



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**VALIDACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CITOBIOQUÍMICAS  
DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA EL DIAGNÓSTICO  
DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2005 – 2015**

**PRESENTADA POR  
PAMELA ROCÍO MUÑOZ HUERTA**

**ASESOR  
PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJÍA**

**TESIS  
PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**LIMA – PERÚ**

**2016**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**VALIDACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CITOBIOQUÍMICAS  
DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA EL DIAGNÓSTICO  
DE MENINGÍTIS TUBERCULOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2005- 2015**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN  
MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTADA POR  
PAMELA ROCIO MUÑOZ HUERTA**

**ASESOR  
DR. PEDRO JAVIER NAVARRETE MEJIA**

**LIMA, PERÚ**

**2016**

**Asesor**

**Dr. Pedro Javier Navarrete Mejia.**

**Doctor en Salud Pública. Centro de Investigación en Salud Pública.  
Instituto de Investigacion. Facultad de Medicina Humana USMP.**

**Jurado**

**Presidente: Dr. Juan Carlos Velasco Guerrero**

**Doctor en Salud Pública**

**Miembro: Dr. Zoel Huatuco Collantes**

**Maestro en Planificacion estratégica en salud.**

**Miembro: Manuel Jesus Loayza Alarico**

**Doctor en Salud Pública**

A mis padres el verdadero apoyo y motor en mi vida.

A mi hermano; mi mejor amigo y consejero.

Al Instituto Nacional de Salud del Niño y a los pacientes, mi motivo de ser mejor  
cada día.

## **Agradecimiento**

Al Personal Asistencial del Servicio de Neuropediatría y al personal general del Instituto Nacional de Salud del Niño; gracias por trabajar por la población pediátrica del País.

## ÍNDICE

Asesor y jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Resumen	vii
Abstract	viii
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO</b>	
I.1 Antecedentes de la investigación	4
I.2 Bases teóricas	13
I.3 Definiciones de términos básicos	20
<b>CAPÍTULO II. METODOLOGÍA</b>	
II.1 Tipo y diseño de la investigación	22
II.2 Diseño muestral	22
II.3 Características del lugar donde se realizó la investigación	23
II.4 Técnicas de recolección de datos	23
II.5 Procesamiento y análisis de datos	23
II.6 Aspectos éticos	24

<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS</b>	25
<b>CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN</b>	39
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
V.1 Conclusiones	42
V.2 Recomendaciones	42
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	
<b>ANEXO 1</b> Instrumento de recolección de datos	

## RESUMEN

La meningitis tuberculosa constituye la forma más grave de infección extrapulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia, presentando gran morbilidad asociada a corto y a largo plazo. Es también elevado el índice de mortalidad. Su diagnóstico se hace difícil debido al costo de pruebas definitivas como la reacción en cadena a la polimerasa y el tiempo prolongado en resultar positivos los cultivos del LCR. Se hace necesario poseer herramientas para un adecuado diagnóstico y así empezar el tratamiento precoz. Las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo se han utilizado para el diagnóstico altamente probable de meningitis tuberculosa, utilizando el valor de glucosa (hipoglucorraquia), celularidad a predominio mononuclear, proteínas elevadas, y Adenosina deaminasa (ADA) elevada. Objetivo: Determinar la validez diagnóstica de los de las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo para discriminar entre la meningitis tuberculosa (TBM) y otras causas de síndrome meníngeo en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el período 2005 - 2015. Materiales y Métodos: Estudio Observacional Retrospectivo Transversal analítico. Diseño Casos y Controles. La población absoluta de los pacientes con meningitis tuberculosa (55 casos) fue tomada como muestra. Para los casos controles los pacientes con meningitis bacteriana (55 casos) fueron muestreados de manera probabilística (muestreo aleatorio simple). Resultados: Se encontró que existe una diferencia estadísticamente significativa en el valor citológico del porcentaje de Polimorfonucleares comparando las meningitis bacterianas de las tuberculosas ( $p=0,02$ ); El análisis comparativo del ADA en las dos poblaciones fue estadísticamente significativo ( $p=0,011$ ), y un nivel de corte  $> 6\text{UI/L}$  es consistente con Meningitis tuberculosa la población estudiada ( $p=0,000$ ). Conclusión: Valores de ADA mayores a  $6\text{UI/L}$  orientan fuertemente al diagnóstico de Meningitis tuberculosa sobre las otras meningitis bacterianas.

Palabras clave: Tuberculosis, Meningitis tuberculosa; ADA, LCR

## ABSTRACT

Tuberculous meningitis is the most severe form of extrapulmonary infection by *Mycobacterium tuberculosis* in childhood, presenting great morbidity associated with short and long term. The mortality rate is also high. Its diagnosis becomes difficult due to the cost of definitive tests such as the polymerase chain reaction and the long time in proving CSF cultures to be positive. It is necessary to have tools for an adequate diagnosis and to begin the treatment early. The cyto-biochemical characteristics of the cerebrospinal fluid have been used for the highly probable diagnosis of tuberculous meningitis, using glucose (hypoglycaemia), cellularity to mononuclear predominance, elevated proteins, and elevated adenosine deaminase (ADA). Objective: To determine the diagnostic validity of the cytobacterial characteristics of the cerebrospinal fluid to discriminate between tuberculous meningitis (TBM) and other causes of meningeal syndrome in patients treated at the National Institute of Child Health during the period 2005-2015. And Methods: Analytical Cross-Sectional Retrospective Observational Study. Cohort Design. The absolute population of patients with tuberculous meningitis (55 cases) was taken as a sample. For the control cases, patients with bacterial meningitis (55 cases) were probabilistically sampled (simple random sampling). Results: A statistically significant difference in the cytological value of the Polymorphonuclear percentage was found comparing the bacterial meningitis of the tuberculous ( $p = 0.02$ ); Comparative analysis of ADA in the two populations was statistically significant ( $p = 0.011$ ), and a cut level  $> 6$  IU / L is consistent with tuberculous meningitis in the population studied ( $p = 0.000$ ). Conclusion: ADA values greater than 6 IU / L strongly orient the diagnosis of tuberculous meningitis on other bacterial meningitis.

**Key words: Tuberculosis, Tuberculous meningitis; ADA, CSF**

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis constituye un problema creciente y prevalente en la población mundial en especial en aquella población que posee otras comorbilidades como ser portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y desnutrición.

Es la población pediátrica en especial los menores de 5 años con contacto epidemiológico cercano, los más susceptibles a hacer enfermedad sistémica. <sup>(1,2)</sup>

A nivel mundial según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se presentaron 9 millones de casos nuevos, con una incidencia de 126 [121-131] por 100 000 habitantes, de los cuales 1 100 000 [1000000-1200000] de casos nuevos correspondían a pacientes portadores de VIH. <sup>(3)</sup>

En nuestro país en el año 2014 según datos del Ministerio de Salud se registraron 20 342 casos nuevos de tuberculosis en todas sus formas. <sup>(4)</sup>

La meningitis tuberculosa constituye la forma más grave de infección extrapulmonar por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia, presentando gran morbilidad asociada a corto y a largo plazo. Y se presenta en rango variable que va desde el 4% hasta el 14.3% de los niños con tuberculosis. Además, la mortalidad en la población pediátrica afecta de meningitis tuberculosa se ha determinado mediante algunos estudios descriptivos con un rango desde el 14,3% hasta el 30% de los casos. <sup>(1,2,5,6,7)</sup>

La meningitis tuberculosa constituye una de las formas más severas de tuberculosis extrapulmonar con importantes secuelas ; principalmente en la población pediátrica menor de 5 años; su diagnóstico se hace difícil debido al costo de pruebas definitivas como La reacción en cadena a la polimerasa y el tiempo prolongado en resultar positivos los cultivos del LCR; si existieran valores típicos bioquímicos típicos del LCR que ayuden a su diagnóstico se abaratarían costos y se evitarían secuelas importantes.

Por lo anteriormente expuesto se hace necesario poseer las herramientas para un adecuado diagnóstico y así empezar el tratamiento precoz.

Lamentablemente para el diagnóstico definitivo de la meningitis tuberculosa se hace necesario el hallazgo del *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante microscopia directa, donde la sensibilidad de esta prueba es extremadamente baja (desde ningún caso hasta un máximo del 10%). Otro método es la positividad del cultivo Lowenstein Jenson pero debido al tiempo prolongado para obtener resultados (45 días) no se pueden tomar decisiones clínicas inmediatas; existen otros medios de cultivo (BACT, MODS) con resultados en 1 a 3 semanas, que tienen mayor rendimiento que el clásico cultivo de Lowenstein Jenson. Otro método definitivo para el diagnóstico de meningitis tuberculosa es el análisis mediante la Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR), este examen tiene alta especificidad y sensibilidad; sin embargo el principal inconveniente para su uso es el costo elevado, lo que lo hace poco accesible a la población en general. <sup>(8)</sup>

Las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo se han utilizado para el diagnóstico altamente probable de meningitis tuberculosa, utilizando el valor de glucosa (hipoglucorraquia), celularidad a predominio mononuclear, proteínas elevadas, y Adenosina deaminasa (ADA) elevada. <sup>(9,10,12,14)</sup> Sin embargo su análisis estadístico en la población pediátrica no se ha determinado con exactitud, ya que al tener características con alta especificidad y especificidad el clínico tomaría decisiones con más premura y así disminuiría la mortalidad.

Existen estudios previos en el mundo donde se han hecho estudios descriptivos en la población pediátrica, para determinar las características clínicas, laboratoriales, imagenológicas y de pronóstico en Meningitis tuberculosa. <sup>(1,2,5,6)</sup>

En nuestro país, se han realizado 3 estudios descriptivos conocidos y publicados de meningitis tuberculosa, el primero en el año 1993 donde se hizo seguimiento de 70 casos durante los años 1982 a 1991 en el hospital Cayetano Heredia, luego el del

año 1999 donde se estudiaron 685 niños de los hospitales Dos de Mayo, e Instituto Nacional De Salud del Niño seguidos desde 1984 y 1997. <sup>(1)</sup>

En relación a la correlación laboratorial del LCR y el diagnóstico certero de Meningitis Tuberculosa, a nivel mundial se han realizado numerosos estudios donde se buscó la correlación de cifras del ADA para el diagnóstico de meningitis Tuberculosa. <sup>(12)</sup>

Con respecto al análisis citobioquímico del LCR existe un estudio peruano publicado en el 2013 donde se estudiaron los LCR de población adulta con neuroinfecciones desde noviembre 2009 hasta noviembre 2013 en los Hospitales Cayetano Heredia e Hipólito Unanue. <sup>(11)</sup>

A la fecha de revisión bibliográfica no se encontraron estudios en el país en la población pediátrica donde se busque el valor predictivo de las características del LCR para apoyo al diagnóstico de meningitis tuberculosa en la población pediátrica; por lo tanto constituiría un tema interesante para su difusión.

# CAPÍTULO I.

## MARCO TEÓRICO

### I.1 Antecedentes de la investigación

En un estudio publicado en el 2013 con el objetivo de evaluar la validez diagnóstica de parámetros de laboratorio de líquido cefalorraquídeo (LCR) para discriminar entre meningitis tuberculosa (TBM) y otras causas de síndrome meníngeo en regiones de alta incidencia de tuberculosis. Estudio analítico, transversal prospectivo observacional desde noviembre 2009 a noviembre 2011 en población adulta donde se incluyeron pacientes con sospecha clínica de meningitis en dos hospitales de Lima, Perú. Fueron incluidos 157 pacientes fueron incluidos; 59 tenían un diagnóstico final de TBM que concluyo que encontrar un valor de ADA en LCR mayor que 6 U / l en pacientes con un síndrome meníngeo apoya fuertemente el diagnóstico de TBM y permite el comienzo del tratamiento anti-tuberculoso.<sup>(8)</sup>

Un estudio publicado en el 2015 donde se buscó el valor diagnóstico de los resultados bioquímicos del LCR en meningitis tuberculosa en pediatría.

En un estudio descriptivo prospectivo realizado en Sudáfrica en el Hospital de Niños Tygerberg, Ciudad del Cabo, Sudáfrica, entre enero de 1985 enero de 2014 se usó el valor de proteínas en LCR, glucosa del LCR y relación glucosa LCR/sérica; concluyeron que valores de glucosa en el LCR menor a 2,2 mmol / L y valores de proteína de > 1 g / L diferenciaban entre TBM y meningitis no bacteriana con buena especificidad, aunque la sensibilidad era pobre. La relación glucosa en LCR/ sérica es más informativo que el valor absoluto de glucosa.<sup>(17)</sup>

En otro estudio publicado en el año 2015 de tipo retrospectivo descriptivo de serie de casos donde se describieron las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y neuroimagen en 31 niños diagnosticados de meningoencefalitis tuberculosa (MEC TBC) en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima – Perú entre Enero del 2009 a setiembre del 2013. Los hallazgos en el líquido

cefalorraquídeo (LCR) fueron pleocitosis promedio de 275,6 células /mm<sup>3</sup> y mediana de 184 células/mm<sup>3</sup> (rango entre 15-1364 células/mm<sup>3</sup>). Encontraron hipoglucorraquia con un promedio de glucosa de 31.3 mg/dl y con Hiperproteíorraquia (promedio 136.9 mg/dl). Se seleccionaron 31 casos con diagnóstico de MEC TBC, encontraron una frecuencia de 7,4 casos por año la edad promedio fue de 7,3 años, con una relación varón/ mujer de 1,2. Como características más frecuentes hallaron la desnutrición, el contacto TBC y la TBC pulmonar y los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, vómitos, y somnolencia. El trastorno de conciencia y el síndrome meníngeo fueron los síndromes neurológicos más comunes. La mayoría de niños ingresaron en estadio II (83,9 %) y egresaron con discapacidades mayores (51,6%). El Bacilo de Koch fue aislado mediante cultivo en el 19,5% de los casos. Los hallazgos más frecuentes de neuroimagen fueron la hidrocefalia (58%), infarto y granuloma. Seis pacientes con hidrocefalia requirieron derivación ventricular. Cinco desarrollaron reacción tuberculosa paradójica. La letalidad fue 12,9%. El estudio tuvo las siguientes conclusiones: La incidencia hospitalaria de MEC TBC fue 7,4 casos por año, la mayoría ingresó en estadio II de enfermedad y egresó con discapacidades mayores, en la neuroimagen la hidrocefalia fue el hallazgo más frecuente con una letalidad del 12,9%.<sup>5</sup>

Otro estudio del año 2013 cuyo objetivo fue la búsqueda de una prueba eficaz y no invasiva, sencilla, rápida, el costo para el diagnóstico de esta enfermedad. Cuarenta pacientes entre 6-24 meses de edad que tuvieron síntomas y signos de meningitis fueron seleccionados y divididos en dos grupos tuberculosos y no tuberculosos. Se obtuvo el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se estimó los niveles de adenosina deaminasa (ADA). De 19 pacientes tuberculosos, 18 pacientes tenían ADA LCR en o por encima del valor de corte, mientras que 1 tenía por debajo del valor de corte. De 21 pacientes con meningitis no tuberculosas, 2 pacientes tenían valores iguales o superiores, mientras que 19 fueron por debajo de este valor. Los resultados de este estudio concluyeron que la estimación del nivel de ADA en LCR no sólo es de gran valor en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa; El nivel de ADA LCR de

10 U / L como valor de corte exhibió 94,73% de sensibilidad y 90,47% de especificidad para diferenciar tuberculosa de meningitis no tuberculosa; también tiene 90,00% de valor predictivo positivo y 95,00% de valor predictivo negativo. Estimación de ADA en LCR es simple, barata, rápida y método bastante específico para hacer un diagnóstico de la etiología tuberculosa en TBM; sobre todo cuando hay un dilema de diferenciar la etiología tuberculosa de no tuberculosas y por esta razón la estimación del ADA estimación en TBM podría encontrar un lugar como una investigación de rutina.<sup>22</sup>

En un estudio realizado en Turquía en el 2011 cuyo propósito fue determinar el valor de corte de la adenosina deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con tuberculosis y meningitis no tuberculosa, y para evaluar su valor en el diagnóstico diferencial. Se realizó en 91 pacientes con meningitis en dos hospitales universitarios en Turquía. 24 pacientes tenían meningitis tuberculosa (TBM), 25 meningitis purulenta (MP), 25 meningitis asépticas (AM) y 17 neurobrucelosis (BM). La actividad de ADA de LCR se cuantificó por colorimetría. Como resultados hallaron que los valores medios de la ADA en LCR fueron  $28,34 \pm 14,83$  UI / L en los casos de tuberculosis,  $8,71 \pm 5,83$  UI / L en el BM,  $6,18 \pm 2,54$  UI / L en la PM y  $3,43 \pm 3,48$  U / L en los casos de AM. Si aceptaban valores de ADA en LCR de 12,5 UI / L para el diagnóstico diferencial de la TBM y BM, su sensibilidad fue del 92% y la especificidad fue del 88%. Si aceptaban 12,35 UI / L para el diagnóstico diferencial de la tbm y PM, su sensibilidad fue del 92% y la especificidad fue del 100%. Si aceptamos 6.45 UI / L para el diagnóstico diferencial de la TBM y AM, su sensibilidad fue del 100% y la especificidad fue del 92%. Además, se examinaron los casos después dividirlos en dos grupos, a saber. Tuberculosis y no tuberculosis. Si aceptamos un nivel de corte de la actividad del ADA de 11 UI / L para el diagnóstico diferencial de la tuberculosis y no tuberculosis mediante la aplicación de análisis ROC, su sensibilidad fue del 92% y la especificidad fue del 90%. Como conclusiones tuvieron que la sensibilidad y especificidad para la actividad de ADA LCR son notablemente altas en el diagnóstico diferencial de la tuberculosis de la no-TB. De ahí que la actividad de

ADA LCR puede ser utilizada como una prueba sencilla, rentable y fiable para el diagnóstico diferencial precoz de la tuberculosis<sup>23</sup>.

En el 2009 en Iran se llevó a cabo un estudio para identificar los factores de riesgo diagnósticos para diferenciar meningitis tuberculosa y la meningitis bacteriana aguda. El objetivo de este estudio fue identificar los factores predictores independientes para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa y desarrollar una herramienta de predicción clínica basada en un conjunto de parámetros clínicos y de laboratorio su población. Las características clínicas y de laboratorio se compararon en 68 pacientes con meningitis tuberculosa y 123 casos de meningitis bacteriana aguda en 3 centros de referencia para la tuberculosis en el sureste de Irán. Se analizaron veintidós características clínicas y de laboratorio. Se construyó una curva ROC con la superficie más alta bajo la curva. La duración de la enfermedad antes del diagnóstico ( $\geq 5$  días) tuvo la odds ratio más alto de 21,9. Edad más de 30 años y, recuento en LCR de leucocitos  $\leq 1,000 \times 10^3$  células / ml y linfocitosis en LCR  $\geq 70\%$  en orden de significancia después de duración de la enfermedad con odds ratio de 5,1, 3,7 y 2,6, respectivamente. La sensibilidad, la especificidad y la razón de verosimilitud para un resultado positivo en este modelo fueron 84%, 88% y 7,4, respectivamente. El área bajo la curva ROC fue de 0,92. Concluyeron en este estudio que al parecer un solo modelo no puede predecir el diagnóstico de TBM en diferentes poblaciones. El uso de los parámetros clínicos y de laboratorio en combinación puede facilitar el diagnóstico empírico de la TBM en los países endémicos y de bajos ingresos con servicios de diagnóstico microbiológico limitados. <sup>24</sup>

En un estudio del 2006 que buscaba diferenciar meningitis tuberculosa de meningitis bacteriana aguda utilizando parámetros clínicos y de laboratorio simples para el diagnóstico precoz. Se realizó un estudio retrospectivo para comparar las características clínicas y de laboratorio de la meningitis bacteriana confirmadas por cultivo (709) versus TBM (134). Las características independientes predictivas de TBM se estudiaron mediante regresión logística multivariante para desarrollar una

regla de diagnóstico. Seis características se encontraron predictivas: cuadro clínico al ingreso > 5 días, cefalea, recuento de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo totales (LCR) de <1.000 / mm<sup>3</sup>, la apariencia clara de LCR, proporción de linfocitos > 30%, y el contenido de proteína de > 100 mg / dL. La aplicación de 3 o más parámetros reveló 93% de sensibilidad y 77% de especificidad. Concluyeron que la aplicación de esta regla de diagnóstico puede ayudar en el diagnóstico precoz de la TBM, tanto en niños como en adultos. <sup>25</sup>

En un estudio del año 2011 en Dinamarca se realizó una revisión de 50 casos. Se realizó un estudio retrospectivo en todo el país, en todos los pacientes notificados con meningitis tuberculosa (TBM) en Dinamarca desde 2000-2008. Los registros médicos fueron revisados. Identificaron cincuenta pacientes, incluyendo 12 pacientes pediátricos. 78% de los pacientes eran inmigrantes de países de alta endemicidad de tuberculosis. 64% de los pacientes tenía una enfermedad inmunosupresora preexistente; 10% eran VIH positivos, el 48% eran seronegativos VIH y el 42% tenía un estatus de VIH desconocido. La mediana de duración de los síntomas antes del ingreso fue de 14 días en la población de pacientes de Dinamarca y de 20 días en el grupo inmigrante. El análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló pleocitosis en el 90%, con predominio de linfocitos en el 66%. Los niveles de proteína fueron elevados en el 86%. Los hallazgos más comunes en las imágenes neuro-radiológicas fueron captación basal meníngea, tuberculomas y la hidrocefalia. La punción lumbar se realizó en 42 pacientes; 31 de estas muestras (74%) tenían un cultivo de LCR positivo para micobacterias y el 9,5% eran frotis positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes. La mortalidad global fue del 19% y el 48% de los pacientes restantes tuvieron secuelas neurológicas de grado variable. El estudio concluyó que la TBM es una manifestación poco frecuente pero grave de la tuberculosis extrapulmonar en Dinamarca. <sup>26</sup>

En otro estudio Español del año 2015 donde se buscó la aplicación racional de la actividad de adenosina deaminasa en el líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Un valor de ADA > 9,5 UI / L tiene una gran sensibilidad

y especificidad. Sin embargo, todos los estudios disponibles han llevado a cabo en zonas de alta endemicidad, así que trató de determinar la exactitud de la ADA en un área de baja endemicidad. Este estudio retrospectivo incluyó 190 pacientes (105 hombres) que tenían ADA probado en el LCR por alguna razón. Los pacientes fueron clasificados como probables / TBM cierta o no TBM basado en criterios clínicos y de Thwaite. El corte óptimo de ADA fue establecido por curvas ROC y se generó un algoritmo predictivo basado en ADA y otros parámetros bioquímicos de LCR. Como resultados once pacientes fueron clasificados como probables / ciertos de TBM. En un área de baja endemicidad, el mejor punto de corte ADA fue 11,5 UI / L con un 91% de sensibilidad y 77,7% de especificidad. También desarrollaron un algoritmo de predicción basado en la combinación de ADA ( $> 11,5$  UI / L), glucosa ( $<65$  mg / dL) y leucocitos (células  $\geq 13.5$  / mm<sup>3</sup>) con una mayor precisión (Se: 91% Sp: 88%). Concluyeron que el valor óptimo de corte ADA en zonas de baja endemicidad de tuberculosis es mayor que lo reportado previamente. Que el algoritmo de combinación de parámetros del LCR es más precisa que la actividad de ADA sola con mejor sensibilidad y especificidad que los algoritmos previamente reportados. <sup>27</sup>

En un estudio Koreano publicado en el 2013 donde se buscaba determinar la utilidad de adenosina desaminasa en el líquido cefalorraquídeo y el suero para el diagnóstico de meningitis tuberculosa y diferenciarla de otras meningitis. Estudiaron el valor de ADA en LCR y suero en 83 casos de TBM, 148 de meningitis bacteriana (BM), y 262 de meningitis virales o asépticas. Obtuvieron como resultados. Las actividad media de ADA (UI / L) en el LCR y suero fueron mayores en TBM ( $11,80 \pm 2,50$ ,  $30,28 \pm 7,30$ ) que en otros tipos de meningitis ( $8,52 \pm 3,60$ ,  $17,90 \pm 9,20$  en BM; contra  $5,26 \pm 1,90$ ,  $8,56 \pm 5,9$  en la meningitis viral o aséptica). Cuando aceptaron un valor de actividad de ADA en suero de corte de 15 UI / L para el diagnóstico diferencial de la TBM y no TBM con el análisis ROC, la sensibilidad fue del 84% y la especificidad fue del 82%. La combinación de CSF ( $\geq 10$ ) y suero ( $\geq 15$ ) de valores de ADA aumentó significativamente la especificidad global de 92% a 97% para el diagnóstico de TBM. El estudio concluyó que la determinación de la

actividad de ADA en LCR y suero es una prueba sencilla y fiable para diferenciar TBM de otros tipos de meningitis. <sup>28</sup>

En otro estudio publicado en Nepal en el 2012 donde se buscó determinar la efectividad de adenosina deaminasa (ADA) en el LCR y líquido pleural para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa y tuberculosis pulmonar. Este estudio se realizó para estimar corte de diagnóstico de valores de adenosina deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) y el líquido pleural y para evaluar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos del ADA en el líquido pleural y LCR de pacientes con tuberculosis y no enfermedad -tuberculosa. Un total de 98 de fluidos corporales (LCR: 24, líquido pleural: 74) para la estimación de la ADA. La actividad de ADA se midió a 37 grados C por el método espectrofotométrico de Guisti y Galanti, 1984 en longitud de onda de 625nm. Entre los pacientes incluidos en el estudio fueron recibidos LCR (n = 24) incluyó 8 meningitis tuberculosa (TBM), y 16 de meningitis no tuberculosas (MNT). Muestras de líquido pleural; fueron recibidas de 19 TB pulmonar con derrame pleural, 17 PTB sin derrame pleural y 37 de pacientes con enfermedades no tuberculosas (n = 74). La actividad de ADA LCR fue de (11.1 +/- 2.03 UI / L) y (5.3 +/- 1.89 UI / L) ( $p < 0.0001$ ) en TBM y el grupo con MNT y la actividad de ADA en líquido pleural fue de (10 +/- 22,18 UI / L) y (23,79 +/- 11,62 UI / L) ( $p < 0,001$ ) en los grupos de PTB y no tuberculosa, respectivamente. Como conclusiones la determinación de ADA en los fluidos corporales, que es simple, se recomienda rentable y sensible, y específico para el diagnóstico de tuberculosis antes de utilizar procedimientos engorrosos y caros, como el cultivo y la PCR para el diagnóstico de la tuberculosis. <sup>29</sup>

En otro estudio realizado en India y publicado en el 2010. El objetivo del presente estudio era la búsqueda de una prueba sencilla, rápida costo efectiva, no invasiva y bastante específica para diferenciar etiología tuberculosa por otras causas. Cuarenta pacientes entre las edades de 6 - 24 meses que acudieron a un hospital con síntomas y signos de meningitis fueron seleccionados y divididos en dos grupos: tuberculosas y no tuberculosas, dependiendo de los criterios aceptados. CSF fue

analizado y ADA estimada. De 19 pacientes con tuberculosis, 18 tenían ADA LCR en o por encima del valor de corte, mientras que uno tenía valores por debajo. De 21 pacientes no tuberculosos, dos tenían los niveles de ADA en o por encima del valor de corte, mientras que 19 tenían niveles debajo de este valor. Los resultados de nuestro estudio indican que la estimación del nivel de ADA en LCR no sólo es de gran valor en el diagnóstico de TBM, niveles de ADA 10 U / L como valor de corte tuvo 94,73% de sensibilidad y 90,47% de especificidad para diferenciar meningitis tuberculosa de las meningitis no tuberculosas; también tiene 90,00% de valor predictivo positivo y 95,00% de valor predictivo negativo. Concluyeron, se puede concluir que la estimación ADA en el LCR no sólo es simple, barata y rápida, sino también bastante específico para hacer un diagnóstico de la etiología tuberculosa en TBM, especialmente cuando hay un dilema para diferenciar la etiología tuberculosa de los no tuberculosas. Por esta razón la estimación de ADA en TBM debería hacerse de rutina.<sup>30</sup>

En otro estudio publicado en el 2010 en China. Se hizo un metanálisis para determinar el valor diagnóstico de la adenosina deaminasa en el líquido cefalorraquídeo para la meningitis tuberculosa: una meta-análisis. Después de una revisión sistemática de estudios de idioma Inglés, la sensibilidad, la especificidad y la precisión de las concentraciones de ADA en el diagnóstico de líquido cefalorraquídeo (LCR) se evaluaron mediante modelos de efectos aleatorios. Diez estudios cumplieron los criterios de inclusión. La sensibilidad del ADA en el diagnóstico de TBM fue (IC del 95%: 0,75 a 0,83) 0,79, especificidad 0,91 (IC del 95%: 0,89 a 0,93), razón de verosimilitud positiva de 6.85 (IC del 95%: 4,11 a 11,41), razón de probabilidad negativa de 0,29 (95 % CI 0,19-0,44) y las probabilidades de diagnóstico relación de 26,93 (IC del 95%: 12,73-56,97). Concluyeron que la ADA en el LCR puede ser objetivamente sensible y específica para el diagnóstico de la TBM.<sup>31</sup>

En otro estudio publicado en Iran en el 2010, con el objetivo de calcular el punto de corte para la actividad de adenosina deaminasa (ADA) en el LCR de pacientes con

meningitis tuberculosa (TBM). Se midieron los valores medios aritméticos y desviación estándar de cada variable. Se aplicaron pruebas exactas de Mann-Whitney U y Fisher para comparar variables continuas y dicotómicas entre grupos tuberculosos y no tuberculosos. Se trazó Una curva ROC para identificar varios puntos de corte para determinar el mejor nivel de actividad de ADA.; 42 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mediana de la actividad de ADA en el grupo de TBM fue de 22 y en el grupo no-TBM fue de 8,0. La actividad media de ADA en LCR se encontró que era significativamente mayor en el grupo de TBM (23,05 +/- 13.1IU / L) que en el LCR de pacientes no TBM (9,39 +/- 5.18IU / L). La precisión más alta está en el valor de corte de 10.5IU / L. La sensibilidad y especificidad de la prueba en este punto de corte para diferenciar TBM meningitis no tuberculosa es de 81% y 86% respectivamente. Concluyeron que teniendo en cuenta que un alto valor positivo de la actividad de ADA no puede confirmar TBM, sin embargo, en pacientes sospechosos el valor de corte sugerido en este estudio piloto fue de 10.5UI / L con alta sensibilidad y especificidad. <sup>32</sup>

En un estudio realizado en Africa (Kenya) en el 2003 con la finalidad de determinar la utilidad diagnóstica de los estudios del líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha clínica de meningitis en el diagnóstico de la meningitis tuberculosa (TBM). Se realizó un estudio de laboratorio prospectivo, en el Hospital Nacional Kenyatta, Kenia. Pacientes con 1) cefalea, rigidez de nuca y alteración de la conciencia durante más de 14 días, 2) pruebas de tuberculosis en otras partes del cuerpo, y 3) las drogas antimeningitis estándar sin respuesta a una semana de tratamiento, fueron excluidas las personas con contraindicaciones para la punción lumbar, casos confirmados con otra etiología de meningitis (excepto TB) y en tratamiento antituberculoso. Los recuentos de células de LCR, la glucosa y proteínas se analizaron. Se utilizó la tinción de ZN, cultivadas en LJ y BACTEC en LCR y sometido a PCR y LCR para las secuencias de ADN de Mycobacterium tuberculosis. Pruebas positivas de M. tuberculosis se clasificaron como definitiva y el resto como probable TBM. Cincuenta y ocho pacientes con una edad media de 33,0 años fueron reclutados. Recuento de células LCR media fue de 71 / microlitro , el recuento de

linfocitos en LCR fue hasta 67%. Proteínas y glucosa media en LCR eran 2,10 g / l y 2,05 mmol / l, respectivamente. El BACTEC fue positivo en 20 casos, LJ 12, LCR ocho, y la PCR y ZN uno cada uno. Veintiséis pacientes tenían definido y 32 TBM probable. Los pacientes con TBM definitiva tenían significativamente valores más altos de proteínas en LCR, más bajos de glucosa en LCR, alto conteo de células de LCR y linfocitos en LCR inferiores. Concluyeron que TBM se puede confirmar en la mitad de casos con sospecha clínica .Se requieren pruebas más sensibles para la confirmación de la TBM. <sup>33</sup>

## **I.2 Bases Teóricas**

### **Definición:**

Meningitis Tuberculosa: Es una infección de las meninges, las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal, causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* que produce la tuberculosis. En los niños suele ser una complicación evolutiva de la infección primaria. <sup>(35)</sup> También es la forma más grave de tuberculosis (TB) extrapulmonar.

La inespecificidad de sus síntomas, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que se pueden producir, hacen de esta enfermedad un problema importante de salud pública, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo

La TB es una enfermedad infecciosa prevenible y curable que se transmite por el aire. En el 2008, 9,4 millones de personas contrajeron la enfermedad y 1,8 millones fallecieron). El número de enfermos ha aumentado en muchos países en donde los programas de control no han resultado muy satisfactorios, incrementándose aún más en las poblaciones de riesgo (pobreza, inmigrantes).

La TB extrapulmonar puede afectar cualquier órgano y destruirlo si no es tratada a tiempo; además, la condición es una gran simuladora, que aparece bajo la forma de otras enfermedades. Este tipo de tuberculosis representa el 15% de las presentaciones de la enfermedad, incluyendo la TMB (Tuberculosis meníngea), que

está presente en 4% de todos los casos; a pesar del tratamiento adecuado, la mortalidad llega a alcanzar cifras entre 15 y 40%. La MT no solo compromete las meninges basales, sino también el parénquima cerebral, las arterias y venas cerebrales.

La MT representa la cuarta complicación neurológica más importante y la segunda enfermedad oportunista más frecuente después de la toxoplasmosis cerebral, en Europa, debido en gran parte a la alta prevalencia de pacientes infectados por VIH en países donde la tuberculosis es endémica.

La MT requiere detección temprana e instalación de la terapia apropiada.

El diagnóstico y tratamiento temprano pueden llevar a una recuperación en el 100% de los casos, sin secuela alguna.

**Etiología:** El agente causal de la TBC son las micobacterias del complejo tuberculoso (*Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis*) y el complejo no tuberculoso (*M. avium* y *M. intracelulares*), el cual ingresa al organismo por inhalación y al sistema nervioso por vía hematogena. La tuberculosis del sistema nervioso es causada por el *M. tuberculosis* principalmente. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos las otras cepas también pueden causar meningitis.<sup>(36)</sup>

La TBC puede afectar al cerebro, médula espinal, nervios craneanos y espinales, meninges, cráneo y columna vertebral. La meningitis es la principal presentación de TBC del sistema nervioso. Los tuberculomas parenquimatosos y la espondilitis tuberculosa (mal de Pott) son formas de presentación poco frecuente.

**Fisiopatología:** La tuberculosis en el SNC resulta de la diseminación hematogena del bacilo *Mycobacterium tuberculosis* desde la infección pulmonar primaria y la formación de pequeños focos subpiales y subependimarios (focos de Rich) en el encéfalo y medula espinal. En algunos individuos ocurre la ruptura de dichos focos y la liberación bacteriana en el espacio subaracnoideo causando meningitis. En otros individuos cuando el foco se localiza intraparenquimal, este se incrementa progresivamente formando tuberculomas sin meningitis.<sup>(37)</sup>

El tiempo y frecuencia de estos eventos en relación a la infección pulmonar primaria es dependiente de la edad y el estado inmune. En los niños la diseminación usualmente ocurre tempranamente y el riesgo de tuberculosis en el SNC es alto en el primer año de la primo infección.

En países con alta prevalencia de tuberculosis como el nuestro, la tuberculosis en el SNC afecta principalmente a los < de 3 años y entre los factores asociados se encuentra: Presencia de inmunosupresión (innata o adquirida), tratamiento con corticoides y uso de agentes que bloqueen la acción del factor de necrosis tumoral.  
(37)

La enfermedad no tratada es mortal en 3 a 8 semanas desde su presentación y conlleva a un riesgo de daños neurológicos severos si la terapia tarda. Usualmente, el foco de infección es pulmonar y la bacteria alcanza el sistema nervioso central por diseminación hematogena o en algunos casos por extensión local; estudios retrospectivos confirman que al menos 75% de los pacientes presentó infección dentro de los 12 meses antes de su admisión por meningitis.

### **Diagnóstico**

No existe ninguna manifestación patognomónica de la tuberculosis del SNC y menos aún de la meningitis tuberculosa. Este diagnóstico no se puede hacer sólo en base a síntomas y signos físicos. Los hallazgos dependen principalmente de la edad del paciente. Los síntomas y signos clásicamente descritos para los niños mayores y adultos raramente están presentes en los recién nacidos, lactantes y niños menores.

El diagnóstico de meningitis tuberculosa en niños mayores se dificulta porque el paciente durante días a semanas presenta síntomas inespecíficos como cefalea, fiebre, vómito y anorexia. En los lactantes y preescolares se observa falla del medro, pérdida de peso, irritabilidad, hiporexia, trastornos del sueño, vómitos y dolor abdominal. Es común el antecedente de un contacto tuberculoso (50-90%), como también lo son las presentaciones neurológicas atípicas. Las convulsiones pueden

ser el signo de presentación de la enfermedad, así como déficits neurológicos focales (son comunes las parálisis de nervios craneanos o hemiplejía).<sup>(37)</sup>

Se han descrito las siguientes características clínicas de meningitis tuberculosa en niños mayores: <sup>(37)</sup>

<b>Síntomas</b>	<b>Frecuencia</b>
Cefalea	50-80%
Fiebre	60-95%
Vómito	30-60%
Fotofobia	5-10%
Anorexia/pérdida de peso	60-80%
<b>Signos clínicos</b>	
Rigidez de nuca	40-80%
Confusión	10-30%
Coma	30-60%
Parálisis de nervios craneanos	30-50%
VI	30-40%
III	5-15%
VII	10-20%
Hemiparesia	10-20%

---

Paraparesia	5-10%
Convulsiones	50%

---

### **Exámenes Auxiliares**

La búsqueda para bacilos ácidos alcohol resistentes (BAAR) en el LCR es crucial para el diagnóstico rápido de tuberculosis meníngea (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A*).<sup>(37)</sup>

**-Punción lumbar:** La punción lumbar y examen de LCR es el estudio primario y específico en pacientes que presentan signos y síntomas de meningitis. Ante la sospecha de meningitis bacteriana (con posibilidad de meningitis tuberculosa) y si no existiera contraindicación clínica, la punción lumbar debería ser realizada tan pronto como sea posible (*Nivel de evidencia III, Grado de recomendación C*).<sup>(38)</sup>

El examen del LCR típicamente suele ser de color citrino, con leucocitosis (10-1000 x 10<sup>3</sup> células/ ml) con predominio de linfocitos, proteinorraquia (0.5-3.0 g/l), relación glucosa LCR/Plasma <50.<sup>(39)</sup> Se han descrito hallazgos atípicos del LCR en particular en pacientes inmunosuprimidos donde el LCR puede ser acelular o contener un predominio de neutrofilos.<sup>(37)</sup> La proteinorraquia puede ser >1000 mg/dL en pacientes con bloqueo espinal.

Los BAAR en LCR pueden ser vistos hasta en el 80 % de casos adultos pero sólo en el 15-20 % en niños. Hallazgos de BAAR y cultivo positivo se han asociado a volúmenes mayores de LCR (> 6 ml). Las punciones lumbares repetidas aumentan la posibilidad diagnóstica (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B*).<sup>(37)</sup> Para el aislamiento de *M. tuberculosis* se prefieren medios de cultivo líquidos que medios sólidos, sin embargo, se requieren más de 2 semanas para algún hallazgo.

El *M. tuberculosis* ha sido aislado de volúmenes de LCR más pequeños en pacientes con VIH. La cantidad de extracción segura de LCR para una muestra en PL se incrementa según la edad debido a su mayor producción

Tabla 1: Promedios de volumen del sistema ventricular, producción y cantidad de extracción segura de LCR a ser tomada por PL según grupo etario. <sup>(40-42)</sup>

	Produccion de LCR (ml/h)	Promedio Volumen LCR (ml)	Cantidad segura para extracción de LCR en PL (ml)
Adulto	22	150-170	15-17
Adolescente	18	120-170	12-17
Pre-escolar	12	100-150	10-15
Lactante	10	60-90	6-9
Neonato a término	1	20-40	2-4

**-Prueba de Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR):** Se ha determinado que los estudios de PCR en LCR son 56% sensibles (95% Intervalo de Confianza 46-66%) y 98% específicos (95% IC 97-99%) (10). Se recomienda el estudio de M. tuberculosis en LCR por PCR en todas las formas de tuberculosis en el SNC (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación A*).<sup>(37)</sup>; sin embargo un resultado negativo no descarta la enfermedad.<sup>(37)</sup> El diagnóstico de MEC tuberculosa se incrementa si se envían grandes volúmenes de LCR para el análisis. El estudio de PCR para M. tuberculosis es más útil que el estudio bacteriológico convencional luego del inicio de tratamiento con tuberculostáticos (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B*).<sup>(37)</sup>

**-Prueba de reacción a la Tuberculina (PPD):** La utilidad del PPD para el diagnóstico de tuberculosis varía según la edad, vacunación previa (BCG), estado

nutricional, infección VIH y la técnica de aplicación de la prueba. Las tasas de positividad en edad pediátrica fluctúan entre 30 y 65 %. En países como el nuestro, considerado como zona endémica es altamente probable tener una prueba positiva en ausencia de infección activa.<sup>(37)</sup>

**-Prueba de Adenosin Deaminasa (ADA):** La actividad de adenosin deaminasa (ADA) esta elevada en el LCR de pacientes con tuberculosis meníngea, sin embargo su utilidad es cuestionada por su falta de especificidad. Su uso rutinario para decisiones diagnósticas es cuestionada (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B*)<sup>(37)</sup> ya que actividad elevada de ADA se ha encontrado en pacientes con linfomas, malaria, brucelosis y meningitis piógena.

La sensibilidad baja de la baciloscopia en LCR (22%) y el prolongado periodo del cultivo (2 a 8 semanas) no son útiles en la conducta terapéutica inicial; todo esto ha hecho que la prueba de adenosina deaminasa (ADA) sea frecuentemente utilizada en nuestro medio para confirmar la sospecha clínica de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Se ha encontrado niveles elevados de ADA en otras enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo la criptococosis meníngea, toxoplasmosis cerebral, meningitis bacteriana e incluso enfermedades no infecciosas, como hemorragia subaracnoidea , y en otro tipo de enfermedades, tales como tifoidea, mononucleosis infecciosa y ciertas neoplasias, especialmente las de origen hematopoyético. En pacientes con VIH se han reportado valores elevados en linfomas del SNC y en infecciones del SNC por citomegalovirus (CMV) y criptococo. Para el caso de meningitis tuberculosa, la prueba de ADA ha demostrado tener una sensibilidad de 66% y hasta 100%, con especificidad de 87 a 99%<sup>34</sup>.

**-Estudios radiológicos:** Aproximadamente el 50 % de pacientes con meningitis TBC tienen radiografía de tórax activa o evidencia de un cuadro anterior. Hasta el 10 % tienen enfermedad miliar. Todo paciente con tuberculosis en el SNC debe tener una radiografía de tórax frontal (*Nivel de evidencia II, Grado de recomendación*

A). La tomografía torácica puede detectar anomalías omitidas por radiografía convencional.

**-Neuroimagen:** Los hallazgos comunes en tomografía axial computarizada (TAC) cerebral en meningitis TBC incluyen hidrocefalia y captación anormal de contraste en la base del cráneo. Son más comunes en niños (80%) que en adultos (40%) y pueden estar ausentes en el anciano. Infartos como consecuencia de vasculitis o tuberculomas son encontrados en aproximadamente el 20 % de pacientes al debut de la enfermedad; más del 70 % desarrollan tuberculomas durante el tratamiento aunque la mayoría son asintomáticos. Los infartos se localizan más comúnmente en ganglios basales y el territorio de la arteria cerebral media (ramas del estriado y talamo perforantes).

La resonancia magnética (RM) muestra imágenes con alta definición de lesiones infratentoriales y cambios iniciales en la meningitis TBC. Debe tenerse en cuenta que hallazgos similares pueden presentarse en meningitis criptocócica, encefalitis por CMV, sarcoidosis, metástasis meníngeas y linfomas.

### **I.3 Definiciones conceptuales**

**Meningitis Tuberculosa:** forma de meningitis bacteriana causada por el mycobacterium tuberculosis o raramente el mycobacterium bovis. El organismo se implanta en las meninges y forma micro tuberculomas que posteriormente se rompen. El curso clínico tiende a ser subagudo, con progresiones que ocurren a lo largo de un período de varios días o más. La cefalea y la irritación meníngea pueden preceder a convulsiones, neuropatías craneales, déficits neurológicos focales, somnolencia y eventualmente coma. La enfermedad puede ocurrir en individuos inmunocompetentes o como infección oportunista en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en otros síndromes de inmunodeficiencia.<sup>(18)</sup>.

**Meningitis Bacteriana:** Infecciones bacterianas de las leptomeninges y del espacio subaracnoideo, en las que participan con frecuencia la corteza, los nervios

craneales, los vasos sanguíneos cerebrales, la médula espinal y las raíces nerviosas <sup>(19)</sup>.

**Glucorraquia:** Sustantivo femenino. Presencia de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. Sus valores normales oscilan entre 50 y 70 mg/100 ml y generalmente equivale a la mitad de la glucemia. Se encuentra aumentada en la diabetes, uremia, algunas encefalitis y tumores cerebrales y muy reducidos en las meningitis bacterianas y tuberculosa <sup>(20)</sup>.

**Proteinorraquia: Sinónimo:** (incor.) albuminorraquia. Presencia de proteína en el líquido cefalorraquídeo; este último contiene normalmente 0,20 g/l <sup>(21)</sup>.

**Líquido Cefalorraquídeo:** Líquido que protege y circula a través de los ventrículos cerebrales, espacio subaracnoideo y conducto del epéndimo. Está formado principalmente por las secreciones de los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales. Los orificios del cuarto ventrículo permiten al líquido fluir hacia los espacios subaracnoideos que rodean al encéfalo y a la médula espinal. La obtención de muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) se puede realizar mediante punción lumbar entre la tercera y cuarta vértebras lumbares <sup>(16)</sup>.

**Punción Lumbar:** Punción del espacio subaracnoideo en la región lumbar, entre la tercera y cuarta vértebra lumbar <sup>(19)</sup>.

**Adenosina desaminasa:** Enzima que cataliza la hidrólisis de la Adenosina a Inosina con la eliminación de Amoniaco <sup>(19)</sup>.

## **CAPÍTULO II**

### **METODOLOGÍA**

#### **II.1 Tipo y diseño de la investigación:**

El presente estudio es un estudio Observacional Retrospectivo Transversal analítico  
Diseño Cohorte.

#### **II.2 Diseño muestral: población de estudio, criterios de selección, muestra y muestreo.**

##### **Diseño Muestral**

Para el objeto de este estudio la población absoluta de los pacientes con meningitis tuberculosa fué tomada como muestra. Para los casos controles los pacientes con meningitis bacteriana fueron muestreados de manera probabilística (muestreo aleatorio simple).

##### **Población:**

La población de estudio estuvo compuesta por los pacientes pediátricos menores de 18 años que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Salud Del Niño desde el año 2005 al 2015 con meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana que cumplían con los criterios de selección:

##### **Criterios de inclusión:**

1. Paciente pediátrico menor de 18 años con diagnóstico de Meningitis tuberculosa y Meningitis Bacteriana definida por Neurólogo Pediatra, Pediatra y/o Neumólogo pediatra.

##### **Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con Meningitis de otra causa infecciosa, inflamatoria o autoinmune.
2. Pacientes cuya historia clínica o registro de citoquímico de líquido cefalorraquídeo se encuentre incompleta o extraviada del archivo del hospital.

### **II.3 Características del lugar o institución donde se ejecutó la investigación.**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Salud del Niño institución especializada en la atención pediátrica con 86 años de funcionamiento menor de 18 años que cuenta con Hospitalización en diversos servicios con un total de 500 camas, atención por emergencia las 24 horas de vida y consultorios externos de diversas especialidades.

Al ser una institución especializada los casos de meningitis tuberculosa son evaluados en nuestra institución; inicialmente ingresan por emergencia y algunos por consultorio externo y ya que la institución posee los servicios de hospitalización, laboratorio clínico e imágenes (tomografía) pueden ser manejados hasta su egreso.

Los pacientes con patología meníngea permanecen hospitalizados principalmente en los servicios de medicina pediátrica, neurología y neumología.

### **II.4 Instrumento y procedimientos de recolección de datos**

Para el presente estudio se diseñó una ficha de recolección de datos estructurada (Anexo) para recoger los datos de interés del estudio en forma estandarizada y completa. Se tomará como fuente primaria la historia clínica de cada paciente

### **II.5 Procesamiento y análisis de datos: Describir las pruebas estadísticas usadas.**

Toda la información registrada en las fichas de recolección de datos fue doblemente digitada, haciendo uno de una hoja Excel con el objeto de evitar errores de digitación.

Se utilizó el software SPSS v22 y Excel 2013 en una PC I3. Para el análisis se hizo uso de estadística descriptiva y las pruebas T de student y chi<sup>2</sup>; para contrastar la hipótesis de investigación.

## **II.6 Aspectos éticos:**

Todas las identidades de los sujetos fueron codificadas para salvaguardar el anonimato de los pacientes y así mantener los estándares de acuerdo a las normas internacionales de investigación.

### CAPÍTULO III

### RESULTADOS

Se hizo la revisión de historias clínicas de 110 pacientes Pediátricos divididos en 55 pacientes con Meningitis Tuberculosa y 55 pacientes pediátricos con diagnóstico de Meningitis Bacteriana atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.

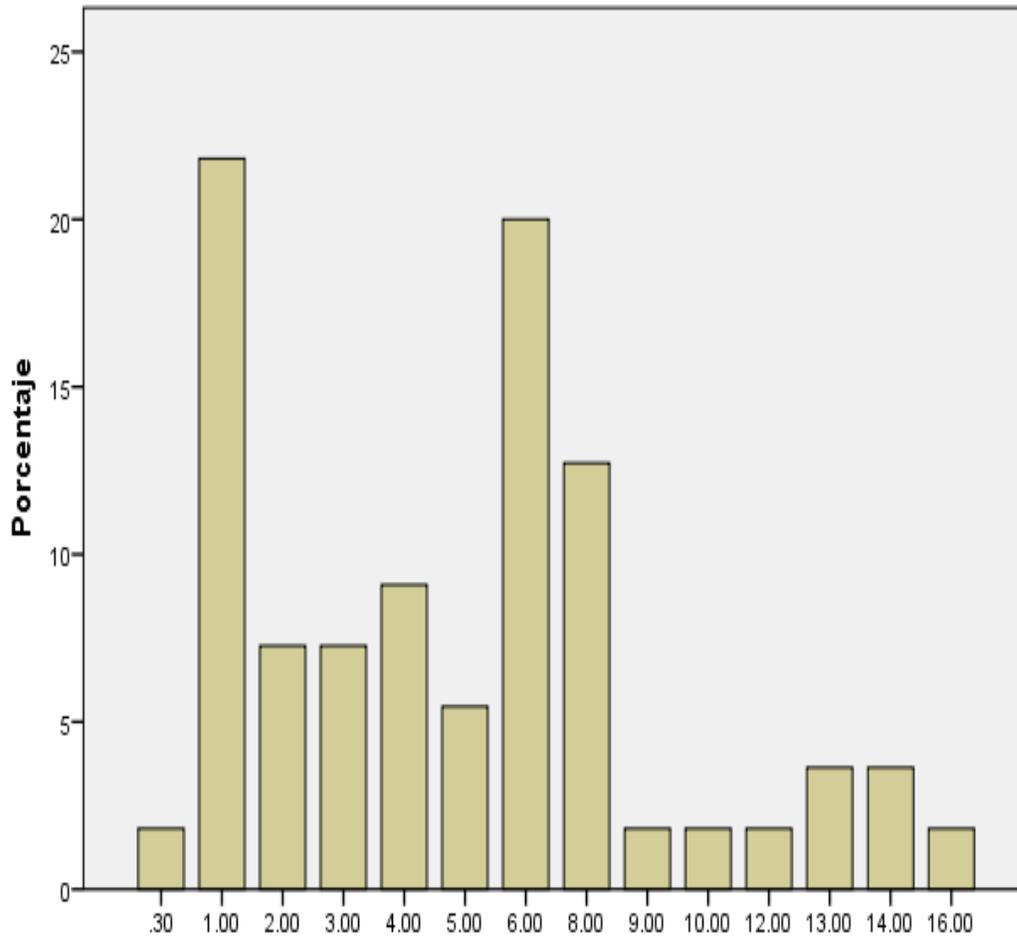
La distribución por grupo etario de los pacientes con Meningitis Tuberculosa demostró una edad media de 5 años 2 meses con una desviación estándar de 3,95 años y en el rango etario la edad mínima fue de 3 meses y la máxima de 15 años 7 meses (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes con meningitis tuberculosa según edad Instituto Nacional de Salud de Niño 2005-2015

N	Válidos	55
	Perdidos	0
	Media	5,2782
	Mediana	5,0000
	Moda	1,00
	Desv. típ.	3,94836
	Varianza	15,590
	Rango	15,70
	Mínimo	,30
	Máximo	16,00

**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes con meningitis tuberculosa según edad

Instituto Nacional de Salud de Niño 2005-2015



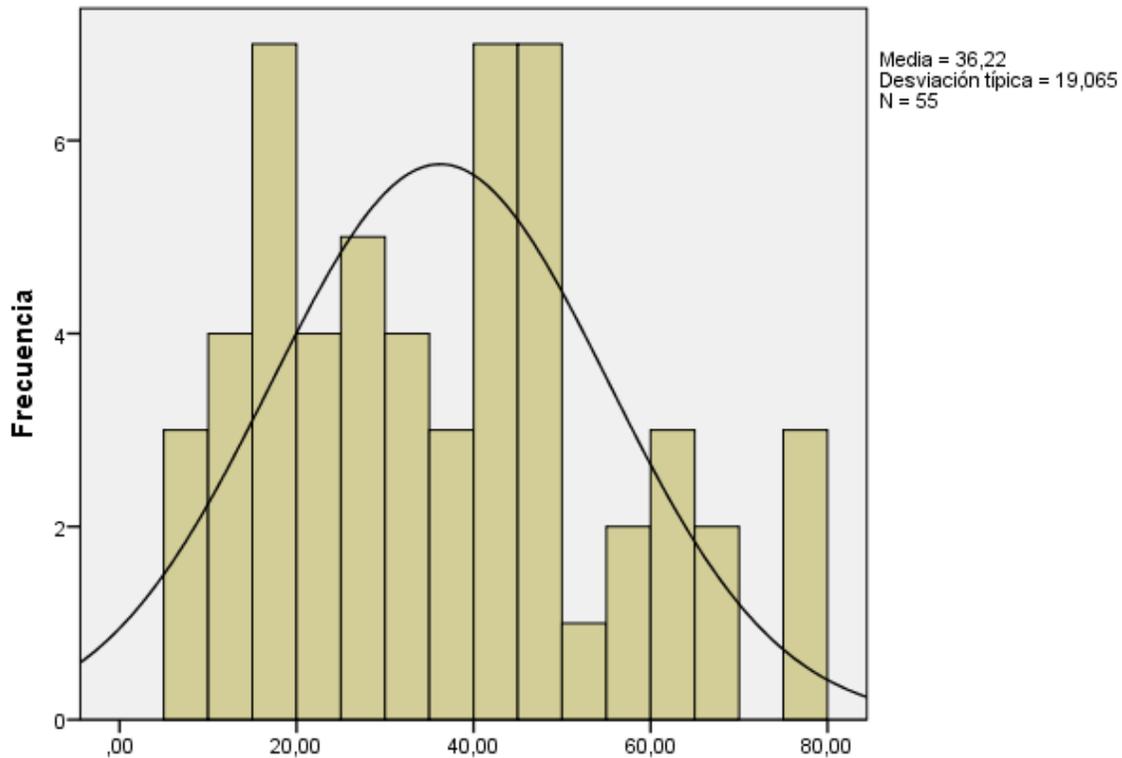
Se observó que el mayor porcentaje de pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa lo constituían los lactantes entre 1 y 2 años con el 21,8% de casos, seguido de los escolares de 6 años con el 20% de los casos y en tercer lugar también los escolares de 8 años con 12,7% de casos. (grafico 1)

**Tabla 2:** Valores de celularidad total, porcentaje de mononucleares y polimorfonucleares del LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa Instituto Nacional de Salud de Niño. 2005 - 2015

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
CELULARIDAD TOTAL	55	0	1364	185,22	259,293
MONONUCLEARES (%)	55	0	100	81,24	26,038
POLIMORFONUCLEARES (%)	55	0	100	17,05	23,913
N válido (según lista)	55				

En la celularidad total del LCR la media fueron 185,22 células con una desviación estándar de 259 células, donde el mayor porcentaje lo constituye la población de mononucleares con una media de 81,24%, seguida de polimorfonucleares con una media de 17,5%. (Tabla 2)

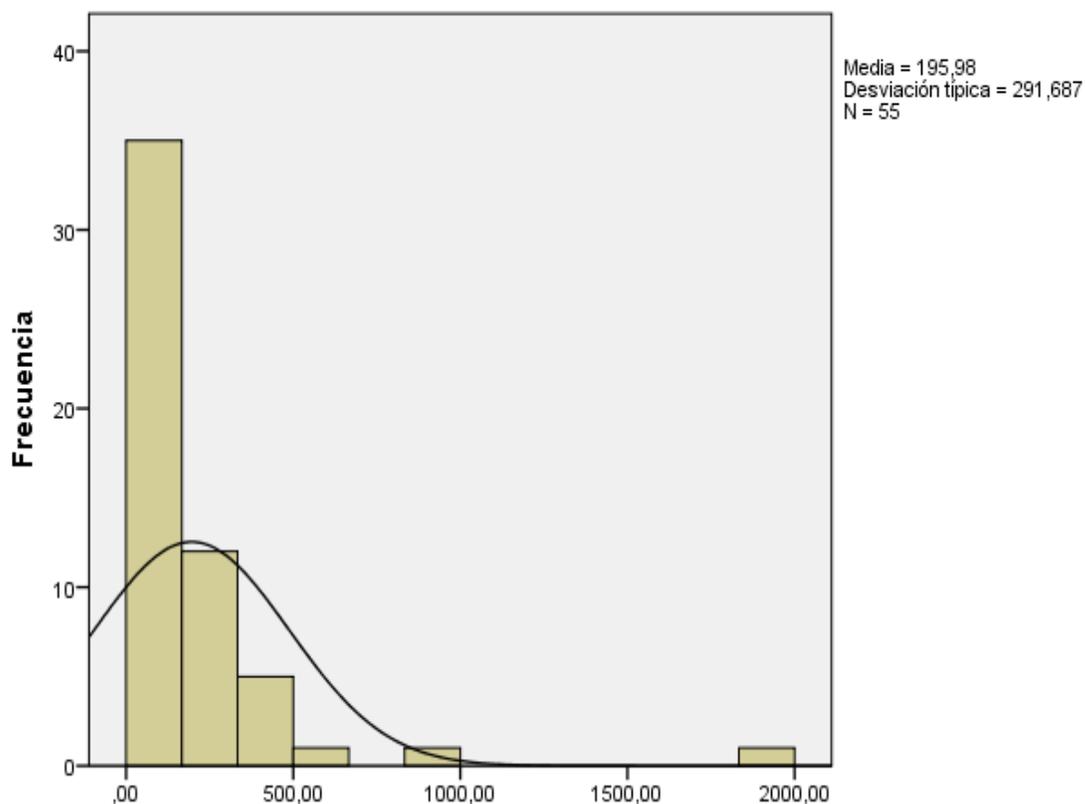
**Gráfico 2:** Valores de glucosa (mg/dl) en lcr en los pacientes con meningitis tuberculosa. Instituto Nacional de Salud de Niño 2005-2015



En relación a los valores de Glucosa en LCR en los pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa se observa que la media obtenida fue de 36, 22 mg/dl que corresponde a hipoglucorraquia con un rango mínimo desde 9 mg/dl y máximo de 76 mg/dl.

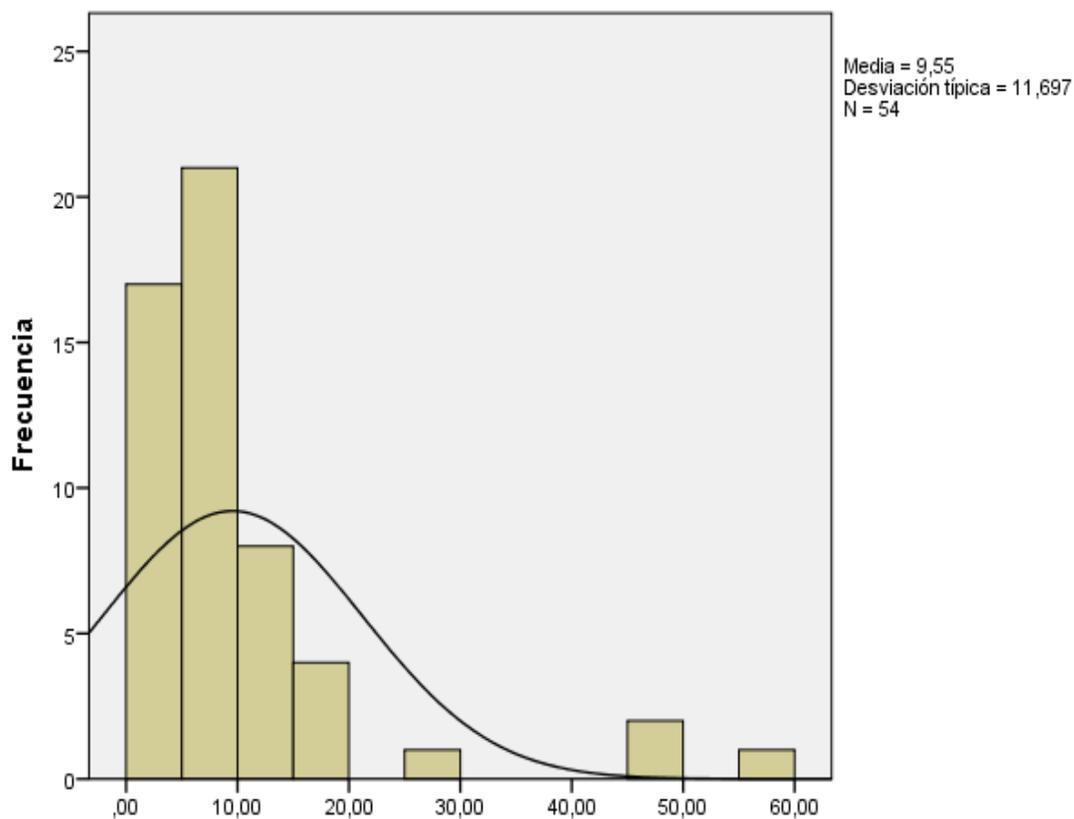
En el histograma se observa la media de valor de glucosa en LCR de 36,22 mg/dl con 2 grandes picos entre 15 a 20 mg/dl y de 40 a 50 mg/dl.

**Gráfico 3:** Valores de proteínas (mg/dl) en LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa Instituto Nacional de Salud de Niño 2005-2015



En el presente histograma de los valores de proteínas en el LCR de los 55 pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa se representa la media de 195,98 mg/dl con una desviación típica de 291,687, con valores mínimos de 4 mg/dl y máximos de 1900 mg/dl.

**Grafico 4.**Valores de ADA (UI/L) en LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa Instituto Nacional de Salud de Niño 2005-2015



Se encontró que los valores de ADA en el LCR de los 55 pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa presentaban una media de 9,5 UI/L con una desviación de 11,69 UI/L y valores mínimos de 0 y máximos de 58 UI/L.

**Tabla 3:** Resultados de BK en lcr en los pacientes con meningitis tuberculosa  
INSN 2005-2015

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULADO</b>
<b>POSITIVO</b>	<b>3</b>	5,5	5,5
<b>NEGATIVO</b>	<b>51</b>	92,7	98,2
<b>NO SE REALIZÓ</b>	<b>1</b>	1,8	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	100,0	

De los 55 pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa en el análisis de BK en LCR sólo 5% presentaron positividad del Test contra un 92,7% a quienes se les realizó el test y resultaron negativos.; en el 1,8 % no se realizó el análisis.

**Tabla 4:** Resultados de cultivo TB en LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa Instituto Nacional de Salud del Niño 2005-2015

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULADO</b>
<b>POSITIVO</b>	<b>2</b>	3,6	5,5
<b>NEGATIVO</b>	<b>55</b>	94,5	98,2
<b>NO SE REALIZÓ</b>	<b>1</b>	1,8	100,0
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	100,0	

Observamos que de los 55 pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa en el cultivo de LCR para micobacterium tuberculosis se encontró que en el 94,5% los cultivos fueron negativos y hubo una positividad del 3,6% de los casos. . En un 1,8% de los casos no se realizó cultivo.

**Tabla 5.** Resultados de PCR TB en LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa Instituto Nacional de Salud del Niño 2005-2015

	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>	<b>PORCENTAJE ACUMULADO</b>
<b>POSITIVO</b>	<b>5</b>	<b>9,1</b>	<b>9,1</b>
<b>NEGATIVO</b>	<b>2</b>	<b>3,6</b>	<b>12,7</b>
<b>NO SE REALIZÓ</b>	<b>48</b>	<b>87,3</b>	<b>100,0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>100,0</b>	

De los 55 pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa el análisis por PCR del LCR mostro que en el 3,6% los PCR fueron negativos y hubo una positividad del 9,1% de los casos. En un 87,3% de los casos no se realizó PCR, debido a que éste análisis se realizó en laboratorios privados e implicaba un alto costo.

Tabla 6: Medidas de tendencia central en la citología del LCR en los pacientes pediátricos con meningitis bacteriana y tuberculosa en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2005-2015

	<b>Meningitis</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Valor p*</b>
<b>Celularidad total del LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>185,22</b>	<b>0,274</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>394,02</b>	
<b>Porcentaje de Mononucleares LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>81,24</b>	<b>0,061</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>71,78</b>	
<b>Porcentaje de Polimorfonucleares LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>17,05</b>	<b>0,023</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>28,09</b>	

\*t de student

En el siguiente cuadro comparativo que muestra las medidas de tendencia central de la citología de los LCR de los pacientes pediátricos con meningitis bacteriana y tuberculosa muestra que la celularidad media fue mayor en los LCR de las meningitis bacterianas con 394,02 comparado con una media de 185,22 células en la meningitis tuberculosa; con respecto al porcentaje de mononucleares en LCR la media en meningitis tuberculosa fue de 81,24 que resultó mayor a los LCR de las meningitis bacteriana con 71,78. Con respecto al porcentaje de polimorfonucleares se observó una predominancia en los LCR de las meningitis bacterianas con una media de 28,09 contra un 17,05 en las meningitis tuberculosas. (Tabla 5).

En el análisis estadístico utilizando la prueba T de student se encontró que no existen diferencias estadísticas entre la celularidad total del LCR en las meningitis bacteriana y meningitis tuberculosa con un  $P = 0,274$  ( $p > 0,05$ )

Con respecto al Porcentaje de Mononucleares en LCR no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los LCR de las meningitis bacterianas y tuberculosas con un  $p = 0,061$  ( $p > 0,05$ )

Se encontró además que existe diferencia estadísticamente significativa en el Porcentaje de Polimorfonucleares en LCR en las meningitis bacterianas comparado a las meningitis tuberculosas  $p = 0,023$  ( $p < 0,05$ )

**Tabla 7.** Medidas de tendencia central en la bioquímica del lcr en los pacientes pediátricos con meningitis bacteriana y tuberculosa en el Instituto Nacional de Salud del Niño 2005-2015

	<b>Meningitis</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Valor p<sup>+</sup></b>
<b>VALORES DE GLUCOSA EN LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>36,2205</b>	<b>0,584</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>34,1455</b>	
<b>VALORES DE PROTEINAS EN LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>195,9789</b>	<b>0,937</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>202,9818</b>	
<b>VALORES DE ADA EN LCR</b>	Meningitis tuberculosa	<b>55</b>	<b>9,5</b>	<b>0,011</b>
	Meningitis Bacteriana	<b>55</b>	<b>3,8</b>	

\*T de student

Se observó que los valores medios de glucosa en LCR en las meningitis bacteriana fue de 34,11455 comparado con 36,22 de la glucosa en LCR de las meningitis tuberculosa; no se encontró diferencias estadísticas significativamente estadísticas entre los 2 valores utilizando T de student  $p= 0,584$  ( $p>0,05$ ).

Los valores de proteínas medios en LCR en las meningitis bacterianas fueron de 202,98 mayores que en las meningitis tuberculosas con 195,9789. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 valores  $p= 0,937$  ( $p>0,05$ )

La media de los Valores de ADA en LCR en las meningitis tuberculosa fue de 9,5 comparado con el ADA en las meningitis bacterianas de 3,82: Existe diferencia estadísticamente significativa entre estos 2 valores  $P=0.011$  ( $p<0,05$ )

**Tabla 8.** Ada en LCR > 6 ui/l en meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana

			ADA >6		TOTAL	VALOR $p^*$
			SI	NO		
MENINGITIS	MENINGITIS TUBERCULOSA	Recuento	32	22	54	0,000
		Frecuencia esperada	17,3	36,7	54	
	MENINGITIS BACTERIANA	Recuento	3	52	55	
		Frecuencia esperada	17,7	37,3	55,0	
TOTAL		Recuento	35	74	109	
		Frecuencia esperada	35,0	74,0	109,0	

\*  $\chi^2$

Valores de ADA mayores de 6 UI/L se hallaron positivos en 32/54 pacientes de meningitis tuberculosa versus 3/55 en las meningitis bacterianas. Con la prueba Chi Cuadrado de Pearson.  $P=0,000$  ( $p<0,05$ ) se encontró que existe asociación entre ADA > 6 y meningitis tuberculosa.

**Tabla 9.** Pleocitosis linfocítica en LCR en meningitis tuberculosa y bacteriana

			Pleocitosis Linfocitaria	NO	TOTAL	VALOR p*
MENINGITIS	MENINGITIS TUBERCULOSA	Recuento	43	12	55	0,506
		Frecuencia esperada	41,5	13,5	55,0	
	MENINGITIS BACTERIANA	Recuento	40	15	55	
		Frecuencia esperada	41,5	13,5	55,0	
TOTAL		Recuento	83	27	110	
		Frecuencia esperada	83,0	27,0	110,0	

\*Chi<sup>2</sup>

La pleocitosis linfocítica en los LCR de meningitis tuberculosa estuvo presente en 43/55 y en las meningitis bacteriana estuvo presente en 40/55 de casos. Utilizando Chi Cuadrado de Pearson se encontró que no existe asociación entre los valores de pleocitosis linfocítica y Meningitis tuberculosa  $p=0,506$  ( $p>0,05$ ).

**Tabla 10.** Proteinorraquia > 45 mg/dl en LCR en meningitis tuberculosa y bacteriana

		Proteínas > 45		TOTAL	VALOR p*
		SI	NO		
MENINGITIS TUBERCULOSA	Recuento	45	10	55	0,051
	Frecuencia esperada	40,5	14,5	55,0	
MENINGITIS BACTERIANA	Recuento	36	19	55	
	Frecuencia esperada	40,5	14,5	55,0	
TOTAL	Recuento	81	29	110	
	Frecuencia esperada	81,0	29,0	110,0	

\* Chi<sup>2</sup> de Pearson

La proteinorraquia mayor a 45 mg/dl fue mayor en el LCR de las meningitis tuberculosas con 45/55 de casos comparada a 36/55 casos en las meningitis bacterianas.

Utilizando Chi Cuadrado de Pearson se encontró diferencia estadística significativa para relacionar estos valores con meningitis tuberculosa  $p= 0,051$  ( $p<0,05$ ).

**Tabla 11.** Glucorraquia < 50 mg/dl en LCR en meningitis tuberculosa y bacteriana

		Glucosa < 50		TOTAL	VALOR p*
		SI	NO		
MENINGITIS TUBERCULOSA	Recuento	45	10	55	0,634
	Frecuencia esperada	44,0	11,0	55,0	
MENINGITIS BACTERIANA	Recuento	43	12	55	
	Frecuencia esperada	43,0	11,0	55,0	
TOTAL	Recuento	88	22	110	
	Frecuencia esperada	88,0	22,0	110,0	

\* Chi <sup>2</sup> dePearson.

Los valores de glucosa en LCR menor a 50 mg/dl estuvieron presentes en 45/55 casos en las meningitis tuberculosas en comparación a 43/55 en las meningitis bacteriana.

Utilizando Chi Cuadrado de Pearson no se encontró asociación entre la glucosa < 50 mg/dl y meningitis tuberculosa  $p= 0,634$  ( $p>0,05$ )

## CAPÍTULO IV.

### DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación se encontró que en los 55 pacientes con Meningitis tuberculosa durante los 10 años de estudio se encontró una edad media de 5 años 2 meses con una desviación estándar de 3,95 años; dichos resultados se asemejan a los obtenidos en un estudio descriptivo Nacional en población pediátrica publicado en el 2015 donde se encontró una edad promedio de 7,3 años.<sup>(5)</sup>

También encontramos que el grupo etéreo principal lo constituían los lactantes (1 – 2 años) con un porcentaje del 21,8% de los casos.

En cuanto a los valores de celularidad en el LCR se encontró una media de 185,22 células con una desviación estándar de 259 células por  $\text{mm}^3$  con un mayor porcentaje de mononucleares con una media de 81,24%; estos datos se comparan con el estudio en una población pediátrica con el diagnóstico de meningitis tuberculosa entre los años 2009 a 2013 donde se obtuvo una celularidad de 184 células por  $\text{mm}^3$ .<sup>(5)</sup>

Sobre los valores de Glucosa en LCR se encontró una media de hipoglucorraquia de 36,22 mg/dl (rango 9- 76 mg/dl) ; concomitantemente los valores de proteínas encontrados en LCR en los pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa se encontraron elevados con una media de 195 mg/dl (rango 4- 1900 mg/dl) de manera similar estudios encuentran que hipoglucorraquia y proteinorraquia diferencian meningitis tuberculosa de bacteriana con buena especificidad.<sup>(17)</sup>

Nuestros resultados de glucosa con hipoglucorraquia y valores de proteínas altos se asemejan a los obtenidos en un estudio peruano de tipo descriptivo de población pediátrica con meningitis tuberculosa con valores de proteínas en promedio de 31,3 mg/dl y de proteínas de 136,9 mg/dl.<sup>(5)</sup>

Además se encontró que la positividad del BK en LCR solo ocurrió en el 5,5% de pacientes con meningitis tuberculosa; por lo tanto no constituiría una herramienta útil para la toma de decisiones de manera aguda.

Adicionalmente la positividad de cultivos es baja solo siendo positiva en nuestro estudio en 3,6% y habiendose realizado en el 98,1% de los pacientes pediátricos con meningitis tuberculosa; nuestro porcentaje de positividad de cultivos es baja comparado el realizado también en una población pediátrica con el diagnóstico de meningitis tuberculosa, donde se encontró positividad en el cultivo en el 19,5% de los casos.<sup>(5)</sup>

Sobre la Reacción en cadena a la Polimerasa (PCR) se realizó en el 12,7% de pacientes donde fueron positivos el 9,1% de los casos; no hubo un acceso estándar a la PCR debido a que se realizaba en laboratorios privados e implicaban un costo elevado adicional para la familia.

En el análisis comparativo bioquímico para diferenciar meningitis bacteriana y tuberculosa tomando como valor a la hipoglucoorraquia no encontró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,584$ ) y tomando como valor la proteinorraquia tampoco se encontró diferencias significativas que nos permitieran diferenciar entre meningitis bacteriana y tuberculosa ( $p=0,937$ ), nuestros resultados contrastan con los publicados en el 2015 en África, donde valores de hipoglucoorraquia ( $<2,2$  mmol/l) y valores de proteína  $> 1$  gr/L diferenciaban entre meningitis tuberculosa y bacteriana con buena especificidad.<sup>(17)</sup>

Los valores de ADA merecen un comentario aparte pues comparando valores en meningitis bacteriana y meningitis tuberculosa existen diferencias significativas ( $p=0,011$ ) que apoyen que valores altos de ADA ( $>6$ ) se ven en meningitis tuberculosa; predominantemente esta aseveración coincide con un estudio de meningitis bacteriana y tuberculosa en población adulta realizado en el 2013<sup>(8)</sup>

Al igual que la bibliografía revisada un ADA  $>6$  LCR se encontró que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ) en ese valor de ADA y la diferenciación entre meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana.<sup>(8,22,24)</sup>

Tomando como valor la pleocitosis linfocítica se encontró que como parámetro de diferenciación entre meningitis bacteriana y tuberculosa no existe diferencia estadística útil para su diferenciación ( $p= 0,506$ ) esto contrasta con valores

obtenidos en otras investigaciones del 2011 en Iran y Dinamarca donde encontraron que valores de Linfomononucleares mayores a 30 al 70 % eran utiles para predecir una meningitis tuberculosa.<sup>(24,26)</sup>

## **CAPÍTULO V.**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **V.1 Conclusiones**

Las características bioquímicas del LCR muestran que un valor de ADA de 6 UI/L tiene un valor estadísticamente significativo  $p=0,000$  para diferenciar las meningitis tuberculosas de las meningitis bacteriana en la población pediátrica.

En la población pediátrica estudiada se encontró que la hipogluorraquia no es estadísticamente significativa para diferenciar meningitis bacteriana de la tuberculosa.

La celularidad a predominio de mononucleares en nuestra población no arrojó valores estadísticamente significativos para diferenciar las meningitis bacterianas de las tuberculosas.

La proteinorraquia mayor a 45 mg/dl fue mayor en el LCR de las meningitis tuberculosas con un valor estadísticamente significativo  $p=0,051$  mg/dl.

#### **V.2 Recomendaciones**

Desarrollar un estudio de tipo multicéntrico prospectivo, para tener una mejor muestra que permita una aproximación estadística exacta.

Para hacer un mejor análisis de las variables citobioquímicas del LCR deberían estudiarse los LCR de los pacientes con un test de alta especificidad para tuberculosis como es la reacción en cadena a la polimerasa que se debería realizar en el ministerio de salud y no solo en instituciones privadas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zou Y, He J, Guo L, Bu H, Liu Y. Prediction of cerebrospinal fluid parameters for tuberculous meningitis. *Diagnostic Cytopathology*. September 2015;43(9): 701–704.
2. Kongbunkiat, K, deesomsak, M, Sawanyawisuth , K, Chotmongkol , V, Tiamkao, S. Clinical factors predictive of functional outcomes in tuberculous meningitis. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2014;45(5): 1114-1118.
3. Solari , L, Soto , A, Agapito , J.C, Acurio , V, Vargas , D et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(12): 1111-1115.
4. Qamar , F.N, Rahman , A.J, Iqbal , S, Humayun, K. Comparison of clinical and CSF profiles in children with tuberculous and pyogenic meningitis; role of CSF protein: glucose ratio as diagnostic marker of tuberculous meningitis. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(2): 206-210.
5. Montiel-Blanco, J, Lázaro-Ignacio, E, Granados-Alzamora, V, Muñoz-Huerta, P, Caro-Kahn, I et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 – 2013. *Rev. Neuropsiquiatr*. 2015;78(1): 14-21.
6. Salud OMdl. Global Health Observatory Data Repository. [Online].; Data by country (2007 - present) [cited 2015 Setiembre 06. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.1320?lang=en>.
7. MINSA) MdSdP. INDICADORES TRAZADORES: TBC. [Online].; 2015 [cited 2015 Setiembre 06. Available from: [http://www.app.minsa.gob.pe/bsc/detalle\\_indbsc.asp?lcind=19&lcobj=4&lcp er=1&lcfreg=7/1/2015](http://www.app.minsa.gob.pe/bsc/detalle_indbsc.asp?lcind=19&lcobj=4&lcp er=1&lcfreg=7/1/2015).
8. Solari L, Soto A, Agapito JC, Acurio V, Vargas D, Battaglioli T, et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous

- meningitis. INTERNATIONAL JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES. 2013;17(12):e1111–e1115.
9. Puccioni-SohlerMarzia, Brandão Carlos Otávio. Factors associated to the positive cerebrospinal fluid culture in the tuberculous meningitis. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Sep 08] ; 65( 1 ): 48-53. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2007000100011&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2007000100011&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2007000100011>.
  10. Cornejo Ochoa JW, Pérez Zuluaga JC. Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *Iatreia* 2010;23:250-258.
  11. Lasso B Martín. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev. chil. infectol.* [Internet]. 2011 Jun [citado 2015 Sep 08]; 28(3): 238-247. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182011000300007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182011000300007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000300007>.
  12. Barrón-Pastor HJ, Cisneros-Chinchay RI, Marcelo-Rodríguez ÁJ. Isoenzimas de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meníngea. *Anales de la Facultad de Medicina* 2012;73:199-203.
  13. Henao López Adriana Isabel, Vivas Trochez Rosalba, Cornejo Ochoa William. Factores pronósticos para secuelas y mortalidad de la tuberculosis meníngea en niños: prognostic features fo rsequelae and mortality. *Acta Neurol Colomb.* [serial on the Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Sep 08] ; 27( 4 ): 211-221. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87482011000400004&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482011000400004&lng=en).
  14. Hristea, A, Olaru, I, Baicus, C, Moroti, R, Arama, V. Clinical prediction rule for differentiating tuberculous from viral meningitis. *The International Journal*

of Tuberculosis and Lung Disease. [Online] 2012;16(6). Available from:  
<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2012/00000016/00000006/art00016> [Accessed 8 September 2015].

15. Dendane T, Madani N, Zekraoui A, Belayachi J, Abidi K, Zeggwagh AA, Abouqal R. A simple diagnostic aid for tuberculous meningitis in adults in Morocco by use of clinical and laboratory features. *Int J Infect Dis*. 2013 Jun;17(6):e461-5. doi: 10.1016/j.ijid.2013.01.026. Epub 2013 Mar 2.
16. Diccionario Mosby. 5a ed. Madrid: Harcourt España, 2000, p. 764
17. Solomons R. S, Visser D.H, Donald P.R , Marais B.J , Schoeman J.F, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid chemistry results in childhood tuberculous meningitis. *Child's Nervous System*. Volume 31, Issue 8, pp 1335-1340.
18. Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp 717-9
19. DeCS. Descriptores en Ciencias de la Salud. In: Bireme, editor.2014.
20. <http://salud.doctissimo.es/diccionario-medico/gluorraquia.html>
21. [http://www.portalesmedicos.com/diccionario\\_medico/index.php/Proteinorraquia](http://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php/Proteinorraquia)
22. Gupta , B.K, Bharat , V, Bandyopadhyay , D, Chambial , S. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase level estimation in diagnosis of tuberculous meningitis. *J Indian Med Assoc*. 2013;111(9): 603-5, 608.
23. Karsen , H, Koruk , S.T, Karahocagil , M.K, Calisir , C, Baran , F.C. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in meningitis. *Swiss Med Wkly*. 2011; 24(141): w13214.
24. Moghtaderi , A, Alavi-naini , R, izadi , S, Cuevas , L.E. Diagnostic risk factors to differentiate tuberculous and acute bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(3): 188-94.
25. Youssef FG, Afifi SA, Azab AM, Wasfy MM, Abdel-Aziz KM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006; 55(4):275-8.

26. Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis.* 2011; 22; 11:47.
27. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, Coronado-Álvarez NM, Cabo-Magadán R et al. Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection.* 2015;43(5):531-5.
28. Cho BH, Kim BC, Yoon GJ, Choi SM, Chang J et al. Adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid and serum for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 ;115(9):1831-6
29. Nepal AK, Gyawali N, Poudel B, Mahato RV, Lamsal M. et al .Adenosine deaminase in CSF and pleural fluid for diagnosis of tubercular meningitis and pulmonary tuberculosis. *Nepal Med Coll J.* 2012 ;14(4):275-7.
30. Gupta BK, Bharat A, Debapriya B, Baruah H. Adenosine Deaminase Levels in CSF of Tuberculous Meningitis Patients. *J Clin Med Res.* 2010 11; 2(5):220-4.
31. Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(11):1382-7.
32. Moghtaderi A, Niazi A, Alavi-Naini R, Yaghoobi S, Narouie B. Comparative analysis of cerebrospinal fluid adenosine deaminase in tuberculous and non-tuberculous meningitis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010 ;112(6):459-62.
33. Hooker JA, Muhindi DW, Amayo EO, Mc'ligeyo SO, Bhatt KM, Odhiambo J. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid studies in patients with clinically suspected tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003 ;7(8):787-96.
34. Barron Pastor H, >> Cisneros Chinchay R. Isoenzimas de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meníngea. *AnFacmed.* 2012;73(3):199-203.
35. (MINS) MdSdP. Guía de Práctica Clínica Tuberculosis del Sistema Nervioso. 2005. p. 1- 33.

36. Krivoy A, LVE, . Arrieche W. J. Tuberculosis del sistema nervioso central. Experiencia del Hospital de Niños "J M de Los Ríos". Caracas 1990-2008. Gaceta Médica de Caracas. 2009;117(2):138-80.
37. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009 Sep;59(3):167-87.
38. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004 Nov 1;39(9):1267-84.
39. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol. 2005 Mar;4(3):160-70.
40. Yasuda T, Tomita T, McLone DG, Donovan M. Measurement of cerebrospinal fluid output through external ventricular drainage in one hundred infants and children: correlation with cerebrospinal fluid production. Pediatr Neurosurg. 2002 Jan;36(1):22-8.
41. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP. The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. J Neurosurg. 1966 Oct;25(4):430-6.
42. Huang TY, Chung HW, Chen MY, Giiang LH, Chin SC, Lee CS, et al. Supratentorial cerebrospinal fluid production rate in healthy adults: quantification with two-dimensional cine phase-contrast MR imaging with high temporal and spatial resolution. Radiology. 2004 Nov;233(2):603-8.



## MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN
--------	---------------------------	-----------	--------------------------------

<p>VALIDACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CITOBIOQUÍMICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DURANTE EL PERÍODO 2005 – 2015.</p>	<p>¿Existen parámetros de laboratorio del líquido cefalorraquídeo con validez diagnóstica para discriminar entre la meningitis tuberculosa (TBM) y otras causas de síndrome meníngeo en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el período 2005 – 2015?.</p>	<p><b>Objetivo General:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la validez diagnóstica de las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo para discriminar entre la meningitis tuberculosa (TBM) y otras causas de síndrome meníngeo en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el período 2005 - 2015.</li> </ul> <p><b>1.3.2.- Objetivos Específicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar si existe relación entre nivel de proteínas en líquido cefalorraquídeo y el diagnóstico de meningitis tuberculosa en niños hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.</li> <li>Identificar la relación del nivel de glucosa del líquido cefalorraquídeo y el diagnóstico de meningitis</li> </ul>	<p><b>Tipo de Investigación:</b></p> <p>El presente estudio es un estudio observacional retrospectivo transversal analítico</p> <p><b>Diseño metodológico</b></p> <p>Diseño Casos y Controles</p>
--	---	--	---

		<p>tuberculosa en niños hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificar si existe relación del recuento total de leucocitos y el porcentaje de mononucleares en líquido cefalorraquídeo y el diagnóstico de meningitis tuberculosa en niños hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.</li> <li>• Identificar si existe relación del nivel de Adenosina Deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo y el diagnóstico de meningitis tuberculosa en niños hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.</li> <li>• Identificar si la combinación de valores de laboratorio del líquido</li> </ul>	
--	--	--	--

		<p>cefalorraquídeo ayuda al diagnóstico de Meningitis tuberculosa en niños hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2005 al 2015.</p>	
--	--	--	--