



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD  
POR MENINGITIS TUBERCULOSA  
HOSPITAL NACIONAL SERGIO ERNESTO BERNALES  
2015-2020

PRESENTADO POR  
CATHERINE GUADALUPE FIGUEROA LÓPEZ  
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

ASESORA  
SILVIA CHÁVEZ SORIANO

LIMA – PERÚ

2022



**CC BY-NC-SA**

**Reconocimiento – No comercial – Compartir igual**

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) 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  
UNIDAD DE POSGRADO**

**FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD  
POR MENINGITIS TUBERCULOSA  
HOSPITAL NACIONAL SERGIO ERNESTO BERNALES  
2015-2020**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
CATHERINE GUADALUPE FIGUEROA LÓPEZ**

**ASESORA  
MGTR SILVIA CHÁVEZ SORIANO**

**LIMA, PERÚ  
2022**

## ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	<b>i</b>
<b>Índice</b>	<b>ii</b>
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática .....	1
1.2 Formulación del problema .....	7
1.3 Objetivos .....	7
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Justificación.....	7
1.4.1 Importancia	7
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	7
1.5 Limitaciones .....	9
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>10</b>
2.1 Antecedentes .....	10
2.2 Bases teóricas.....	23
2.3 Definición de términos básicos.....	31
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b> .....	<b>34</b>
3.1 Formulación de hipótesis .....	34
3.2 Variables y su operacionalización .....	34
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b> .....	<b>37</b>
4.1 Tipos y diseño .....	37
4.2 Diseño muestral .....	37
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos.....	38
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	39
4.5 Aspectos éticos .....	39
<b>CRONOGRAMA</b> .....	<b>41</b>
<b>PRESUPUESTO</b> .....	<b>42</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>43</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO	AUTOR
<b>FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD POR MENINGITIS TUBERCULOSA HOSPITAL NACIONAL SERGIO ERNESTO BERNAL</b>	<b>CATHERINE GUADALUPE FIGUEROA LOPEZ</b>

RECuento DE PALABRAS	RECuento DE CARACTERES
<b>15691 Words</b>	<b>84845 Characters</b>

RECuento DE PÁGINAS	TAMAÑO DEL ARCHIVO
<b>55 Pages</b>	<b>221.1KB</b>

FECHA DE ENTREGA	FECHA DEL INFORME
<b>Oct 3, 2022 11:15 AM GMT-5</b>	<b>Oct 3, 2022 11:22 AM GMT-5</b>

● **15% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 14% Base de datos de Internet
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Fuentes excluidas manualmente



**MGTR SILVIA CHÁVEZ SORIANO**

si

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

La tuberculosis es una de las enfermedades transmisibles más importantes, que constituye una causa sustancial de morbilidad. Se encuentra entre las 10 primeras causas de mortalidad en todo el mundo debida a un solo agente infeccioso, ubicándose por encima del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VHI/sida). Generalmente, afecta a los pulmones, y se traduce como tuberculosis pulmonar, pero también puede afectar a otros órganos, traduciéndose como tuberculosis extrapulmonar. Aproximadamente, una cuarta parte del total de la población mundial está infectada por M tuberculosis y por tanto, se encuentra expuesta a desarrollar la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud OMS reportó en el último informe mundial sobre la tuberculosis que aproximadamente 9.9 millones de personas se enfermaron de tuberculosis en el 2020, cifras que no han tenido gran variación en los últimos años, además de un estimado de 1.5 millones de muerte, de las cuales 214.000 eran pacientes VIH. La carga de morbilidad varía enormemente de un país a otro, desde menos de 5 a más de 500 nuevos casos por 100 000 habitantes y año, con una media mundial que se sitúa en torno a los 130 casos (1).

En los países con una alta prevalencia de TBC, según la OMS, la vacuna BCG es la única conocida y aprobada para ser administrada a todos los niños inmediatamente luego del nacimiento, como parte del programa de inmunización; y proporciona protección moderada contra las formas más graves de la tuberculosis, que son las que presentan gran diseminación, meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar. Se cree que la vacuna neonatal Bacillus Calmette - Guérin (BCG) tiene un 73% de efectividad en la prevención de la TBM, y se estima que su uso previene 30 000 casos infantiles de la enfermedad anualmente, lo que es consistente con la aparición de alrededor de 100 000 casos de TBM por año en general (2).

Se sabe que la meningitis tuberculosa (MTB) es la forma más peligrosa de esta enfermedad, junto a la miliar; y la demora en el diagnóstico está directamente relacionada con un mal pronóstico. Además las secuelas neurológicas casi siempre están presentes. El diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno contra la tuberculosis y los corticosteroides son los principales determinantes del resultado de la meningitis tuberculosa (3). Sin embargo, el diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa sigue siendo un gran desafío porque los síntomas como fiebre, dolor de cabeza, vómitos, etc., no son específicos. Dado que la identificación de bacilos ácido-resistentes en el líquido cefalorraquídeo y el cultivo de MTB carecen de buena sensibilidad, el diagnóstico de meningitis tuberculosa a menudo se basa en la sospecha clínica combinada con la toma de decisiones empíricas (4).

El diagnóstico diferencial inicial incluye otras infecciones del sistema nervioso central bacterianas, víricas o fúngicas, enfermedades inflamatorias no infecciosas de las meninges y tumores o neoplasias malignas intracraneales. La reacción inflamatoria inducida por TBM se asocia con varias complicaciones, que incluyen enfermedad cerebrovascular, parálisis de pares craneales, hidrocefalia e infarto. Por lo tanto, es necesario un diagnóstico y una terapia rápida para disminuir la alta mortalidad y las secuelas graves asociadas con la enfermedad (5).

La prevalencia e incidencia de los casos de MTB varían mucho según la ubicación geográfica, de país a país, y están afectados por la carga e incidencia general de tuberculosis, además de la edad y la coinfección con VIH dentro de una población.

La MTB presenta aproximadamente el 1% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar, pero es extremadamente importante porque fallecen o inhabilita severamente a casi la mitad de los pacientes afectados por esta condición. En el mundo desarrollado donde se encuentra una menor prevalencia de TB en la población, se estima que la TBM representa el 6% de todas las causas de meningitis. En lugares con una mayor prevalencia de MTB en la población, se estima que la TBM representa desde un tercio a la mitad de todas las meningitis bacterianas (6).

Esta afecta a todos los grupos de etáreos, pero es principalmente frecuente en niños pequeños y en personas con VIH sin tratamiento. Además, las personas coinfectadas con VIH poseen cinco veces más probabilidades de desarrollar TB en el SNC, lo que causa malos desenlaces clínicos, incluido la muerte. La incidencia está directamente relacionada con la prevalencia de TB pulmonar; por lo tanto, la optimización del control global de la TB es la clave para la prevención (7).

En el Perú, la tuberculosis ocupa el décimo séptimo puesto como causa de muerte (8) y el vigésimo séptimo lugar de carga de enfermedad que fue reportado en el año 2016 (9), y es medida por años de vida saludable perdidos (AVISA). Durante el 2019 se detectaron 28.892 casos nuevos y 1437 pacientes fallecieron durante el tratamiento (10).

El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de salud, informó en el 2019, que cinco regiones como Lima, Loreto, Ica, Lambayeque y Ucayali, mostraron la mayor distribución de casos de tuberculosis según morbilidad total. Estas zonas alcanzaron el 78% de los casos nuevos informados en el país. Lima registró más casos de tuberculosis en el país alcanzando el 57%. La mayor proporción de pacientes se encuentran en la provincia metropolitana de Lima, y en los distritos de Comas, San Juan de Lurigancho, Ate, San Juan de Miraflores y Villa María del Triunfo. Los casos de tuberculosis notificados en el 2019 fue principalmente pulmonar, con el 81%. Se reportó también un 18% extra pulmonar y el mayor porcentaje fue de localización pleural (49.97%), ganglionar (9.65%) y meníngea (7.03%) (11).

Comas es uno de los cinco distritos con la mayor concentración de casos de tuberculosis pulmonar. El Hospital Sergio Ernesto Bernales es un centro de referencia donde diariamente en la consulta externa, en las unidades de emergencia y en el programa de tuberculosis se evidencia de la gran carga de esta enfermedad lo cual



motiva a estudiar e identificar cuáles son los factores asociados a mortalidad más característicos de los pacientes con meningitis tuberculosa.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son los factores asociados a la mortalidad por meningitis tuberculosa en el hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 - 2020?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar los factores asociados a la mortalidad por meningitis tuberculosa en el hospital nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 – 2020.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Describir los factores asociados a mortalidad según las características sociodemográficas del paciente con tuberculosis: edad, sexo, comorbilidades, antecedentes de tuberculosis previa y contacto con personas con tuberculosis diagnosticada.

Describir los factores asociados a mortalidad según características clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa: tiempo de enfermedad, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, alteración del estado de conciencia, rigidez de nuca, signos meníngeos y escala de coma de Glasgow.

Describir los factores asociados a mortalidad según características del líquido cefalorraquídeo y exámenes complementarios en pacientes con meningitis tuberculosa.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El número de personas infectadas por tuberculosis continúa aumentando contrariamente a los avances en el tratamiento y los esfuerzos mundiales para proporcionar accesibilidad diagnóstica y facilidad al tratamiento y a los medicamentos.

Con el fin de hacer frente a la morbilidad por meningitis tuberculosa e identificar los principales factores que aumenten el riesgo de muerte en estos pacientes, se decide realizar este trabajo de investigación.

Se conoce que es difícil identificar el total de las muertes por meningitis tuberculosa a nivel nacional, ello por falta de estudios y datos precisos. El cálculo de este indicador se torna complicado, sobre todo por el sesgo que existe en esta enfermedad de difícil diagnóstico. A ello se añade el no contar con un buen sistema estadístico que brinde información confiable. Frente a esta situación, la información que brindan los hospitales evidencia una alta prevalencia de todas las formas de tuberculosis, como una mejor opción para el cálculo, la medición y el estudio de la mortalidad y los factores asociados a mortalidad por MTB, lo cual motivó aún más realizar el presente proyecto de tesis.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

Este estudio es posible y viable, ya que se plantea realizar en una institución docente donde se aprueba y fomenta la investigación. Además, se solicitará el permiso correspondiente para la revisión de las historias clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa, con la finalidad de recaudar la información en la ficha de datos para el correspondiente análisis estadístico. Igualmente, se buscará siempre salvaguardar los datos e información personal de los sujetos incluidos en estudio a fin de evitar compromisos éticos.

Es factible, debido a que se cuenta con el recurso humano y financiero, tiempo y materiales suficientes para garantizar el desarrollo pleno de la investigación.

## **1.5 Limitaciones**

Dentro de las limitaciones más importantes se podría considerar el incorrecto llenado de las historias clínicas o encontrar algunas incompletas.

Al ser la tuberculosis meníngea de difícil diagnóstico, se esperaría que los estudios realizados en el paciente con sospecha de esta enfermedad sean exhaustivos; sin embargo, conociendo la realidad de las instituciones nacionales, a muchos de los pacientes no se les realiza estudio de líquido cefalorraquídeo, o no se les realiza tomografía cerebral o RNM cerebral, porque son limitaciones importantes para el diagnóstico. Al ser un estudio descriptivo, no se establecerá relación causal.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Navarro et al., en 2022, publicaron una revisión sistemática y metaanálisis con el fin de estimar la prevalencia y la incidencia global de la TB – SNC. Se incluyeron 53 estudios de 28 países. Para los casos, se incluyeron 11 165 pacientes con meningitis tuberculosa, 162 pacientes con tuberculomas y, en general 11 515 pacientes con TB del SNC. La prevalencia media del VIH entre los estudios fue del 72%. La edad media fue de 30 años (rango, 1.3 a 52). Con respecto a la prevalencia de TB-SNC en la población general fue de 2.11 por 100.000 habitantes. La mortalidad de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en general fue del 42.12%. En pacientes con meningitis, la mortalidad por meningitis tuberculosa fue del 41.06%. Lograron concluir que la prevalencia mundial de la TB-SNC en la población general es de 2 casos por cada 100 000 habitantes, basada principalmente en los casos de meningitis tuberculosa de países de ingresos altos y medios-altos con una baja carga de TB. En pacientes hospitalizados, está presente en aproximadamente el 9%. Esta frecuencia ronda el 14% en pacientes con meningitis y el 5% en pacientes con TB. La tuberculosis se informó en pocos estudios con una frecuencia de < 1%. La mortalidad estimada de la TB-SNC fue de aproximadamente 42% en pacientes hospitalizados (sobre la base de las muertes relacionadas con la meningitis), que sigue siendo alta desde los primeros informes epidemiológicos de 1996. Los principales factores moderadores fueron la carga de TB del país y la prevalencia de la enfermedad VIH (12).

Feng et al., en 2021, realizaron un estudio retrospectivo sobre pacientes adultos con TBM admitidos en la UCI entre enero de 2008 y abril de 2018. Los pacientes se clasificaron según la información clínica, el análisis del LCR, las imágenes cerebrales y la evidencia de tuberculosis en otros lugares: TBM definitiva; TBM probable y posible TBM. El estado mental al ingreso se estadió según los criterios MRC modificados como: estadio I: puntuación de 15 en la escala de coma de Glasgow (ECG) y ausencia de déficit neurológico; estadio II: ECG de 11 a 14 o GCS de 15 asociado con un signo

neurológico focal; y etapa III: ECG  $\leq$  10. El estado del paciente en el momento del ingreso se evaluó mediante APACHE II y SOFA. Entre los 151 pacientes con sospecha de TBM ingresados en la UCI, se incluyeron 80. La mediana de edad fue de 38.5 años (18-79) y el 56% fueron varones. Todos los pacientes tenían enfermedad en estadio III de MRC al ingreso. Se conocía el estado serológico en 71 y ninguno estaba infectado por el VIH. Se encontró que 31 (39%) pacientes fueron diagnosticados con TBM definitiva y también 31 pacientes de probable, 18 (22%) pacientes con TBM posible. El estudio encontró que las puntuaciones APACHE II y SOFA al ingreso predijeron los resultados a corto plazo de los pacientes adultos con TBM en la UCI. Y el sistema de puntuación APACHE II fue superior al SOFA en la predicción de los resultados a 1 año. Además, encontraron que el requerimiento de ventilación mecánica invasiva se asoció de forma independiente con un resultado desfavorable. Se informó que factores como la edad avanzada, la hidrocefalia, el cambio en la conciencia y el estadio MRC más alto, están asociados con un mal pronóstico en pacientes con TBM. Sin embargo, no se encontró que ningún factor clínico, de laboratorio o de imágenes estuviera asociado con malos resultados en la cohorte de estudio. De acuerdo con estudios previos, el requisito de ventilación mecánica se asoció con un resultado desfavorable. Aquellos que necesitaron ventilación mecánica estaban más gravemente enfermos debido a la sepsis asociada y las complicaciones sistémicas o relacionadas con la TBM, y tenían una tasa de mortalidad más alta (13).

Stadelman et al., en 2020, efectuaron una revisión sistemática y un metanálisis con el fin de caracterizar los resultados del tratamiento de meningitis tuberculosa en adultos, además de evaluar la mortalidad por todas las causas y las secuelas neurológicas dados en una variedad de entornos epidemiológicos. Treinta y nueve artículos cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales informaron sobre los resultados del tratamiento de 5752 adultos con TBM. La edad osciló entre 15 y 88 años. Se identificó una amplia gama de porcentajes de mortalidad: el 15% de los estudios informaron la mortalidad a 1 mes, el 5% de los estudios informaron la mortalidad a los 2 meses, el 8% de los estudios informaron a los 3 meses mortalidad, 18% de los estudios informaron mortalidad a los 6 meses, 13% de estudios informaron mortalidad

a 12 meses y 2% informaron mortalidad a 5 años. El resultado informado con más frecuencia fue la mortalidad a los 6 meses. El riesgo global de muerte fue del 23% a los 3 meses y del 25% a los 12 meses. En los pacientes que sobrevivieron, las secuelas neurológicas fueron comunes y afectaron a casi un tercio de todos los pacientes. Se demostró que los pacientes con meningitis tuberculosa asociada al VIH tienen una mortalidad tres veces mayor en comparación con las cohortes sin VIH. Para los pacientes con VIH la mortalidad fue significativamente peor siendo del 57%, en comparación con el 16% en los pacientes sin VIH. Se informó discapacidad física en el 32% de los sobrevivientes adultos de tuberculosis meníngea (14).

Tenforde et al., en 2020, realizaron una revisión sistemática y un metanálisis con el objetivo principal de calcular la mortalidad por las principales causas de meningitis asociada a VIH en adultos en el África subsahariana. Los criterios de valoración de mortalidad se definieron como: (1) a corto plazo (muerte  $\leq$  2 semanas después de la hospitalización o el reclutamiento); (2) a mediano plazo ( $\leq$ 10 semanas); ya largo plazo ( $\leq$ 6 meses). Para la meningitis tuberculosa, incluyeron estudios de casos microbiológicamente confirmados o con criterios de diagnóstico que combinaron hallazgos en el LCR y otras pruebas de apoyo. Se incluyeron 12 estudios con 1008 casos de meningitis tuberculosa, todos estudios de atención de rutina y todos excepto uno, con una mayoría o todos positivos al VIH, (mediana del 84 %). Un estudio especificó el uso de dexametasona adyuvante. La mortalidad a corto plazo de 1008 casos se informó en 11 estudios. La mortalidad agrupada fue del 46% y fue mayor en los estudios con solo casos definitivos (51%) y en la mayoría de los casos posibles/probables (40%). La mortalidad informada para estos estudios fue del 56% (27/48) en Botswana y del 78 % (31/40) en Nigeria. Es de destacar que el estudio de Botswana se basó en los datos del registro electrónico nacional de muertes, que podría subestimar ligeramente la mortalidad. Estos investigadores informaron una mortalidad al año del 59% entre los pacientes a los que se les pudo realizar un seguimiento, o del 67% suponiendo que los perdidos durante el seguimiento habían muerto (15).

Wen et al., en 2019, publicaron una revisión sistemática en donde notificaron resultados clínicos además de factores de riesgo de mortalidad en adultos con TBM comprendidos en enero de 1990 y julio de 2018. Se analizaron 32 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales evaluaban 5023 pacientes adultos con TBM. Dentro de los resultados más importantes encontrados está la edad media de 38.3 años mientras que el 57.9% de los pacientes fueron varones. La mortalidad global fue del 22.8% y el riesgo de secuelas neurológicas fue del 28.7%. Se observó que los principales factores de mortalidad fueron, el estado avanzado de la enfermedad, la hidrocefalia, tener el estado del sensorio alterado, la edad avanzada (> 60 años) y desarrollar infarto cerebral. El hallazgo clínico más frecuente fue la rigidez de nuca (71.5%), seguido de alteración de los pares craneales (28.2%). El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró conteo de glóbulos blancos (GB) significativamente elevados ( $> 100 \times 10^6/L$ ) en el 69.7% de los pacientes, proteínas elevadas ( $> 100 \text{ mg/dL}$ ) en el 68.9%, presión de apertura elevada ( $> 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ ) en 63.6% y glucosa baja ( $< 2.2 \text{ mmol/L}$ ) en 57.4% de pacientes. Dentro de las características imagenológicas más comunes encontraron la hidrocefalia (38.1%), el infarto cerebral (22.7%) y el tuberculoma (22.5%) (16).

Wang et al., en 2019, realizaron una publicación de una revisión sistemática y metanálisis, que hasta donde se sabe, es el primero que evalúa los resultados del tratamiento de la meningitis tuberculosa en adultos. Entre los artículos identificados, 22 cumplieron con los criterios de inclusión, con 2437 pacientes. Las poblaciones de estos estudios provenían de nueve países, de los cuales 17 estudios fueron de algunos que actualmente figuran en el listado de la OMS con gran carga de TB. La mayoría de los pacientes eran varones (61.2%). Los resultados mostraron que el riesgo de muerte fue del 24.7%, entre los supervivientes, el riesgo de secuelas neurológicas fue del 50.9%. Más importante aún, en el análisis de subgrupos realizaron indicaron que la mortalidad aumentaba con la gravedad de la enfermedad. Además, los resultados mostraron que la mitad de los pacientes con meningitis tuberculosa VIH positivos fallecieron durante el tratamiento (53.4%), lo que fue significativamente más alto que los pacientes VIH negativos (17.4%). Las características clínicas más comunes fueron

fiebre, dolor de cabeza, vómitos, pérdida de peso, radiografía de tórax anormal y realce basilar. La frecuencia de positividad en el frotis de bacilos acidorresistente en LCR fue del 10.0%, la frecuencia de positividad del cultivo de LCR para MTB fue del 23.8% y la frecuencia de positividad de la reacción en cadena de la polimerasa del LCR para MTB fue de 22.3 % de los pacientes (17).

Luo et al., en 2018, en China, analizaron retrospectivamente 189 pacientes con TBM confirmada o con alta sospecha, que fueron notificados durante un período de seis años. El estudio tuvo como objetivos evaluar los hallazgos clínicos, de laboratorio y neurorradiológicos de los pacientes con TBM , además, evaluar la importancia pronóstica de estas variables. Se incluyeron un total de 189 casos de TBM definitiva, probable o posible, con un rango de distribución de edad de 15 a 79 años y una edad promedio de  $38.38 \pm 17.90$ . La TBM fue más prevalente en varones y la proporción varon / mujer fue de 1.36 : 1 (109 y 80 pacientes). El porcentaje de pacientes en el estudio con inicio agudo fue de 46.6%, mientras que el inicio subagudo se observó en el 35.4%. Todos los pacientes presentaron síntomas durante más de una semana, y los principales síntomas fueron cefalea (89.2%), fiebre (78.3%), rigidez de nuca (73.0%), disminución del nivel de conciencia (48.1%), deterioro de la función de los pares craneales y aumento de la presión intracraneal (60%). Todos los pacientes fueron sometidos a detección citológica de LCR, y los hallazgos de LCR al ingreso fueron los siguientes: 13.9% de predominio mononuclear y la cantidad de LCR fue  $> 500/\text{mm}^3$ . En total, siete casos presentaron hidrocefalia y la tasa de letalidad fue solo del 1.58% (3/189). Concluyeron que la patogenia y las manifestaciones clínicas de la TBM fueron variables. En pacientes con TBM, las alteraciones típicas del LCR y las imágenes cerebrales rara vez se identifican, por lo tanto, el diagnóstico de TBM debe hacerse combinándolos con los hallazgos de las pruebas de laboratorio, lo que posteriormente puede reducir la tasa de diagnóstico erróneo (5).

Thao et al., en 2018, realizaron un estudio comprendido entre los años 2001 y 2015 en dos centros de referencia terciarios en la ciudad de Vietnam. Se evaluaron modelos pronósticos de mortalidad a los nueve meses por TBM. Fueron 5 estudios que



incluyeron un total de 1734 pacientes, de los cuales 1699 cumplieron con los criterios de inclusión. Se vio principalmente que 951 no tenían coinfección por VIH (56.0%) y 748 (44.0%) estaban coinfectados con VIH. Unos 823 pacientes (48.4%) tenían TBM definida confirmada microbiológicamente y la mediana de edad fue de 34 años. Coincidentemente, el número de participantes del estudio que recibieron TARV en el momento de la inscripción fue de solo del 1.7% en el primer período y aumentó a 34.3% en el segundo período. En los pacientes no infectados con VIH, la edad avanzada, el antecedente de haber tenido tuberculosis, el no haber recibido corticoides adyuvante y los signos neurológicos, fueron predictores adicionales de un mayor riesgo de muerte. Dentro de la población infectada por VIH, el bajo peso, el recuento de células CD4 en sangre periférica más bajo y el sodio plasmático anormal fueron predictores adicionales de una mayor mortalidad (18).

Nliwasa et al., en 2018, realizaron una revisión sistemática de la literatura y metanálisis, publicado por la IDSA para estimar la prevalencia del VIH y la TB; y de la mortalidad a corto plazo (de dos a seis meses), en adultos con síntomas de TB. Clasificaron a los sujetos sintomáticos de TB como con tos crónica (definida como  $\geq 2$  semanas) o con  $\geq 1$  síntoma en la herramienta de detección de cuatro síntomas recomendada por la OMS (tos actual de cualquier duración, fiebre, sudores, o pérdida de peso). Definieron cuatro niveles de asistencia sanitaria, el nivel comunitario, el primer nivel de atención, el nivel hospitalario y se usó una categoría adicional de ámbito mixto para definir los estudios que incluyeron participantes de más de un nivel. Los principales hallazgos de este estudio demuestran una prevalencia de VIH extremadamente alta para pacientes identificados en la comunidad durante las encuestas de prevalencia de TB (mediana de 19.2%). La prevalencia del VIH fue mayor que la prevalencia de la TB en pacientes con síntomas de TB en todos los niveles del sistema de salud. Los pacientes ingresados en el hospital con síntomas de TB tenían un riesgo muy alto de mortalidad a corto plazo (mediana del 22.6%). Concluyeron que los hallazgos de esta revisión sistemática de la literatura ilustran la necesidad urgente de mejorar el manejo de los pacientes con síntomas de TB en entornos de alta prevalencia del VIH. La prevalencia del VIH entre adultos con

síntomas de TB fue alta en todos los niveles de atención médica, incluidas las encuestas de población general, mientras que la prevalencia de TB y el riesgo de mortalidad aumentaron sustancialmente en la atención primaria y el nivel hospitalario, respectivamente (19).

Modi et al., en 2017, realizaron un estudio observacional prospectivo que incluyó a 209 pacientes de TBM del norte de la India en el que analizaron prospectivamente los parámetros clínicos, radiológicos y del líquido cefalorraquídeo (LCR) para determinar su papel en la predicción del resultado de la TBM. La duración del estudio fue de cinco años. Se evaluaron 542 sospechosos de padecer TB del SNC. Estos se estudiaron con análisis de LCR, resonancia magnética cerebral y otras investigaciones y finalmente, 209 sujetos fueron diagnosticados como TBM. El estudio incluyó a 104 (49.8 %) hombres y 105 (50.2 %) mujeres. La edad media del grupo fue de  $30.4 \pm 13.8$  años; 139 (66.5%) pacientes fueron clasificados como TBM definitiva (basado en cultivo-39; basado en PCR-100), mientras que 70 (34.5%) como TBM altamente probable. La PCR de TB en LCR ayudó en el diagnóstico definitivo de TBM en 100 pacientes adicionales (47.8 %). El 96.7% de los pacientes presentaba anomalías en su RM basal. Los exudados estuvieron en el 82.3% de los pacientes, siendo las cisternas basales el sitio más común. La hidrocefalia estuvo presente en el 52.1% y se observaron infartos en el 23.9% de los pacientes. Los tuberculomas estuvieron en el 45.9% de los pacientes. Los parámetros radiológicos que se correlacionaron con la mortalidad y el mal resultado incluyeron la presencia de hidrocefalia y exudados en la resonancia magnética, así como exudados en las regiones basales y optoquiasmáticas, mientras que la presencia de tuberculomas se correlacionó con un mejor resultado (20).

García, en 2019, realizó un estudio descriptivo elaborado en una cohorte de 41 pacientes, de los cuales 26 (63.4%) fueron varones y 15 (36.6%) mujeres, con una mediana de en años de 28 (mínima edad de 18 hasta los 57 años). La mayoría fueron jóvenes de entre 18 y 24 años con un porcentaje de 34.1 %. Informó que el 14.6% tenía antecedente de contacto con persona bacilífera en el año previo. Gran porcentaje

de los sujetos tenían al menos una comorbilidad (58.5% pacientes); la más frecuente fue la infección por el VIH en 13 (31.7%) sujetos, seguido por el consumo de alcohol crónico en 11 (26.8%). Cuatro personas con diagnóstico de diabetes *mellitus* y uno de ellos tenía diagnóstico médico de algún tipo de neoplasia. Se halló que siete de ellos, es decir, el 17,1% registraban antecedentes de haber tenido TB con tratamiento completo. Además también se encontró consumo activo de drogas ilícitas en 21 personas (51.2%). Las características clínicas más relevantes fueron cefalea 36 (87.8%), fiebre en 27 (65.9%) pacientes, 20 (48.8%) baja de peso, 16 (39%) tos  $\geq 2$  semanas; y 12 (29.3%) sudoración nocturna. Determinaron mediante el análisis de regresión logística multivariado que el nivel de leucocitos elevados en sangre es un factor que se asocia a mortalidad (21).

Aguilar et al., en 2022, llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el departamento de Medicina Interna de la Universidad del Valle, en el hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia. Se incluyeron 33 pacientes con TB meníngea, de los cuales el 79% eran varones y el 21% mujeres, con una edad media de 34 años. El 18.2% de los casos tenían diagnóstico actual o previo de tuberculosis pulmonar. La mediana de duración de los síntomas neurológicos antes del ingreso fue de ocho días (3-15 días); las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (69.7%), cefalea (60.6%) y somnolencia (54.5%). Al ingreso hospitalario, el 54.5% de los pacientes tenían un Glasgow  $< 15$  y el 21.2% presentaban deterioro neurológico de moderado a severo. Los principales hallazgos fueron realce meníngeo, vasculitis e hidrocefalia. El 60.6% de los sujetos tenían coinfección por VIH, siendo este el principal factor de riesgo asociado para desarrollar TB meníngea. La infección por el VIH no parece modificar las manifestaciones, pero sí parece aumentar la mortalidad. La MTB se diagnosticó por cultivo en el 78.7% de los casos, de los cuales el 61.5% eran pacientes coinfectados por el VIH. Simultáneamente, encontraron una sensibilidad del 38.46% para LCR PCR MTB, con un valor predictivo positivo del 58.82%, y en el 21.2% de los casos fue el único método de confirmación. La sensibilidad microscópica fue del 15.3% en las muestras seriadas. Documentaron una mortalidad total del 54.5%. El análisis multivariante no mostró ningún dato estadísticamente significativo. Concluyeron que la

diversidad de hallazgos clínicos y la falta de métodos prácticos, rápidos y fiables para el diagnóstico precoz son las principales dificultades en el abordaje inicial. Por su sensibilidad y rapidez, las pruebas moleculares, junto con los hallazgos clínicos, otros resultados de laboratorio y de imagen, aumentan la posibilidad de un diagnóstico más temprano, en comparación con el estándar de oro que sigue siendo el cultivo en medio líquido (22).

Lima et al., en 2021, realizaron un estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de casos en Brasil, , 609 casos de meningitis y meningococemia fueron notificados al SINAN (Sistema Nacional de Enfermedades de Notificación Obligatoria) del Estado de Pará y de ellos, 130 fueron PVVIH. La mayoría de los individuos eran varones (85/130). La edad de la población de estudio osciló entre 19 y 61 años con una media de  $33.9 \pm 9.9$  años. En cuanto al nivel de escolaridad, 72 individuos (58.5%) eran analfabetos o tenían sólo instrucción básica. En cuanto a los tipos de meningitis, 55 (42.3%) fueron MTB, 53 (40.8%) *M. criptocócica* y 22 (16.9%) meningitis por otras causas. Se observó que los casos de MTB relataron mayor frecuencia de signos y síntomas como cefalea (51/55; 92.7%), fiebre (48/55; 87.3%) y vómitos (30/55; 54.5%). La rigidez de nuca fue más frecuente en el grupo MTB que en el grupo MC, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.017$ ) al comparar los grupos. Se encontró que los pacientes con MTB tenían una mayor frecuencia de tuberculosis asociada en otro órgano, diferenciándose estadísticamente del grupo de pacientes con MC y otras meningitis ( $p<0.001$ ), sugiriendo una diseminación del patógeno. Sin embargo en este estudio destacó que la meningitis por criptococo fue la que causó mayor número de muertes que la MTB (23).

Rodríguez et al., en 2021, realizaron un estudio observacional, descriptivo de una serie de casos en Buenos Aires, Argentina. Fueron en total 36 pacientes que se pudo aislar *M. tuberculosis* en cultivo de LCR; se encontró 22 de sexo femenino (61.1%), y la mediana de edad fue de 36.5 años, con un intervalo entre los 18 y 85 años. Del total, 22 presentaron infección asociada por VIH al ingreso (61.1%), siendo 13 mujeres (59.1% del grupo femenino) y 9 hombres (64.3% del grupo de varones), todos ellos en

estadios avanzados de la enfermedad (SIDA), con TARV irregular o ningún tratamiento. El intervalo de días hasta la consulta presentaron una variación importante de entre 1 y 120 días, siendo la mediana de 11 días. El síntoma referido con mayor frecuencia fue la fiebre (77.7%), seguido por la alteración en el estado de conciencia (72.2%) y dolor de cabeza (58.3%). En el 54.5% de los casos se encontró rigidez de nuca. En pacientes sin VIH contra con VIH/SIDA, los síntomas característicos se presentaron con mayor frecuencia mientras que los pacientes con VIH/SIDA presentaban signos y síntomas más inespecíficos. En el análisis del LCR, 86.1% de los pacientes presentaron variaciones citoquímicas compatibles de meningitis linfocitaria, con proteínas elevadas y glucosa consumida. Los estudios imagenológicos, se encontró que los trastornos vasculares de tipo vasculitis e hidrocefalia fueron los más comunes. Concluyen que la meningitis TB experimenta un incremento en su incidencia por VIH. El pronóstico se asocia a una precocidad en el diagnóstico y la instauración pronta de la terapia anti-tuberculos. Y el diagnóstico rápido y de certeza se consigue a través de PCR en LCR, la que aún no se encuentra disponible en muchos centros, y resulta aún costosa, por lo que la sospecha clínica sigue siendo importante. (24)

Quintero et al., en 2015, llevó a cabo un estudio descriptivo basándose en la revisión de historias clínicas de sujetos con diagnóstico de tuberculosis meníngea en Bogotá, Colombia, en el periodo 2003 – 2012, en el hospital Universitario Clínica San Rafael y el hospital de la Samaritana. Se seleccionaron 36 sujetos con diagnóstico de TBM, ya sea confirmada o presuntiva. Se encontró que la edad media de presentación de la enfermedad fue de 52.4 años, con la mayoría de los pacientes en el grupo etareo de 48 a 62 años; siendo el 63.8%, varones. Se vio que en 55.5% de los sujetos no se encontró ningún factor predisponente asociado, 16.6% tenían infección por VIH y 11.1% de los sujetos tenían antecedente de DM (diabetes *mellitus*) o infección por tuberculosis en otra parte del organismo (TB pleural, pleuroparenquimal y TB vertebral). Con respecto a la presentación clínica, si los síntomas iniciaron en menos a 7 días fue aguda, y correspondieron al 44.4% (16 pacientes); entre 8 y 21 días se consideró subagudo, siendo el 36.1% (13 pacientes), y si los síntomas ya estaban más

de 21 días fue de presentación crónica, siendo el 13.8% (5 pacientes); la media fue de 11.9 días. El síntoma más encontrado fue cefalea, en el 86.1%, 50% presentó fiebre; como también se encontró rigidez de nuca: 38.8%, desorientación: 36.1%, alteración del estado de conciencia: 33.3%, emesis: 25%, crisis convulsiva y déficit neurológico focal: 11.1%. Con respecto a los exámenes diagnósticos, encontraron en el LCR el 100% (36 pacientes) presentaban hiperproteíorraquia, hipoglucoorraquia en el 88.8% (32); pleocitosis en 88.8% (32 pacientes), con predominio del recuento linfocítico en el 86.1% (31 casos). Se recogió reporte de cultivo para *Mycobacterium* de 17 pacientes, y fueron positivos solo en 41.1%; la PCR se realizó en 23 pacientes, en los que el 30.4% tuvieron resultado positivo; a 32 pacientes se les realizó ADA en el LCR, de los cuales el 71.8% tuvo resultado positivo. Se hizo TC cerebral en 32 pacientes, con hallazgos alterados en 56.2%; de ellos, 18.7% tenían hidrocefalia, y el resto de informes pertenecían a cambios esperados para la edad, antecedentes de enfermedades previas y a lesiones inespecíficas. Así mismo todos los pacientes recibieron terapia antituberculosa de primera línea, y 86.1% recibieron corticoesteroides durante la hospitalización; sin embargo, no se realiza seguimiento, no se sabe si culminaron el tratamiento y el desenlace de los pacientes (25).

Montalvo et al, en 2021, realizaron un estudio observacional de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y meníngea en 2019. Fueron atendidos 1460000 pacientes en el hospital Daniel A. Carrión-Huancayo, de los cuales se encontraron 1168 (0.08%) con diagnóstico de tuberculosis, 805 (68.8%) sujetos fueron diagnosticados de TB pulmonar y 251 (31.2%) con diagnóstico de TB extrapulmonar. Fueron 55 Los casos de meningoencefalitis tuberculosa, el promedio de edad fue 33 años, mayormente fueron de sexo masculino con 69%, la muerte por MEC TB fue 47.3% (26 sujetos) ; se asociaron a mortalidad el tiempo prolongado de enfermedad antes de acudir a un centro hospitalario ( $p=0.03$ ) y la baja puntuación de escala de coma de Glasgow ( $p=0.02$ ); el líquido cefalorraquídeo se caracterizó por pleocitosis a predominio mononuclear, con proteinorraquia, hipoglucoorraquia y valores de ADA por arriba de 9 u/l, mientras que la el frotis para BK positivo en LCR fue más frecuente en los sujetos fallecidos. Dentro de las características generales de todos

los paciente con tuberculosis, ya sea pulmonar o extrapulmonar se encontró que 4.9% de los sujetos diagnosticados fueron multidrogoresistente y la cantidad de casos de coinfección por VIH/sida fue 4.1%; los pacientes con diagnóstico de MEC TB presentaron mayor riesgo de muerte. El análisis de supervivencia en los pacientes hospitalizados a los 10 días muestra que con afectación por MEC TB es de 58% y en pacientes con TB pulmonar es 88% ( $p=0.02$ ). Simultáneamente a los 20 días de hospitalización la evento de sobrevida fue 23% para los casos con MEC TB ( $p=0.01$ ) y 79% para los pacientes de TB pulmonar. Por lo que se encuentra que los pacientes con peor pronóstico son los que padecen de meningoencefalitis TB, log-rank test:  $p=0.01$ . (26)

Soria et al., en 2019, publicaron un estudio basado en la revisión de historias clínicas de adultos diagnosticados con TB en el hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM) en Lima. Se incluyeron todos los casos que cumplían con la definición de caso de TBM definitiva, probable o posible. Ingresaron 3802 pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el HNDM, 1495 (39.3%) de los cuales tenían TB extrapulmonar; en total, se identificaron e incluyeron en el análisis 263 pacientes adultos con TBM. La mayoría de los pacientes eran varones (72.5%) y la mediana de edad fue de 35 años (rango entre 18-84 años). Sesenta y tres pacientes (24.0%) tenían antecedentes de tuberculosis y 6 (2.3%) tenían antecedentes de TB-MDR. Se identificaron alcoholismo y drogadicción en 60 pacientes (22.8%). Así mismo, 100 pacientes (38.0%) estaban infectados por el VIH en el momento del diagnóstico, 32 (32.0%) de los cuales desconocían su estado serológico antes de la admisión. Al ingreso, los síntomas más frecuentes fueron cefalea (79.1%), fiebre (72.0%) y alteración del nivel de conciencia (68.1%). Los pacientes no infectados por el VIH tenían una probabilidad significativamente mayor de presentar signos neurológicos focales (38.9% frente a 31.3%) y alteración del nivel de conciencia (74.2% frente a 58%). La permanencia de la sintomatologías varió desde unos pocos días hasta meses. 199 pacientes (76.1%) informaron síntomas durante más de 7 días antes del ingreso hospitalario. Según la estadificación clínica del BMRC al ingreso, 61 (61.0%) pacientes infectados por el VIH se encontraban en el estadio clínico II o III, en comparación con 109 (66.9%) pacientes

no infectados por el VIH. En cuanto a las características del LCR, la pleocitosis ( $> 5$  células / mm<sup>3</sup>) estuvo presente en 88.6% y el nivel de proteínas elevado en 92.7%). Los valores de LCR para proteína, glucosa y ADA no fueron significativos entre pacientes infectados por VIH y no infectados o en pacientes con MTB posible, probable o definitivo. La ADA en LCR fue mayor en pacientes con un cultivo de LCR positivo, tanto en pacientes infectados por VIH como no infectados por VIH en comparación con pacientes con un cultivo de LCR negativo. Al comparar el LCR entre pacientes vivos y fallecidos, no hubo diferencias significativas en el nivel de proteína en el LCR o hipoglucorraquia, pero la mediana del recuento de leucocitos en el LCR fue significativamente menor entre los pacientes fallecidos. La mortalidad durante la hospitalización se asoció significativamente con la coinfección por VIH, con 42 muertes (52.5%) en pacientes infectados por el VIH y 38 (47.5%) en pacientes no infectados por el VIH, con la edad  $> 40$  años, ECG  $< 14$ , déficits neurológicos focales, estadio II o III de BMRC, valor progresivo de ADA y cultivo positivo en LCR. Se desarrolló un modelo multivariado para predecir la mortalidad hospitalaria mediante una regresión log-binomial. La mortalidad hospitalaria se asoció significativamente con el estado del VIH, BMRC II, BMRC III y cultivo de LCR positivo (27).

Gallardo et al., en 2017, realizaron un estudio que tuvo como objetivo determinar la morbimortalidad de la meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes hospitalizados con diagnóstico de TBM del hospital Nacional Cayetano Heredia, comprendido en los años 2005 y 2014. Se encontraron 89 casos elegibles, y se lograron revisar 77 historias clínicas. La población de estudio fueron sujetos hospitalizados con edades mayor igual a 14 años, entre inmunosuprimidos e inmunocompetentes. La morbimortalidad se valoró según el cuadro neurológico del paciente al ingreso y al alta. Con respecto a los síntomas neurológicos y según la valoración descrita; el 57.1% de los pacientes se encontraron en estadio 2 al ingreso, y al alta se halló que 58 (75%) pacientes se encontraron en la categoría 1. El grupo de inmunosuprimidos estuvo compuesto por 28 pacientes: la mayoría tuvo diagnóstico de infección por el VIH (27 pacientes). Se encontró que 11 pacientes de los 29 con



antecedente de TBC fueron inmunosuprimidos; de las personas que presentaban TBC en otro órgano al momento del estudio, 5 personas fueron del grupo inmunosuprimidos y 16 inmunocompetentes. En relación con el cuadro neurológico, al ingreso se encontraron en estadio 1 a 11 (40%) pacientes del grupo inmunosuprimidos y 16 (33%) pacientes del grupo inmunocompetentes, y 33 (67%) del total en estadios 2 y 3 fueron pacientes inmunocompetentes. Hubo 9 pacientes que fallecieron y todos correspondieron al grupo de inmunocompetentes. En el grupo de inmunosuprimidos se supo que fallecieron 5 pacientes, pero el estudio informo que no se logró tener acceso a sus historias clínicas y por ello no fueron incluidos (28).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Tuberculosis**

Esta enfermedad sigue siendo la patología infecciosa con mayor número de muertes en el mundo. En 2018, se calculó que hubo 10 millones de nuevos casos de tuberculosis y 1.5 millones de muertes (1). La meningitis tuberculosa (TBM) representa aproximadamente el 1% de todos los casos de TB, pero es la forma más grave y devastadora de presentación de la tuberculosis, con una mortalidad que llega al 50% en el caso de los pacientes coinfectados por VIH. El diagnóstico de TBM es difícil debido a su presentación inespecífica y al bajo porcentaje de confirmación bacteriológica, lo que posiblemente contribuya a una subestimación de la carga global (29).

### **Meningitis tuberculosa**

La meningitis tuberculosa es una forma extrapulmonar de tuberculosis caracterizada por una inflamación subaguda o crónica de las membranas cerebrales, meninges, como resultado de la invasión del espacio subaracnoideo por el bacilo *M. tuberculosis*. Otras formas de TB del sistema nervioso central (SNC), como el tuberculoma, el absceso cerebral y la TB espinal, no se clasifican dentro de TBM, aunque el tratamiento es similar. La TBM afecta con mayor frecuencia a niños y a personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La TBM es imperceptiblemente fatal, incluso con tratamiento los resultados son malos y la

neurodiscapacidad crónica es frecuente. Gran parte del daño causado por TBM se debe a respuestas inflamatorias derivadas del huésped, sin embargo, nuestra comprensión de estos procesos es limitada (30).

### **Patogénesis**

La infección primaria se produce mediante la inhalación de gotitas en aerosol que contienen *M. tuberculosis*, seguida de la activación de neutrófilos, células dendríticas y macrófagos alveolares, que engullen las micobacterias en los alvéolos terminales. Las células infectadas luego migran al tejido linfoide, lo que resulta en la activación de las células Th1 y la producción de citocinas proinflamatorias, con los cambios inflamatorios resultantes en el parénquima pulmonar y la vasculatura. Después de la replicación bacteriana inicial, la infección se disemina a los ganglios linfáticos. Para presentaciones miliares y extrapulmonares de la enfermedad, la diseminación del bacilo de la tuberculosis debe ocurrir a través de la vía hematogena, ya sea por extensión directa de la infección local o por los ganglios linfáticos.

La patogenia (31) de TBM continúa siendo debatida. Una característica clave de la virulencia de las micobacterias es la capacidad de invadir las barreras sangre-cerebro y sangre-líquido cefalorraquídeo. Los mecanismos de invasión no están claros, aunque los datos *in vitro* y en animales sugieren que *M. tuberculosis* puede reorganizar la actina de las capas. También es posible que se produzca un mecanismo de caballo de Troya, mediante el cual *M. tuberculosis* atraviesa la barrera hematoencefálica por macrófagos y neutrófilos infectados. Rich y McCordock describieron el desarrollo de un enfoque de caseificación Rich en el contexto de la patogénesis de TBM. Se sugiere que el foco de Rich se forma mediante la activación de las células microgliales y los astrocitos una vez que los bacilos han obtenido acceso al cerebro. Una vez formados, los focos de Rich pueden activarse rápidamente o meses o años después, lo que resulta en la liberación de *M. tuberculosis* en el espacio subaracnoideo, lo que desencadena una cascada inflamatoria. Los cambios inflamatorios resultantes pueden explicar algunas de las características clínicas

asociadas con la TBM. En primer lugar, la inflamación perivascular, en particular de la arteria cerebral media, produce una disminución de la perfusión y un infarto cerebral. En segundo lugar, la extensión del material exudativo a las cisternas basales y al cerebro que conduce a la interrupción del flujo de LCR, además de hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal. En tercer lugar, los exudados confinan los nervios craneales, lo que da lugar a parálisis de los pares craneales. Finalmente, los tubérculos parenquimatosos en expansión pueden formar tuberculomas y, con menos frecuencia, abscesos cerebrales (30).

En contraste, o, además, con la hipótesis de Rich, otros investigadores han sugerido que los bacilos llegan al LCR durante la diseminación miliar. Donald y sus colegas han propuesto un mecanismo patogénico, basado en datos clínicos, post mortem y epidemiológicos más recientes. El riesgo y la gravedad de la TBM se ven alterados por el estado de la respuesta inmune del huésped y la virulencia del patógeno, de acuerdo con el marco de respuesta al daño. Múltiples factores del huésped, como la edad, la coinfección por VIH, la inmunización contra *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), la desnutrición y la coinfección por helmintos, pueden provocar una respuesta inmune deficiente o exagerada a la infección por micobacterias (30).

### **Cuadro clínico**

La clínica de la TBM a menudo es inespecífica. Un período prodrómico con síntomas constitucionales inespecíficos (irritabilidad, anorexia, pérdida de peso, fatiga, pérdida de apetito, sudores nocturnos) puede durar desde unos pocos días hasta varias semanas en la mayoría de los pacientes. Esto es especialmente cierto en el mundo subdesarrollado, donde el uso indebido y desenfrenado antibióticos, a resaltar quinolonas, a menudo suprime la sintomatología inicial de la tuberculosis.

La duración típica de los síntomas en la TBM suele ser de unas pocas semanas e incluso meses, aunque algunos de los criterios de diagnóstico requieren una duración mínima de solo 5 días (32).

Los síntomas típicos incluyen cefalea, fiebre, vómitos, meningismo, déficits neurológicos y alteración del estado de conciencia. La fotofobia es menos común que la cefalea y la rigidez de nuca. En los niños, los vómitos y las convulsiones son más frecuentes que en los adultos. La tríada clásica de meningitis, es decir, fiebre (adultos: 60-75%, niños: 67%), dolor de cabeza (adultos: 50-80%, niños: 25%) y vómitos (adultos: 40-80%, niños: 98 %) puede no estar presente en todos los pacientes. La rigidez del cuello suele estar ausente durante las primeras etapas de la enfermedad. Y, pues bien, para superar los desafíos provocados por la sintomatología variada, se requiere un alto grado de sospecha y la realización de exámenes apropiados (análisis de líquido cefalorraquídeo y neuroimagen) para afianzar el diagnóstico, especialmente en las primeras etapas de la TBM (33).

## **Diagnóstico**

### **Estudio de líquido cefalorraquídeo**

La clave para el diagnóstico en la mayoría de los casos consiste en la interpretación adecuada de las características químicas y celulares del líquido cefalorraquídeo combinada con la demostración de micobacterias en el LCR mediante frotis o cultivo.

En la punción lumbar, la presión de apertura suele estar elevada. El líquido es transparente y a menudo se forma un delicado coágulo en forma de red en la parte superior. Por lo general, la fórmula del LCR muestra una pleocitosis mononuclear acompañada de concentraciones altas de proteínas y bajas de glucosa.

El recuento total de células está entre 100 y 500 / mm<sup>3</sup> en la mayoría, menos de 100 células / mm<sup>3</sup> en el 15% y entre 500 y 1500 células / mm<sup>3</sup> en el 20% de los casos (34). Al inicio en el desarrollo de la enfermedad, la reacción celular puede ser atípica, con pocas células, pleocitosis mixta o predominio polimorfonuclear transitorio que, en exámenes posteriores, evoluciona en la dirección de la respuesta linfocítica esperada.

La concentración de proteína en el LCR está en el rango de 100 a 500 mg/dl en la mayor cantidad de pacientes, menos de 100 mg/dl en el 25% y mayor de 500 mg/dl en aproximadamente el 10% de los casos notificados. Una concentración de proteína extremadamente alta, en el rango de 2 a 6 g / dl, es indicativa de bloqueo subaracnoideo y conlleva un mal pronóstico. La concentración de glucosa en el LCR es anormalmente baja, menos de 45 mg/dl en el 80% de los casos; dado que el paciente suele tener una presentación de meningitis subaguda o crónica, esta característica constituye una fuerte evidencia de una infección granulomatosa del SNC (35).

La demostración de *M. tuberculosis* mediante frotis teñido y cultivo se establece el diagnóstico específico. Los cultivos son positivos en aproximadamente el 75% de los casos, pero requieren de 3 a 6 semanas para un crecimiento detectable. En consecuencia, la demostración de bacilos acidorresistentes (BAAR) mediante un frotis teñido de sedimento de LCR sigue siendo el medio más rápido de llegar a un diagnóstico precoz. La sensibilidad del frotis y el cultivo de AFB es variable, influenciada en parte por la selección y el volumen de la muestra enviada por el médico y la diligencia aplicada al proceso por el personal del laboratorio. Es valioso enviar múltiples muestras de LCR de punciones lumbares repetidas (36).

Es importante destacar que en el 30% de los casos el diagnóstico se hizo a partir del LCR obtenido entre 1 y 3 días después de iniciada la terapia. La sensibilidad combinada de frotis y cultivo fue del 82% (37). Con base en estas observaciones, se recomienda obtener un mínimo de tres muestras seriadas de LCR para frotis y cultivo, enviando una alícuota de 10 ml del último líquido extraído en la punción lumbar. No es necesario diferir la terapia antituberculosa, ya que el rendimiento sigue siendo bueno durante unos días después de iniciado el tratamiento (35).

En los últimos años, se han utilizado pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para el diagnóstico de TBM. Las pruebas más notables son GeneXpert MTB/RIF (Xpert) y la rediseñada GeneXpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra). Son pruebas

de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) rápidas, totalmente automatizadas y basadas en cartuchos. En 2013, la OMS recomendó Xpert como prueba inicial para el diagnóstico de TBM basado en una revisión sistemática de 13 estudios. La sensibilidad es generalmente similar a la del cultivo (50-60%), pero con un tiempo de ejecución de dos horas (38).

Xpert y el cultivo detectan con frecuencia casos que con otra modalidad diagnóstica fallaría y el valor predictivo negativo de Xpert es solo del 84 al 94%, lo que significa que, si bien Xpert es útil si es positivo, no puede descartar de manera efectiva TBM. Una forma de maximizar la utilidad de Xpert es centrifugar mayores volúmenes de LCR (> 5 ml), aunque este efecto no se ha observado universalmente. En la actualidad, el acceso a Xpert está aumentando aunque todavía no es adecuado (30).

Xpert Ultra utiliza el mismo elemento que Xpert con una actualización de software. La OMS ha recomendado Xpert Ultra en lugar de Xpert para la meningitis tuberculosa basándose en un estudio de adultos ugandeses infectados por el VIH con sospecha de TBM, que encontró una sensibilidad del 95% frente a un criterio de valoración microbiológico compuesto y una sensibilidad del 70% frente a las definiciones de casos de investigación de consenso (39).

Aunque existe el anhelo de que el inmunodiagnóstico cubra la brecha de Ultra a un conjunto de herramientas de diagnóstico definitivo para TBM, hasta ahora, las pruebas de adenosina desaminasa, de liberación de INF- $\gamma$  y las pruebas de anticuerpos, entre otras, no han demostrado ser pruebas complementarias adecuadas para TBM. Por lo tanto, las pruebas de diagnóstico siguen siendo imperfectas y la sospecha para iniciar la terapia empírica continúa siendo primordial para el manejo eficaz de la meningitis tuberculosa (40).

### **La adenosina deaminasa (ADA)**

Es una enzima en el metabolismo de las purinas asociada con la reproducción y diferenciación de linfocitos. El ADA es producido por la corteza cerebral y el tejido

linfoide, con niveles altos reflejan un daño inespecífico del SNC y una mayor permeabilidad de la barrera hemato-encefálica. La ADA elevada en el LCR acompaña a la mayoría de las formas de meningitis y está muy relacionada con los niveles de proteína en el LCR. En muchos lugares del mundo, el cultivo de micobacterias en el LCR y la PCR no están disponibles, y el ensayo de ADA se usa a menudo para ayudar a distinguir entre meningitis debida a *M. tuberculosis* y meningitis causada por bacterias o virus.

Aunque los niveles elevados de ADA no son específicos de la meningitis tuberculosa, los niveles elevados se han asociado con un mal pronóstico de la meningitis tuberculosa en niños. En un metaanálisis, los valores de ADA superiores a 8 U/L optimizaron el diagnóstico de meningitis tuberculosa (sensibilidad <59 % y especificidad > 96%), pero la mayoría de los expertos indican en descartar otros patógenos, especialmente bacterias, antes de atribuir la infección a *M. tuberculosis* (41).

### **Imágenes**

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) pueden mostrar hallazgos característicos en la TBM. Cuando los síntomas clínicos y los antecedentes plantean la sospecha de TB del SNC, la neuroimagen constituye una clave en el diagnóstico temprano. Además, dado que la mayoría de las infecciones por TB del SNC son un resultado secundario de la diseminación hematógena, las imágenes extraneurales coexistentes de la TB, especialmente las pulmonares a través de la radiografía de tórax, ayuda en al menos el 30-50% de los casos (42).

La RM es superior a la TC porque permite una detección más temprana de la enfermedad, una definición más exacta de la diseminación y una representación más detallada de los procesos inflamatorios complejos.

La presencia de realce meníngeo basal y exudados basales, hidrocefalia e infartos es la tríada diagnóstica de la meningitis tuberculosa. Estos tres y el tuberculoma son las

cuatro características más comunes observadas en TBM. Las lesiones pueden ocurrir solas o en combinación y pueden no detectarse radiográficamente hasta tener enfermedad avanzada (43). Aunque la combinación de estas características de imagen es muy específica para TBM (95-100%), la mayoría de los hallazgos radiográficos por sí mismos carecen de sensibilidad suficiente (44). La hidrocefalia se produce en aproximadamente dos tercios de los pacientes con TBM y se asocia con exudados basales, tuberculoma, infartos y parálisis de pares craneales, la hidrocefalia es la causa más frecuente de aumento de la PIC (presión intracraneal) en la TBM. La vasculitis cerebral que da lugar a infartos es la principal causa de daño cerebral irreversible en la TBM y se encuentra entre las peores consecuencias de la TB del SNC (45).

## **Tratamiento**

El tratamiento con TBM incluye los mismos medicamentos antituberculosos de primera línea que para la TB; una combinación de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol (RHZE) en los primeros 2 meses, seguida de 4 a 10 meses adicionales de rifampicina e isoniazida. La duración óptima del tratamiento no se basa en pruebas y, como resultado, es diferente en cada país. Para alcanzar a las micobacterias en el cerebro y/o meninges, los medicamentos antituberculosos tienen que cruzar las barreras del sistema nervioso central, la BHE y la barrera sangre-líquido cefalorraquídeo (BCSFB). Los fármacos pueden atravesar estas barreras de forma pasiva dependiendo de su lipofilia y tamaño molecular. Se dispone de datos limitados sobre la medida en que los medicamentos antituberculosos nuevos y disponibles pueden superar estas barreras. En el caso de la rifampicina y el etambutol, se sabe que no cruzan bien esas barreras. Por el contrario, los fármacos de segunda línea como las fluoroquinolonas, linezolid, cicloserina y etionamida / protionamida tienen características mejoradas de penetración de estas barreras. No obstante, las dosis de prácticamente todas las combinaciones de fármacos antituberculosos no se han optimizado farmacocinéticamente para el tratamiento de la TBM y no se han establecido relaciones dosis-respuesta (46).



### **2.3 Definición de términos básicos**

**Factor de riesgo:** Es definida como la exposición de una persona a una característica o particularidad que acreciente su posibilidad de padecer una enfermedad o lesión. Entre los más importantes tenemos la desnutrición y malnutrición, las prácticas sexuales de riesgo, la enfermedad hipertensiva, hábitos nocivos como el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene (47).

**Malnutrición y desnutrición:** El término se refiere a dos grupos de afecciones, debido a las deficiencias, excesos o desequilibrios en la ingesta de nutrientes. Uno es la desnutrición que comprende el retardo del crecimiento (baja estatura para la edad), la emaciación (bajo peso para la talla), la insuficiencia ponderal (bajo peso para la edad) y las carencias o insuficiencias de micronutrientes (falta de vitaminas y minerales importantes). El otro es el del sobrepeso, la obesidad y las enfermedades no transmisibles relacionadas con la dieta (como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, diabetes y cánceres) (48).

**Coinfección por VIH:** La coinfección por VIH la condición que produce un riesgo importante de desarrollar TBM en adultos y se cree que atenúa la respuesta inmune del huésped en el LCR. Se debate el impacto del VIH en la presentación clínica de la TBM, y algunos estudios sugieren que se encuentra una mayor tasa de enfermedad extrameningea y mayores tasas de resistencia a los medicamentos contra la TB (30). Para los pacientes con infección por VIH avanzada, la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) reduce el riesgo de adquisición y progresión de la tuberculosis, así como la incidencia de infección oportunista y muerte. Dada la mayor probabilidad de desarrollar TB en el contexto de la coinfección por el VIH, así como la asociación de la infección por el VIH con un peor resultado de la TB, la prueba del VIH debe realizarse en todos los pacientes diagnosticados con TB (41).

**Diabetes mellitus (DM):** Condición metabólica crónica que se caracteriza por niveles elevados de glicemia. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglicemia (aumento del azúcar en la sangre), que con el paso del tiempo deteriora gravemente varios órganos y sistemas, daños graves al corazón, vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios (49).

**Alteración de la conciencia:** La definición de conciencia, como un estado de pleno conocimiento tanto de uno mismo como del entorno, se caracteriza por el contenido, definido como las respuestas cognitivas y afectivas, que están mediadas a nivel cortical. Incluye lenguaje, orientación a derecha e izquierda, lectura, escritura, comportamiento y reconocimiento de rostros y colores. Está vinculado estrechamente con el sistema de excitación para mantener la apariencia conductual de vigilia. Se encontrarán los estados de conciencia agudamente alterados como el delirio, la obnubilación, el estupor y el coma (50).

**Signos meníngeos:** Signos y síntomas que sugieren irritación meníngea. Los síntomas pueden incluir cefalea, intolerancia a la luz o fotofobia, rigidez de cuello y convulsiones. Los signos pueden incluir rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o dolor de cabeza con acentuación brusca. Cada uno de estos se basa en el principio de que el estiramiento de las membranas meníngeas inflamadas provoca una irritación clínicamente detectable (51).

**Rigidez de nuca:** Se utiliza como un término para poder describir la impedimento del cuello a la flexión pasiva, es decir, de que se acerque la barbilla al tórax. La rigidez imposibilita la completa movilización del cuello debido a la dureza de los músculos en la nuca. Se considera un signo patognomónico de la irritación meníngea, para la meningitis (52).

**Escala de coma de Glasgow:** Se utiliza para describir objetivamente el grado de alteración de la conciencia en todo tipo de pacientes, ya sea con traumatismos o patologías médicas agudas. La escala evalúa a los pacientes de acuerdo a tres

aspectos de la capacidad de respuesta: respuestas de apertura de ojos, motrices y verbales (53). Es una escala neurológica que tiene como objetivo proporcionar de una forma confiable y objetiva el registro del estado consciente de una persona, tanto para la evaluación inicial como continua del paciente. Generalmente, los comas se clasifican en severos, con GCS  $\leq 8$ , moderados, GCS 9-12 y menores, GCS  $\geq 13$  (54).

**Anemia:** se caracteriza en que la cantidad de glóbulos rojos o la concentración de hemoglobina dentro de ellos es más baja de los valores normales. La hemoglobina es importante y necesaria para transportar oxígeno y si tiene glóbulos rojos disminuidos o glóbulos rojos alterados, o no hay hemoglobina suficiente, la sangre no tendrá la capacidad de transportar oxígeno a los tejidos del cuerpo. Esto se evidencia con sintomatología como debilidad, fatiga, mareos y además de dificultad para respirar, entre otros. La concentración óptima de hemoglobina necesaria para satisfacer las necesidades fisiológicas varía según la edad, el sexo, el lugar de residencia, los hábitos de fumar y el estado del embarazo. Las causas más comunes de anemia incluyen deficiencias nutricionales, particularmente deficiencia de hierro, aunque las deficiencias de ácido fólico, vitaminas B12 y A también son causas importantes; hemoglobinopatías; y enfermedades infecciosas, como malaria, tuberculosis (55).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

Debido a que es un estudio de tipo descriptivo, no es necesaria la formulación de hipótesis (56).

### 3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus valores	Medio de verificación
Sexo	Características sexuales secundarias, fenotipo.	Cualitativa	Genero	Nominal	Masculino: 0 Femenino: 1	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento.	Cuantitativa	Años	Ordinal	Adolescente: 15 años a < 18 años Adulto: 18 años a < 65 años Adulto mayor: 65 años o más	Historia clínica
Grado de instrucción	Grado más elevado de estudios.	Cualitativa	Social y económico	Nominal	Ninguno Primaria Secundaria Superior	Historia clínica
Tiempo de enfermedad	En días desde el inicio de los síntomas,	Cuantitativa	Días	Ordinal	Mayor a 6 días Menor a 6 días	Historia clínica
Cefalea	Dolor y molestia localizada en la cabeza	Cualitativa	EVA	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Fiebre o sensación de alza termina	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo	Cualitativa	Temperatura	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Náuseas y/o vómitos	Trasbocar el contenido del estómago, subir a través del esófago y salir por la boca.	Cualitativa	Si hubo o no hubo náuseas o vómitos	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Alteración de la conciencia	Alteración del nivel de conciencia puede ser: obnubilado, estuporoso, o en coma en sus distintos grados	Cualitativa	Subjetivo	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica

	(superficial, profundo) o alteración del contenido, es decir estar confuso (desorientado tempero-espacialmente, con dificultad para mantener la atención).					
Rigidez de nuca	La incapacidad del cuello que resiste la flexión pasiva, es decir, de acercar la barbilla al tórax	Cualitativa	subjetivo	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Signos meníngeos	Respuestas reflejas que se presentan en relación con determinadas maniobras, que denotan la presencia de irritación de las meninges.	Cualitativa	Maniobras de meningismo	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Escala de coma de Glasgow	Es una gradación de aplicación neurológica que mide el nivel de conciencia de un sujeto.	Cualitativa	Valor del 3 al 15	Ordinal	<b>APERTURA OCULAR</b> Espontanea (4) Obedece ordenes (3) Al dolor (2) Ausente (1) <b>RESPUESTA VERBAL</b> Orientado (5) Confuso (4) Palabras inapropiadas (3) Sonidos incomprensibles (2) Ausente (1) <b>RESPUESTA MOTORA</b> Obedece ordenes (6) Localiza dolor (5) Retira al dolor (4) Decortica (3) Descerebra (2) Ausente (1)	Historia clínica
Baja de peso	Disminución del peso corporal, cuando no se está buscando bajar de peso.	Cualitativa	Kilogramos	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica

Índice de masa corporal	Peso en kilogramos dividido por la talla al cuadrado en metros (kg/m <sup>2</sup> ), utilizado frecuentemente para clasificar desnutrición, sobrepeso y la obesidad en adultos.	Cuantitativa	Kilogramos por metro cuadrado	Ordinal	$\leq 18.5 \rightarrow$ Bajo peso $18.5 - 24.9 \rightarrow$ Normal $25.0 - 29.9 \rightarrow$ Sobrepeso $>30 \rightarrow$ Obesidad	Historia clínica
Condición ante la TBC	Si anteriormente ha tenido el diagnóstico de tuberculosis	Cualitativa	Antecedentes	Nominal	Antes tratado: 1 Nunca tratado: 0	Historia clínica
Contacto TBC	Si ha tenido contactos con casos confirmados de tuberculosis pulmonar	Cualitativa	Antecedentes	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Diagnóstico de TB en otro órgano	Si ha tenido diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.	Cualitativa	Antecedentes	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Infección por VIH	El VIH es un virus que ataca y destruye el sistema inmunológico, aumenta el riesgo de aparición de otras infecciones y enfermedades. Sin tratamiento podría desarrollarse una etapa avanzada de la enfermedad llamada SIDA.	Cualitativa	Antecedentes	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica
Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por la glucosa en sangre elevada (hiperglicemia). Se asocia con una deficiencia absoluta o relativa de la producción y/o de la acción de la insulina.	Cualitativa	Antecedentes	Nominal	Sí: 1 No: 0	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

El presente proyecto de investigación es un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

#### **Población de estudio**

La población a estudiar estará conformada por la totalidad de los sujetos con diagnóstico de meningitis tuberculosa en el hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 - 2020.

#### **Tamaño de la muestra**

La muestra serán la totalidad de los sujetos con diagnóstico de meningitis tuberculosa del hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales, que tengan criterios clínicos, laboratoriales sugerentes de meningitis, LCR sugerente, cultivo de LCR positivo o baciloscopia positiva en LCR; o cuya muerte se le atribuye a la meningitis tuberculosa.

#### **Muestreo**

La muestra es de tipo no probabilística porque no será escogido al azar, sino que se seleccionará a todos los sujetos con diagnóstico de meningitis tuberculosa en el hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales, que cumplan con los criterios de selección.

## **Criterios de elegibilidad**

### **De inclusión**

Pacientes admitidos al hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales con el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Aquellos con datos están adecuadamente registrados.

Pacientes mayores de 15 años.

### **De exclusión**

Historias clínicas con datos incompletos respecto a lo necesario para la realización de estudio.

## **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

La técnica de recolección de datos se llevará a cabo por el autor y consistirá en la revisión de historias clínicas de todos los casos que ingresen al estudio., por lo que se solicitará la autorización al director ejecutivo del hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales, autorización de la Oficina de Estadística e Informática del hospital, además del apoyo del servicio de Neumología del Hospital para este procedimiento.

Se accederá a la base de datos de la oficina de Estadística e Informática del hospital, para recopilar el número total de diagnósticos de meningitis tuberculosa según CIE-10 registrados durante los años de estudio.

## **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se registrará la información en una ficha de recolección de datos, obtenidos de la búsqueda de los casos y defunciones de pacientes con meningitis tuberculosa del hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 - 2020. La ficha de recolección de datos será elaborada por el autor.



#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se realizará el análisis descriptivo mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Las variables nominales serán descritas mediante porcentaje y valores absolutos.

La determinación de las diferencias de los grupos que se establezcan según los principales factores asociados a mortalidad en los sujetos de estudio, será demostrada mediante Coeficiente de Contingencia de Pearson si se tratasen de variables nominales, considerando la corrección de Yates o el estadístico exacto de Fisher según la proporción de los valores esperados.

Los resultados se expresaron como razones de posibilidades ajustadas con el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Se consideró que un valor de  $p < 0.05$  indicaba una diferencia estadísticamente significativa.

La mortalidad se calculará mediante la división del número de defunciones acaecidas por meningitis tuberculosa (numerador) entre el número total de sujetos con diagnóstico de meningitis tuberculosa (denominador) por 1000. Los datos inscritos en la ficha de recolección de datos serán integrados a una hoja de cálculo usando el programa Office Excel 2010. Se procesará y analizará y analizará la información recogida al programa estadístico informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0. Se realizará un análisis descriptivo de las características probables y causas probables de muerte por meningitis tuberculosa y serán expresadas en frecuencias absolutas y relativas.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Mediante los permisos conseguidos a través del director ejecutivo del hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales y la autorización de la Oficina de Estadística e Informática, solo se obtendrán datos de las historias clínicas, de tal manera que se mantendrá el anonimato, la privacidad, la confidencialidad, al momento de procesar

las historias clínicas y analizar los resultados. Se apelará a los principios de respeto, beneficencia y justicia.

## CRONOGRAMA

Fases/Meses	2022-2023									
	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X	X	X				
Proceso y análisis de datos							X			
Elaboración del informe								X		
Correcciones del trabajo de investigación									X	
Aprobación del informe de investigación										X
Publicación del artículo										X

## PRESUPUESTO

---

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	250
<b>Soporte especializado</b>	1000
<b>Impresiones</b>	500
<b>Logística</b>	300
<b>Traslado y refrigerio</b>	500
<b>TOTAL</b>	<b>2550</b>

---

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. WHO | Global tuberculosis report 2019 [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 8 de agosto de 2020]. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet*. 8 de abril de 2006;367(9517):1173-80.
3. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. octubre de 2013;12(10):999-1010.
4. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *Br Med Bull*. 1 de marzo de 2015;113(1):117-31.
5. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults: A series of 189 suspected cases. *Exp Ther Med*. septiembre de 2018;16(3):2770-6.
6. Slane VH, Unakal CG. Tuberculous Meningitis [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citado 27 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541015/>
7. Méchai F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. octubre de 2019;175(7-8):451-7.
8. : REUNIS.: Repositorio Nacšnico Nacional de Informaci3n en Salud - Ministerio de Salud [Internet]. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/reunis/recursos\\_salud/MORTG002017.asp](https://www.minsa.gob.pe/reunis/recursos_salud/MORTG002017.asp)

9. Prada DGR. CARGA DE ENFERMEDAD EN EL PERÚ. :29.
10. MINSA - DPCTB :: Portal de Información [Internet]. [citado 30 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx>
11. 04.pdf [Internet]. [citado 2 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2020/SE072020/04.pdf>
12. Navarro-Flores A, Fernandez-Chinguel JE, Pacheco-Barrios N, Soriano-Moreno DR, Pacheco-Barrios K. Global morbidity and mortality of central nervous system tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 1 de julio de 2022;269(7):3482-94.
13. Feng B, Fei X, Sun Y, Zhang X, Shang D, Zhou Y, et al. Prognostic factors of adult tuberculous meningitis in intensive care unit: a single-center retrospective study in East China. *BMC Neurol*. 10 de agosto de 2021;21:308.
14. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, et al. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. agosto de 2020;7(8):ofaa257.
15. Tenforde MW, Gertz AM, Lawrence DS, Wills NK, Guthrie BL, Farquhar C, et al. Mortality from HIV-associated meningitis in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. enero de 2020;23(1):e25416.
16. Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. diciembre de 2019;266(12):3009-21.
17. Wang MG, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He JQ. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 6 de noviembre de 2019;19(1):200.

18. Thao LTP, Heemskerk AD, Geskus RB, Mai NTH, Ha DTM, Chau TTH, et al. Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis.* 1 de febrero de 2018;66(4):523-32.
19. Nliwasa M, MacPherson P, Gupta-Wright A, Mwapasa M, Horton K, Odland JØ, et al. High HIV and active tuberculosis prevalence and increased mortality risk in adults with symptoms of TB: a systematic review and meta-analyses. *J Int AIDS Soc.* julio de 2018;21(7):e25162.
20. Modi M, Sharma K, Prabhakar S, Goyal MK, Takkar A, Sharma N, et al. Clinical and radiological predictors of outcome in tubercular meningitis: A prospective study of 209 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* octubre de 2017;161:29-34.
21. García Grimshaw MA. Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa tratados en el servicio de medicina interna del hospital general Tijuana. 2019 [citado 18 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uabc.mx/handle/20.500.12930/4137>
22. Aguilar-Molina OE, Vallejo-Serna RA, Escobar-Mera MA, Valdez-Moreno MA, Martínez-Buitrago E, Aguilar-Molina OE, et al. The experience of a tertiary care hospital in Colombia in the diagnosis of meningeal tuberculosis. *Acta Medica Colomb.* marzo de 2022;47(1):15-21.
23. Lima S, Guerreiro M, Maciel A, Monteiro J, Silva A, Vallinoto AC, et al. Meningite em pessoas vivendo com HIV: Aspectos clínico-epidemiológicos de casos em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil / Meningitis in people living with HIV: Clinical-epidemiological aspects of cases in a reference hospital in the state of Pará, Brazil. *Braz J Health Rev.* 25 de mayo de 2021;4:11620-38.
24. Rodríguez D, Zapata A, Molina F, Pemuolo G, Burbano J, Correa L, et al. Tuberculosis meníngea: reporte de casos años 2005-2017. *Rev Chil Infectol.* junio de 2021;38(3):410-6.

25. Quintero P, Calderón C, López V, Correa N, Quintero L. Características clínicas y diagnósticas de tuberculosis meníngea en adultos, Bogotá (Colombia). *Acta Neurológica Colomb.* abril de 2015;31(2):150-7.
26. Montalvo R, Díaz-Lazo A, Rodríguez C, Castro J, Suárez M, Acuña F. Análisis comparativo de la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa y tuberculosis pulmonar. *Neurol Argent [Internet]*. 23 de noviembre de 2021 [citado 18 de septiembre de 2022]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1853002821000902>
27. Soria J, Metcalf T, Mori N, Newby RE, Montano SM, Huaroto L, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis [Internet]*. 5 de enero de 2019 [citado 5 de junio de 2021];19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6321688/>
28. Gallardo Ríos MS, García Rojas MA, Samalvides Cuba F. Comparación de la morbimortalidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. *Rev Medica Hered.* enero de 2017;28(1):21-8.
29. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol.* octubre de 2017;13(10):581-98.
30. Seddon JA, Tugume L, Solomons R, Prasad K, Bahr NC, Tuberculous Meningitis International Research Consortium. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res.* 2019;4:167.
31. Davis AG, Rohlwink UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol.* 2019;105(2):267-80.
32. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* noviembre de 2010;10(11):803-12.



33. Modi M, Goyal MK, Jain A, Sawhney SS, Sharma K, Vyas S, et al. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management: Lessons learnt from Prof. Dastur's article published in 1970. *Neurol India*. 11 de enero de 2018;66(6):1550.
34. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J*. abril de 1976;69(4):449-57.
35. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2).
36. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA*. 19 de enero de 1979;241(3):264-8.
37. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. enero de 2004;42(1):378-9.
38. Bahr NC, Tugume L, Rajasingham R, Kiggundu R, Williams DA, Morawski B, et al. Improved diagnostic sensitivity for tuberculous meningitis with Xpert(®) MTB/RIF of centrifuged CSF. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. octubre de 2015;19(10):1209-15.
39. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell FV, Bystrom PV, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):68-75.
40. Pormohammad A, Nasiri MJ, McHugh TD, Riahi SM, Bahr NC. A Systematic Review and Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of Nucleic Acid Amplification Tests for Tuberculous Meningitis. *J Clin Microbiol*. 2019;57(6).
41. Zunt JR. Tuberculosis of the Central Nervous System. *Contin Minneap Minn*. 2018;24(5, Neuroinfectious Disease):1422-38.

42. Rodriguez-Takeuchi SY, Renjifo ME, Medina FJ. Extrapulmonary Tuberculosis: Pathophysiology and Imaging Findings. Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc. diciembre de 2019;39(7):2023-37.
43. Garg RK, Malhotra HS, Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. Neurol India. 3 de enero de 2016;64(2):219.
44. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central Nervous System Tuberculosis : Etiology, Clinical Manifestations and Neuroradiological Features. Clin Neuroradiol. marzo de 2019;29(1):3-18.
45. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. Semin Neurol. 2018;38(2):226-37.
46. Litjens CHC, Aarnoutse RE, te Brake LHM. Preclinical models to optimize treatment of tuberculous meningitis – A systematic review. Tuberculosis. 1 de mayo de 2020;122:101924.
47. OMS | Factores de riesgo [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/topics/risk\\_factors/es/](https://www.who.int/topics/risk_factors/es/)
48. OMS | ¿Qué es la malnutrición? [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/malnutrition/es/>
49. OMS | Diabetes [Internet]. [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/)
50. Robinson C, Wijdicks E. Coma and Other States of Altered Consciousness. En: Salardini A, Biller J, editores. The Hospital Neurology Book [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016 [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: [neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127047226](http://neurology.mhmedical.com/content.aspx?aid=1127047226)
51. Tracy A, Waterfield T. How to use clinical signs of meningitis. Arch Dis Child - Educ Pract. 1 de febrero de 2020;105(1):46-9.

52. Jameson JL. Harrison principios de medicina interna [Internet]. McGraw-Hill; 2018. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=j4jOxQEACAAJ>
53. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020 [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513298/>
54. Escala de coma de Glasgow: descripción general | Temas de ScienceDirect [Internet]. [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/glasgow-coma-scale>
55. Anaemia [Internet]. [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/anaemia>
56. Sampieri H, Collado F, Lucio B. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN. :533.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	METODOLOGÍA DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCION
<p>¿Cuáles son los factores asociados a mortalidad por meningitis tuberculosa en el Hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 - 2020?</p>	<p>Determinar cuáles son los factores asociados a mortalidad por meningitis tuberculosa en el Hospital Nacional Sergio Ernesto Bernales 2015 – 2020.</p>	<p style="text-align: center;"><b>TIPO DE INVESTIGACIÓN</b> De enfoque cuantitativo Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.</p>	<p style="text-align: center;"><b>POBLACIÓN</b> Población estimada, 60 pacientes</p> <p style="text-align: center;"><b>MUESTRA</b> Totalidad de la población</p> <p style="text-align: center;"><b>PROCESAMIENTO DE DATOS</b> Excel, SPSS 25.0</p>	<p style="text-align: center;">Ficha de recolección de datos</p>
	<p style="text-align: center;"><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b></p>			
	<p>Describir cuáles son los factores asociados a mortalidad según las características sociodemográficas del paciente con tuberculosis: edad, sexo, comorbilidades, antecedentes de tuberculosis previa y contacto con personas con tuberculosis diagnosticada</p>			
	<p>Describir cuáles son los factores asociados a mortalidad según características clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa: tiempo de enfermedad, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos, alteración del estado de conciencia, rigidez de cuello, signos meníngeos y escala de coma de Glasgow.</p>			
<p>Describir cuáles son los factores asociados a mortalidad según características del líquido cefalorraquídeo y exámenes complementarios en pacientes con meningitis tuberculosa.</p>				

## 2. Instrumentos de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<p>1. Edad:</p> <p>2. Género: Femenino (1) Masculino (0)</p> <p>3. Educación:</p> <p>4. Procedencia:</p> <p>5. Estado final: Mejorado ( 0 ), Transferido ( 1 ), Fallecido ( 2 )</p>
<p><b>Antecedentes clínicos:</b></p> <p>6. Tiempo de enfermedad: <math>\geq 6</math> días: SI (1), NO (0)</p> <p>7. Dolor de cabeza: SI (1), NO (0)</p> <p>8. Fiebre o sensación de alza térmica: SI (1), NO (0)</p> <p>9. Náuseas y/o vómitos: SI (1), NO (2)</p> <p>10. Alteración de la conciencia: SI (1), NO (0)</p> <p>11. Rigidez de nuca: SI (1), NO (0)</p> <p>12. Signos meníngeos: SI (1), NO (0)</p> <p>13. ECG escala de coma de Glasgow: /15</p> <p>14. Baja de peso: SI (1), NO (0)</p> <p>15. IMC = <math>\text{kg} / \text{m}^2 = &lt; 18.5</math>: SI (1), NO (0)</p> <p>16. Condición respecto a la TB: Caso antes tratado (1) Caso nuevo: (2) Si, antes tratado ¿hace cuantos años?</p> <p>17. ¿El paciente tuvo contacto con sujeto diagnosticado de tuberculosis? SI (1) (Intra domiciliario) (Extra domiciliario) NO (0)</p> <p>18. Diagnóstico de tuberculosis en otro órgano: SI (1), NO (0) ¿Qué órgano(s)?</p> <p>19. Otra(s) enfermedad(es): SI (1), NO (0) ¿Cuál(es)? Y cuánto tiempo.</p>
<p><b>Datos de laboratorio: datos de los exámenes de entrada y la primera punción lumbar.</b></p> <p>20. Anemia: SI (1), NO (0) Valor:</p> <p>21. Glóbulo blanco en sangre: <math>\leq 15\ 000/\text{mm}^3</math> SI (1), NO (0) Valor:</p> <p>22. ¿VIH positivo? SI (1), NO (0), sin datos (2)</p> <p>23. LCR: Glucosa <math>&lt;</math> al 50% del sérico SI (1), NO (0), sin datos (2) valor:</p> <p>24. LCR: Proteínas: valor <math>\geq 45</math> mg/dl: SI (1), NO (0) valor:</p> <p>25. LCR: Leucocitos <math>&lt; 900/\text{mm}^3</math>: SI (1), NO (0) valor:</p> <p>26. LCR: predominio leucocitario MN: SI (1), NO (0), sin datos (2) valor: MN = % PMN= %</p> <p>27. LCR: baciloscopia frotis positiva: SI (1), NO (0), sin datos (2).</p> <p>28. LCR: cultivo positivo: SI (1), NO (0), sin datos (2)</p> <p>29. LCR: ADA <math>\geq 7</math> U/L SI (1), NO (0), sin datos (2). Valor:</p> <p>30. BK en otros fluidos o tejidos positiva: SI (1), NO (0), sin datos (2) cual(es):</p> <p>31. Cultivo positivo en otros fluidos o tejidos: SI (1), NO (0), sin datos(2) cual(es)</p>