

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.
FACULTAD DE MEDICINA.
ESCUELA DE MEDICINA
POST GRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS.



TITULO:

“PERFIL CLINICO DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA EN HOSPITAL NACIONAL ROSALES, ENERO 2014 A DICIEMBRE DE 2018.”

PARA OPTAR AL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTADO POR:
DR. CARLOS ERNESTO MENJIVAR SAMAYOA.
DRA. ERIKA MARISYA RAMIREZ RIVERA.

ASESOR:
DR. GUSTAVO ANTONIO MOLINA GUZMAN.

SAN SALVADOR, 17 MAYO DE 2019

CONTENIDO.

SECCIÓN.	PÁGINA.
ABREVIATURAS.	1
I. RESUMEN.	2
II. INTRODUCCIÓN.	
1. ANTECEDENTES.	4
2. DEFINICIÓN DE CASO MENINGITIS TUBERCULOSA PARA INVESTIGACIÓN.	5
3. ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS.	6
4. CUADRO CLÍNICO.	7
5. ESTUDIOS DE LÍQUIDO CEFALORAQUÍDEO.	
5.1. CITOQUÍMICO DE LCR.	8
5.2. BACILOSCOPIA DE LCR.	8
5.3. CULTIVO PARA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN LCR.	
5.4. ADA EN LCR Y DESCRIPCIÓN DE MÉTODO.	9
5.5. GENE-XPRT PARA LCR.	10
6. ESTUDIOS DE IMAGEN TAC Y /O RM CEREBRAL.	12
III. MATERIALES Y MÉTODOS.	14
IV. RESULTADOS.	15
V. DISCUSION	22
VI. CONCLUSIONES	36
VII. RECOMENDACIONES.	40
VIII. FUENTE DE INFORMACIÓN.	42
IX. ANEXOS.	44
	47

I. ABREVIATURAS.

ADA	Adenosina desaminasa
BAAR	Bacilo ácido alcohol resistente
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BK	Baciloscopia
EDA	Escala numérica del dolor
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LJ	Lowestein-Jensen
MDR	Multidrogorresistente
MTB/RIF	Acrónimo de <i>M. tuberculosis</i> / rifampicina
NAAT	Amplificación de ácido nucleico basada en cartuchos
OMS	Organización mundial de la salud
RM o RMN	Resonancia magnética/ nuclear
SIDA	Síndrome inmunodeficiencia humana
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada
TB o TBM	Tuberculosis/ meníngea
UI/L	Unidades internacionales por litro
VIH	Virus inmunodeficiencia humana

II. RESUMEN.

La tuberculosis (TB) se considera enfermedad endémica en El Salvador, una de las formas graves de presentación de la misma es la meningitis tuberculosa. El esquema nacional de vacunación del país cuenta con la administración del bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para prevenir dicha forma grave de TB, a pesar de ello se siguen presentando casos severos con aparición de secuelas neurológicas e incluso la muerte.

Resulta de interés conocer el perfil clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018, describiendo dentro de estos las características epidemiológicas, el cuadro clínico y los hallazgos de los métodos diagnósticos de laboratorio en líquido cefalorraquídeo empleados.

El tipo de estudio desarrollado es de carácter descriptivo, transversal y retrospectivo, para ello se incluyeron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, siendo estos un total 51 casos.

Se realizó revisión de expedientes clínicos empleando formulario de recolección de datos, los cuales fueron manejados únicamente por los integrantes del equipo a cargo de la investigación. Dado que la investigación implicó revisión de expedientes clínicos, se omitió el consentimiento informado, a su vez se respetaron los principios de buenas prácticas clínicas y de Helsinki.

Los resultados revelan que la tuberculosis meníngea en El Hospital Nacional Rosales, tiene el mismo comportamiento que el descrito en la literatura internacional, siendo las características epidemiológicas, a predominio en sexo masculino, edad entre 21 y 40 años, procedencia del área urbana. Los síntomas predominantes fueron cefalea, fiebre y vómitos. La alteración del estado de conciencia se presentó en la mayoría de los casos como somnolencia. Las crisis convulsivas se registraron en 69% de los pacientes. En

cuanto a la afección neurológica motora la más frecuente fue alteración de nervio craneal, encontrándose más afectado 6^{to} nervio craneal. Los signos de irritación meníngea fueron documentados en 69% de los casos. El tiempo de evolución del cuadro clínico se reportó para la mayoría de los casos igual o mayor a 1 semana de sintomatología (67%). Comorbilidades descritas con mayor frecuencia fueron diabetes mellitus e infección por virus inmunodeficiencia humana. Otros factores de riesgo que se documentaron fueron etilismo crónico y uso drogas ilegales, en 35 pacientes no se identificó algún factor. En las pruebas de laboratorio empleadas el diagnóstico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en líquido cefalorraquídeo, se identificó en el citoquímico con celularidad 193.23 leucocitos por mm³, linfocitos 77.17%, proteinorraquia 260.23 mg/dL y leucorraquia 58.21 mg/dL. El empleo del cultivo para tuberculosis fue solicitado en 42 casos, de estos únicamente 5 casos tuvieron cultivo positivo. Así mismo la determinación de ADA fue para 18 casos un valor ADA 11-20 UI/L, 11 casos con ADA 21-30 UI/L y 6 casos con valor superior a 31 UI/L. La baciloscopia fue negativa en 82% de los casos y la prueba GENE Xpert fue solicitada en 25 casos, de estos únicamente 4 tuvieron prueba positiva.

Los estudios de imagen TAC y/o RM, en los 51 expedientes revisados, se indicó TAC cerebral simple, pero solo se encontró lectura de 5 TAC, 4 de estos reportados como normales y 1 que se describió con infarto lacunar insular derecho y atrofia cortico subcortical. Estudio de RM no se encontró reporte, pero fue indicada en 30 pacientes de los 51 casos.

III. INTRODUCCION.

7. ANTECEDENTES.

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que casi siempre afecta al sistema respiratorio. Se trata de una afección curable y que se puede prevenir. La infección se transmite de persona a persona a través del aire. Cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, expulsa bacilos tuberculosos al aire; basta con que una persona inhale unos pocos bacilos para quedar infectada. Se calcula que una cuarta parte de la población mundial tiene tuberculosis latente, término aplicado a las personas infectadas por el bacilo pero que aún no han enfermado, ni pueden transmitir la infección.

Las personas infectadas con el bacilo tuberculoso tienen un riesgo a lo largo de la vida de enfermar de tuberculosis de un 5-15%. En cambio, las personas inmunodeprimidas, por ejemplo, pacientes VIH, desnutrición o diabetes, y los consumidores de tabaco corren un riesgo mucho mayor de enfermar. La tuberculosis es una de las 10 principales causas de mortalidad en el mundo.¹

Según Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.7 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. Siete países acaparan el 64% de la mortalidad total; encabeza esta triste lista la India, seguida de Indonesia, China, Filipinas, Pakistán, Nigeria y Sudáfrica. Se estima que en 2016 se enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 250000 niños murieron debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH).¹

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) sigue constituyendo una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Según estimaciones de la OMS, hubo

600000 nuevos casos de resistencia a la rifampicina (el fármaco de primera línea más eficaz), 490000 de los cuales padecían TB-MDR.¹

Datos de OMS estiman que entre 2000 y 2016 se salvaron 53 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento contra la tuberculosis. Acabar para 2030 con la epidemia de tuberculosis es una de las metas relacionadas con la salud incluida en los Objetivos de Desarrollo Sostenible adoptados en 2015.¹

En lo que respecta a tuberculosis meníngea, consiste en la invasión del *M. tuberculosis* al sistema nervioso central generalmente por diseminación linfohematogena; se puede presentar a cualquier edad y representa una de las formas más graves debido a su elevada mortalidad y secuelas neurológicas. El inicio suele ser gradual, poco específico y de evolución subaguda, lo que puede ser difícil identificar en un primer contacto médico.

8. DEFINICION DE CASO MENINGITIS TUBERCULOSA (TBM) PARA INVESTIGACIÓN.

Mujer y hombre mayor de 12 años edad, que consultó en Hospital Nacional Rosales (HNR) durante período comprendido enero 2014 a diciembre 2018; con historia de fiebre cuantificada en >38.5 °C axilar, cefalea, alteración del estado de conciencia, náuseas/vómitos, signos de irritación meníngea, alteraciones de nervio craneal de nueva aparición, déficit motor o sensitivo y/o convulsiones, independiente del estado inmunológico por comorbilidades, asociado a datos de estudio sugestivo de meningitis tuberculosa: líquido cefalorraquídeo (LCR) como baciloscopia (BK) positiva en LCR, adenosina desaminasa (ADA) >5 UI/l, cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*, Gene-xpert positivo y estudios de imagen tomografía cerebral (TAC) y/o Resonancia magnética cerebral (RM) sugestiva.

9. ASPECTOS SOCIODEMOGRÁFICOS.

La tuberculosis (TB) es un problema global de salud pública. El desenlace clínico se relaciona estrechamente con el diagnóstico temprano y el inicio empírico del tratamiento. No existe una prueba lo suficientemente sensible, específica, rápida y costo-efectiva que, sola, establezca un diagnóstico confiable. La tinción de Ziehl Neelsen del líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene baja sensibilidad y especificidad y los resultados de los cultivos tardan tanto tiempo que no son útiles para tomar decisiones. La mayoría de las veces se llega al diagnóstico por un conjunto de evidencia clínica derivada de datos epidemiológicos, cuadro clínico y estudios de laboratorio en líquido cefalorraquídeo (LCR).

La tuberculosis (TB) se considera enfermedad endémica en El Salvador, una de las formas graves de presentación de la misma consiste en meningitis tuberculosa, debido a su presentación crónica su diagnóstico tiende a ser demorado. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, en El Salvador durante 2017, para tuberculosis se estimó una incidencia (incluye TB/VIH) de 72 casos por 100000 habitantes, con mortalidad (excluye TB/VIH) de 1.2 casos por 100000 habitantes, a su vez la incidencia estimada de TB por sexo (miles) fue en mujeres de 1.1 y hombres de 3.5, mientras que para edad en >14 años fue de 4.¹

En El Salvador la inmunización al nacimiento con vacuna BCG, permite prevenir las formas graves de la misma, sin embargo, la presentación de la meningitis tuberculosa puede ser en cualquier grupo etario. Estudio realizado en Chile en 2006 con 53 casos, se identificó edad media de presentación 39 años, de ellos 27% de los casos eran mujeres y 74% hombres², mientras que en Filipinas en 2012 con 91 pacientes la edad promedio fue de 35.3 años y la relación hombre: mujer 1.53:1³; en Turquía para 2012 estudio con 160 casos, la edad promedio era 32.18 años, de estos más de la mitad fueron mujeres⁴, estudio de Madagascar en 2016 con 75 pacientes reveló edad promedio de 35.4 años y la

distribución según sexo fue 56% hombres y 44% mujeres⁵. En India en un estudio con 790 pacientes, donde 65.8% eran hombres y 34.1% eran mujeres, se demostró que edad media de presentación fue de 31.98 años⁶.

Para el caso del lugar de procedencia se encontró en un estudio en Dinamarca, realizado en 2011, con 50 casos, que 22% de los casos eran de nativos de dicho país, mientras que el 78% de los casos correspondía a inmigrantes de zonas endémicas⁷.

10. CUADRO CLÍNICO.

Dentro de los síntomas, en orden de mayor a menor frecuencia con los que se manifiesta meningitis tuberculosa se incluye: cefalea, fiebre, náuseas/vómitos, estas primeras tres constituyen la triada clásica, sin embargo, otros casos implican sensorio alterado (confusión hasta coma). Mientras que entre los hallazgos al examen físico usualmente están: signos irritación meníngea, parálisis de nervios craneales III, IV, VI, estado precoma/coma (puede ser útil Escala Glasgow, Escala FOUR), convulsiones y en menor medida signos neurológicos focales (monoplejía, hemiplejia, paraplejia, retención urinaria).^{4, 7, 8} En promedio la duración de los síntomas desde su inicio hasta el primer contacto médico es mayor de 3 semanas.^{2, 4, 5}

Entre las comorbilidades que se asocian como factores de riesgo potencial para desarrollo de meningitis tuberculosa: se encuentran diabetes mellitus, alcoholismo, desnutrición, infección por virus inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasias malignas y antecedente remoto de TB.^{2, 9}

11. ESTUDIOS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR).

11.1. CITOQUÍMICO EN LCR.

El estudio de líquido cefalorraquídeo es uno de los métodos más accesible para apoyar el diagnóstico de meningitis del sistema nervioso central (SNC), los datos de corte de dos series de estudios grandes de Girgis NI y Thwaiters GE, se obtuvieron los siguientes datos.^{12, 13}

Tabla 1. Características del análisis de citoquímico de líquido cefalorraquídeo en meningitis de SNC. ^{12, 13}		
	Girgis NI	Thwaiters GE
N	857	142
Celularidad/mm ³	437 (30 -900)	300 (70-1.090)
Glucosa mg/dl	22 (5-55)	---
Glucosa en LCR/ sangre	---	0.28 (0.11-0.52)
Proteínas g/L	2.2 (2,14-7.8)	1,9 (0.8-4.9)
LCR: líquido cefalorraquídeo.		

11.2. BACILOSCOPIA EN LCR.

La búsqueda en visión microscópica directa de bacilos ácido alcohol resistentes en el LCR correspondientes a *Mycobacterium tuberculosis*, resulta muy variable; en la serie nacional de Enberg y cols¹⁴, fue negativa en todos los casos (n:0/53) y por otro lado, en un estudio reciente tuvo una sensibilidad de 53% (IC 95%: 40,1-65,9; n: 30/57) teniendo como estándar de oro el cuadro clínico (n: 48 cultivo positivo y 7 manifestaciones clínicas, laboratorio sugerente y respuesta positiva a terapia).¹⁵ Se trata de una técnica sencilla de realizar y requeriría teóricamente de una carga 10000 microorganismos/mL para ser

positiva.¹⁶ Al igual que con las muestras de expectoración, es posible incrementar su sensibilidad en LCR concentrando la muestra.¹⁷

11.3. CULTIVO PARA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS EN LCR.

El método clásico de cultivo en medio sólido de Lowestein-Jensen (LJ) o Middellbrook requiere entre tres y ocho semanas para el crecimiento de *M. tuberculosis* lo cual lo invalida como herramienta práctica para el manejo temprano de estos pacientes. Los medios líquidos requieren un tiempo de una a tres semanas y son notoriamente más sensibles que los medios clásicos, como lo demuestra una serie de India de 256 cultivos positivos de LCR de pacientes con meningitis tuberculosa, que en el medio líquido BACT 460TB® detectó 237 (93%) de cultivos positivos versus 101 (39%) para LJ, recalando que es ideal poder realizar los dos cultivos.¹⁸

Existen factores que se asocian a una mayor probabilidad de obtener cultivos positivos como: ser paciente SIDA, encontrarse en fase temprana de la MTBC y tener una mayor cantidad de neutrófilos y proteínas en el LCR.¹⁹ En el Hospital Nacional Rosales (HNR) la forma de como procesar una muestra para cultivo de LCR esta descrito en el documento PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO CULTIVO BACILO ACIDO ALCOHOL RESISTENTE (BAAR) detallado de la siguiente manera: este método permite aislar colonias sospechosas de *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias a partir de muestras clínicas utilizando el método de descontaminación de petroff-buffer-fosfato.

Procesamiento.²⁰

Cada muestra es transferida a un tubo cónico de centrifuga de 50 ml y mezclado con igual volumen de hidróxido de sodio (NaOH al 4%) esta mezcla se agita vigorosamente durante unos segundos con el fin de homogeneizarla, y tras 20 minutos el tubo se completa hasta

los 50 ml con buffer fosfato, posteriormente se procede a centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos.

Limitaciones o factores que afectan el resultado:

- Mucho tiempo desde que fue tomada la muestra hasta su inoculación.
- Muestra almacenada o transportada sin cadena de frío.
- Exceso de tiempo en el uso de descontaminante.
- Utilización de medios vencidos o de mala calidad.
- Mal manejo de temperatura en incubadoras.
- Centrifugación de muestras a velocidad inadecuada.

Informe de resultados de cultivo BARR.²¹

Resultado.	Interpretación.
Negativo.	No se observa colonias.
n°	Número total de colonias si hay menos de 20.
+	20-100 colonias.
++	Colonias separadas más de 100.
+++	Colonias confluentes.
C	Cultivo contaminado.

11.4. ADA EN LCR Y DESCRIPCIÓN DE MÉTODO.

De las formas de tuberculosis extrapulmonar, es la meningitis tuberculosa considerada como una urgencia médica por lo cual es necesario establecer el correcto diagnóstico para dar la terapéutica específica. El único diagnóstico seguro de tuberculosis es demostrar la presencia del bacilo de Koch en el cultivo con un rendimiento bacteriológico de hasta un 20%, con el inconveniente del tiempo de espera de 4 a 8 semanas; por lo que ha sido

necesario desarrollar nuevas técnicas que permitan establecer el diagnóstico de tuberculosis. La determinación de ADA es útil en las formas de tuberculosis extrapulmonar con examen microscópico negativo principalmente en pleura, peritoneo y SNC mostrando ser muy eficaz. En nuestro medio está claramente justificada la utilización rutinaria de ADA en razón de la alta prevalencia de tuberculosis y la baja rentabilidad bacteriológica.²²

La ADA es una enzima que participa en el catabolismo de las purinas, la cual cataliza la desaminasa para formar inosina y amoniaco, su actividad fisiológica fundamental está relacionada con la proliferación y diferenciación linfocítica por esta razón su actividad se encuentra elevada en procesos inmunes mediados por células teniendo más relación con el estado de maduración, que con número de linfocitos T.²³ Para realizar la prueba ADA, según los lineamientos técnicos para la prevención y control de la tuberculosis²¹, el proveedor de salud debe:

1. Extraer al menos 10 ml de líquido pleural, ascítico, y pericárdico o 3 ml de líquido cefalorraquídeo en un tubo de ensayo estéril, sin anticoagulante y cumplir con el control de la temperatura entre 2°C a 8°C.
2. Enviar de forma adecuada la muestra al laboratorio de referencia del Hospital Nacional General de Neumología y Medicina Familiar "Dr. José Antonio Saldaña", Hospital Nacional Rosales o Instituto Salvadoreño del Seguro Social, lo más pronto posible en horas de la mañana para su procesamiento.

Procedimiento.²³

Para procesar las muestras incluya para cada una de ellas su correspondientes blanco muestra, se rotulan los tubos de la siguiente manera: Blanco de reactivo, Blanco adenosina y Patrón II.

Limitaciones o factores que afectan el resultado:

- Condición de la muestra debe estar en temperatura de 4°C refrigeración no temperatura ambiente.
- Las muestras hemolizadas o lipemicas producen falsos resultados debido a que los eritrocitos humanos tienen un alto contenido de ADA se debe centrifugar la muestra antes de procesarlas.
- La contaminación de la muestra produce liberación de amonio, dando resultados falsos positivos.

Niveles compatibles con tuberculosis²³.

- Líquido pleural por encima: de 32 u/l a 37°C.
- Líquido cefalorraquídeo por encima: 5 u/l a 37 °C.
- Líquido pericárdico por encima: 96 u/l a 37°C.
- Líquido peritoneal y ascítico por encima: 36 u/l a 37°C.

11.5. GENE-XPRT PARA LCR.

El Xpert MTB/RIF es una prueba de amplificación de ácido nucleico basada en cartuchos (NAAT) para el diagnóstico rápido simultáneo de tuberculosis y la prueba rápida de sensibilidad a los antibióticos. Es una prueba de diagnóstico automatizada que puede identificar el ADN de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y la resistencia a la rifampicina (RIF). Fue desarrollado conjuntamente por el laboratorio del profesor David Alland en la Universidad de Medicina y Odontología de Nueva Jersey (UMDNJ).²¹

El proveedor de servicios de salud, al indicar esta prueba debe conocer:

1. Es una prueba molecular rápida; es una técnica de PCR (reacción en cadena de polimerasa) en tiempo real de tecnología sencilla y reproducible. Puede dar resultados en un plazo de dos horas, con una excelente concordancia con los métodos convencionales.

2. Es un método automatizado de diagnóstico específico de TB mediante la amplificación del ácido nucleico del *M. tuberculosis* en un cartucho Gene Xpert MTB/RIF que además de detectar el ADN, es capaz de detectar mutaciones en el gen rpoB demostrando de esta manera resistencia a la rifampicina.

El resultado debe estar disponible al quinto día después de recibida la muestra, se debe interpretar como resultado POSITIVO cuando el equipo reporte:

- M. TB detectado sensible a rifampicina.
- M. TB detectado resistencia a rifampicina detectada.
- M. TB detectado resistencia a rifampicina indeterminado.

Se interpretará como resultado NEGATIVO cuando el equipo reporte:

- M. TB NO detectado.

12. ESTUDIOS DE IMAGEN TAC Y /O RM CEREBRAL⁹.

Imágenes en el diagnóstico de TBM. Los estudios de imagen (TAC y RM cerebral) demuestran alteraciones propias que, en orden de frecuencia son: engrosamiento leptomeníngeo o aracnoiditis, especialmente en relación al polígono de Willis y al área optoquiásmática; colecciones (abscesos o tuberculomas), infarto cerebral e hidrocefalia. Pero este orden es variable y en una serie clínica se demostró como más habituales la hidrocefalia (51%) y el engrosamiento meníngeo (45%). Por otro lado, es importante destacar que 4 a 8% de los pacientes con TBM seronegativos para VIH y 20% de los seropositivos desarrollan abscesos tuberculosos los que deben ser diferenciados de los tuberculomas, los que no necesariamente se originan de una TBM ya que pueden generarse vía hematógena de otra localización y además guardan las características de un granuloma más que de una colección propiamente. La RM es el método de elección para el estudio de la TBM; siempre debe realizarse con medio de contraste, el cual destaca los engrosamientos meníngeos, sobre todo en etapas tempranas de la infección; por otro lado, la presencia de infartos cerebrales es más evidente en una RM y es propia de los estadios tardíos llegando a encontrarse en más de 80% de los casos en etapa III de TBM.

IV. OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Describir el perfil clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.

Objetivos específicos:

- Describir las características epidemiológicas de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.
- Identificar el cuadro clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.
- Describir los hallazgos de métodos diagnósticos de laboratorio en líquido cefalorraquídeo de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales.

V. MATERIALES Y MÉTODOS.

➤ TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo, transversal, retrospectivo.

➤ POBLACION DE ESTUDIO.

DIANA: todos los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.

DE ESTUDIO: todos los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018 y que cumplieron con los criterios de inclusión.

MUESTRA: todos los pacientes tratados por meningitis tuberculosa por clínica y/o métodos diagnósticos de laboratorio en líquido cefalorraquídeo en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018 y que cumplan con los criterios de inclusión, siendo en total 51 casos.

• CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes que fueron tratados por meningitis tuberculosa como prueba terapéutica
- Todos los pacientes que cumplan con diagnóstico de meningitis tuberculosis por clínica y/o líquido cefalorraquídeo positivo, incluye: citoquímico predominio linfocitario o baciloscopia positiva, cultivo positivo, ADA >5U/L, GENE-xpert positivo.
- Que se encuentren dentro del periodo de tiempo establecido para el estudio.
- Pacientes que egresaron por primera vez con diagnóstico de meningitis tuberculosa de los servicios hospitalización y/o emergencia.
- Pacientes mayores de 12 años y de ambos sexos que recibieron tratamiento para meningitis tuberculosa.

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Menores de 12 años de edad.
- Con diagnóstico primera vez de meningitis tuberculosa por clínica o de laboratorio en líquido cefalorraquídeo proveniente de otro centro hospitalario.
- Aquellos que no cuenten con ningún estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Otras formas de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

- MÉTODO DE MUESTREO.

Se empleó muestreo probabilístico aleatorio simple de casos consecutivos en el periodo de estudio.

- CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Muestreo no probabilístico. No se calculó tamaño de la muestra ya que se incluyeron todos los casos que cumplieron con criterios de inclusión en el periodo de estudio.

- PROCEDENCIA DE LOS SUJETOS.

La selección de los casos se realizó a partir de listado preliminar que se obtuvo del sistema estadístico de egresos por meningitis tuberculosa con PCT-8 del Hospital Nacional Rosales (ESDOMED) y del libro de registro de bacteriología para adenosina desaminasa (ADA), Gene-xpert, cultivo y baciloscopia para líquido cefalorraquídeo.

- MÉTODO RECOLECCIÓN DE DATOS.

Mediante documento fuente (revisión documental de expedientes clínicos), se empleó formulario de recolección de datos (ver ANEXO 2) donde se incluyó la información requerida para el desarrollo de la investigación, posteriormente dichos datos fueron vaciados en tabla matriz del programa Microsoft Excel 2016 y procesados para su posterior presentación.

- VARIABLES.

• OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

Objetivo.	Variable	Definición	Fuente	Medición	Interpretación	Método/técnica/ instrumento
Describir las características epidemiológicas de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.	Sexo.	Hombre Mujer	Expediente clínico de Hospital Nacional Rosales.	Cualitativa	Relación Hombre Mujer	Formulario
	Edad.	12-20 años 21-30 años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años Mayor de 71 años		Grupos etarios	Porcentual.	Formulario
	Procedencia	Rural Urbano		Rural Urbano	Porcentual	Formulario
Identificar el cuadro clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.	Cefalea.	Cefalea	Expediente clínico de Hospital Nacional Rosales	Escala de dolor numérica EDA Ninguno (0) Leve (1,2,3,4), moderado (5,6,7) o severo (8,9,10)	Porcentual	Formulario
	Fiebre.	Temperatura axilar mayor de 38 grados Celsius con termómetro de mercurio.		Presente o ausente	Porcentual	Formulario
	Vómitos.	Vómitos que recuerden hipertensión intracraneana.		Presente o ausente	Porcentual	Formulario
	Alteración estado de conciencia.	Consiente, somnolencia, estupor		Escala de Glasgow/FOUR	Porcentual	Formulario

	Crisis convulsiva.	y /o coma. Crisis convulsiva con fenómeno motor tónico y /o clónico de primera vez.		Presente o ausente	Porcentual	Formulario
	Alteración de nervio craneal	Alteración de nervios craneales de novo, déficit motor y/o sensitivo.		Presente o ausente Maniobras del examen físico descritas como	Mediana	Formulario
	Signos de irritación meníngea.	Datos del examen físico, que se relacionan con la irritación de las, meníngea.		Presentes o ausentes.	Porcentual/ Mediana	Formulario
	Tiempo de evolución.	Periodo comprendido entre el inicio de los síntomas hasta el primer contactó médico.		Menos de 1 semana Mayor o igual 1 semana	Porcentual.	Formulario
	Comorbilidades y factores de riesgo.	Enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, colagenopatía, cáncer, uso crónico de esteroides, consumo de drogas ilegales, desnutrición, etilismo, reclusión centro penal, antecedente remoto o contacto TB		Presentes o ausentes	Porcentual	Formulario

<p>Describir los hallazgos de métodos diagnósticos de laboratorio en líquido cefalorraquídeo y de imagen TAC y/o RM cerebral de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales.</p>	Citoquímico de LCR.	<p>Aspecto opalescente Entre 50 – 300 células por mm³ Proteínas 60- 700 mg/dl. Glucosa bajo; < 45 mg/dl</p>	Registros de Laboratorio Clínico de Hospital Nacional Rosales	Sugestivo de meningitis para tuberculosis o no sugestivo.	Mediana	Formulario
	Cultivo de LCR.	Estudio bacteriológico		Reportado como positivo o negativo. y/o el recuento de colonias.	Porcentual	Formulario
	GENE-xpert de LCR.	Prueba molecular amplificación del ácido nucleico del M. tuberculoso.		Positivo o Negativo	Porcentual	Formulario
	Adenosina deaminasa de LCR.	Participa en los sistemas de señalización celulares que involucran los receptores acoplados a las proteínas G.		<5 5-10 u/l 11-20 u/L 21-30 u/l 31-40 u/l Mayor a 41 u/l	Porcentual	Formulario
	Baciloscopia de LCR	Presencia del bacilo de M. tuberculoso en muestra de LCR, descrito como el número de bacilos encontrados por campo.		Positiva o negativa	Porcentual.	Formulario
	Estudio de Imagen TAC y/o RM cerebral	Imagen sugestiva de meningitis tuberculosa		Engrosamiento meníngeo, aracnoiditis, infartos hidrocefalia, colecciones	Porcentual	Formulario.

- REGISTRO DE LOS VALORES DE LAS VARIABLES (FORMULARIO RECOLECCIÓN DE DATOS).

Se empleó formulario de recolección de datos, el cual fue diseñado por los investigadores y en el que se incluyeron las variables previamente identificadas para el desarrollo de la investigación.

- ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS.

1) PLAN DE ANÁLISIS.

Los datos fueron manejados únicamente por los integrantes del equipo a cargo de la investigación, a partir del formulario de recolección, los datos fueron vaciados de forma sumativa en matriz de recolección de datos de forma digital en programa Microsoft Excel 2016, se empleó técnica estadística de distribución de frecuencia para variables cuantitativas y cualitativas, posteriormente en computadora, se hizo uso de los programas Microsoft Word y Excel 2016, para completar la digitación, organización y presentación de los datos.

2) TIPO DE ESTADÍSTICA A UTILIZAR.

Se utilizó estadística descriptiva, donde se recolectó, presentó y caracterizó el conjunto de datos con el fin de describir apropiadamente las diversas propiedades de ese conjunto, se presentaron los datos en tablas de frecuencia y gráficos del programa Microsoft Word y Excel.

- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los expedientes clínicos fueron revisados únicamente por los médicos encargados de la investigación, sin emplear el nombre, ni número de expediente de los individuos objeto de estudio, de igual forma se resguardó la información obtenida para evitar fuga de la misma y perjudicar a los participantes.

Dado que la investigación implicó revisión documental, se omitió el consentimiento informado, a su vez se respetaron los principios de buenas prácticas clínicas y principios de Helsinki, se incluyeron:

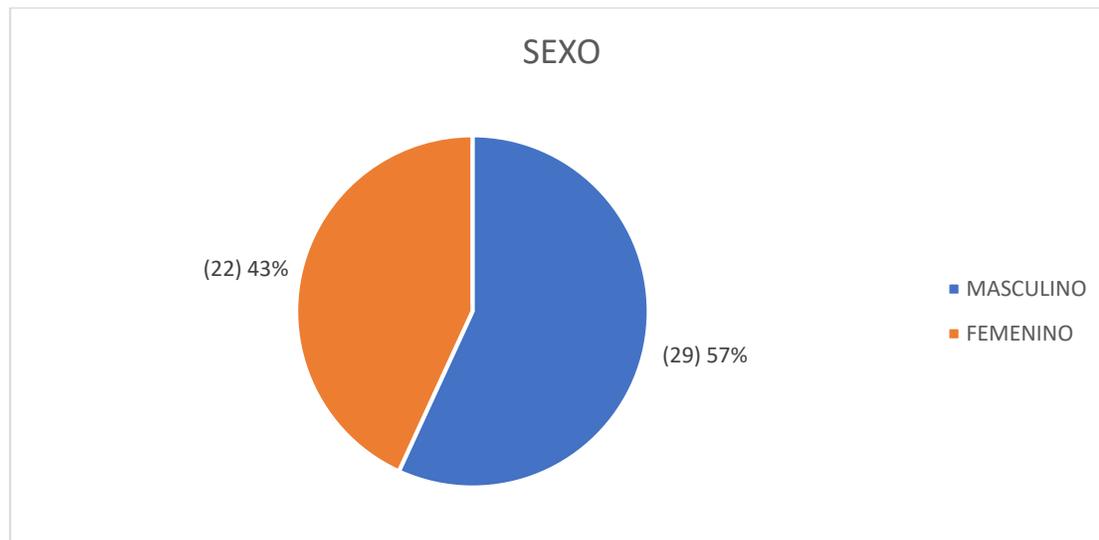
- a) El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.
- b) La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.
- c) La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.
- d) El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación.
- e) Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por Comité de Ética de Hospital Nacional Rosales.

VI. RESULTADOS.

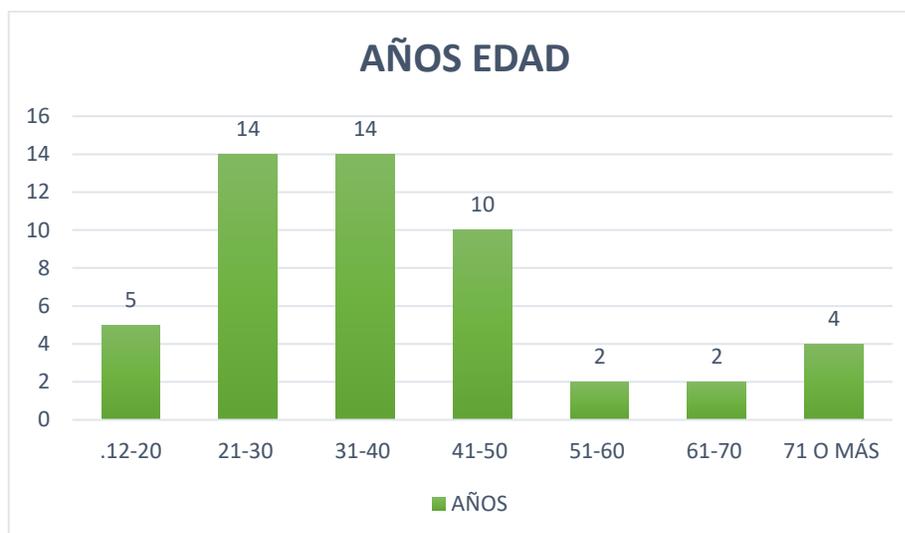
OBJETIVO: Describir las características epidemiológicas de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.

GRÁFICO N° 1. DISTRIBUCIÓN DE POBLACIÓN POR SEXO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



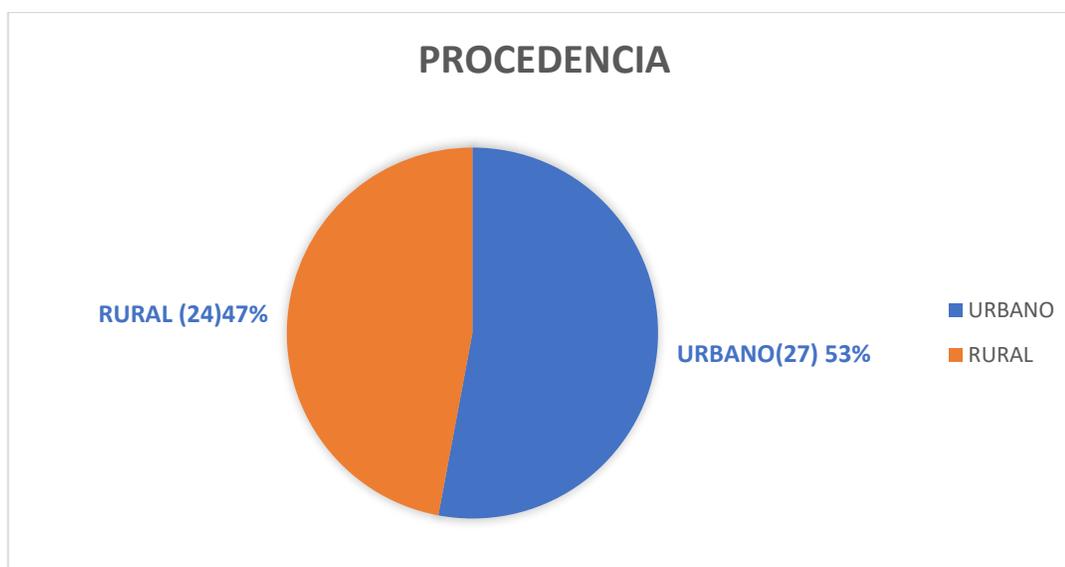
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 2. DISTRIBUCIÓN POR EDADES DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

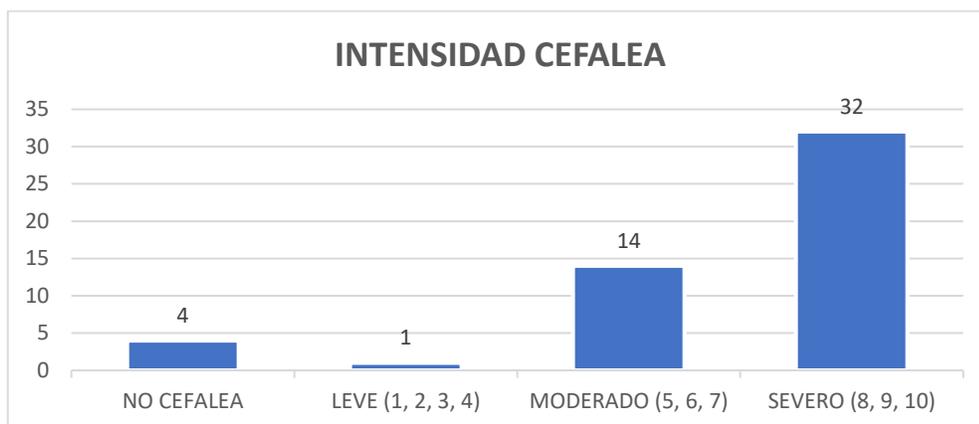
GRÁFICO N° 3. LUGAR DE PROCEDENCIA DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

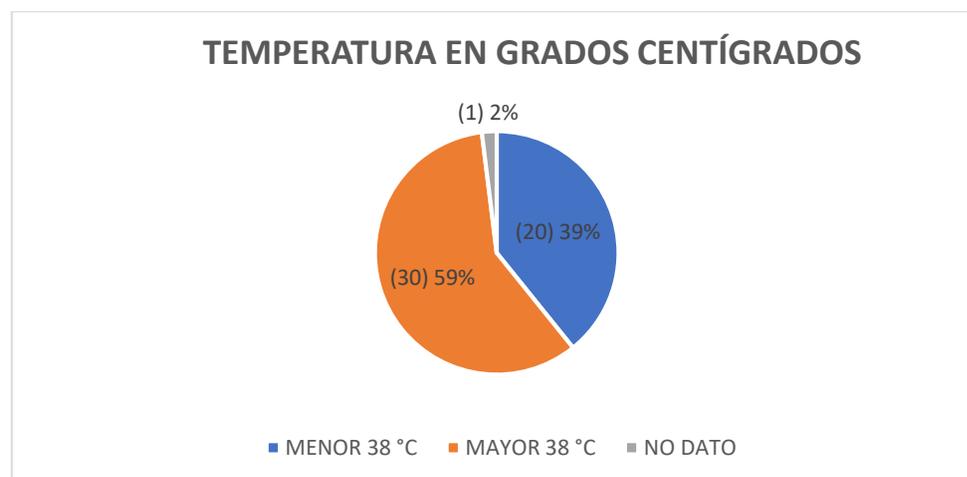
OBJETIVO: Identificar el cuadro clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.

GRÁFICO N° 4. CLASIFICACIÓN DE LA CEFALEA SEGÚN INTENSIDAD EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



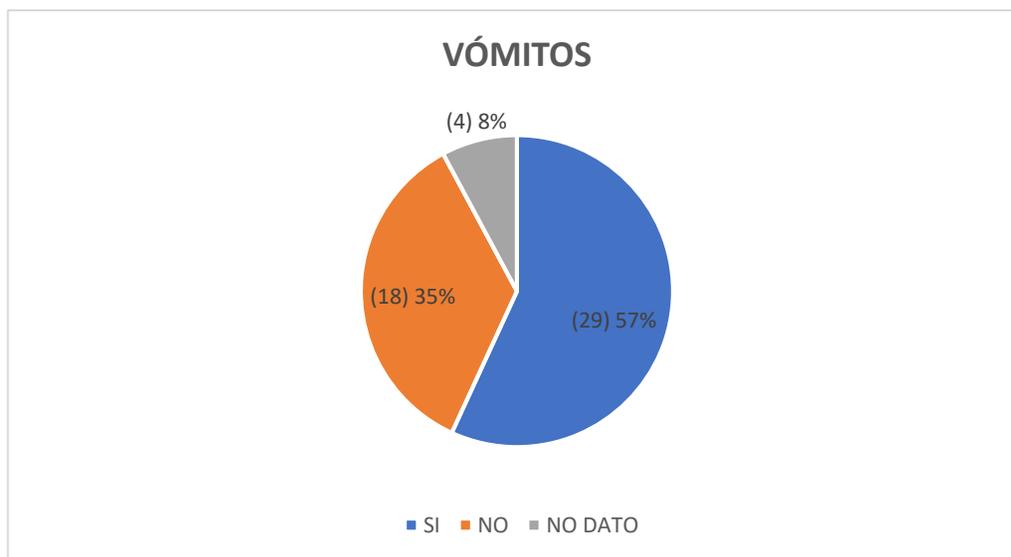
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 5. CUANTIFICACIÓN DE TEMPERATURA EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



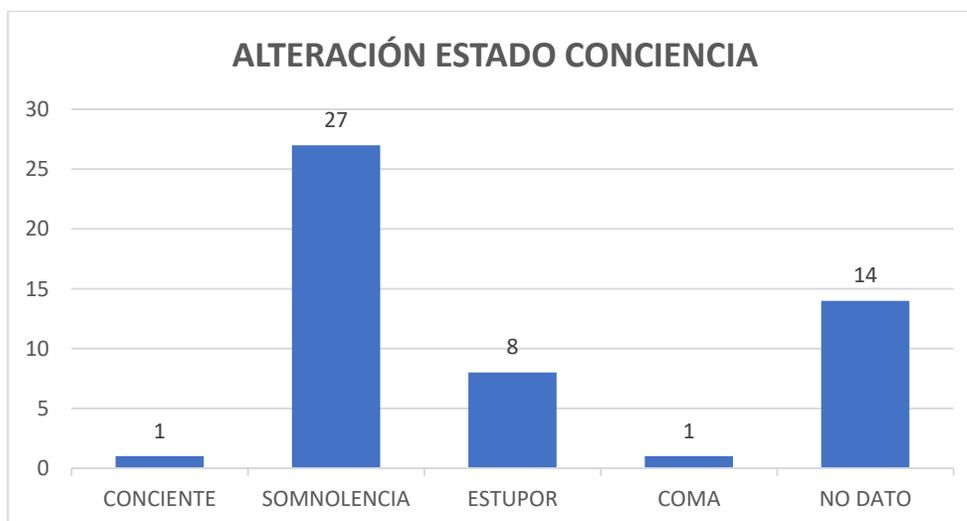
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 6. PRESENCIA DE VÓMITOS EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos "Revisión de expedientes clínicos".

GRÁFICO N° 7. ESTADO DE CONCIENCIA DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018



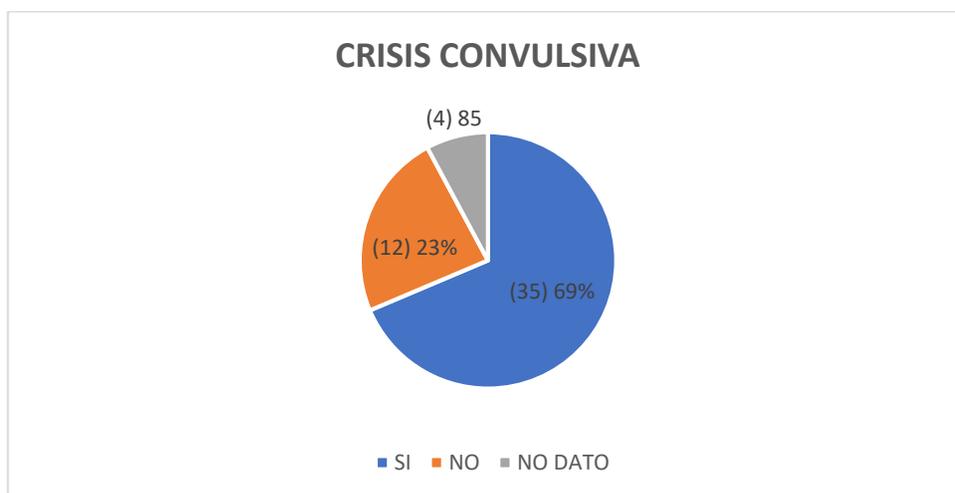
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos "Revisión de expedientes clínicos".

TABLA 1. ESCALA EMPLEADA EN MEDICIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

Escala	Glasgow	FOUR
UTILIZARON	38	3
PROMEDIO VALOR ESCALA	11	13

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 8. CRISIS CONVULSIVA PRESENTE EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

TABLA 2. ALTERACIÓN NEUROLOGICA MOTORAS DESCRITA EN HISTORIA CLINICA EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

CATEGORIA	NÚMERO DE PACIENTES
CUADRIPLÉJÍA	1
HEMIPLÉJÍA	0
MONOPLÉJÍA	23
PARESTESIA	1
NO HAY DATO	2

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

Se investigó el estudio de imagen que a todo paciente con sospecha de meningitis se le debe de realizar, con mucha más justificación si hay afección de nervios craneales y alteración del estado de conciencia, en los 51 pacientes se le indicó TAC simple de los cuales solo 5 tenían lectura oficial por radiólogo, el resto no tenía lectura preliminar ni nota por médico tratante que describiera hallazgos en el estudio, además a 30 pacientes se les indico RMN, pero no se encontró reporte de dicho estudio. Se buscó en sistema de archivo digital de radiología del Hospital Nacional Rosales donde solo hay registro de lectura de TAC desde el año 2017 a la fecha.

En las 5 tomografías encontradas y leídas por radiólogo, se describen 4 TAC cerebral como normales sugiriendo complementar estudio con resonancia magnética y solo una de ellas se describió infarto lacunar insular y atrofia cortico subcortical difusa.

TABLA 3. AFECCIÓN DE NOVO ÚNICAMENTE DE NERVIOS CRANEALES EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

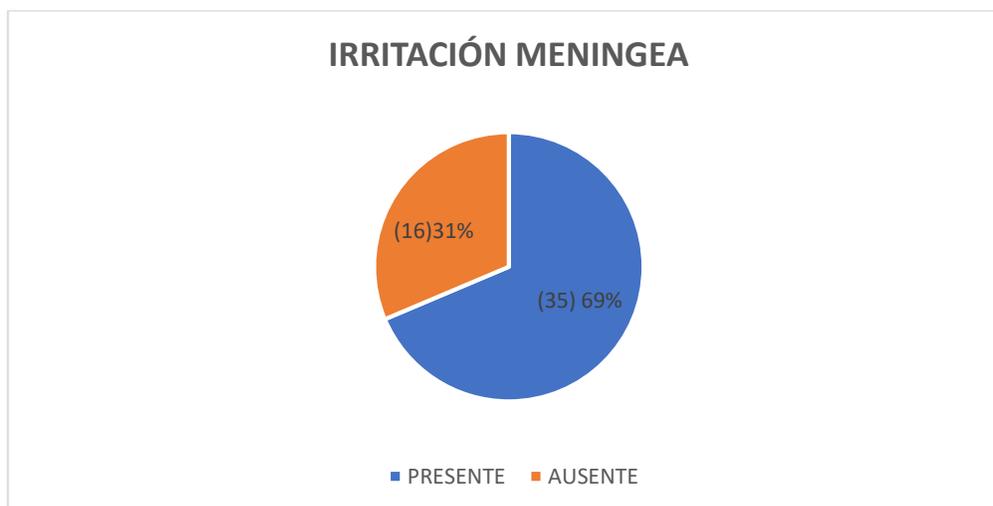
NERVIO DEL CRÁNEO	NÚMERO DE PACIENTES
N.C II	1
N.C III	1
N.C IV	2
N.C VI	13
N.C VII	6
TOTAL	23

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

N.C: nervio del cráneo.

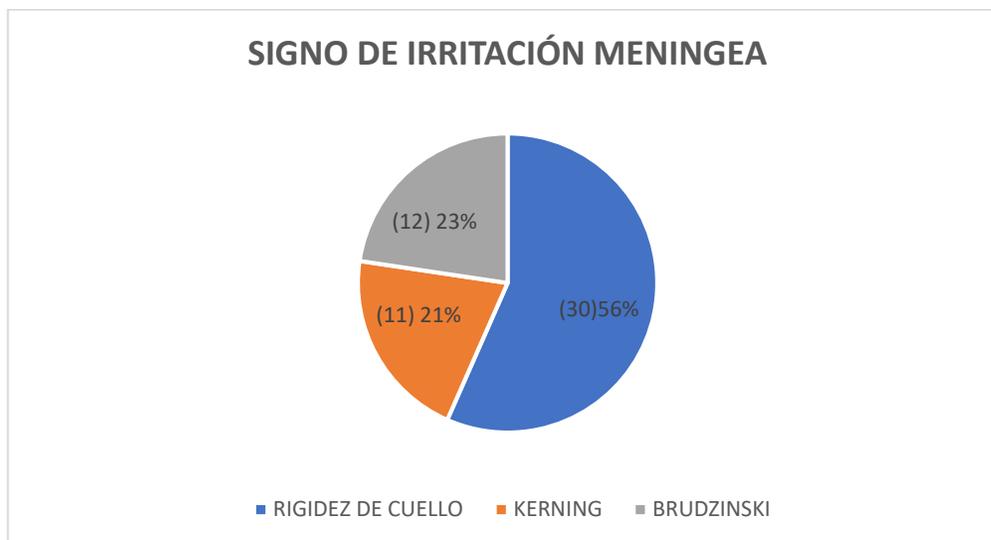
GRÁFICO N° 9. SIGNOS DE IRRITACIÓN MENINGEA ENCONTRADO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

A.



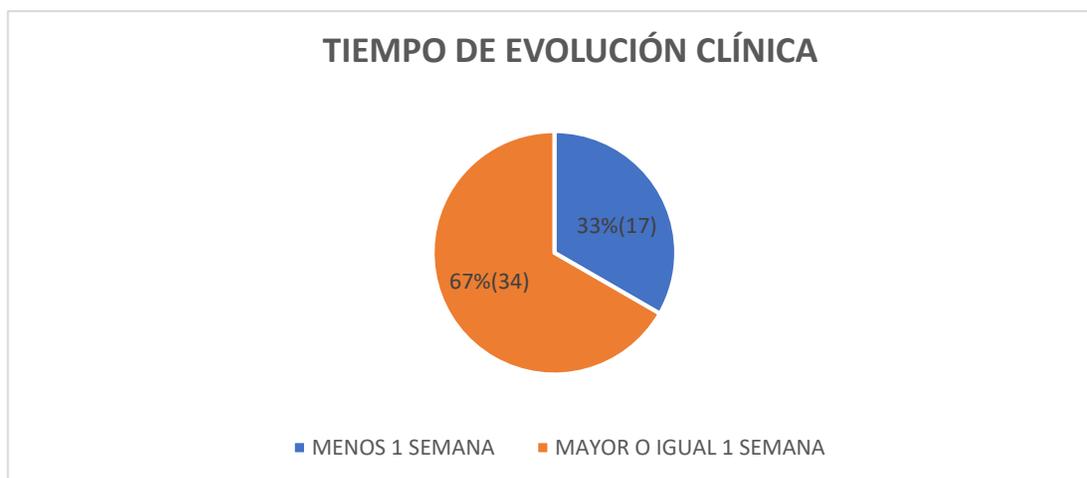
Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

B.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 10. TIEMPO EVOLUCIÓN DE CUADRO CLÍNICO DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

TABLA 4. COMORBILIDADES ENCONTRADAS EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

COMORBILIDADES	NÚMERO DE PACIENTES
ERC	6
DM	15
VIH REACTIVO	16
COLAGENOPATIA	2
CANCER	5
OTRAS	2
NINGUNO	14

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PRESENTES EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

FACTORES DE RIESGO	TOTAL DE PACIENTES
USO CRÓNICO ESTEROIDES	2
USO DROGAS ILEGALES	4
ETILISTA	7
DESNUTRICIÓN	0
RECLUIDO CENTRO PENAL	4
ANTECEDENTE REMOTO DE TB O CONTACTO TB	1
NINGUNO	35

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

OBJETIVO: Describir los hallazgos de métodos diagnósticos de laboratorio en líquido cefalorraquídeo de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en Hospital Nacional Rosales.

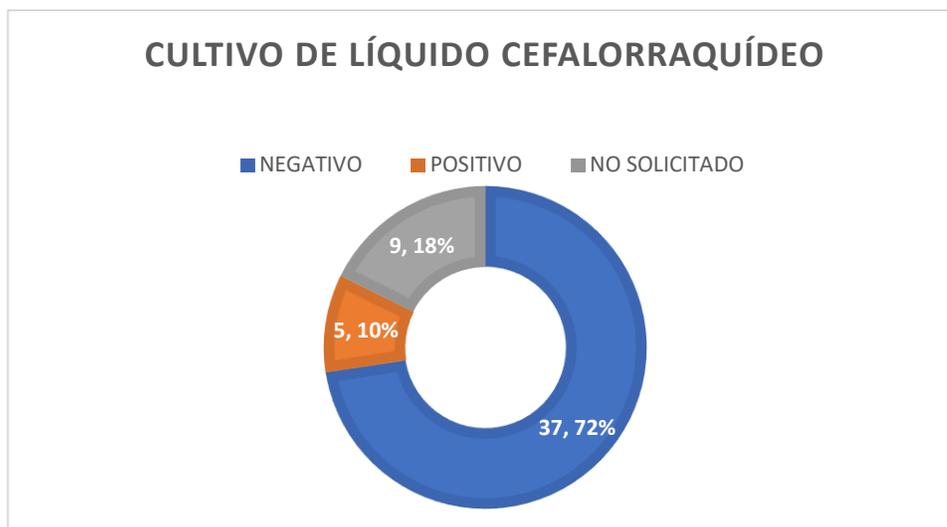
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICO LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

PARÁMETRO.	VALOR (PROMEDIO).	VALOR NORMAL.*	UNIDADES.
Celularidad	193.23	0-5	Por mm ³
Linfocitos	77.17		%
Proteinorraquia	260.23	15-45	mg/dL
Glucorraquia	58.21	1/3 glicemia central	mg/dL

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

*Thomas M C, Thomas M D. Manual Washington de medicina interna hospitalaria. 3ra edición, 2018.

GRÁFICO N° 11. CULTIVO LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA, HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

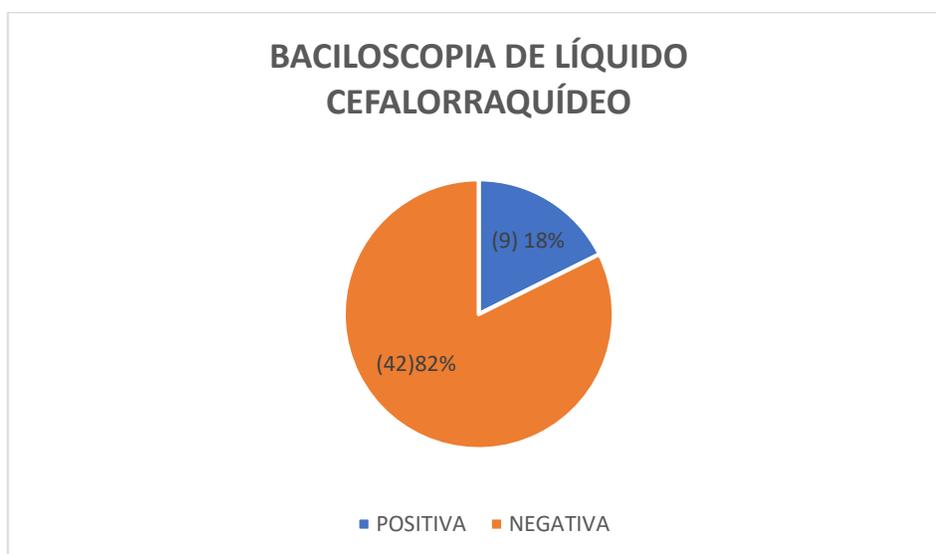
TABLA 7. RESULTADO DE ADENOSINA DESAMINASA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.

VALOR ADA EN UI/L	TOTAL DE PACIENTES
<5 UI/L	7
5-10 UI/L	9
11-20 UI/L	18
21-30 UI/L	11
31-40 UI/L	4
>40 UI/L	2

Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

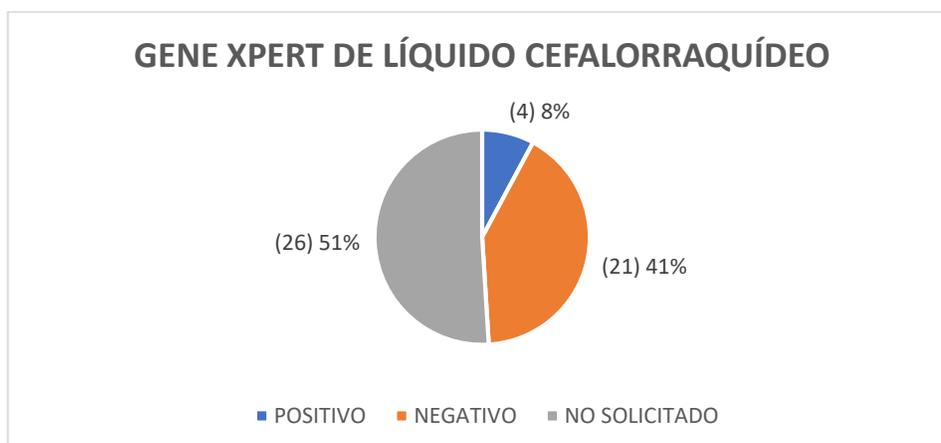
Valor de corte para Hospital Nacional Rosales 5 UI/L

GRAFICO N° 12. BACILOSCOPIA DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

GRÁFICO N° 13. GENE XPRT DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO EN PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA HNR, ENERO 2014-DICIEMBRE 2018.



Fuente: Instrumento de Recolección de Datos “Revisión de expedientes clínicos”.

En el estudio se incluyeron 51 casos tratados por meningitis tuberculosa. En cuanto a los resultados sociodemográficos se identificó relación hombre: mujer de 1.31:1, mientras que la edad más frecuente de presentación, independiente del sexo, fue entre 21-40 años. Con respecto al área de procedencia se encontró que 27 (53%) casos correspondían al área urbana, mientras que 24 (47%) casos al área rural.

En cuanto al cuadro clínico, en 63% de los casos se identificó cefalea definido como severo según escala numérica del dolor (EDA). En el caso de la temperatura axilar cuantificada en 38°C, el 59% presentaron fiebre, así mismo se identificó que 29 (57%) pacientes tuvieron vómitos, mientras que 18 pacientes no lo presentaron y para el caso de 4 expedientes clínicos no había registro de dicho síntoma en cuanto a si lo presentaba o negación de este.

La alteración del estado de conciencia definida según hallazgo a la exploración física, el 53% se presentó con somnolencia; para aquellos que emplearon escala numérica de evaluación del estado de conciencia, las únicas escalas que se registraron en los expedientes fueron GLASGOW y FOUR, la primera escala fue empleada en 38 expedientes con promedio en puntaje de 11/15, lo que se correlaciona con cuadro de somnolencia, mientras que únicamente 3 casos emplearon escala FOUR con promedio en puntaje de 13/16.

Las crisis convulsivas se registraron en 69% de los pacientes. En cuanto a la afección de neurológica de novo 25 casos se identificó alteración para caso de monoplejía, de estos 23 casos presentaron alteración de nervio craneal, encontrándose según orden de mayor a menor frecuencia de afección en nervio craneal VI (56.52%), VII (26.08%) y IV (8.69%). Además se registró 1 caso con cuadriplejía.

Los signos de irritación meníngea fueron documentados en 69% de los casos, estos fueron descritos como rigidez de cuello (56%), seguido de signo de Brudzinski (23%) y de

Kerning (21%), aclarando que para la mayoría de los casos únicamente fue descrito un único signo de irritación meníngea. En el tiempo de evolución del cuadro clínico se reportó para la mayoría de los casos mayor o igual a 1 semana de sintomatología (67%).

Se indicó toma de TAC y/o RM, documentándose únicamente solicitud pero reporte en solo 5 TAC leídas por radiólogo, de estos se describen 4 TAC cerebral como normales sugiriendo complementar estudio con RM y solo una de ellas se describió infarto lacunar insular y atrofia cortico subcortical difusa.

Comorbilidades descritas con mayor frecuencia fueron diabetes mellitus (15) e infección por virus inmunodeficiencia humana (16), sin embargo, en 14 casos no se presentó ninguna comorbilidad. Los factores de riesgo que se documentaron a predominio fueron etilismo crónico (7), uso drogas ilegales y privado de libertad (4), sin embargo, en 35 pacientes no se identificó algún factor.

Las pruebas de laboratorio empleadas en el diagnóstico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa en líquido cefalorraquídeo, fueron empleadas: citoquímico, baciloscopia, ADA, cultivo y Gene Xpert. Para el caso del citoquímico de L.C.R se describen los siguientes hallazgos en promedio (valor): Celularidad 193.23 por mm³, linfocitos 77.17%, proteinorraquia 260.23 mg/dL y Glucorraquia 58.21 mg/dL.

El empleo del cultivo para tuberculosis fue solicitado en 42 casos, de estos solicitados únicamente 5 casos tuvieron cultivo positivo y 37 casos con cultivo negativo. Así mismo la determinación de ADA resulta importante para el diagnóstico, los resultados encontrados fueron: 18 casos valor ADA 11-20 UI/L, 11 casos con ADA 21-30 UI/L y 6 casos con valor superior a 31 UI/L. Se describe 7 pacientes con valor de ADA inferior a 5 UI/L que recibieron manejo por meningitis tuberculosa como prueba terapéutica. La baciloscopia fue negativa en 82% de los casos y la prueba GENE Xpert fue solicitada en 25 casos, de estos únicamente 4 tuvieron prueba positiva.

VII. DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos con el instrumento de recolección de datos, se compararon con la literatura consultada, destacando los siguientes puntos. La distribución por sexo en el estudio fue predominantemente masculino con el 57%, similar a otros estudios que describen a la población masculina con mayor porcentaje⁶. Las edades que se encontró con mayor frecuencia afectados por meningitis tuberculosa fueron entre 21 y 40 años (28/51 pacientes), este comportamiento es el descrito en estudio como el Kaviyil JE, Ravikumar en 2017 en India⁶.

La literatura consultada demuestra que el síntoma predominante es la cefalea acompañada de vómitos, según estudio “*Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. The Scientific World Journal. Turquía, 2012*” donde encontraron con una frecuencia de 86%^{4,7}; en la información obtenida se encontró solo 8% de paciente no tenían historia de cefalea, y un 92% que si la presentaron, buscado un dato más específico se catalogó este síntoma mediante escala EDA, destacando que en los expedientes clínicos revisados un 59% presentó EDA entre 7-10; y con relación a los vómitos como síntoma se encontró en un 57% de los casos.

El estado de conciencia en un 53% de los pacientes fue descrito como somnolencia, y un 27% sin alteración, estos datos comparados con estudios realizados en Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova⁶ donde en sus resultados exponen que el estado de alerta en un 66% se encontró alterado; esto fue con una población de 53 pacientes.

Se entiende como crisis a la descripción vertida por el familiar o vista por personal médico que haga referencia a una crisis convulsiva, para poder ser tomado como parte del cuadro clínico, en algunos estudios se presentó en un 16% casos⁴; en nuestro estudio se encontró en 69% casos, este dato fue obtenido de los consignado por el médico en el expediente

clínico, no fue objeto de este estudio revisar el concepto de crisis convulsiva, tampoco se buscó si esta era de novó, o ya tenía diagnóstico de epilepsia.

Siendo la meningitis tuberculosa una enfermedad que puede simular otras entidades nosológicas, puede manifestarse con una variedad de signos, se describe la afección de nervios del cráneo en un 26% casos⁴, para el caso de nuestra investigación se encontró en 23 pacientes de 51 casos, se detalló cuál era el nervio del cráneo que con mayor frecuencia se observa comprometido; siendo el N.C VI en un 45% de los casos.

La presencia de irritación meníngea, descrita en diferentes estudios, con una frecuencia de 88% casos⁴, resulta de interés indagar su existencia en los casos para este estudio, encontrándose presente en 69% casos, y dentro de los signos de irritación meníngea más documentados fue la rigidez de cuello con un 56%, este dato no coincide del todo con la otros estudios, esto puede ser debido a que en la mayoría de los casos la historia clínica de unidad de emergencia del Hospital Nacional Rosales no es realizada por el personal de mayor experiencia o el personal que evaluó al paciente; si no por el residente de primer año de medicina interna; que se entiende aún no tiene toda la habilidad necesaria para evaluar a un paciente con una afección neurológica y poder describir semiológicamente los hallazgos; esa puede corresponder con la diferencia de porcentajes.

Los resultados obtenidos con respecto al tiempo de evolución, el 67% fue mayor a 1 semana de evolución, en comparación con otros estudios que el tiempo promedio de evolución de los síntomas fue de 14 días^{4, 7}. Las comorbilidades que se identificaron en mayor número fueron 16 casos para VIH reactivos y 15 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus; nosologías consideradas como inmunodepresoras, que están descritas en los textos de medicina como factores de riesgo para enfermedades infecciosas oportunistas, en otros estudios se destaca que el 64% se desconocía el estado de VIH^{4,7}; no fue objeto de este estudio detallar carga viral y conteo de CD4+ para relacionarlos con la posibilidad de una infección oportunistas, pues ya está confinado en la literatura médica.

Se encontró en 7 pacientes como factor de riesgo el etilismo crónico, 4 pacientes reclusos en centro penal y 4 pacientes con consumo ilegal de drogas, en la literatura internacional se ha asociado como predisposición para el desarrollo de meningitis tuberculosa⁷.

Como parte del diagnóstico para meningitis tuberculosa se investigó el resultado de citoquímico de líquido cefalorraquídeo, si este reunía las características necesarias para ser considerado como sugestivos. La mediana del nivel de glucosa en el LCR fue de 26.66 mg/dl (1.48 mmol/L) y la mediana del nivel de proteína en LCR fue de 1g /L⁵, para nuestro estudio se encontró que una media de proteinorraquia de 260mg/dl, celularidad aumentada con predominio de linfocitos, en un total de 48 pacientes el LCR era sugestivo de meningitis tuberculosa y los restantes no cumplían criterio, pero se les inició tratamiento bajo la premisa de cuadro clínico y comorbilidades como VIH reactivo.

Según la literatura internacional cultivo para TB tiene una positividad del 40,13% entre los pacientes con meningitis tuberculosa con sospecha clínica⁶, en lo que respecta a nuestra investigación este dato fue en el 10% de los pacientes, y en un 18% no se solicitó estudio. El diagnóstico de laboratorio de TBM se ve obstaculizado por la baja sensibilidad de la microscopía de líquido cefalorraquídeo y el lento crecimiento de *M. tuberculosis* en los sistemas de cultivo convencionales^{8, 18}.

Una de las pruebas que tiene relevancia es el ADA en líquido cefalorraquídeo, la prueba muestra una buena sensibilidad de 82.14% (95% CI 64.41-92.12) y una alta especificidad de 90.91 (95% CI 72.19-97.47)², para diversos estudios el valor de corte de ADA fue diferente determinado por cada laboratorio, en el Hospital Nacional Rosales el valor de corte es de 5 UI/l²³, con base a este dato; se encontró que 44 pacientes, el valor de ADA era mayor a 5UI/l, y 7 pacientes con una valor inferior al corte, pero que se les manejo como meningitis tuberculosa, por el estado inmunocomprometido como VIH reactivo con mal apego a tratamiento, además tenían concomitantemente sospecha de otras infecciones oportunista, por lo que recibieron prueba terapéutica.

La baciloscopia de LCR. Según estudios, ha mostrado una sensibilidad del 53%^{14, 17}; en Hospital Nacional Rosales se ha reportado como positivo en un 18% casos, un valor muy bajo en comparación a otros estudios. El Gene-Xpert MTB/RIF es una prueba de amplificación de ácido nucleico basada en cartuchos (NAAT) para el diagnóstico rápido simultáneo de tuberculosis y la prueba rápida de sensibilidad a los antibióticos²¹, este estudio está disponible en la red pública del Ministerio de Salud de El Salvador, a través del Laboratorio Max Bloc; en nuestra investigación solo se encontró que de 51 pacientes que correspondía a la población en estudio, solo se mandó en 25 casos y en 26 no se solicitó dicho examen. Se destaca que, en los pacientes, a quienes se les solicitó este estudio, fue bajo el criterio de ser VIH reactivo y/o recluso en centro penal.

Como parte de los criterios para clasificar a un paciente con meningitis tuberculosa es necesario realizar estudio de imagen, entre ellos la tomografía cerebral (TAC) o resonancia magnética (RM) este último es el más sensible y específico. Los hallazgos en orden de frecuencia pueden ser: engrosamiento leptomeníngeo o aracnoiditis específicamente en el polígono de Willis y el área optocinética, colecciones, infarto cerebral e hidrocefalia, en este estudio se encontró registro de 5 TAC, de los cuales 1 reportó ser anormal con infarto cerebral lacunar insular en paciente no inmunodeprimido.

VIII. CONCLUSIONES.

Para dar respuesta a los objetivos planteados al inicio de la investigación, se concluye lo siguiente.

- El perfil clínico identificado para tuberculosis meníngea son masculinos, entre 21 a 40 años de edad, procedentes del área urbana, en su mayoría sin factores de riesgo, sin embargo las comorbilidades predominantes de aquellos que si las presentaron fueron diabéticos y VIH/SIDA; condicionantes para desarrollar enfermedades oportunistas; no fue objeto de este estudio determinar el estado de descompensación de los comórbidos, solo relacionar la presencia de estos, en el contexto de una tuberculosis meníngea.
- El tiempo de evolución de los síntomas y signos identificado corresponde a más de 1 semana, el principal síntoma fue la cefalea descrita con un EDA mayor de 7, que en la mayoría de los casos se acompañó de somnolencia, lo que se correlaciona con la escala de Glasgow empleada, con promedio de 11 puntos. Además manifestaron predominantemente vómitos, fiebre y crisis convulsiva.
- En relación con las alteraciones neurológicas motoras, la mayoría de los casos tenía presente alguna, identificándose en su mayoría afección de nervio craneal, siendo el más afectado sexto nervio del cráneo, a su vez la irritación meníngea fue documentada en la mayoría de los casos, dentro de estos la rigidez de cuello fue el signo más reportado en la historia clínica.
- El estudio de imagen cerebral TAC y/ o RM debe ser mandatorio en todo paciente que se le identifica una afección neurológica antes de realizar una punción lumbar, se encontró que a todos los pacientes tratados por meningitis tuberculosa se les

tomo TAC, pero no nota de lectura preliminar u oficial por radiólogo, lo cual dificulta para poder hacer un abordaje más preciso en base a criterios diagnósticos.

- El perfil de estudio del citoquímico de líquido cefalorraquídeo encontrado fue predominio linfocítico e hiperproteinorraquia; para el cultivo de LCR fue negativo en su mayoría. El valor de ADA en promedio fue de 11-20 UI/l. La baciloscopia en LCR se reportó negativa en su mayoría. El Gene-Xpert no fue solicitado en más de la mitad de los casos y de estos solo un 4.8% fue positivo, es importante que ante la sospecha clínica de un cuadro de meningitis tuberculosa se haga uso de todos los elementos diagnósticos disponibles.

IX. RECOMENDACIONES.

- El diagnóstico de certeza precoz de meningitis tuberculosa no es posible con los métodos actuales, por lo que la sospecha clínica sigue siendo importante. La precocidad en el inicio del tratamiento específico es determinante en la morbi-mortalidad de esta patología, por lo que se recomienda identificar elementos que orienten al diagnóstico precoz como las manifestaciones clínicas, antecedentes epidemiológicos, estudio de líquido cefalorraquídeo y de imagen cerebral con su respectiva lectura por radiólogo.
- Las manifestaciones clínicas constituyen la principal herramienta para identificar aquellos casos sospechosos de meningitis tuberculosa, potenciado aún más por el hecho de encontrar comorbilidades y factores de riesgo que condicionen un estado de inmunosupresión, en base a ello el facultativo debe estar en la obligación de realizar un examen neurológico detallado, para así sustentar de forma oportuna estudio de líquido cefalorraquídeo.
- Existe múltiples herramientas de laboratorio que permiten estudio líquido cefalorraquídeo e identificar los casos de meningitis tuberculosa, se recomienda realizarlas de forma oportuna y todas de ser posible ante la sospecha clínica, sobre todo aquellas más inmediatas como citoquímico y baciloscopia que pueden orientar el diagnóstico, así mismo el ADA sólo se debe utilizar como una herramienta diagnóstica en asociación a otras variables clínicas y paraclínicas, y nunca como una prueba aislada para meningitis tuberculosa. Además se recomienda que a todo paciente que se le practique punción lumbar, solicitar bacteriológico para TB y si la sospecha lo amerita Gene Xpert, sobre todo paciente VIH reactivo y/o recluso en centro penal.

- La cadena de frío que debe seguir las muestras de líquido cefalorraquídeo, 10 ml distribuidos en 5 frascos, debe cumplirse, por todo el personal de salud, según los lineamientos establecidos para evitar falsos positivos o inutilización de la muestra.
- El abordaje de este tipo de pacientes debe de ser por un equipo multidisciplinarios que incluya Médico Internista, Infectología, Neurología y Radiólogo, con el mayor nivel de experiencia posible en esta patología.
- Al sistema público de salud se recomienda mantenerse a la vanguardia de las tecnologías empleadas para la detección precoz de las formas de tuberculosis extra pulmonar, así como la educación continua del personal de salud que tiene contacto inmediato con los usuarios de atención médica, para una pronta identificación de los casos sospechosos.

X. FUENTES DE INFORMACIÓN.

1. <http://www.who.int/es> TUBERCULOSIS y PERFIL DE TUBERCULOSIS EN EL SALVADOR, 2017.
2. Enberg M, Quezada M, de Toro C. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Revista Chilena de Infectología*, 2006.
3. Pasco PM. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a cross-sectional study. *BioMed Central*. Filipinas, 2012.
4. Pehlivanoglu F, Kadriye KY, Gonul S. TuberculousMeningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *The Scientific World Journal*. Turquía, 2012.
5. Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Razafinambintsoa T. Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. *Hindawi Journal*, 2017.
6. Kaviyil JE, Ravikumar R. Diagnosis of tuberculous meningitis: Current scenario from a Tertiary Neurocare Centre in India. *Indian Journal of Tuberculosis*. Elsevier, 2017.
7. Christensen AS, Andersen AB, Thomsen V. Andersen PH. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BioMedical Central Infectious Diseases*. Dinamarca, 2011.
8. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*, 2015.
9. Saavedra JS, Urrego S, Pérez A, Toro me. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurológica Colombiana*, 2015.
10. Streptomycin in Tuberculous Trials Committee, Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948; 1: 582-96.

11. Fitzgerald D, Haas D. Mycobacterium tuberculosis. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Sixth ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005, p. 2852-86.
12. Thwaites G E, Chau T T, Stepniewska. Diagnosis of adult TBM by use of clinical and laboratory features. Lancet 2002; 360: 1287-92.
13. Girgis N I, Sultan Y, Farid Z, Mansour M M, Erian W E, Hanna LS. Tuberculous meningitis, Abbassia Fever Hospital-Naval Medical Research Unit N° 3- Cairo, Egypt, from 1976-1996. Am J Trop Med Hyg 1998; 58(1): 28-34.
14. Enberg M, Quezada M, de Toro C, Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos. Rev Chil Infectol 2006; 23 (2):134-9.
15. Caws M, Ha D T M, Torok E, Campbell J, Thu D D A, Chau T T H, et al. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis. PLoS ONE 2 (11): e1173. doi:10.1371/journal.pone.0001173.
16. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th Edition, 2010. Elsevier Vol 2. 2005: 3129-63.
17. Callisaya J, Catacora V. Validación del método de concentración con hipoclorito de sodio para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar. BIOFARBO 2008; 16: 54-60.
18. Venkataswamy MM, Rafi W, Nagarathna S, Chandramuki A. Comparative evaluation of BACT 460TB system and Lowenstein-Jensen medium for the isolation of M tuberculosis from cerebrospinal fluid samples of tuberculous meningitis patients. Indian J Med Microbiol 2007; 25 (3): 236-40.
19. Puccioni-Sohler M, Brandao C O. Factors associated to the positive cerebrospinal fluid culture in tuberculous meningitis. Arq Neuropsiquiatr 2007; 65 (1): 48-53.
20. Hospital Nacional Rosales. PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO CULTIVO BAAR CÓDIGO: POTBM-38-53-1 19 de febrero 2018; pagina 1; 3- 4.
21. LINEAMIENTOS TÉCNICOS PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA TUBERCULOSIS. Ministerio de salud. Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2015.

22. García D, Huertas A, Guerrero M, Cevallos J. Use of adenosine deaminase (ADA) as a parameter in the diagnosis of patients with extrapulmonary tuberculosis: pleural, peritoneal and NCS, Revista "Medicina" Vol. 8 N°3. Año 2002.
23. Hospital Nacional Rosales. PROCEDIMIENTO OPERATIVO ESTANDARIZADO, ADENOSINA DEAMINASA (ADA), CÓDIGO: POTBM32-57-1. 19 de febrero de 2018.
24. Pineda E, Alvarado EL. Metodología de la investigación. Organización Panamericana de la Salud. Tercera edición, 2008.
25. GUIA PARA EL DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LAS TESIS DE GRADUACION. Universidad de El Salvador. Marzo, 2018.
26. PLAN ESTRATÉGICO NACIONAL MULTISECTORIAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN EL SALVADOR 2016-2020. Ministerio de salud. Programa Nacional de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2015.

XI. ANEXOS.

ANEXO 1.

<i>N.</i>	<i>Referencia.</i>	<i>Diseño metodológico.</i>	<i>Numero pacientes.</i>	<i>Criterios de validez.</i>	<i>Resultados del estudio.</i>
1	Chander A, Shrestha C. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels as a diagnostic marker in tuberculous meningitis in adult Nepalese patients. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. Elsevier, 2013.	Comparo 2 Grupos de pacientes diferentes. Meningitis tuberculosa-grupo I- 28 casos y no meningitis tuberculosa-meningitis viral-22 casos. Estos se incluyeron consecutivamente en el estudio y se recogieron muestras de LCR. Estimación de ADA se realizó mediante espectrofotometría.	Meningitis tuberculosa-grupo I- 28 casos y no meningitis tuberculosa-meningitis viral-22 casos.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Los niveles de ADA (media +- desviación estándar) en los grupos meningitis tuberculosa y no meningitis tuberculosa fueron 16.46+-6.24 U / L y 5.13+-2.96 U / L, respectivamente (P altamente significativo <0.001). Usando un valor de referencia de corte de ADA en LCR de > 10 IU / L, la prueba mostró una buena sensibilidad de 82.14% (95% CI 64.41-92.12) y una alta especificidad de 90.91 (95% CI 72.19-97.47). El valor predictivo positivo y negativo y los índices de verosimilitud positivos y negativos de la prueba en casos de meningitis tuberculosa fueron 92% (95% CI 75.03- 97.77), 80% (95% CI 60.86-91.13), 9.03 (95% CI 2.38- 34.25), 0.19 (IC 95% 0.09-0.44) y 86%, respectivamente.
2	Cho BH, Kim BC, Yoon GJ. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of tuberculous meningitis. Clinical Neurology and Neurosurgery. Elsevier, 2013.	Se estudió la actividad de ADA en LCR y suero para 83 casos de meningitis tuberculosa, 148 de meningitis bacteriana, y 262 de meningitis viral o aséptica.	83 casos de meningitis tuberculosa, 148 de meningitis bacteriana, y 262 de meningitis viral o aséptica.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Las actividades medias de la ADA (UI/L) en el LCR y suero fueron mayores en meningitis tuberculosa (11.80 ± 2.50, 30.28 ± 7.30) que en otros tipos de meningitis (8.52 ± 3.60, 17.90 ± 9.20 en meningitis bacteriana; 5.26 ± 1.90, 8.56 ± 5.9 en la meningitis viral o aséptica). Cuando se acepta un valor de corte de actividad de ADA en suero de 15 UI /L para el diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa y no meningitis tuberculosa con análisis de curva característica de funcionamiento del receptor, la sensibilidad fue del 84% y la especificidad fue del 82%. La combinación de actividad de ADA en LCR (≥10) y en suero (≥15) aumentó significativamente la especificidad general del 92% al 97% para el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

3	Kaviyil JE, Ravikumar R. Diagnosis of tuberculous meningitis: Current scenario from a Tertiary Neurocare Centre in India. Indian Journal of Tuberculosis. Elsevier, 2017.	Se recogieron un total de 10,281 muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con sospecha de meningitis crónica, de las cuales 790 fueron de individuos con sospecha clínica de meningitis tuberculosa. Las muestras se sometieron a citología y tinción de LCR, cultivo, pruebas inmunológicas, técnicas moleculares y métodos para la detección de resistencia a fármacos.	790 fueron de individuos con sospecha clínica de meningitis tuberculosa.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Pacientes con meningitis tuberculosa eran predominantemente hombres, con una edad media de 21 a 40 años. Se observó pleocitosis de LCR y predominio linfocítico. El cultivo tuvo una positividad del 40,13% entre los pacientes con meningitis tuberculosa con sospecha clínica. La M. tuberculosis multirresistente (MDRTB) constituyó el 3,14% del total de aislamientos clínicos. Con IS6110 PCR, se observa una especificidad del 92,86% y una sensibilidad del 100% con un umbral de ensayo de 30 pg/ml. El ensayo de sonda de línea (LPA) utilizando aislados de cultivo tuvo una sensibilidad del 97,67% y una especificidad del 100%. El LPA directo del LCR mostró una sensibilidad del 96,15% y una especificidad del 100%.
4	Pormohammad A, Seyed-Mohammad R, Nasiri MJ. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection. 2017.	Se realizaron búsquedas en varias bases de datos, incluidas las bases de datos Medline, Embase y Cochrane, para identificar estudios que aborden el diagnóstico de meningitis tuberculosa. La calidad de los informes incluidos fue evaluada por el software RevMan5 (a través de la lista de verificación QUADS2). Medidas de precisión de la prueba ADA (sensibilidad, especificidad y otras) combinadas con modelos de efectos aleatorios. Además, los datos se obtuvieron utilizando paquetes midas y metan en stata (versión 12).	20 estudios.	Escala EBSCO health: Nivel 1 de evidencia.	Conceptualmente, veinte estudios fueron elegibles para su inclusión en el metanálisis. La sensibilidad y especificidad combinadas para las características distintivas del diagnóstico de TBM fueron 89% (IC 95%: 0,84-0,92) y 91% (IC 95%: 0,87-0,93), respectivamente. El cociente de probabilidad positiva fue de 9,4 (IC 95%: 7-12,8), el cociente de probabilidad negativa fue 0,12 (IC 95%: 0,09-0,17) y el cociente de probabilidades diagnóstico fue 77 (IC 95%: 45-132). De hecho, el área bajo la curva característica operativa del receptor fue de 0,96.
5	Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Razafinambintsoa T.	Estudio retrospectivo de registros de casos de pacientes adultos. Los pacientes clasificados como	65 pacientes fueron	Escala EBSCO health:	Setenta y cinco pacientes fueron incluidos en el estudio. La meningitis tuberculosa se clasificó como definitiva en 8 (10,7%), probable en 44 (58,7%) y

	Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. Hindawi Journal, 2017.	meningitis tuberculosa definida, probable o posible según los criterios de definición estandarizados se incluyeron y evaluaron en el estudio.	incluidos en el estudio.	Nivel 2 de evidencia.	posible en 23 pacientes (30,6%). El VIH se encontró en el 3% de los pacientes. Los pacientes se encontraban en estadios avanzados al ingreso en el 82,7%. La duración media de los síntomas antes del ingreso fue de 3 semanas (IQR: 2–5). El tiempo medio para el diagnóstico después del ingreso fue de 5 días (RIC: 3–8). La mediana de glóbulos blancos en LCR fue de 75 por mm ³ con predominio linfocítico en 38 casos (52.8%). La mediana del nivel de glucosa en el LCR fue de 1.48 mmol/L y la mediana del nivel de proteína en el LCR fue de 1g /L. La tasa de mortalidad fue del 28%. La edad \geq 35 años (aOR: 4.06; IC 95%: 1.16–14.26) y coma (aOR: 12.98; IC 95%: 1.13–149.16) predijeron la mortalidad hospitalaria.
6	Enberg M, Quezada M, de Toro C. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. Revista Chilena de Infectología, 2006.	Se analizaron las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, de Santiago, Chile, entre 1995 y 2002. Se estudiaron 53 casos de adultos.	53 casos de meningitis tuberculosa.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Se estudiaron 53 casos de meningitis tuberculosa en adultos, con una edad mediana de 39 años. Al ingreso 66% de los pacientes presentaba algún grado de compromiso de conciencia, pero sólo 30% la tríada sintomática clásica. El LCR mostró aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis, en la mayoría de los casos. Treinta por ciento de los pacientes presentó co-infección con VIH; la letalidad en este grupo de pacientes fue mayor, 31 vs 17% del total de la muestra.
7	Saavedra JS, Urrego S, Perez A, Toro me. Diagnostico de meningitis tuberculosa. Acata Neurológica Colombiana, 2015.	Revisión sistemática de 60 estudios.	60 estudios.	Escala EBSCO health: Nivel 1 de evidencia.	El tratamiento temprano mejora el pronóstico, pero el problema radica en hacer el diagnóstico temprano, pues los síntomas clínicos son inespecíficos. Algunos hallazgos del líquido cefalorraquídeo pueden ser útiles, sin embargo la tinción de Ziehl-Neelsen pocas veces es positiva y el cultivo de LCR tarda mucho. Se ha probado la detección de ácidos nucleicos del Mycobacterium tuberculosis con resultados variables, los métodos indirectos como el ADA (adenosín deaminasa) y el ELISpot, al igual que la tuberculina, pueden aportar en algunos casos. Dado que no hay una prueba única, rápida, con

					buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, se presentan las principales reglas de predicción diagnóstica que suman elementos clínicos y de laboratorio para mejorar la precisión, a lo anterior se suman además los hallazgos de TAC y resonancia. El diagnóstico de la meningitis tuberculosa se logra teniendo en cuenta criterios epidemiológicos, estudios de laboratorio en sangre, líquido cefalorraquídeo y neuroimágenes. Es necesario continuar evaluando la utilidad de las reglas de predicción clínica en poblaciones diferentes a las de los estudios iniciales.
8	Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. British Medical Bulletin, 2015.	Revisión de publicaciones de meningitis tuberculosa entre 1891 y 2014 en NCBI Pubmed.	115 estudios.	Escala EBSCO health: Nivel 1 de evidencia.	Diagnóstico de TBM sigue siendo difícil ya que su presentación no es específica y puede imitar otras causas de meningoencefalitis crónica. Sin embargo, el reconocimiento rápido de la TBM es crucial, ya que los retrasos en el inicio del tratamiento se asocian con un mal resultado. El diagnóstico de laboratorio de TBM se ve obstaculizado por la baja sensibilidad de la microscopía de líquido cefalorraquídeo y el lento crecimiento de M. tuberculosis en los sistemas de cultivo convencionales. La terapia actual de la TB se basa en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar, que puede no ser la ideal. La combinación de TBM e infección por VIH plantea desafíos de manejo adicionales debido a la necesidad de tratar tanto las infecciones como las complicaciones asociadas con ellas.
9	Pehlivanoglu F, Kadriye KY, Gonul S. Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. The Scientific World Journal. Turquía, 2012.	Estudio retrospectivo donde los pacientes con meningitis tuberculosa fueron seguidos entre los años 1998 y 2009 en un hospital terciario de referencia. El diagnóstico fue basado en los signos clínicos, de laboratorio y	160 pacientes.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Edad media 32.18 ± 13.62 . la mitad de los casos fueron mujeres. Al momento de la admisión, solo 16% de los casos se encontraba en etapa I, 84% en etapa II y III. 1 era VIH positivo, 2 embarazadas 1 puérpera. La duración síntomas fue <7 días en 11 casos, 1-3 semanas en 91 casos y >3 semanas 58 casos. Meses en 2 casos y 12 meses en 1 caso. Síntomas más frecuentes 86% cefalea, náusea y

		de neuroimagen así como índice de diagnóstico de Thwaites.			vómitos en 64% y sensorio alterado en 59%. Mientras que rigidez de cuello fue 88% y signos de irritación meníngea en 37% de los casos. A la admisión inicial 24% tenía parálisis de nervio craneal, 21% estado precoma/coma y 16% tuvo convulsiones. 37 casos tenían enfermedades subyacentes que incluyen diabetes mellitus, trauma, embarazo/parto, alcoholismo, malignidad, convulsiones, purpura trombocitopenia idiopática, retraso mental, lupus, esclerosis múltiple y VIH/SIDA. LCR recuento medio glóbulos blancos de 233/mm ³ y predominio linfocitos en un 65%. La relación glucosa sérica/LCR fue <0,6 y <0,3 en el 95% y 55% de los casos, respectivamente. Proteína LCR fue normal en solo 13 casos y >100 mg/dL en el 72% de los casos. Mycobacterium tuberculosis fue aislado de LCR en 59 de 148 pacientes. El 17% de los pacientes fallecieron, el 71% se recuperó completamente y el 13% se recuperó con secuela neurológica a finales del sexto mes.
10	Pasco PM. Diagnostic features of tuberculous meningitis: a Cross-sectional study. BioMed Central. Filipinas, 2012.	Los pacientes adultos con sospecha de meningitis tuberculosa (TBM) entre julio 2005 a junio 2008 se inscribieron después de obtener el consentimiento informado. El examen físico de referencia y las pruebas de diagnóstico, que incluyen tomografía computarizada de la cabeza con contraste y análisis de LCR para bacilos con ácido rápido (AFB), cultivo de TB y detección de antígeno criptocócico, se realizaron y se recopilaron los resultados. La meningitis tuberculosa se definió como un	91 adultos.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	91 adultos con síndrome meningitis crónica, rango edad 19-76 años (media 35.3 +- 14 años) y relación hombre: mujer 1.53:1. Únicamente 44 cumplieron definición de meningitis tuberculosis; pero si se consideran el curso clínico posterior y la respuesta al tratamiento con anti-Koch, 68 tuvieron un diagnóstico final de TBM. Después de realizar la regresión logística, solo LCR anormal (la combinación de pleocitosis con predominio linfocítico, disminución de la glucosa del LCR y aumento de la proteína del LCR) se asoció con el diagnóstico de TBM.

		frotis de AFB positivo o un cultivo de TB positivo o una mejora meníngea basal positiva en un estudio de contraste de TC. Se realizó una regresión logística para determinar cuáles se asociaron con un diagnóstico de TBM.			
11	Christensen AS, Andersen AB, Thomsen V, Andersen PH. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. BioMedical Central Infectious Diseases. Dinamarca, 2011.	Se realizó un estudio retrospectivo a nivel nacional, que incluyó a todos los pacientes notificados con meningitis tuberculosa (TBM) en Dinamarca desde 2000-2008. Los registros médicos fueron revisados utilizando un protocolo estandarizado.	50 casos.	Escala EBSCO health: Nivel 2 de evidencia.	Se identificaron cincuenta pacientes, incluidos 12 pacientes pediátricos. El 78% de los pacientes eran inmigrantes de países con alta endemicidad de tuberculosis. El 64% de todos los pacientes tenían una condición inmunosupresora preexistente; El 10% era VIH positivo, el 48% era seronegativo y el 42% tenía un estado de VIH desconocido. La duración media de los síntomas antes del ingreso fue de 14 días en la población de pacientes daneses y de 20 días en el grupo de inmigrantes. El análisis bioquímico de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló pleocitosis en 90%, con predominio de linfocitos en 66%. Los niveles de proteína se elevaron en 86%. Los hallazgos más comunes en las imágenes neuro-radiológicas fueron realce meníngeo basal, tuberculomas e hidrocefalia. La punción lumbar se realizó en 42 pacientes; 31 de estos especímenes (74%) tuvieron un cultivo de LCR positivo para micobacterias y 9,5% fueron bacilos positivos para frotis ácido. La tasa de mortalidad general fue del 19% y el 48% de los pacientes restantes tuvieron secuelas neurológicas de grado variable.

ANEXO 2.



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.
 UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR.
 ESCUELA DE MEDICINA.
 ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.
 HOSPITAL NACIONAL ROSALES.



TEMA: PERFIL CLINICO DE PACIENTES TRATADOS POR MENINGITIS TUBERCULOSA EN HOSPITAL NACIONAL ROSALES, ENERO 2014 A DICIEMBRE 2018.

OBJETIVO: Describir el perfil clínico de los pacientes tratados por meningitis tuberculosa que consultaron en Hospital Nacional Rosales en el periodo de enero 2014 a diciembre 2018.

Investigadores: Dra. Erika Marisya Ramírez Rivera.

Dr. Carlos Ernesto Menjívar Samayoa.

I. Datos generales.

1. Sexo: hombre ____ mujer: ____
2. Edad: 12-20 años ____ 21-30 años: ____ 31-40 años: ____ 41-50 años: ____ 51- 60 años: ____
61-70 años: ____ mayor de 71 años ____
3. Procedencia: urbano: ____ rural: ____.

II. Cuadro clínico.

4. Cuantificación en la escala del dolor de cefalea EDA: 0 (no cefalea)____
1,2,3,4(leve):____ (moderado) 5,6,7: ____ (severo)8,9,10: ____ no hay dato
5. Cuantificación de temperatura en el momento de ingreso: mayor de 38°: ____ menor de 38°: ____
6. Presento vómitos según la historia clínica: si presento: ____ no presento: ____
7. Alteración del estado de conciencia: consiente:____ somnolencia:____ estupor:____
coma:____
8. Escala del nivel de conciencia: glasgow ____ four: ____ no hay dato
9. Crisis convulsiva descrita en historia o vista durante ingreso: si: ____ no: ____

10. Alteración de nervios: no hay dato___ hemiplejía:___ cuadriplejía:___
 monoplejía: ___ alteración nervio craneal: presente___ ausente: ___ nervio
 craneal afectado: ___
11. Signos meníngeos descritos en anamnesis: presentes: ___ ausentes: ___ cual y/o
 cuales signos: ___ no hay dato:___
12. Tiempo de evolución descrito por historia clínica: menos de una semana: ___ mayor
 o igual a una semana: ___
13. Comorbilidades: erc:___ dm:___ vih reactivo:___ colagenopatía:___ cáncer:___
 otras:___ ninguno:___
14. Factores de riesgo: uso crónico esteroides:___ uso drogas ilegales:___
 desnutrición:___ recluido centro penal___ antecedente remoto o contacto
 TB:___ ninguno:___

III. Hallazgos de laboratorio.

15. Líquido cefalorraquídeo: aspecto: celularidad: mm³ proteinorraquia: mg/dl
 glucorraquia: mg/dl
16. Resultado del cultivo para líquido cefalorraquídeo: positivo:___ negativo:___
 contaminado:___ no solicitado:___
17. Valor de ada en lcr: <5u/l:___ 5-10u/l: ___ 11-20u/l: ___ 21-30u/l: ___ 31-
 40u/l: ___ mayor de 41u/l: ___
18. Baciloscopia en líquido cefalorraquídeo: positiva: ___ negativa: ___
19. Resultado de prueba de gene-xpert en líquido cefalorraquídeo: positiva: ___ negativa:
 ___ no solicitado:___
20. Estudio de imagen TAC___ RMN___
21. Descripción de estudio de imagen TAC___
22. Descripción de estudio de RM___



ANEXO 3
MINISTERIO DE SALUD
PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SOLICITUD DE EXAMEN BACTERIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS (PCT-3)
 Fecha edición agosto 2014



Establecimiento: _____ Fecha y hora de recepción de la muestra en el laboratorio:

Nombre: _____ N° de Exp. _____ Edad: _____

Procedencia: Consulta Ext. _____ Emergencia _____ Hospitalización _____ Otro _____

Sexo: M _____ F _____ Grupo de riesgo y vulnerabilidad*: _____

Dirección Exacta: _____ Tel: _____

Municipio: _____ Depto: _____ Área: U _____ R _____

Tipo de muestra: ESPUTO _____ OTRA _____ Especificar _____

Fecha de Indicación: _____

*Grupos de riesgo y vulnerabilidad: Diabetes, EPOC, Hipertensión, Insuficiencia Renal Crónica (IRC), VIH, inmunosuprimidas; o es trabajador de salud, privado de libertad, contacto, adulto mayor, indigente, alcohólico, drogodependiente, otros.

EXAMEN SOLICITADO

<p>BK PARA DIAGNÓSTICO EN S. R.</p> <p>1ra. _____ 2da. _____ 3ra. _____</p> <p>Baciloscopia para control de tratamiento actual: 1ra. _____ 2da. _____</p> <p>BK de control de mes: 2° • 4° • 6° • 3° • 5° • 8° • Otro •</p> <p>DROGAS: H • R • Z • E • S •</p> <p>Observaciones _____</p> <p>_____</p>	<p style="text-align: center;">PRUEBA XPERT MTB/RIF</p> <p>Motivo de indicación:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S.R. con 3 BK(-) y con TB presuntiva _____ 2. Persona con VIH _____ 3. Privados de libertad _____ 4. S. R con diabetes _____ 5. S. R con inmunodeficiencias _____ 6. Caso TB que no negativiza al 2° ó 3° mes _____ 7. Retratamientos _____ 8. Sospecha de TB extrapulmonar _____ 9. Contacto de caso TB/MDR _____ 10. Niños _____ 11. Personal de salud _____
<p style="text-align: center;">CULTIVO PARA DIAGNÓSTICO:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alta sospecha de TB. y 3 BK (-) _____ 2. Tuberculosis infantil _____ 3. Tuberculosis extrapulmonar _____ 4. VIH con sospecha de TB _____ 10. BK con 1 a 9 bacilos en 100 campos _____ 14. Paciente con diabetes _____ <p>MEDIO DE CULTIVO: Löwenstein - Jensen _____ Ogawa kudoh _____</p>	<p style="text-align: center;">CULTIVO MAS TIPIFICACIÓN Y SENSIBILIDAD:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Fracaso _____ 5.2 Perdido en el seguimiento _____ 5.3 Recaída _____ 6. Contacto de caso TB/MDR _____ 7. Antecedente o estancia actual en Centro penitenciario _____ 8. Coinfección TB/VIH _____ 9. No negativiza al 2° ó 3° mes de tratamiento _____ 11. Migrante nacional o extranjero _____ 12. Paciente con tto. Antituberculoso que no mejora clínicamente, aunque sus BK de control sean neg _____ 13. Caso crónico de tuberculosis _____
<p>CULTIVO PARA CONTROL DE TRATAMIENTO A CATEGORÍA I II III IV</p>	

Nota: No olvide que el informe de los resultados de cultivo se dará a los 30, 45 ó 60 días y nunca antes

Nombre y firma del solicitante: _____

sello

RESULTADO EN EL LABORATORIO**PRUEBAS BACTERIOLÓGICAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE CASOS DE TUBERCULOSIS****1. BACILOSCOPIA:**

1ra. muestra Positivo: _____ Negativo: _____ No. de bacilos observados en 100 campos: _____

2da. muestra Positivo: _____ Negativo: _____ No. de bacilos observados en 100 campos: _____

3ra. muestra Positivo: _____ Negativo: _____ No. de bacilos observados en 100 campos: _____

2. PRUEBA XPERT MTB/RIF: _____
_____**3. CULTIVO:** Positivo: _____ Negativo: _____ Contaminado: _____**4. Resultado de tipificación:** _____
_____**5. Resultado de sensibilidad:** _____
_____**Observaciones:**

Nombre de persona responsable del resultado y Sello: _____

Fecha de Resultado: _____

ANEXO 4

MINISTERIO DE SALUD
PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS Y ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SOLICITUD PARA LA DETERMINACIÓN DE ADENOSIN DEAMINASA (ADA)
COMO APOYO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS
ADA/002

Diagnóstico: _____ Servicio: _____

1) Fecha de toma de muestra _____ / _____ / 20____

2) Fecha de recepción de muestra en laboratorio de referencia: _____ / _____ 20____

3) Nombre completo del paciente: _____

4) N° de exped. _____ 5) Edad _____ 6) Sexo: F M

(Establecimiento que refiere)

7) Domicilio del paciente _____

8) Institución o establecimiento de salud que solicita la determinación: _____

9) Nombre del solicitante: _____

10) Región _____ 11) SIBASI _____

12) Tipo de muestra: a) Líquido pleural b) Líquido cefalorraquídeo
 c) Líquido pericárdico e) Líquido peritoneal

N° de muestra: 1° _____ 2° _____ 3° _____ (si se indica 2° ó 3° muestra explicar porque) _____

13) Resultados de Baciloscopia directa (BKD) (de líquidos especiales arriba descritos).
 a) Positiva b) Negativa c) No se realizó d) Pendiente resultado

14) Resultado de estudio de Biopsia: a) No se tomó b) Pendiente resultado

Reporte microscópico y conclusión diagnóstica de resultado de biopsia: _____

15) Resultado de cultivo de BAAR de líquido: a) Positivo b) Negativo
 c) Pendiente resultado d) No se realizó Observación: _____

16) Resultado de cultivo de BAAR de macerado de tejido: a) Positivo b) Negativo
 c) Pendiente resultado d) No se realizó Observación: _____

17) Valor de ADA: _____ u/l Valores de referencia: Líquido pleural _____ u/
 LCR _____ u/
 Líquido pericárdico _____ u/
 Líquido peritoneal _____ u/
 Otro _____ u/

18) Resumen aspectos relevantes:

 Sello y firma de solicitante

 Sello y firma de quien realiza determinación

Fecha de realización: _____