
Telefax 2471-4728, 2471-0341, 245-4304, 2475-1138

Calzada Roosevelt, zona 11



Postgrado de Enfermedades Infecciosas
Hospital Roosevelt

COORDINACION POST-GRADOS USAC
HOSPITAL ROOSEVELT
RECIBIDO

06 ABR. 2010

HORA:

FIRMA:

Guatemala, 05 de abril de 2010
Oficio No. PGI/HR011/2010

Doctor
Edgar Rolando Berganza
Coordinador General de Post-Grado
Universidad de San Carlos Fase IV
Hospital Roosevelt

Estimado Doctor Berganza:

Reciba un cordial y atento saludo, por este medio adjunto a usted acta de aprobación del trabajo de tesis titulado "**Caracterización Clínica-Epidemiológica de Pacientes con Meningitis Tuberculosa**" elaborado por el Dr. Jorge Maximiliano Laynez de la Maestría en Enfermedades Infecciosas para realizar tramites pendientes de graduación.

Atentamente,

Dr. Carlos Mejía Villatoro
Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas
Coordinador Post-grado Enfermedades Infecciosas
Medicina Interna, Hospital Roosevelt



cc.: Dr. Jorge Laynez
Archivo

Interior Hospital Roosevelt,
2º Nivel, Oficina Diplomado VIH/Post Grado de Infecciosas
Telefax: 2440-1086 Tel. 2471-4728 ext. 122
diplomadovihhr@gmail.com



Oficio CGPPFIV/HR 042/2010
Guatemala, 22 de marzo de 2010

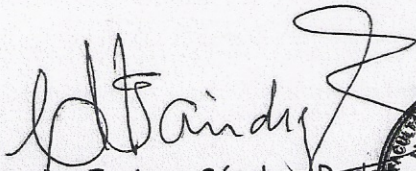
Doctor
Carlos Mejía Villatoro
DOCENTE POTGRADO INFECTOLOGIA
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Mejía:

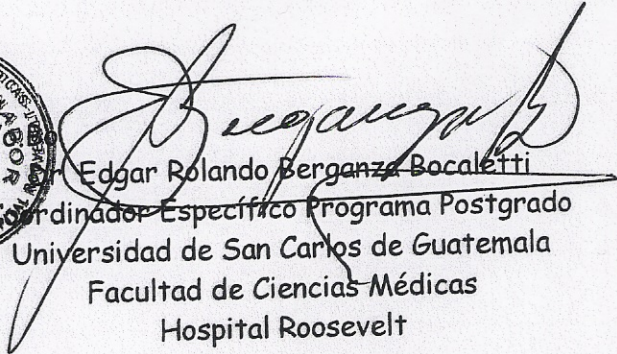
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he revisado el trabajo de tesis titulada: **Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes con meningitis tuberculosa**. Realizada por el Doctor **JORGE M. LAYNEZ**, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval por esta coordinación, pudiendo continuar con los tramites correspondientes para impresión de tesis y tramite de graduación.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas
Docente Programa Postgrado Pediatría
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt




Edgar Rolando Berganza Bocaletti
Coordinador Específico Programa Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

C.C. Archivo
Dr. ERB/evelyn



Oficio CGPPFIV/HR 27/2010
Guatemala, 01 de marzo de 2010

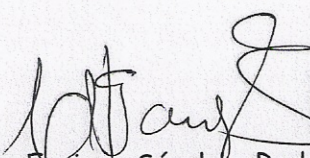
Doctor
Luis Alfredo Ruiz Cruz
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz

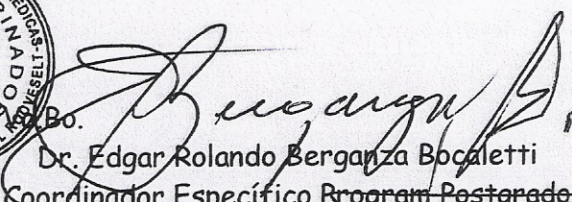
Atentamente me dirijo a usted deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he revisado el trabajo de tesis titulada: **Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes con meningitis tuberculosa**. Realizada por el Doctor **JORGE M. LAYNEZ**, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval por esta coordinación.

Sin otro particular por el momento me suscribo de usted,

Atentamente,


Dr. Carlos Enrique Sánchez Rodas
Docente Programa Postgrado Pediatría
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt




Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti
Coordinador Específico Program Postgrado
Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Hospital Roosevelt

C.C. Archivo
Dr. ERB/evelyn

INDICE DE CONTENIDOS

	Páginas
Resumen	1
Introducción	3
Antecedentes	5
Objetivos	12
Material y métodos	13
Resultados	16
Discusión	27
Referencias	38
Anexos	42

INDICE DE TABLAS

	Paginas
Tabla 1. Características demográficas, clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con meningitis tuberculosa con SIDA y sin SIDA.	23
Tabla 2. Características de las ayudas diagnósticas de meningitis tuberculosa en pacientes con SIDA y sin SIDA.	24
Tabla 3. Relación de factores y mortalidad en meningitis tuberculosa	25
Tabla 4. Rangos de edad de pacientes con meningitis tuberculosa	25

INDICE DE GRAFICAS

	Paginas
Gráfica 1. Porcentajes según rangos de edad de pacientes con meningitis tuberculosa.	26
Grafica 2. Distribución según procedencia de pacientes con meningitis tuberculosa.	26

1. Resumen

Caracterización clínica-epidemiológica de pacientes con meningitis tuberculosa

Objetivo: Describir las características clínico-epidemiológicas, el pronóstico en meningitis tuberculosa y susceptibilidad de cepas de *M. tuberculosis*.

Material y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, pacientes adultos con aislamiento de *M. tuberculosis* en LCR de 2000 a 2009. Se analizaron aspectos demográficos, clínicos y de laboratorio en búsqueda de factores pronósticos. Se utilizó estadística descriptiva y analítica.

Resultados: Se estudiaron 65 pacientes, edad promedio 33 años (16-73). Treinta y siete (52.86%) con SIDA, 73.85% masculinos. Los síntomas y signos predominantes fueron: fiebre en 73.8%, alteración conciencia/conducta 63.1%, focalización 63.1%, meningismo 49.2%, desnutrición 46.2%, cefalea 38.5%, estertores pulmonares 27.7%, náusea/vómito 24.6%. Los hallazgos de LCR fueron: proteínas altas 83% (>60 mg/dL), glucosa baja 97% ($<2/3$ de glucosa sérica) y deshidrogenasa láctica (DHL) alta 89%. Menos 10 leu/campo 61.5%, predominio de linfocitos 9%. La tasa de letalidad fue de 670 por 1000 enfermos (67% de mortalidad -40/60-). Los factores asociados a mortalidad fueron: DHL $>$ de 100 U/L (p : 0.046), relación DHL LCR/sérico >0.25 U/L (p : <0.001), estadio clínico III (p : 0.017) y no haber recibido tratamiento anti TB (p : 0.02). No se asoció a mortalidad: SIDA (p : 0.85), no usar dexametasona (p : 0.21), pleocitosis <10 leu/campo (p : 0.58), proteínas >200 mg/dL (p : 0.76), hipogluorraquia <25 mg/dL (p : 0.85) y tiempo de evolución >15 días (p : 0.47). No se encontró en este grupo diferencia en la presentación clínico-epidemiológica de pacientes con y sin SIDA. De 36 pacientes 25 (69%) fueron tratados inicialmente como meningitis piógena. Cepas MDR 3.3% (3/96).

Conclusiones: no se encontró diferencia clínico-epidemiológica entre pacientes con y sin SIDA. Los factores asociados a mortalidad son: DHL > de 100 U/L, relación DHL LCR/sérico >0.25 U/L, estadio clínico III, falta de tratamiento anti TB. La presentación clínica y pronóstico es diferente a lo descrito, debe haber alto índice de sospecha clínica e inicio de tratamiento temprano.

2. Introducción

Tras la epidemia del SIDA se ha detectado un aumento de casos de Tuberculosis (TB), incluyendo meningitis tuberculosa, principal manifestación neurológica de la TB, que no es la más común, pero si la más seria forma de TB extrapulmonar (1,2,10,21,36). En la meningitis tuberculosa los hallazgos clínicos son variados e inespecíficos, no son diferentes entre pacientes con y sin SIDA, los métodos bacteriológicos convencionales, aunque orientan al diagnóstico, son poco sensibles y específicos (1,3,8,12,22,23,32,34). Los métodos de imagen son de utilidad, desde la radiografía torácica, hasta la tomografía y resonancia magnética cerebral (1,7,9,10). El diagnóstico, aislando *M. tuberculosis*, es un proceso largo, otros métodos son costosos y poco disponibles en países subdesarrollados (10,12). El factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad en la meningitis tuberculosa es el inicio temprano del tratamiento antituberculoso, que debe prolongarse por 9 a 12 meses (1,10,11,14,17,26). Thwaites en Vietnam, encontró que las características clínicas y de laboratorio, hacían diagnóstico con 97% de sensibilidad y 93% de especificidad (32).

Sin embargo, las características de los pacientes varían de un lugar a otro, y en nuestro medio son poco conocidas (particularmente los estadios clínicos), así como su implicación en el pronóstico de los pacientes. No conocemos las características de los estudios microbiológicos, químicos y radiológicos. Se desconoce también la asociación dentro de meningitis tuberculosa y SIDA, y aunque se presume que es más frecuente, hace falta comprobarlo en nuestra población, así como su implicación en el pronóstico de la enfermedad. Pocos estudios han evaluado pacientes con meningitis tuberculosa con cultivo positivo (30).

El estudio pretende caracterizar clínica-epidemiológicamente a pacientes con meningitis tuberculosa, identificar los factores asociados a mal pronóstico, describir la susceptibilidad de cepas aisladas y determinar la mortalidad.

Conocer las características de los pacientes con diagnóstico confirmado, es importante para tener datos locales que apoyen las decisiones del clínico, a fin de iniciar tratamiento temprano por medio de un razonamiento educado, pues no se dispone de estudios de gabinete de diagnóstico rápido en nuestro medio.

Se revisaron de forma retrospectiva a los pacientes con meningitis tuberculosa con diagnóstico microbiológico en los últimos 9 años en el Hospital Roosevelt, creando una base de datos en Microsoft Excel, analizados aquí y en EpiInfo 3.1. Se utilizó inicialmente estadística descriptiva y luego estadística analítica, para tratar de identificar asociación de riesgo y diferencias entre pacientes VIH/SIDA positivos y negativos.

3. Antecedentes

En la segunda mitad del siglo 20, la tuberculosis estaba a punto de ser erradicada en países industrializados. Sin embargo, desde la aparición de la epidemia del VIH/SIDA, se ha detectado un aumento en el número de casos de TB a nivel mundial. En la era del SIDA no sólo se ha incrementado el número de pacientes con TB sino también los casos de meningitis tuberculosa al igual que la presencia de micobacterias diferentes al *Mycobacterium tuberculosis* (10).

Por mucho, en la actualidad la tuberculosis continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad. Aunque tuberculosis afecta principalmente pulmones, otros órganos pueden estar afectados, llevando a la entidad llamada tuberculosis extrapulmonar o tuberculosis diseminada. Un factor de riesgo es la historia de un evento de tuberculosis pulmonar (2).

La Tuberculosis puede afectar prácticamente cualquier órgano, y al hablar del sistema nervioso, puede afectar el cerebro, médula espinal, nervios craneales y espinales, meninges, cráneo y columna vertebral. Pero, la meningitis tuberculosa, es la forma más seria de tuberculosis extrapulmonar y por lo tanto, la mayor causante de mortalidad y secuelas neurológicas (1,2,10,21,36).

La meningitis tuberculosa es una infección sub aguda que tiene varias formas de presentación inicial, lo que hace difícil su diagnóstico. Los hallazgos clínicos son inespecíficos, los métodos bacteriológicos convencionales, aunque orientan al diagnóstico, son poco sensibles y específicos, el cultivo para el diagnóstico definitivo un proceso largo y laborioso (1,3,8,12,22,23,32,34). Se precede por un período de 2 a 8 semanas de síntomas no específicos de debilidad, malestar general, fatiga, mialgias, anorexia y cefalea, en el anciano puede manifestar únicamente cefalea y estado confusional o disfunción neurológica en ausencia de fiebre. La rigidez de nuca se

detecta solo en el 25% de los casos. La afección de nervios craneales ocurre en alrededor del 15-30% de los niños y del 15-40% en los adultos. El sexto nervio craneal es el más frecuentemente afectado y en orden descendente el tercero, cuarto, séptimo y segundo y, en ocasiones, esta puede ser su única manifestación (1). Puede haber papiledema y la presencia de tubérculos coroideos en el 10% de los casos es evidencia contundente de TB y/o aracnoiditis basal, vasculitis, absceso cerebral y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La radiografía de tórax muestra anomalías en 25 al 50% de los pacientes adultos. La tomografía cerebral (TC) puede presentar anomalías como: hidrocefalia, granulomas, exudados e infartos. La resonancia magnética (RNM) cerebral puede revelar múltiples granulomas y exudados, ésta puede ser anormal aun en presencia de una tomografía cerebral normal (1,7,9,10). La RNM ha sido utilizada para buscar etiología de meningitis, siendo útil en tuberculosis (9). Se encuentra hidrocefalia en 52 al 80% de los casos en adultos y hasta el 100% en niños. Se reporta reforzamiento meníngeo en el 60% de los casos, infarto cerebral en 28%, por lo general en ganglios basales. El edema cerebral periventricular y el tuberculoma o absceso se observa con menos frecuencia en casos de meningitis tuberculosa. La angiografía puede mostrar datos de vasculitis (1,10). La meningitis tuberculosa mata o deja secuelas importantes en más de la mitad de las personas que la padecen (4). El factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad es el inicio temprano del tratamiento anti tuberculoso, que debe prolongarse por 9 a 12 meses (1,10,11,14,17,26).

Esto asociado al creciente problema de cepas multi drogo resistentes (MDR), lo hace un problema de salud pública, que es necesario conocer y abordar (1,8,14). Existen tres estadios clínicos de meningitis tuberculosa que se resumen en la tabla I (10).

Tabla I Estadios Clínicos de la Meningitis TB (10).		
Estadio I (Temprano)		Signos y Síntomas inespecíficos No-alteración de la Conciencia No Déficit Neurológico
Estadio (Intermedio)	II	Somnolencia o Alteración de la Conducta Irritación Meníngea Déficit Neurológico Menor (Parálisis de Nervios Craneales)
Estadio (Avanzado)	III	Movimientos Anormales Convulsiones Estupor o Coma Déficit Neurológico Severo (Paresias)

El diagnóstico diferencial incluye la meningitis por hongos, neurosífilis, abscesos bacterianos, neurobrucelosis, meningitis neoplásica, neurosarcoidosis, astrocitomas de bajo grado de malignidad, neurocisticercosis, linfoma del SNC, toxoplasmosis y metástasis (6,10).

Para el diagnóstico es muy importante el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) que muestra presión inicial elevada en la mitad de los casos. El LCR es xantocrómico por el incremento de las proteínas, y fluctúa dentro de 100-200 mg/dL, aunque puede llegar a 1-2 g/dL en pacientes con bloqueo espinal (síndrome de Froin). El recuento celular aumenta a menos de 500/ mm³ con predominio de linfocitos, aunque puede ser normal o alcanzar hasta 4000 células/ mm³. En presencia de celularidad normal y sospecha de meningitis tuberculosa debe considerarse efectuar

biopsia cerebral. La glucosa en LCR disminuye más del 50% en relación a la glucemia. La tinción de Ziehl-Neelsen detecta el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) hasta en el 25% de los casos, el análisis de 4 muestras de LCR de volúmenes grandes incrementa la posibilidad de detección hasta el 87%. La centrifugación de 10-20 ml de LCR durante 30 minutos y el frotis del sedimento o las punciones lumbares seriadas aumentan la posibilidad de detección del bacilo. El cultivo puede ser positivo del 25 al 75% de los casos, pero requiere 4-8 semanas para su crecimiento. Por las limitaciones descritas, se han desarrollado pruebas diagnósticas alternativas en el LCR: directas (identifican componentes o antígenos del bacilo) como la reacción en cadena de polimerasa (PCR: *polymerase chain reaction*), método inmunoenzimático (ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*), detección de la presencia de ácido tuberculoesteárico y la prueba de aglutinación de partículas de látex para antígenos; las pruebas indirectas (miden la respuesta del huésped al bacilo) incluyen los niveles de adenosina deaminasa, la permeabilidad anormal de la barrera hemato encefálica con la prueba de partición del bromuro y la detección de anticuerpos para el bacilo tuberculoso. La combinación de pruebas que detectan complejos inmunes (ELISA) con los que detectan DNA específico de TB (PCR) ha mostrado 100 % de sensibilidad en casos con cultivo positivo para Micobacterias y hasta del 74% en casos con cultivo negativo (10,12). A pesar de todos los avances, estas pruebas están poco disponibles en nuestro medio.

Como se mencionó antes el factor más importante para la prevención de secuelas y la mortalidad en la meningitis tuberculosa es el inicio temprano del tratamiento. Los medicamentos de primera línea son: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Los de segunda línea estreptomycin, etionamida, ácido paraaminosalicílico, cicloserina, amikacina, kanamicina, viomicina y capreomicina. Se sugiere tratamiento por 9 a 12 meses, aunque han reportado buenos resultados con 6 meses de tratamiento

(1,10,11,14). Se han descrito casos de tuberculosis meníngea con cepas MRD, 60% de ellos eran pacientes con SIDA, presentando mortalidad de más del 50%. El 73% habían recibido tratamiento previo (13). Hay varios reportes sobre el uso de esteroides como terapia adjunta, algunos reportan disminución de la mortalidad pero no de secuelas, otros no lo recomiendan, en todo caso hay que individualizar a los pacientes (4,11). Ocasionalmente se puede observar progresión paradójica de la enfermedad a pesar de un tratamiento adecuado, particularmente en los pacientes con VIH/SIDA (5,14). En una serie de casos fue reportada reacción paradójica en 12% de pacientes como manifestación de síndrome de reconstitución inmunológica en pacientes con SIDA luego de haber iniciado tratamiento antirretroviral (41).

Cagatay estudio 42 pacientes con meningitis tuberculosa, y encontró que 14 tenían antecedente de tuberculosis pulmonar; 12/42 tenían estrecho contacto con personas con TB pulmonar activa; 2 con VIH/SIDA; 2 con lupus eritematoso sistémico. Hemiparesia fue encontrada en 35.7%, parálisis de pares craneales en 30.9%, y con alteración del estado de conciencia el 26.9%. Ser de género femenino y la duración prolongada de los síntomas pre existentes fue encontrado como significativos factores riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas (8). Thwaites en Vietnam, encontró que las características clínicas y de laboratorio, hacían diagnóstico con 97% de sensibilidad y 93% de especificidad (32). Sin embargo, se han descrito característica clínicas parecidas en varios aspectos con meningitis bacteriana, con diferencias en el tiempo de síntomas y pleocitosis (40). Sengoz G. describió 82 casos de meningitis tuberculosa, encontrando pacientes con estadio clínico I, II y III con 29, 59 y 23 % respectivamente, cefalea, náusea-vómitos y fiebre con 87, 63 y 45 % respectivamente. Los signos clínicos más importantes fueron rigidez de cuello (70%) y alteración de la conciencia (57%); en LCR encontró pleocitosis en 94%, hipogluorraquia (87%) y

elevación de proteínas (82%). Al 88% le iniciaron tratamiento anti tuberculoso, 68.3% se recuperó, 17% no completó seguimiento, 4.9% tuvo serias secuelas neurológicas y 9.8% murió (36).

En 1995 se realizó un estudio encontrando que 10 de 48 pacientes tenían VIH/SIDA, pero no fueron comparados (35), en otro estudio realizado en 1992 compararon a los dos grupos de pacientes no encontrando diferencias en la presentación clínica, excepto el aumento de frecuencia de masas intracraneales en los pacientes con VIH/SIDA, tampoco encontraron diferencia en la mortalidad (29). Otros estudios solo han involucrado a pacientes con VIH/SIDA encontrando una elevada mortalidad, con presentación clínica severa (31,33). En un estudio en Vietnam, determinaron que la presentación clínica neurología no era diferente en pacientes con y sin VIH/SIDA, pero en los primeros se encontró de forma más frecuente otras formas de tuberculosis extrapulmonar (39).

Sin embargo, las características de los pacientes varían de un lugar a otro, y en nuestro medio son poco conocidas (particularmente los estadios clínicos), así como su implicación en el pronóstico de los pacientes. No conocemos las características de los estudios microbiológicos, químicos y radiológicos. Se desconoce también la asociación dentro de meningitis tuberculosa y SIDA, y aunque se presume que es más frecuente, hace falta comprobarlo en nuestra población, así como su implicación en el pronóstico de la enfermedad. Pocos estudios han evaluado pacientes con meningitis tuberculosa con cultivo positivo como un grupo (30).

Conocer las características de los pacientes con diagnóstico confirmado, es importante para tener datos locales que apoyen las decisiones del clínico, a fin de iniciar

tratamiento temprano por medio de un razonamiento educado, pues no se dispone de estudios de gabinete de diagnóstico rápido en nuestro medio.

En este estudio se revisó de forma retrospectiva a los pacientes con meningitis tuberculosa con diagnóstico microbiológico en los últimos 9 años en el Hospital Roosevelt, creando una base de datos en Microsoft Excel, analizados aquí y en EpiInfo 3.1. Se utilizó inicialmente estadística descriptiva y luego estadística no paramétrica, para identificar asociación de riesgo y diferencias entre pacientes VIH/SIDA positivos y negativos.

4. Objetivos

General:

- Caracterizar clínica-epidemiológicamente a pacientes con meningitis tuberculosa en Hospital Roosevelt.

Específicos:

- Identificar factores de mal pronóstico de pacientes con meningitis tuberculosa.
- Comparar en análisis secundario presentación clínica epidemiológica de pacientes VIH/SIDA positivos versus negativos.
- Describir la susceptibilidad de las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* aisladas en los pacientes sujetos de estudio.
- Determinar la mortalidad de pacientes con meningitis tuberculosa.

5. Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo transversal de pacientes con diagnóstico microbiológico de meningitis tuberculosa en el periodo de enero de 2000 a junio de 2009. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo fueron procesados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Roosevelt, utilizando medios sólidos durante 2000 a 2003, y a partir de agosto de 2003 se introdujeron medios líquidos con método semiautomatizado BactAlert. Se incluyeron para el análisis clínico a los pacientes mayores de 12 años con diagnóstico microbiológico de meningitis tuberculosa. Para fines de susceptibilidad se tomaron todas las cepas a las que se les realizó que fueron las de 2004 a 2008 aunque no se hubiera encontrado el expediente clínico, diferenciándolas entre susceptibles, resistentes a una droga y multidrogo resistentes (MDR).

Un total de 121 cultivos fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, que correspondían a 113 pacientes, de los que 70 fueron adecuados para revisión y análisis, 65 fueron adultos, el resto fue excluido por no encontrarse el expediente clínico. De los pacientes incluidos en el estudio se obtuvo la siguiente información: número de expediente clínico, sexo, edad, lugar de residencia, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de estancia hospitalaria, fecha de aislamiento, tiempo de evolución de síntomas antes de consultar, signos y síntomas que incluían fiebre, calosfríos, diaforesis, tos, pérdida de peso, alteración de la conciencia o conducta, convulsiones, cefalea, náuseas o vómitos, peso, talla, irritación meníngea, hipotensión, estertores pulmonares, signos de focalización y parálisis de pares craneales. Los pacientes fueron clasificados según su estadio clínico así: estadio I (temprano), signos y síntomas inespecíficos, sin alteración de conciencia ni déficit neurológicos; estadio II (intermedio), somnolencia o alteración de la conducta, irritación meníngea, déficit neurológico menor (parálisis de pares craneales); estadio III (avanzado), movimientos anormales, convulsiones, estupor o

coma, déficit neurológico severo (10,11). Se documentó además antecedentes de alcoholismo, tabaquismo, antecedente de tuberculosis, exposición a tuberculosis (COMBE-community bacillus exposure-), hospitalizaciones previas en el Hospital Roosevelt o en otra institución, enfermedad subyacente. Hallazgos químicos y microbiológicos de líquido cefalorraquídeo en una primera oportunidad y en una segunda, si se realizó antes del inicio de anti tuberculosos, o en el día en que se iniciaron. En los pacientes en que se realizó una segunda punción lumbar se comparó la progresión natural de la enfermedad en cuanto a los hallazgos químicos y microbiológicos de LCR. Las mediciones incluían glucosa, que fue tomada como hipoglucorraquia solo si era menor de dos tercios la glucosa sérica, niveles de proteínas y deshidrogenasa láctica (DHL) tomadas como elevadas según el valor de referencia del laboratorio. En los pacientes que tenían niveles séricos de DHL +/- 2 días de la medición en LCR se les midió relación DHL LCR/sérico, tomando como corte arbitrario para análisis de mortalidad 0.25 U/L, tanto en la primera como en la segunda punción lumbar. Las mediciones microbiológicas incluían conteo de leucocitos, diferencial si tenían más de diez leucocitos, conteo de eritrocitos, tinciones de Gram y Ziehl Neelsen.

Hallazgos en rayos X de tórax, tomografía y resonancia magnética cerebrales. Se obtuvo los datos de mortalidad comparándolo con los estadios de la enfermedad, con la presencia de SIDA, uso o no de tratamiento anti tuberculoso, conteo de leucocitos en LCR, niveles de DHL en LCR, relación DHL LCR/sérico y tiempo de evolución de inicio de síntomas.

Todos los datos fueron transcritos a una base de datos en Microsoft Excel los datos se analizaron aquí y en EpiInfo 3.1. Se utilizó inicialmente estadística descriptiva

y luego estadística analítica no paramétrica (Mantel-Haenszel), para identificar asociación de riesgo y diferencias entre pacientes VIH/SIDA positivos y negativos.

6. Resultados

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa del periodo del enero del 2000 a junio del 2009, Se incluyeron para el análisis clínico a los pacientes mayores de 12 años con diagnóstico microbiológico de meningitis tuberculosa. Para fines de susceptibilidad se tomaron todas las cepas a las que se les realizó que fueron las de 2004 a 2008 aunque no se hubiera encontrado el expediente clínico, diferenciándolas entre susceptibles, resistentes a una droga y MDR.

Un total de 121 cultivos fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis*, que correspondían a 113 pacientes, de los que 70 expedientes se encontraron completos, 65 fueron adultos que fueron analizados para el presente estudio, el resto fue excluido por no encontrarse el expediente clínico. El 73.8% eran masculinos, edad promedio 33 años (16-73 años). Con menos de 10 años 5 (7%) pacientes, de 11-20 años 4 (6%), de 21-30 años 23 (33%), de 31-40 años 18 (26%), de 41-50 años 12 (17%), de 51-60 años 3 (4%) y mayores de 60 años 5 (7%), ver figura 1. Veintiséis pacientes provenían de la ciudad capital correspondiendo al 37.1%, el resto de otros departamentos (de 70 pacientes). De Escuintla 7 pacientes (10%), con 4 pacientes de cada uno El Quiché, Suchitepequez, con 3 pacientes cada uno Sacatepéquez, Jutiapa, San Marcos y otros municipios del departamento de Guatemala, 2 en Baja Verapaz, y un paciente en cada uno, Chiquimula, Jalapa, Izabal, Retalhuleu, Santa Rosa y Zacapa, ver grafica 2. El promedio de estancia hospitalario fue de 16.1 días (1-75 días). En cuanto al tiempo de evolución de los síntomas antes de la consulta 29 pacientes (44.6%) tuvieron dentro de 1-7 días de evolución, 12 (18.5%) dentro de 8-15 días (uno de ellos egresó contraindicado), 22 (33.8%) mayor de 15 días (4 con egreso contraindicado), en dos pacientes no se obtuvo datos (3.1%). De los pacientes con corto tiempo de evolución 18/29 fallecieron y 11/29

egresaron bien, de los pacientes en tiempo de evolución entre 8-15 días 7/11 fallecieron y 4/11 egresaron bien, los de más de 15 días 13/18 fallecieron y 5/18 egresaron bien. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad entre el grupo de menos de 8 días y el de 8-15 días (OR: 0.94 IC: 0.18-4.84 p: 0.92), tampoco entre el grupo mayor de 15 y el grupo de menos de 8 días (OR: 1.59 IC: 0.38-6.91 p: 0.48), tampoco entre los grupos de 8-15 y >15 (OR: 0.67 IC: 0.10-4.40 p: 0.63), ni entre los de 0-15 y > 15 (OR: 0.64 IC: 0.16-2.48 p: 0.48).

En cuanto a los síntomas y signos 48 pacientes (73.8%) presentaron fiebre, escalofríos 12 (18.5%), diaforesis 13 (20%), tos 14 (21.5%), pérdida de peso 23 (35.4%), alteración de conciencia o conducta 41 (63.1%), convulsiones 8 (12.3%), cefalea 25 (38.5%), náuseas y/o vómitos 16 (24.6%), desnutrición proteica calórica 30 (46.2%), 26 pacientes no tenían desnutrición (40%) y en 9 pacientes no se obtuvo datos. Menigismo presentaron 35 pacientes (49.2%), focalización 41 (63.1%), parálisis de pares craneales 9 (13.8%), estertores pulmonares 18 (27.7%).

Enfermedades de base diferentes de SIDA se encontró un paciente diabético (1.5%), una embarazada (1.5%). En los que presentaban desnutrición proteica calórica no se pudo determinar si era problema de base o consecuencia de la enfermedad. Dentro de las complicaciones hubo 4 de 38 pacientes a quienes se les realizó tomografía cerebral con hidrocefalia (10.5%), 4 con infección nosocomial (6.2%), 3 con choque séptico (4.6%), 8 con insuficiencia renal (12.3%).

Antecedentes de tuberculosis 7 pacientes (10.8%), un paciente presentó antecedente de COMBE (1.5%), 5 eran COMBE negativo, pero 59 (90.8%) no se preguntó o no se documentó, ninguno de los pacientes con antecedentes de tuberculosis tuvo resistencia a los anti tuberculosos evaluados. Con respecto a hospitalización previa en el Hospital Roosevelt hubo 19 pacientes (29.2%), hospitalización previa en otros

hospitales 6 pacientes (9.2%), ninguna de las cepas de pacientes con antecedente de hospitalización previa presentó resistencia a los anti tuberculosos evaluados. Hubo alcoholismo en 24 pacientes (36.9%) y tabaquismo en 10 pacientes (15.4%).

En cuanto a la condición del egreso 40 pacientes fallecieron (61.5%), 20 egresaron clínicamente mejor (30.8%) y 5 pacientes solicitaron egreso contraindicado (7.7%), 4/5 en mala condición clínica documentada, a 3/5 se les inició tratamiento anti tuberculoso antes de su egreso contraindicado.

En los hallazgos químicos del líquido cefalorraquídeo 9 pacientes presentaron nivel de proteínas normales (13.5%), 54 presentaron proteínas por arriba del rango normal (83.1%), presentaron nivel entre 60-199 mg/dL 29 (44.6%), mayor de 200 mg/dL 25 (38.5%) y en dos (2.86%) no se realizó la medición. No hubo diferencia estadísticamente significativa en mortalidad entre niveles de proteínas mayores de 200 mg/dL y menores de ese nivel (OR: 1.19, 95% IC: 0.34-4.29, p: 0.76). Los niveles de Deshidrogenasa Láctica en el LCR estaban elevados en 58 pacientes (89.2%), 7 (10.8%) en niveles normales, 27 (41.5%) niveles entre 50-100 U/L, 15 (23.1%) entre 101-200 U/L y 16 (24.6%) >200 U/L. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad cuando DHL es > 100 U/L en comparación con niveles menores (OR: 3.16, 95% IC: 0.88-11.67, p: 0.046). En la primera punción lumbar se pudo documentar el nivel sérico de DHL +/- 2 días de la medición en LCR en 37 pacientes, se realizó una relación de DHL LCR/sérico y la relación se encontró en un rango de 0.05-3.5 U/L, promedio de 0.38 U/L. Cuando se comparó la mortalidad de pacientes con relación DHL LCR/sérico >0.25 U/L contra $\leq$ 0.25 U/L se encontró una diferencia estadísticamente significativa (OR: 22.5, 95% IC: 2.19-556.42, p: <0.001). En la segunda punción lumbar (14 pacientes), los rangos de la relación DHL LCR/sérico se encontraron entre 0.12-1.4 U/L, con un promedio de 0.42 U/L. También se encontró

diferencia estadísticamente significativa en mortalidad de pacientes con relación DHL LCR/sérico >0.25 U/L contra ≤ 0.25 U/L (OR: 27.0, 95% IC: 0.83-4864.11, p: 0.019). Se encontró hipoglucoorraquia en 63 pacientes (96.9%). Con valores menores de 25 mg/dL 44 (68%) pacientes, entre 25-50 mg/dL 17 (26%), >50 mg/dL 4 (6%). No se encontró mayor mortalidad en pacientes con menos de 25 mg/dL de glucosa (OR: 1.12, 95% IC: 0.31-3.99, p: 0.85). En el análisis microbiológico de LCR en ningún frote de éste estudio se identificó el bacilo ácido alcohol resistente, en 40 muestras (61.5%) hubo menos de 10 leu/campo y por lo tanto no se le realizó diferencial celular, solo en 6 (9.2%) el diferencial celular estaba a expensas de linfocitos, en 17 (26.2%) a expensas de polimorfonucleares y una (1.5%) compartido en 50%. De 11-100 leu/campo 12 (18%), de 101-500 leu/campo (20%) y mayor de 500 leu/campo (3%). El hecho de encontrar <10 leucocitos por campo en LCR presentó 35% mayor de probabilidad de muerte pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR: 1.35, 95% IC: 0.40-4.56, p: 0.58).

Se documentó la interpretación de la radiografía de tórax en 57 pacientes (87.7%) encontrando que en 33/57 (57.9%) era anormal y tenía algún hallazgo que pudiera hacer pensar en tuberculosis, se realizó tomografía axial computarizada cerebral en 38 pacientes (58.5%) y en 13/38 (34.2%) presentó hallazgos que pueden verse en tuberculosis. Se realizaron 3 resonancias magnéticas cerebrales y dos de ellas sugerían hallazgos que pueden encontrarse en meningitis tuberculosa.

Treinta y siete pacientes (56.9%) tenían SIDA, 2/37 tuvieron egreso contraindicado, 23/35 fallecieron (66%), 12/35 (44%) egresaron mejor, 28 pacientes (40.1%) no tenían SIDA y solo se identificaron dos pacientes con enfermedad de base uno con diabetes mellitus y una embarazada, 3 de ellos solicitaron egreso contraindicado, 17/25 (68%) fallecieron, 8/25 (32%) egresaron mejor. No hubo

diferencia estadísticamente significativa en mortalidad y tener o no SIDA (OR: 0.90, 95% IC: 0.26-3.07, p: 0.85). En estadio clínico I hubo 12 pacientes (18.5%) un egreso contraindicado 5/11 fallecieron, estadio II 8 (12.3%) un egreso contraindicado, 3/7 fallecieron y en estadio III 45 (69.2%) 3 egresos contraindicados, 32/42 fallecieron. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad entre estadios clínicos II contra I (p= 0.91), cuando se comparó estadio III contra I-II se encontró una diferencia estadísticamente significativa (OR: 4.0, 95% IC: 1.08-15.34, p: 0.018).

A 46 pacientes (70.8%) se les inició tratamiento antituberculoso y a 19 (29.2%) no se les dio tratamiento, dos solicitaron egreso contraindicado, 2 egresaron mejor (en el seguimiento de la evolución ambos fallecieron) y 15/17 (88.3%) fallecieron. De los que recibieron tratamiento 3/46 solicitaron egreso contraindicado, 25/43 (58.1%) fallecieron y 18/43 (41.9%), hubo mayor mortalidad en los pacientes no tratados con una diferencia estadísticamente significativa (OR: 5.40, 95% IC: 0.98-39.07, p: 0.027). En cuanto al tratamiento con dexametasona, de los 43 pacientes con antituberculosos 24 recibieron dexametasona 16/24 fallecieron y 8/24 egresaron mejor, 19 no recibieron dexametasona, 9/19 fallecieron y 10/19 egresaron mejor, en el análisis no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad y el usar o no dexametasona (OR: 0.45, 95% IC: 0.11-1.83, p: 0.21).

De 36 pacientes en quienes se pudo documentar el dato, 25 (69%) fueron tratados inicialmente como meningitis bacteriana de los que fallecieron 17/25 (68%), en tanto que 6/11 (54%) de los no tratados como meningitis bacteriana fallecieron, los que se trataron inicialmente como bacteriana tuvieron 77% más probabilidad de muerte, pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa (OR: 1.77, 95% IC: 0.33-9.66, p: 0.44). De los pacientes que no fueron tratados como meningitis bacteriana 9/11 fueron tratados con anti tuberculosos, de ellos 4/9 fallecieron, los dos restantes

fallecieron. De los que fueron tratados como bacteriana 9/25 no recibieron tratamiento anti tuberculoso, 7/9 fallecieron en su estadía hospitalaria y 2 egresaron mejor, pero fallecieron durante su seguimiento ambulatorio (uno con antígeno positivo para *Criptococcus sp*, uno con antígeno positivo para *H. influenzae* con cultivo negativo). De los 16/25 que fueron tratados con anti tuberculosos fallecieron 10/16.

En 18 pacientes de 65 (27.7%) se realizó una segunda punción lumbar, con un promedio de tiempo entre ellas de 6.4 días (2-16 días). A tres de ellos no se les dio tratamiento antituberculoso 2/3 fallecieron y uno tuvo egreso contraindicado. Se les dio tratamiento a 15 pacientes luego de la segunda punción lumbar de los que fallecieron 10 (66.7%). El nivel promedio de niveles de proteínas en LCR en la primera medición fue de 159.6 mg/dL, el nivel promedio de proteínas en la segunda fue de 268.2 mg/dL con una diferencia de 108.6 mg/dL, es decir que aumentó 1.81 veces el nivel superior considerado normal para nuestro laboratorio (60 mg/dL). El nivel de proteínas aumentó en 14/18 pacientes y disminuyó en 4/18 pacientes. El nivel de glucosa en la primera medición fue de 18.7 mg/dL y de 21.9 para la segunda, con una diferencia positiva de 3.2 mg/dL, pero disminuyó en 10/18 pacientes y aumentó en 8/18 pacientes. Los niveles promedio de Deshidrogenasa Láctica (DHL) en la primera punción lumbar fueron de 119.8 U/L y de 213.4 U/L con una diferencia de 93.3 U/L, es decir 1.9 veces al valor superior normal para nuestro laboratorio. La DHL aumentó en 13/18 pacientes y disminuyó en 5/18 pacientes. De forma interesante el conteo promedio de leucocitos disminuyó de 168.9 leu/campo a 99.4 leu/campo con una diferencia negativa de 96.4 leu/campo.

De 2004 a 2008, se realizó susceptibilidad a los anti tuberculosos a 96 cepas de LCR de 90 pacientes, la susceptibilidad se realizó a: isoniazida, rifampicina, etambutol y streptomycin. Se encontró 3 (3.3%) cepas MDR, 4 (4.4%) resistentes a streptomycin

y 2 (2.2%) resistentes a isoniazida (se toma en cuenta una cepa resistente a isoniazida y a streptomycin). Dos cepas MDR eran de pacientes con SIDA, y en una no se encontró el expediente clínico.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con meningitis tuberculosa con SIDA y sin SIDA.

de pacientes con meningitis tuberculosa con SIDA y sin SIDA.					
Característica	SIDA n = 37(%)	NO SIDA n = 28(%)	TOTAL [∞] n = 65	% DEL TOTAL	p
Genero					
Masculino	30 (81)	18 (64)	48	74	0.13
Femenino	7 (19)	10 (36)	17	26	
Residencia					
Depto. de Guatemala	12 (32)	11 (39)	23	35	0.5
Otros departamentos	25 (68)	17 (61)	42	65	
Tiempo de evolución					
<8	12 (32)	17 (61)	29	46	0.037
8-15	7 (19)	5 (18)	12	19	
>15*	16 (43)	6 (21)	22	35	
Síntomas [∞]					
Fiebre	27 (73)	21 (75)	48	75	1.0
Escalofríos	6 (16)	6 (21)	12	19	0.63
Diaforesis	5 (14)	8 (29)	13	20	0.15
Tos	10 (27)	4 (14)	14	22	0.2
Pérdida de peso	16 (43)	7 (25)	23	36	0.11
Cefalea	14 (38)	11 (39)	25	39	0.97
Nausea/vómitos	11 (30)	5 (18)	16	25	0.25
Convulsiones	3 (8)	5 (18)	8	12	0.26
Meningismo	20 (54)	12 (43)	32	49	0.37
Focalización	23 (62)	18 (64)	41	63	0.86
Alteración conciencia/conducta	20 (54)	21 (75)	41	63	0.08
Parálisis de pares craneales	5 (14)	4 (14)	9	14	0.93
Hipotensión	3 (8)	2 (7)	5	8	0.88
Estertores pulmonares	11 (30)	7 (25)	18	28	0.68
DPC	17 (46)	13 (46)	30	54	0.62
Estadio					
I	10 (27)	2 (7)	12	18	0.38
II	3 (8)	5 (18)	8	12	
III*	24 (65)	21 (75)	45	70	
Insuficiencia renal	4 (11)	4 (14)	8	12	0.68
Condición al egreso					
Fallecido	23 (62)	17 (61)	40	62	0.85
Mejor	12 (32)	8 (29)	20	31	
Egreso contraindicado	2 (5)	3 (11)	5	7	0.23
Tratamiento anti TB	24 (65)	22 (79)	46	71	
Dexametasona [∞]	10 (27)	15 (54)	25	54	0.07
Otros sitios de aislamiento	10 (27)	3 (11)	13	20	0.11
Antecedentes					
antecedente de TB	5 (14)	2 (7)	7	11	0.42
Alcohólico	14 (38)	10 (36)	24	38	0.8
Tabaquismo	7 (19)	3 (11)	10	16	0.34
Hospitalización previa [∞]	13 (35)	8 (29)	21	32	0.53
Días estancia					
1-10 °	17 (46)	11(39)	28	43	0.6
11-20	11 (30)	10 (36)	21	32	
21-30	5 (14)	5 (18)	10	15	
Mayor de 30	4 (11)	2 (7)	6	10	

Nota: , el porcentaje corresponde al total de pacientes con SIDA o sin SIDA; DPC, Desnutrición Proteica Calórico; TB, Tuberculosis;[∞], algunos valores no corresponden al total por falta de datos o por no haberse realizado el estudio;*, comparó > 15 días contra ≤ 15 días;*, se comparó estadio III contra I-II;°, se muestra la comparación del rango 1-10 contra los demás, pero ninguno tiene diferencia significativa .

Tabla 2. Características de las ayudas diagnósticas de meningitis tuberculosa en pacientes con SIDA y sin SIDA.

Característica	SIDA n = 37(%)	NO SIDA n = 28(%)	TOTAL [∞] n = 65	% DEL TOTAL £	p
PROTEINAS mg/dL[∞]					
<60	6 (16)	3 (11)	9	14	0.87
60-199	16 (43)	13 (46)	29	46	
>200 ^a	15 (40)	10 (64)	25	40	
Hipoglucorraquia	37 (100)	26 (93)	63	97	0.1
DHL U/L					
<50	3 (8)	4 (14)	7	11	0.5
50 - 100	15 (40)	12 (43)	27	42	
>100 •	19 (51)	12 (43)	31	47	
LEUCOCITOS					
<10	21 (57)	17 (61)	38	58	0.55
>10	16 (43)	11 (39)	27	42	
RX sugestiva TB[∞]					
No	15 (40)	9 (32)	24	42	0.55
Si	18 (49)	15 (54)	33	58	
No se realizó	4 (11)	4 (14)	8		
TAC sugestiva TB[∞]					
no	11 (30)	14 (50)	25	66	0.9
Si	6 (16)	7 (25)	13	34	
No se realizó	20 (54)	7 (25)			
Hidrocefalia	1 (3)	3 (11)	4	10	0.41
RNM sugestiva TB[∞]					
Si	0	2	2		
No	0	1	1		
No se realizó	37 (100)	25 (89)			

Nota: , el porcentaje corresponde al total de pacientes con SIDA o sin SIDA; ^a, se comparó >200 mg/dL contra el resto de valores; DHL, Deshidrogenasa Láctica; •, se comparó niveles >100 U/L contra el resto de valores; TB, Tuberculosis; RX, rayos X de tórax; TAC, Tomografía Axial Computarizada Cerebral; RNM, Resonancia Magnética Cerebral; [∞], algunos valores no corresponden al total por falta de datos o por no haberse realizado el estudio; £, el porcentaje del total es en relación a los datos obtenidos y no del número total.

Tabla 3. Relación de factores y mortalidad en meningitis tuberculosa

	Fallecido	Mejor	Total	<i>p</i>
Tratamiento anti TB				
No	15	2	17	0.02
Si	25	18	43	
Estadio clínico				
III	32	10	42	0.017
I-II	8	10	18	
Uso de dexametasona				
No	9	10	19	0.21
Si	16	8	24	
SIDA				
Si	23	12	35	0.85
No	17	8	25	
Tiempo de evolución				
>15 días	13	5	18	0.47
1-15 días	25	15	40	
DHL U/L ⁺				
>100	23	6	29	0.046
≤100	17	14	31	
DHL LCR/Sérica*				
>0.25 U/L	18	1	19	<0.001
≤0.25 U/L	8	10	18	
Proteínas mg/dL ⁺				
>200	16	7	23	0.76
≤200	23	12	35	
Glucosa ⁺				
<25 mg/dL	27	13	40	0.85
≥25 mg/dL	13	7	20	
Tratado como piógena				
si	17	8	25	0.44
no	6	5	11	

Nota: TB, tuberculosis;*, relación Deshidrogenasa láctica (DHL) líquido cefalorraquídeo (LCR)/Sérico; , valor *p* estadísticamente significativo;*, niveles en líquido cefalorraquídeo.

Tabla 4. Rangos de edad de pacientes con meningitis tuberculosa

Rangos de edad	Frecuencia	%
<10	5	7
11-20	4	6
21-30	23	33
31-40	18	26
41-50	12	17
51-60	3	3
>60	5	7
Total general	70	100

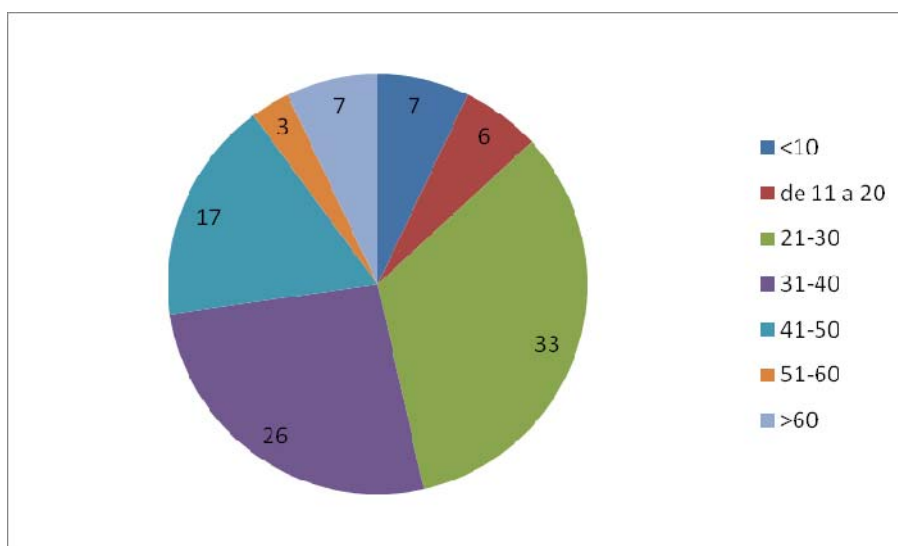
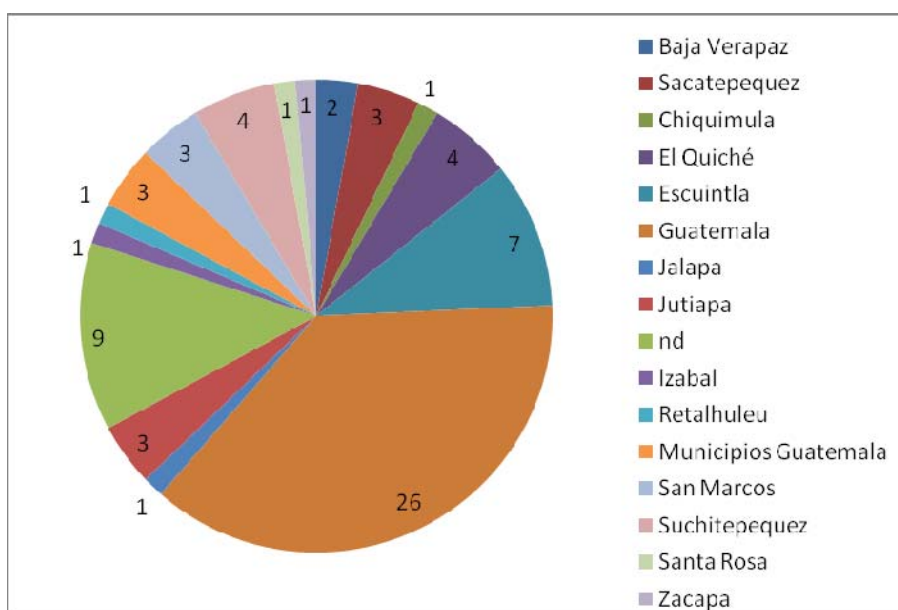


Figura 1. Porcentajes según rangos de edad de pacientes con meningitis tuberculosa.



Figua2. Distribución según procedencia de pacientes con meningitis tuberculosa.

7. Discusión

Con 65 casos (70 incluyendo niños) analizados, esta es una de las series más grandes publicadas de meningitis tuberculosa, pero solo corresponde a 62% de los casos que en realidad hubo en los casi 10 años que se incluyeron para el estudio, este problema de obtención de datos es resultado de la falta de un sistema computarizado para archivar la información en nuestra institución. Aunque no se incluyeron para el análisis de éste estudio, es importante resaltar que solo 5 cepas de niños (7.1%) fueron aisladas, una prevalencia muy baja en niños, diferente a lo descrito para países de alta prevalencia de tuberculosis (38). Es difícil pensar que no existan casos en niños, puesto que nuestra población de base ancha, en donde la mayor parte de la población son jóvenes y niños. Es posible que por lo insidioso y poco característico de la presentación clínica éste diagnóstico no sea pensado con frecuencia, y por lo tanto, no se realicen los cultivos para *M. tuberculosis*, esto solo pude ser comprobado haciendo un estudio más exhaustivo de ese problema. Por nuestra parte, los 5 casos de niños se analizarán y se publicarán como una serie de casos.

En nuestro estudio predominó el sexo masculino, podría explicarse éste resultado por dos razones: la primera es que, aunque cada vez más estrecho, la epidemia de SIDA en nuestro país todavía es de predominio masculino, como es la tendencia en éste estudio (30/37 hombres en el grupo de SIDA); la otra razón podría ser el poco acceso de la mujer al sistema de salud nacional. El grupo etario más afectado fueron adultos jóvenes en la cuarta década de la vida, pudiéramos haberlo explicado diciendo que la epidemia de SIDA afecta a personas jóvenes, pero no había mucha diferencia en la edad promedio con respecto a los pacientes sin SIDA (35 contra 37 años), así es que se asume que en un país pobre en donde hay altos índices de desnutrición, con elevada prevalencia de tuberculosis, todos están en riesgo contraerla, incluyendo meningitis

tuberculosa. La mayor parte de pacientes provenía del interior del país, en donde hay mayor prevalencia de la enfermedad y donde mayores índices de desnutrición se reportan.

El promedio de estancia hospitalaria fue mayor de dos semanas en promedio, pero es interesante observar que 26 pacientes fallecieron en los primeros 10 días de estancia hospitalaria y dos solicitaron egreso contraindicado, además ninguno de los sobrevivientes tuvo menos de 10 días de estancia hospitalaria y 12/20 estuvo más de 20 días, lo que nos recuerda la lenta respuesta al tratamiento, que hace necesario tiempos prolongados de administración, particularmente en tuberculosis extrapulmonar. En los estudios revisados no fue reportado el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes.

Aunque se describe que el tiempo de evolución de meningitis tuberculosa es sub agudo, es decir mayor de una o dos semanas (1), en éste estudio, casi la mitad (44.6%) presentó síntomas entre 1-7 días antes de la consulta, lo que es descrito en la literatura como una presentación atípica (15,38). Este dato es muy importante, porque para nuestra población no es necesario un largo tiempo de evolución para pensar en meningitis tuberculosa. Debido a éste corto periodo de evolución podría explicarse que 28 de 40 casos en que se pudo documentar (70%), se trató inicialmente como meningitis bacteriana y que a 19/65 (29) nunca se les dio tratamiento antituberculoso.

Aunque Caratay, et al, y Berenguer et al, describen que existe un peor pronóstico cuando mayor tiempo de evolución tienen los síntomas de los pacientes, en éste estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas comparando los diferentes rangos de tiempo de evolución de síntomas y mortalidad (8,22).

En cuanto a síntomas y signos lo encontrado no fue muy diferente a lo descrito en la literatura, de nuevo son inespecíficos, por lo que se debe aumentar la sospecha clínica en particular con diagnósticos como meningitis bacteriana o enfermedades

focalizadas del sistema nervioso central. Fiebre fue lo más frecuentemente encontrado, los signos neurológicos más frecuentes fueron alteración de conciencia o conducta, focalización neurológica, meningismo y cefalea. Se encontró parálisis de pares craneales con menor frecuencia de lo descrito en la literatura, pero signos meníngeos en mayor medida, lo que puede orientar pero también confundir con otras infecciones bacterianas de las meninges (1,3,8,12,22,23,32,34,36,40). Se encontró desnutrición proteica calórica (DPC), en más de la mitad de los pacientes en quienes se pudo documentar (54%), lamentablemente, no se pudo determinar si era problema de base, o consecuencia de la enfermedad. Sabiendo de la alta prevalencia de las dos condiciones en nuestro país, es probable que sean causas concomitantes. Además no se encontraron otras enfermedades de base, excepto una mujer embarazada y un paciente diabético. Independientemente de la DPC, en un país de alta prevalencia de tuberculosis, cualquier persona puede contraer la enfermedad, desafortunadamente, tampoco se documentó en la gran mayoría la exposición al bacilo de la tuberculosis en la comunidad (COMBE por sus siglas en inglés), lo que nos hace un llamado a mejorar el mejor método de diagnóstico disponible en nuestro medio, la entrevista.

Las complicaciones más importantes fueron fallo renal e hidrocefalia, se realiza la comparación entre pacientes con y sin SIDA en la tabla 1 y 2.

Como en otras series la hipogluorraquia fue el hallazgo más constante en LCR, también hiperproteorraquia fue encontrada, pero se encontró un hallazgo que no es descrito por la literatura clásica que es la elevación de DHL (89.2%), y más interesante aún, el hecho de que con niveles mayores de 100 U/L hubo un incremento de la mortalidad que fue estadísticamente significativo (ver tabla 3). La elevación de la DHL, así como de otras enzimas ha sido poco estudiados pero hay dos estudios que utilizaron controles sanos en donde determinaron que el nivel de esta enzima ayuda para el

diagnóstico de meningitis tuberculosa y sugieren que puede ser importante para el pronóstico, pero fueron pocos pacientes los que incluyeron para éste propósito, 5 casos con secuelas serias en uno (44) y 5 casos en otro, que fallecieron al elevarse el nivel de DHL (43). Otro dato interesante que se encontró en nuestro estudio, fue la relación DHL LCR/sérico y su asociación con mortalidad. Se obtuvo datos en 37 pacientes en una primera punción lumbar. Se analizó la mortalidad con un corte arbitrario de relación DHL LCR/sérico de >0.25 U/L contra ≤ 0.25 U/L, puesto que no hay literatura a ese respecto, encontrando una diferencia estadísticamente significativa de aumento de mortalidad con una relación >0.25 U/L (ver tabla 3). En una segunda punción lumbar de en 14 pacientes a quienes se les pudo documentar la relación DHL LCR/sérica y no se les había iniciado tratamiento antituberculoso, también se pudo comprobar un aumento estadísticamente significativo de la mortalidad con relación DHL LCR/sérica >0.25 U/L. Solo se ha realizado un estudio en donde miden niveles séricos y de LCR, comparando la elevación o disminución de los niveles, pero no haciendo una relación como la que se plantea en éste estudio (43). Este hallazgo debe ser corroborado con uno o varios estudios destinados para éste fin y con un grupo sano de control para determinar si puede ser una herramienta para diagnóstico y pronóstico en éste tipo de pacientes.

En ninguno de los frotis de Ziehl-Neelsen para detectar al bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) se obtuvo resultados positivos, esto es diferente a lo encontrado en otros estudios en donde los frotis son positivos de un 2.5 a 5.3 %, y cuando se centrifugan mayores cantidades de líquido o se hacen punciones lumbares seriadas aumenta el rendimiento diagnóstico (10,20,21). El conteo de células en LCR es variable en meningitis tuberculosa, en raras ocasiones no existe pleocitosis y en general se espera que exista un diferencial celular con predominio de linfocitos (25,26). Estos

datos son contrarios a lo encontrado en nuestro estudio, puesto que en más de la mitad (61.5%), se encontraron menos de 10 leu/campo y como parte de la política del laboratorio de nuestra institución, no se realizó diferencial celular. Este importante dato, hace que en nuestro medio sea más difícil el diagnóstico, ya que en la mayor parte de los casos no hay celularidad, diferente a lo descrito en la literatura. De hecho, no se encontró en la literatura porcentajes de pacientes con tan pocas células blancas en LCR. Además menos del 10% de todas las muestras mostro predominio de linfocitos. Por estos hallazgos, hay que hacer énfasis en los datos químicos de LCR, aumentar la sospecha clínica e implementar técnicas de diagnóstico rápido (10). En todo caso, iniciar tratamiento ante la sospecha clínica y readecuar el abordaje terapéutico de acuerdo a la respuesta clínica y los cultivos posteriores. En otras infecciones meníngeas, la falta de células se ha asociado a mal pronóstico. Realizamos análisis estadístico comparando los pacientes con menos de 10 leu/campo contra los que tenían valores mayores, encontrando un 35% más de probabilidad de muerte pero sin diferencia estadísticamente significativa (ver tabla 3).

En más de la mitad de los pacientes con interpretación de la radiografía de tórax se encontraron hallazgos que podrían sugerir tuberculosis, hallazgo que no es muy diferente a lo encontrado en la literatura (26,38), por lo que, hallazgos radiológicos pulmonares y alteración neurológica en la situación correcta, puede ser otra ayuda para el complejo diagnóstico de meningitis tuberculosa. El porcentaje de hidrocefalia documentada en pacientes en quienes se realizó TAC cerebral fue mucho menor a la mencionada por la literatura en los adultos. Aunque la RNM cerebral se describe como útil para distinguir etiología de meningitis, particularmente para tuberculosis, solo se realizaron 3 RNM, esto debido a que por los costos de éste importante estudio de imagen, es poco accesible en nuestra institución (1,7,9,10,33).

La mortalidad de los 60 pacientes que completaron seguimiento intrahospitalario, es más alta que cualquier otra reportada en la literatura internacional (66.7%). Hay que considerar varios aspectos, quizás el más importante es que el 38% de los fallecidos no recibió tratamiento antituberculoso, otro factor importante es el estadio clínico avanzado en que se presentaron la mayoría de pacientes, aspectos que se analizarán a continuación (26,31,33,36). Ver tabla 3. Otros aspectos no contemplados en éste estudio pueden ser la evaluación de la calidad de medicamentos anti TB o la calidad de atención ligada al compromiso con éstos enfermos.

Un poco más de la mitad de los pacientes de éste estudio tenían SIDA (56.9%), cuando se comparó la mortalidad con relación a los pacientes sin SIDA, no hubo diferencia estadísticamente significativa, similar a lo reportado en otros estudios (22,29). En las tablas 1 y 2, se comparan las características demográficas, clínicas y de estudios diagnósticos de los pacientes con y sin SIDA. Solo existió diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de evolución de los síntomas antes de consultar, siendo mayor en los pacientes con SIDA (p : 0.037).

Sengoz G. describió 23% de pacientes en estadio III, valor mucho menor al 69.2% encontrado en nuestro estudio. Una presentación clínica severa (estadio III) comparada con formas menos severas (estadio I-II) se relacionó con un aumento de 300% de la mortalidad, con una diferencia estadísticamente significativa (p : 0.018, ver tabla 3). En otros estudios encontraron un aumento de la mortalidad en estadios severos, pero solo involucraron pacientes con SIDA (31,33). La mayoría de estudios no ha tomado esta variable en consideración, pero dada nuestra limitación de recursos, las características clínicas deben ser usadas como una ayuda diagnóstica importante, así como para la decisión terapéutica temprana.

Durante el transcurso de la recolección de datos, nos fuimos percatando que a varios pacientes los trataban inicialmente como meningitis piógena, y hasta luego de varios días al no responder les daban tratamiento, en el mejor de los casos, o no recibían tratamiento antituberculoso. Veinticinco de los 36 pacientes documentados (69%), fueron tratados inicialmente como meningitis piógena, de ellos fallecieron el 68%. Cuando se compararon los pacientes que habían sido tratados inicialmente como meningitis piógena contra los que no se trataron como tal, se encontró que los primeros tuvieron 77% más probabilidad de muerte, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa (p : 0.44). Hay que tomar en cuenta que no se documentó a todos los pacientes, pues sería interesante hacer el análisis estadístico con el total de la muestra. Además 9/25 (36%) nunca recibieron tratamiento anti tuberculoso, 7 fallecieron en el hospital y dos luego de haber egresado, es decir, 9/60 (15%) del total de pacientes fallecieron por un diagnóstico incorrecto a su ingreso, sin tomar en cuenta que, haber iniciado un tratamiento inicial incorrecto, retrasó el tratamiento con antituberculosos en otros pacientes. Eso en los casos a quienes se les solicitó el cultivo para *M. tuberculosis*, pues en algún momento se pensó en el diagnóstico. No conocemos cuantos pacientes más pudieron haber muerto por meningitis tuberculosa, tratados como meningitis piógena, sin que se le solicitara el cultivo para *M. tuberculosis*. Por las presentaciones clínicas atípicas, por la atipia de la pleocitosis de LCR y por esta confusión en el tratamiento, parece razonable realizar cultivo para tuberculosis en los pacientes en quienes se sospecha meningitis piógena, particularmente aquellos en quienes el frote de Gram es negativo o el tiempo de evolución es mayor de 3-4 días. En todo caso, cultivar e iniciar tratamiento anti tuberculoso si no hay mejoría en 48-72 horas luego del tratamiento antimicrobiano inicial. Esto también podría ser aplicado a las muestras de niños, puesto que, la prevalencia encontrada en éste estudio no es acorde

a lo esperado para la población infantil. Esto podría ser parte de un estudio de intervención, tomando una acción protocolaria de acuerdo a los resultados. Además del estudio de intervención, con la base de datos de éste estudio, se podría realizar un estudio comparativo con pacientes con diagnóstico microbiológico de meningitis piógena para conocer las diferencias y/o similitudes como se ha realizado en otros lugares (40).

Con respecto al tratamiento anti tuberculoso 17/65 pacientes en los que se pudo evaluar la evolución intrahospitalaria no se les dio tratamiento de los que fallecieron 15 dentro del hospital, dos egresaron con mejoría clínica, uno con antígeno positivo para *Criptococcus sp*, otro con látex positivo para *H. influenzae*, ambos fallecieron cuando se revisó su evolución luego de su egreso. De tal manera que, prácticamente todos los pacientes sin tratamiento fallecieron. Al realizar el análisis estadístico, se encontró que los pacientes que no recibieron tratamiento anti tuberculoso tuvieron 440% mayor probabilidad de morir en comparación con los que recibieron tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa ($p: 0.027$). Estos datos vienen a reafirmar que iniciar tratamiento antituberculoso es la medida más eficaz para evitar la mortalidad y secuelas en meningitis tuberculosa, y más aún, el inicio temprano podría tener un alto impacto en el desenlace de los pacientes (1,10,11,14,17,26). Aunque en este estudio no se determinó el tiempo que tomó entre el ingreso del paciente y el inicio de tratamiento anti tuberculoso, hay algunos datos indirectos que nos indican que no fue tratamiento temprano: a) no se trató casi al 30% de pacientes; b) a 27.7% (18 pacientes) se les realizó una segunda punción lumbar con un promedio mayor de 6 días, sin haberle iniciado tratamiento; c) la presentación atípica del tiempo de evolución de síntomas de 1-7 días en el 44.6%; d) más del 60% de muestras sin pleocitosis; y e)

25/36 (69%) de los pacientes en que se pudo documentar éste dato, fueron tratado como meningitis bacteriana.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad entre los pacientes que no recibieron dexametasona y los que sí lo hicieron. Al respecto, existe mucha controversia, y hay estudios que lo apoyan y otros que no encuentran diferencias, en todo caso hay que individualizar a los pacientes (4,11).

Se encontró un subgrupo de la población en quienes se realizó una segunda punción lumbar sin haber iniciado tratamiento anti tuberculoso, con un promedio de 6.4 días después de la primera punción lumbar. No se documentó cuanto tiempo después del ingreso se realizó la primera punción lumbar, ni cuánto tiempo después de la segunda se inició el tratamiento anti tuberculoso en 15/18 pacientes, pero evidentemente se retraso el tratamiento, que como se ha discutido antes, es una de las principales medidas para prevenir secuelas y mortalidad. Los dos pacientes en quienes no se inicio anti tuberculoso fallecieron, como cabría esperar (1,10,11,14,17,26). Diez de quince pacientes a quienes se les inició tratamiento anti tuberculoso fallecieron, es decir el 66.7%, un porcentaje de mortalidad idéntico al de la mortalidad general (40/60), con la diferencia que en la población general hubo pacientes sin tratamiento antituberculoso a diferencia de los que tuvieron un tratamiento tardío. El promedio del valor de proteínas subió 108.6 mg/dL con respecto de la primera punción lumbar, es decir 181% de acuerdo al nivel superior considerado normal para nuestro laboratorio (60 mg/dL). Los niveles promedio de Deshidrogenasa Láctica (DHL) aumentaron un promedio de 93.3 U/L, es decir 190% de acuerdo al valor superior normal para nuestro laboratorio, que como se ha mencionado antes, se propone como estudio para diagnóstico y pronóstico en la entidad de estudio. El nivel de glucosa solo se elevó levemente. De forma interesante el conteo promedio de leucocitos disminuyó de 168.9 leu/campo a 99.4

leu/campo con una diferencia negativa de 96.4 leu/campo. No se encontró en la literatura reciente ningún estudio que muestre la progresión natural de la enfermedad desde el punto de vista del análisis químico y citológico del LCR. Estos hallazgos, podrían ser comparados con la evolución clínica de los pacientes en otro estudio.

A partir de 2004 se cuenta con susceptibilidad para isoniazida, rifampicina, etambutol y streptomycin. De las 96 cepas provenientes de LCR con test de susceptibilidad se documentó 3.3% (3/96) de MDR, en uno de ellos no se encontró el expediente clínico, por lo que no se pudo determinar factores de riesgo, pero los dos restantes eran vírgenes a tratamiento, sin datos de COMBE y sin antecedentes de hospitalizaciones previas. Al mismo tiempo, ninguno de los pacientes con antecedentes de hospitalización previa y antecedente de tuberculosis presentó resistencia a los anti tuberculosos.

Una de las limitaciones del estudio es que no se pudo obtener la totalidad de los expedientes clínicos, lo que nos limita la información, sin embargo el número de pacientes encontrados no es despreciable, y nos permitieron hacer asociaciones de riesgo. Otra limitación es que el estudio es retrospectivo, por lo que los datos que no se obtuvieron en su momento no son posibles de obtener. No se pudo determinar el pronóstico a largo plazo de los pacientes, pues, no se dio seguimiento a todos los pacientes luego de su egreso.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, sus resultados nos abren campo hacia nuevas interrogantes con respecto a la literatura internacional, este es el caso de los niveles altos de Deshidrogenasa láctica (DHL) en LCR, cuyo porcentaje fue tan alto como la glucosa y las proteínas, así como el interesante hallazgo de que los niveles mayores de 100 U/L se asociaron con significancia estadística a muerte de los pacientes.

Más interesante aún, el hallazgo de la relación DHL LCR/sérico >0.25 U/L asociada a mortalidad.

8. REFERENCIAS

1. Huang P, Tai CT. Tuberculous meningitis with initial manifestation of isolated oculomotor nerve palsy. *Acta Neurol Taiwan*. 2005 Mar 14(1):21-3.
2. Cagatay AA, Caliskan Y, Aksoz S, y col. Extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(11-12):799-806
3. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 2005 Mar 4(3):160-70.
4. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, y col. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1741-51.
5. Rabar D, Issartel B, Petiot P, y col. Tuberculoma and tuberculous meningeal-radiculitis with paradoxical progression during treatment. *Presse Med*. 2005 Jan 15;34(1):32-4.
6. Aditya GS, Mahadevan A, Santosh V, y col. Cysticercal chronic basal arachnoiditis with infarcts, mimicking tuberculous pathology in endemic areas. *Neuropathology*. 2004 Dec 24(4):320-5.
7. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Tuberculous meningitis with pulmonary miliary tuberculosis: a clinicoradiological study. *Neurol India*. 2004 Jun 52(2):194-6.
8. Cagatay AA, Ozsut H, Gulec L, y col. Tuberculous meningitis in adults-experience from Turkey. *Int J Clin Pract*. 2004 May 58(5):469-73.
9. Kamra P, Azad R, Prasad KN, y col. Infectious meningitis: prospective evaluation with magnetization transfer MRI. *Br J Radiol*. 2004 May;77(917):387-94.
10. Martínez HR. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2000: 1(1): 3-9

11. Chotmongkol V, Panthavasit J, Tiamkao S, y col. Tuberculous meningitis in adults: a four-year review during 1997-2000. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2003 Dec 34(4):869-71.
12. de Seze J, Deligne L, Defebvre L, y col. Neuromeningeal tuberculosis: the contribution of genetic amplification to diagnosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Apr 160(4 Pt 1):413-8.
13. Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, y col. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis*. 2004 Mar 15;38(6):851-6.
14. Sutlas PN, Unal A, Forta H, y col. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003 Dec 31(6):387-91.
15. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livinstone Philadelphia, Pennsylvania, 5ta edición. 2000. vol 1, cap 240.
16. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1761-8.
17. Blaivas AJ, Lardizabal A, Macdonald R. Two unusual sequelae of tuberculous meningitis despite treatment. *South Med J*. 2005 Oct;98(10):1028-30.
18. Guseva EM, Diukanova MIa, Gorovenko LI, y col. [Causes of death from tuberculosis in children under the present-day conditions]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2005;(9):31-3.
19. Kulikovskaia NV, Vaneeva TV, Moroz IA, y col. [Potentialities of laboratory diagnosis in tuberculous meningitis]. *Probl Tuberk Bolezn Legk*. 2005;(8):39-42.
20. Insanov AB, Gadzhiev FS, Kiazimova LG, y col. [Comparative analysis of the results of spinal fluid microbiological study in children and adults who suffered from tuberculous meningitis]. *Probl Tuberk*. 1996;(5):25-8.

21. Monteyne P, Sindic CJ. The diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol Belg.* 1995;95(2):80-7.
22. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, y col. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1992 Mar 5;326(10):668-72.
23. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, y col. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med.* 1996 Aug 12-26;156(15):1710-6.
24. Bossi P, Reverdy O, Caumes E, y col. [Tuberculous meningitis: clinical, biological and x-ray computed tomographic comparison between patients with or without HIV infection]. *Presse Med.* 1997 May 31;26(18):844-7.
25. Laguna F, Adrados M, Ortega A, y col. Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients. *AIDS.* 1992 Oct;6(10):1165-7.
26. Kilpatrick ME, Girgis NI, Yassin MW, y col. Tuberculous meningitis--clinical and laboratory review of 100 patients. *J Hyg (Lond).* 1986 Apr;96(2):231-8.
27. Porkert MT, Sotir M, Parrott-Moore P, y col. Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Am J Med Sci.* 1997 Jun;313(6):325-31.
28. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection.* 2001 Aug;29(4):213-7.
29. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1992 Nov;93(5):520-4.

30. Tan EK, Chee MW, Chan LL, y col. Culture positive tuberculous meningitis: clinical indicators of poor prognosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 1999 Sep;101(3):157-60.
31. Hsieh SM, Hung CC, Chen MY, y col. Clinical features of tuberculosis associated with HIV infection in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 1996 Dec;95(12):923-8.
32. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, y col. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet.* 2002 Oct 26;360(9342):1287-92.
33. Whiteman M, Espinoza L, Post MJ, y col. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 Jun-Jul;16(6):1319-27.
34. Wang JT, Hung CC, Sheng WH, y col. Prognosis of tuberculous meningitis in adults in the era of modern antituberculous chemotherapy. *J Microbiol Immunol Infect.* 2002 Dec;35(4):215-22.
35. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, y col. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis.* 1996 Jun;22(6):982-8.
36. Sengoz G. [Evaluating 82 cases of tuberculous meningitis.] *Tuberk Toraks.* 2005;53(1):51-6.
37. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J, y col. [Tuberculous meningitis in 8-year observation of the Department of Infectious Diseases and Neuroinfections of the Medical Academy in Bialystok]. *Neurol Neurochir Pol.* 2004 Jan-Feb;38(1):31-6.
38. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med.* 2004 Oct;351:1719-1720.

39. Thwaites GE. Et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis.* 2005;192:2134-41-
40. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Shahrokhizadi, et al. Diagnostic risk factors to differentiate tuberculous and acute bacterial meningitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2009; 41: 188-194.
41. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic Manifestations of Paradoxical Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Series. *Clin Infect Dis.*2009; 48:e96–107.
42. Kent PT, Kubica GP. Antituberculosis chemotherapy and drug susceptibility testing. In: Kent PT, Kubica GP. *Public health mycobacteriology: a guide for the level III laboratory.* Atlanta: Centers for Disease Control; 1985:159--184.
43. Sharma M, Nand N. Evaluation of enzymes in pyogenic and tuberculous meningitis. *J Assoc Physicians India.* 2006 Feb;54:118-21.
44. Aggarwal AP, et al. Diagnsotic and prognostic significance of lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid in patients of meningitis. *Indian Med Assoc.* 1994 Sep;92(9):288-90.

9. ANEXOS

1. BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: MENINGITIS TUBERCULOSA

Nombre: _____
 No. Registro: _____ Servicio: _____ Sexo: _____ Edad: _____
 Fecha ingreso: _____ Fecha egreso: _____ Días estancia: _____
 No. Cultivo: _____ Fecha de aislamiento: _____
 PROCEDENCIA: _____ RESIDENCIA: _____
 TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE SÍNTOMAS/DÍAS: _____

ASLAMIENTO DE OTROS SITIOS

Sangre		Abscesos/tejidos blandos	
Secreción bronquial/esputo		Pleura	
Orina		Médula ósea	
Hueso		Otros	

SINTOMAS

fiebre		Alteración conciencia	
escalofríos		Alteración de la conducta	
diaforesis		Convulsiones	
Tos		Cefalea	
Perdida de peso		Otros	

ENFERMEDAD DE BASE

Alcoholismo		SIDA	
Tabaquismo		LES	
DPC		DIABETES	
CANCER		OTRO	
ANTECEDENTE TB		HOSP PREVIA H ROOSEVELT	
COMBE		HOSP PREVIA OTRO HOSP	

SIGNOS

MENINGISMO		Alteración conciencia	
PAPIEDEMA		Alteración conducta	
FOCALIZACIÓN		Parálisis pares craneales	
Estertores pulmonares		Hipotensión	
Hidrocefalia			

COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO DEL DIAGNÓSTICO

HIPO TENSIÓN		INSUFICIENCIA RENAL	
CHOQUE SEPTICO		INFECCIÓN NOSOCOMIAL	
FALLO VENTILATORIO		OTRA INFECCION OPORTUNISTA	

LCR	1ra	2da		1ra	2da
PROTEINAS			LEUCOCITOS		
GLUCOSA			ERITROCITOS		
DHL			% LINFOCITOS		
ZN POSITIVO			% SEGMENTADOS		

ESTUDIOS		RNM	
RX TORAX		RNM SUGESTIVA TB	
RX TORAX SUGESTIVA TB			
TAC CEREBRAL		TAC CEREBRAL SUGESTIVA TB	

OTROS

ESTADIO CLINICO		DEXAMETASONA TX	
TRATAMIENTO ANTI TB		Egreso contraindicado	

Evolución del paciente al egreso		Curado	
Mejor		Peor	
Egreso contraindicado		Fallecido	

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “CARACTERIZACIÓN CLÍNICA-EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos del autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción total o parcial.