



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

PROGRAMA DE ESTUDIOS DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

**“Meningitis Tuberculosa: Factores Asociados a Resultados
Clínicos Adversos en Pacientes con y sin Coinfección por VIH en
Dos Hospitales del Norte del Perú”.**

TRABAJO ACADÉMICO

Para Optar El Título de

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

AUTORES MEDICO CIRUJANO:

DRA: MENDEZ FLORIAN KATHERINE JOYCE

DR. EDINSON DANTE MEREGILDO RODRÍGUEZ

ASESOR: DR. MIGUEL VILLEGAS CHIROQUE.

LAMABAYEQUE - PERU 2019

DEDICATORIA

A mis maestros.

DR. Edinson Dante Meregildo Rodríguez por su gran apoyo y motivación para la culminación de la segunda especialidad y para la elaboración de esta tesis; a la Dr. Miguel Villegas Chiroque por su apoyo ofrecido en este trabajo; por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

AGRADECIMIENTO

A LOS PACIENTES, ENFERMERAS Y PERSONAL MEDICO DEL HOSPITAL REGIONAL LAMBAYEQUE, QUE APOYO CON DATOS E INFORMACION CLAVE PARA LA MEJORA DE TRATAMIENTO DE ESTA ENFERMEDAD, QUE MERMA NUESTRA SOCIEDAD.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte por causas infecciosas mundialmente; y en pacientes con HIV (25% de todas las muertes relacionadas con HIV); Perú ocupa el segundo lugar entre los países de Sudamérica en cuanto a magnitud del problema. La Ley de Prevención y Control de la TB en el Perú, declara de interés nacional la lucha contra la TB. La tuberculosis meníngea (MEC-TB) es una enfermedad de difícil diagnóstico y que puede conllevar a un desenlace fatal y secuelas permanentes si es que no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. El presente trabajo tiene como objetivo describir las principales características clínico-epidemiológicas y resultados clínicos de los pacientes con MEC-TB. La información derivada de este estudio, además de ser inédita, será útil para conocer nuestra población.

En el Perú, existen pocos estudios sobre MEC-TB. En toda la región norte del Perú no encontramos ningún estudio sobre MEC-TB. En el Departamento de Lambayeque, solo encontramos un reporte de caso de MEC-TB que se presentó en el HRL. Por tanto, se desconocen las características clínico-epidemiológicas y factores asociados a resultados clínicos adversos, en particular mortalidad y discapacidad, de los pacientes con MEC-TB. Como grupo de investigación nos planteamos si existen Diferencias entre los Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos, en términos de Mortalidad y Discapacidad a 30 días, en pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosa (MEC-TB) con y sin Coinfección por VIH atendidos en el Hospital Regional Lambayeque y Hospital Regional Docente Mercedes Este es un estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohortes, con asignación retrospectiva. Nuestra población tomó en consideración todos los casos de MEC-TB en pacientes de ≥ 15 años de edad, ingresados al Servicio de Emergencia del Hospital Regional Lambayeque (HRL) y del Hospital Regional Docente Las Mercedes (HRDLM) ocurridos desde el enero 2013 al diciembre 2018 (5 años). Se calculará Riesgos Relativos (RR) para variables independientes asociadas con la mortalidad a los 30 días y Resultado Funcional según Escala de Rankin Modificada (ERM) y Escala de Resultados de Glasgow (ERG). La asociación de variables independientes se expresará como RR con intervalos de confianza (IC) de 95%. Las curvas de supervivencia serán elaboradas usando estimadores de Kaplan-Meier y comparadas usando los test de log-rank, Breslow, y Tarone-Ware. Todos los test serán de 2 colas y un $p \leq 0.05$ se considerará como estadísticamente significativo. Esperamos aportar nuevas luces en el manejo de esta patología tan prevalente en el Perú.

I. ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death from infectious causes worldwide; and in patients with HIV (25% of all HIV-related deaths); Peru ranks second among the South American countries in terms of the magnitude of the problem. The Law of Prevention and Control of TB in Peru, declaration of national interest in the fight against TB. Meningeal tuberculosis (MEC-TB) is a disease that is difficult to diagnose and that can lead to a fatal outcome and permanent sequelae if a diagnosis and early treatment are not made. The objective of this work is to describe the main clinical-epidemiological characteristics and clinical outcomes of patients with MEC-TB. The information derived from this study, besides being unpublished, will be useful to know our population. In Peru, there are few studies on MEC-TB. In all the northern region of Peru we did not find any study on MEC-TB. In the Department of Lambayeque, we only found a case report of MEC-TB that was presented in the HRL. Therefore, the clinical-epidemiological characteristics and factors associated with adverse clinical outcomes, in particular mortality and disability, of patients with MEC-TB are unknown. As a research group we planted if there are differences in the factors associated with clinical outcomes, terms of mortality and disability at 30 days, in patients with tuberculous meningoencephalitis (MEC-TB) with and without HIV co-infection attended at the Regional Hospital Lambayeque and Mercedes Regional Teaching Hospital This is an observational, analytical, longitudinal, cohort study with retrospective assignment. Our population took into account all the cases of MEC-TB in patients older than 15 years, admitted to the Emergency Service of the Regional Hospital Lambayeque (HRL) and the Regional Hospital Teaching Las Mercedes (HRDLM) occurred as of January 2013 to December 2018 (5 years). Relative Risks (RR) for independent variables with 30-day mortality and Functional result according to Modified Rankin Scale (ERM) and Glasgow Outcome Scale (ERG) will be calculated. The association of independent variables is expressed as RR with 95% confidence intervals (CI). The survival curves will be elaborated using Kaplan-Meier estimators and compared using the log-rank, Breslow and Tarone-Ware tests. All tests will be of 2 tails and a $p \leq 0.05$ will be considered as statistically significant. We hope to provide new insights into the management of this pathology so prevalent in Peru.

INDICE

I.	RESUMEN(ABSTRACT).....	5
II.	ASPECTO INFORMATIVO	7
III.	ASPECTO INVESTIGATIVO.....	8
IV.	MARCO TEORICO	10
V.	MARCO METODOLOGICO	15
VI.	ASPECTO ADMINISTRATIVO.....	24
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
VIII.	ANEXOS	30

II. ASPECTO INFORMATIVO: ASPECTO INFORMATIVO:

A. TITULO:

Meningitis Tuberculosa: Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos en Pacientes con y sin Coinfección por VIH en Dos Hospitales del Norte del Perú.

B. PERSONAL INVESTIGADOR:

1. AUTOR:

Dra. Katherine Joyce Mendez Florian, Residente de tercer Año de la especialidad de Medicina Interna de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

Dr. Edinson Dante Meregildo Rodríguez, Magister en Ciencias de la Salud

2. ASESOR DE LA ESPECIALIDAD:

Dr. Miguel Villegas Chiroque Profesor ordinario de la Cátedra de Infectología en Universidad Particular San Martín de Porras

3. ASESOR METODOLOGICO

Dr. Miguel Villegas Chiroque Profesor ordinario de la Cátedra de Infectología en Universidad Particular San Martín de Porras

C. LINEA DE INVESTIGACIÓN:

Infectología

D. DEPARTAMENTO Y SECCION A LA QUE PERTENECE EL TRABAJO ACADEMICO:

Facultad de Medicina Humana - Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

E. INSTITUCION DONDE SE DESARROLLARA EL TRABAJO ACADEMICO: Departamento de Medicina Interna del Hospital Regional Lambayeque.

F. FECHA PROBABLE DE INICIO Y TERMINACIÓN:

a. **Inicio** : 01 de Enero del 2013

b. **Terminación** : 30 de Diciembre del 2018

III. ASPECTOS DE LA PROBLEMÁTICA

3.1 REALIDAD PROBLEMÁTICA

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública global ⁽¹⁻³⁾. Según datos de la OMS, el Perú es un país con alta endemicidad de TB y se ubica dentro del top 30 de países con más casos de TB resistente ^(1, 4). Según datos del Ministerio de Salud (Minsa), la TB en el Perú es la décima quinta causa de muerte ^(3, 4), y la vigésima séptima causa de carga de enfermedad medida por años de vida saludable perdidos (AVISA) ⁽⁵⁻⁷⁾. El 20% de casos de TBC en Perú son extrapulmonares ^(3, 4). La meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) explica el 1% de todos los casos de TB y 5% de casos de TB extrapulmonar. La MEC-TB es la forma más severa, letal, y discapacitante de TB, con una mortalidad promedio de 20-50%, que puede ser casi 100% en casos de TB resistente con coinfección con VIH ⁽⁸⁻¹⁴⁾.

La MEC-TB es una emergencia médica. El diagnóstico precoz de MEC-TB es de crítica importancia ya que el tratamiento oportuno puede salvar la vida del paciente. El resultado clínico dependerá principalmente del estadio en el cual se inicia el tratamiento. Otros factores pronósticos son la edad, y la duración de la enfermedad: la mortalidad es mayor en <5 años (20%), en >50 años (60%), y en aquellos con enfermedad >2 meses (80%) ^(9-11, 14, 15).

En los países con recursos limitados, como el nuestro, el diagnóstico de MEC-TB es difícil, frecuentemente se retrasa y no se confirma microbiológicamente. Por lo cual, se requiere un alto índice de sospecha y se debe iniciar tratamiento anti-TB inmediatamente en cualquier paciente con síndrome meníngeo y líquido céfalo-raquídeo (LCR) compatible con MEC-TB, si es que hay evidencia de TB (actual o reciente) en otro órgano, o si es que no hay un diagnóstico alternativo convincente ⁽⁹⁻¹⁴⁾. En nuestro medio, frecuentemente es común el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento. Por lo cual, muchos pacientes tienen pobres resultados clínicos en términos de morbilidad.

El Hospital Regional Lambayeque (HRL) y el Hospital Regional Docente Las Mercedes (HRDLM), atienden a una población de pacientes muy heterogénea procedentes de toda la macro-región nor-oriental del Perú. Por ejemplo, según el INEI, Lambayeque y Tumbes forman parte de las regiones con tasas de pobreza y pobreza extrema más bajas; mientras que Cajamarca es la región con mayor incidencia de pobreza y pobreza extrema ⁽¹⁶⁾.

La incidencia de TB varía de acuerdo a las características socioeconómicas y demográficas, así como de la prevalencia de infección por VIH en la población estudiada. La TB, afecta predominantemente, a los estratos sociales más pobres y a la población económicamente activa (los casos entre 15 y 64 años, constituyen el 84% de casos) ⁽³⁻⁶⁾. Por tanto, considerando estas diferencias entre las distintas regiones que refieren pacientes al HRL y HRDLM, resulta razonable suponer que la incidencia y las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con MEC-TB también serán distintas. Así mismo, es lógico suponer, que existirán diferencias entre los resultados clínicos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, entre los pacientes con MEC-TB con y sin coinfección por VIH.

3.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Perú, existen pocos estudios sobre MEC-TB; la mayoría son trabajos de tesis de pregrado, no publicadas. En toda la región norte del Perú no encontramos ningún estudio sobre MEC-TB. En el Departamento de Lambayeque, solo encontramos un reporte de caso de MEC-TB que se presentó en el HRL. Por lo tanto, se desconocen las características clínico-epidemiológicas y factores asociados a resultados clínicos adversos, en particular mortalidad y discapacidad, de los pacientes con MEC-TB.

3.3 FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Existen Diferencias entre los Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos, en términos de Mortalidad y Discapacidad a 30 días, en pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosa (MEC-TB) con y sin Coinfección por VIH atendidos en el Hospital Regional Lambayeque y Hospital Regional Docente Mercedes?

3.4 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La tuberculosis (TB) es la primera causa de muerte por causas infecciosas en el todo mundo; y es el asesino número uno a nivel mundial en pacientes con HIV (25% de todas las muertes relacionadas con HIV) ⁽¹⁻³⁾. La TB es un problema de salud pública que afecta principalmente a los países en desarrollo. El Perú ocupa el segundo lugar entre los países de Sudamérica en cuanto a gravedad del problema ^(1, 3-5). En nuestro país, la TB afecta a las poblaciones más vulnerables, en su mayoría en edades productivas, lo cual genera grandes costos al estado peruano ⁽³⁻⁷⁾. La Ley de Prevención y Control de la TB en el Perú, declara de interés nacional la lucha contra la TB ^(17, 18).

La tuberculosis meníngea (MEC-TB) es una enfermedad de difícil diagnóstico y que puede conllevar a un desenlace fatal y secuelas permanentes si es que no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. La MEC-TB se considera una verdadera emergencia médica, con tasas de mortalidad que pueden ser de 50% o incluso mayor. Antes de la introducción de la terapia antituberculosa (anti-TB) la mortalidad por MEC-TB era casi 100% en el curso de una a ocho semanas. Los fármacos antituberculosos han disminuido considerablemente la morbilidad ^(9, 10, 14, 19-22).

La frecuencia de MEC-TB en una comunidad suele ser directamente proporcional a la infección tuberculosa en general, la cual depende a su vez de las condiciones higiénicas y socioeconómicas, originando incidencias y prevalencias elevadas en menores de 5 años y adultos jóvenes en series nacionales y extranjeras ⁽¹⁻³⁾. En el Perú, a diferencia de otros países, la MEC-TB ocupa el quinto lugar en frecuencia dentro de las formas extrapulmonares de TB, y el tercer lugar como causa de muerte por tuberculosis (5.7% de las muertes causadas por TB) ⁽²³⁻³³⁾.

De los datos expuestos, resulta evidente, la necesidad de realizar mayores estudios sobre MEC-TB, una de las formas más devastadoras de la tuberculosis extra-pulmonares en nuestro país. El presente trabajo tiene como objetivo describir las principales características clínico-epidemiológicas y resultados clínicos de los pacientes con MEC-TB. Hasta la fecha aún no se han realizado ningún estudio relevante sobre MEC-TB en ningún hospital del norte del Perú, por lo que la información derivada de este estudio, además de ser inédita, será útil para conocer nuestra población. Una adecuada identificación de las características clínico-epidemiológicas y resultados clínicos de los pacientes con MEC-TB con y sin coinfección por VIH, permitirá un mejor enfoque clínico de los casos en los que se sospecha esta enfermedad. Así mismo, la información obtenida de este estudio, puede servir para posteriormente diseñar

estudios y protocolos de manejo médico ajustado a nuestra realidad que permitan una mejor atención de los pacientes con MEC-TB.

3.5 OBJETIVOS

2.5.1 Objetivos Generales:

Determinar los Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos, en términos de Mortalidad y Discapacidad a 30 días, en pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosa (MEC-TB) atendidos en el Hospital Regional Lambayeque (HRL) y el Hospital Regional Docente Las Mercedes (HRDLM).

2.5.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosa (MEC-TB) atendidos en Hospital Regional Lambayeque (HRL) y Hospital Regional Docente Las Mercedes (HRDLM).
- Determinar los factores asociados a resultados clínicos adversos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, en pacientes con MEC-TB atendidos en el HRL y HRDLM.
- Determinar si existen diferencias significativas entre los factores asociados a resultados clínicos adversos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, en pacientes con por MEC-TB atendidos en el HRL y HRDLM.
- Determinar si existen diferencias significativas entre los factores asociados a resultados clínicos adversos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, por MEC-TB entre los pacientes con Infección por VIH y sin Infección por VIH.

IV. MARCO TEÓRICO

4.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

A continuación, resumimos algunos estudios realizados sobre meningitis tuberculosa (MEC-TB): Chusri S., y col. (Tailandia, 2018); estudiaron retrospectivamente un sistema de escores para MEC-TB. Compararon los datos de los pacientes adultos con MEC-TB con otras causas de meningitis (incluyendo meningitis carcinomatosa, linfomatosa, linfocítica y fúngica). Reportaron que, la infección por VIH, diabetes mellitus, duración de síntomas <14 días, hidrocefalia, y niveles de ADA en líquido cefalorraquídeo (LCR) >10 UI se asociaron con MEC-TB. Un punto de corte de 10 UI tubo una sensibilidad de 92% y especificidad de 89% ⁽³⁴⁾.

Gupta R., y col. (India, 2017); investigaron prospectivamente factores predictores de mortalidad y discapacidad neurológica a 1 año de seguimiento en pacientes con MEC-TB. Incluyeron, en 4 hospitales de tercer nivel de Delhi, 478 paciente, de los cuales 391 pudieron ser seguidos hasta 1 año. Reportaron que, 64 pacientes (16.3%) murieron y 150 pacientes (39%) sobrevivieron con una o más discapacidades neurológicas. Se asociaron independientemente con resultados adversos (muerte y discapacidad): alteración del sensorio, déficit motor, parálisis de nervios craneales, convulsiones, aislamiento de *M. tuberculosis* y la presencia de multi-drogo resistencia; pero, mediante análisis multivariado solo el déficit motor, sensorio alterado, y aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo produjeron un modelo estadísticamente significativo para predicción de resultados con una tasa de predicción correcta de 60.4%. Estas 3 variables predijeron mortalidad con un OR de 39.2, 6.7 y 2.1, respectivamente; solo el déficit motor y aislamiento de *M. tuberculosis* predijeron discapacidad neurológica a 1 año con un OR de 3.9, y 2.4, respectivamente ⁽³⁵⁾.

Miftode EG., y col. (Rumania, 2015); realizaron un estudio retrospectivo con 127 pacientes adultos y 77 pediátricos con MEC-TB. Los autores reportaron que se estableció un diagnóstico definitivo de MEC-TB en 31% de niños y 20% de adultos. Documentaron contacto con TB pulmonar en 30% de niños y 13% de adultos. El 19% de pacientes presentó coma (porcentaje similar in niños y adultos). La parálisis de nervios craneales ocurrió previo al tratamiento anti-TB en 9% de casos

(12% en niños y 7% en adultos), y se presentó 2-7 días después del inicio del tratamiento en 10% (12 en niños y 9% en adultos). Los cultivos de LCR fueron positivos para *M. tuberculosis* en 24% de pacientes (31% en niños y 20% en adultos). La mortalidad global fue 7.35%, similar en niños y adultos. Ocurrieron secuelas neurológicas permanentes en 23% de pacientes, y fueron significativamente más frecuentes en niños que en adultos (36% vs. 14%, respectivamente). Los autores concluyeron que existían notables diferencias en MEC-TB en niños y adultos: los niños se presentaron en un estadio más temprano, y tuvieron una mayor frecuencia de secuelas neurológicas y patrón miliar, y fue más probable que tuvieran LCR con proteínas normales y cultivos positivos ⁽³⁶⁾.

Kongbunkiat K., y col. (Tailandia, 2014); estudiaron retrospectivamente factores asociados a pobres resultados funcionales en pacientes con MEC-TB. Clasificaron la severidad de la enfermedad al ingreso, según estadios del *British Medical Research Council*, y al alta la Escala de Rankin. Incluyeron 25 pacientes, de los cuales 44% tuvieron una condición buena o mejorada al alta. La duración de los síntomas por > 14 días se asoció con mala condición funcional al alta. Los autores concluyeron que, la menor duración de los síntomas se correlacionó con buenos resultados clínicos funcionales a corto y largo plazo ⁽³⁷⁾.

Dendane T., y col. (Marruecos, 2013); trataron de desarrollar un algoritmo diagnóstico simple sobre la base de hallazgos clínicos y laboratoriales que sirvieran como un predictor temprano de MEC-TB en pacientes adultos. Compararon las características clínicas y laboratoriales al ingreso de 508 adultos en una UCI que cumplieron criterios para MEC-TB (n = 274) o meningitis bacteriana (n = 234) meningitis. Las características independientemente predictoras de MEC-TB fueron modeladas usando regresión logística para crear una regla diagnóstica y un árbol de clasificación y regresión (CART). Predijeron el diagnóstico de MEC-TB: sexo femenino, duración de síntomas, signos de focalización, recuento de leucocitos, el sodio sérico, y recuento total de leucocitos en LCR. La sensibilidad del CART fue 87% y la especificidad fue 96% ⁽³⁸⁾.

Leeds I., y col. (EE UU, 2012); realizaron un estudio retrospectivo de 320 casos de TB extra-pulmonar (TB-EP), buscando determinar factores de riesgo asociados con el sitio de TB-EP y las características demográficas y clínicas de los pacientes. Reportaron que los pacientes fueron predominantemente hombres (67%), afroamericanos (82%), la edad media fue 40 años. Los lugares más comunes de TB-EP fueron: linfático (28%), diseminada (23%) y meníngea (22%). El 48.1% tenían VIH, 40% tenía concomitantemente TB pulmonar (TB-P), y 14.7% falleció durante los 12 primeros meses de diagnóstico. Los pacientes con VIH tenían menos probabilidad de tener TB pleural como lugar extra-pulmonar que aquellos sin VIH. Entre aquellos pacientes con TB-EP y VIH, aquellos con un recuento CD4 <100 tuvieron más probabilidad de tener formas graves de TB-EP (meníngea y/o diseminada). De los 70 casos de meningitis tuberculosa, el 12.9% tenía historia de TB, 22.9% presentaba concomitante TB-P, 60% presentaba VIH, 4.3% presentaba diabetes, el 2.9% presentó enfermedad pulmonar, y 5.7% tenía hepatitis C; a los 12 meses solo el 20% continuaban vivos ⁽³⁹⁾.

Pehlivanoglu F., y col. (Turquía, 2012); realizaron un estudio retrospectivo para evaluar las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y de neuroimágenes de 160 pacientes adultos con MEC-TB según el "índice de diagnóstico de Thwaites". Reportaron que la edad media fue 32.18 años, la mitad fueron mujeres. Solo el 0.6% presentó serología positiva para VIH, el 26.3% presentó pérdida de peso. El 38% de los casos presentaron TB extra-neural; siendo pulmonar en el 29.3%, enfermedad de Pott en el 3.75%, los casos de TB renal, gastrointestinal y piel representaron el 2.5%. El 27% había tenido TB y el 19% presentaba historia familiar de TB. El 23% padecían enfermedades subyacentes, como diabetes mellitus, trauma, embarazo o parto, alcoholismo, malignidad, convulsiones, entre otras ⁽⁴⁰⁾.

Christensen AS., y col. (Dinamarca, 2011); realizaron un estudio retrospectivo con todos los casos de MEC-TB notificados en todo el país entre 2000-2008. Reportaron 50 pacientes, incluyendo 12 niños. El 78% de los pacientes fueron inmigrantes de países con alta endemicidad de TB. El 64% de todos los pacientes tenían alguna condición previa de inmunosupresión; el 10% fueron VIH positivos, el 48% fueron VIH seronegativos y en el 42% no se supo su condición en relación al VIH. La duración media de los síntomas antes del ingreso fue 14 días para la población

danesa y 20 días en el grupo inmigrante. El análisis bioquímico del LCR mostró pleocitosis en 90% con predominancia de linfocitos en el 66%, y proteinorraquia en 86%. Los hallazgos más comunes en las neuroimágenes fueron realcen meníngeo, tuberculomas e hidrocefalia. Se realizó lumbar en 84% de pacientes; el 74% de estas muestras tuvieron cultivos positivos de LCR para micobacteria y 9.5% fueron positivos para bacilo ácido resistente (BAR). La mortalidad global fue 19% y 48% de los sobrevivientes tuvieron secuelas neurológicas de diferentes grados. Los autores concluyeron que la MEC-TB es una severa pero rara de TB extrapulmonar en Dinamarca y recomendaron tratar empíricamente si se tenía la sospecha clínica para mejorar el resultado clínico ⁽⁴¹⁾.

Sengoz G., y col. (Turkia, 2008); buscaron evaluar retrospectivamente las complicaciones graves de la MEC-TB. Incluyeron hallazgos clínicos y laboratoriales de 121 pacientes con MEC-TB seguidos durante 1998 a 2005. Reportaron que la edad fue 15-70 años. La molestia más frecuente al ingreso fue cefalea, y el hallazgo más frecuente fue la rigidez de nuca, alteración de conciencia, y fiebre. Del total, 44 pacientes tuvieron TB pulmonar activa, 33 tuvieron historia de TB pulmonar, 24 tuvieron un miembro de la familia con TB pulmonar activa. Un solo paciente tuvo VIH. Se aisló *M. tuberculosis* en LCR en el 43% de pacientes. Los hallazgos más comunes en neuroimágenes fueron: meningitis basal, tuberculoma, e hidrocefalia. De los 121 pacientes tratados, 69 se recuperaron completamente, 40 se recuperaron con secuelas neurológicas, y 12 murieron. De los que murieron, 10 estuvieron en estadio III de Gordon and Parsons. Los autores concluyeron que la mortalidad se relaciona directamente con el estadio de la enfermedad ⁽⁴²⁾.

Roca B., et al. (España, 2008); realizaron un análisis retrospectivo en 5 hospitales. Incluyeron 29 pacientes con MEC-TB. La mediana de edad de los pacientes fue de 34 años, y el 59% fueron varones. La infección por VIH estuvo presente en el 52%, la fiebre fue el síntoma más frecuente (93%), se observó rigidez nuchal en el 55% y se presentó síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) en el 45%. La radiografía de tórax fue anormal en 52%. Se encontró anemia en 76%, hipoalbuminemia en el 62% e hiponatremia en 52%. El aspecto macroscópico del LCR fue normal en el 65%; la tinción BAR fue positiva en un 4%. El 41% de pacientes fallecieron y el 28% presentó secuelas ⁽⁴³⁾.

Chotmongkol V., y col. (Tailandia, 2003); realizaron un estudio retrospectivo con 45 pacientes VIH negativos de ≥ 15 años con MEC-TB durante el periodo 1997- 2000. Los pacientes fueron tratados sin corticoides. Las manifestaciones clínicas fueron subagudas a crónicas y se presentaron en estadios 1 y 2, excepto un caso en estadio 3 (clasificación de Gordon and Parsons). Todos los pacientes fueron tratados durante con 6 meses con buenos resultados clínicos. La mortalidad fue 2.2% y el 6.7% tuvo déficits neurológicos residuales. Los autores concluyeron que este estudio demuestra que se pueden tener buenos resultados sin corticoides adyuvantes ⁽⁴⁴⁾.

Enberg GM., y col. (Chile, 2006); realizaron una revisión de 53 casos de MEC-TB. Reportaron una edad media de 39 años, el 74% fueron varones. Dentro de las comorbilidades, 17% tenían antecedente de TB, 25% tenía VIH siendo diagnosticados 3 casos más durante la hospitalización, el 21% tenían etilismo crónico, el 7.5% tenía diabetes mellitus y el 30% no tenía antecedentes mórbidos significativos. Al ingreso, el 80% presentó signos meníngeos, el 66% presentó alteración del estado mental, la triada clásica de irritación meníngea (cefalea, fiebre y vómitos) se presentó en solo 30%, y el 19% presentó déficit neurológico focal. El LCR mostró proteinorraquia >1.1 g/L (68%), hipoglicorraquia <0.4 g/L (80%), y recuento de leucocitos $< 500/\text{mm}^3$ (93%), con predominio de mononucleares (72%). La letalidad global atribuida a la MEC-TB fue 17%, y en los pacientes infectados con VIH fue 31% ⁽⁴⁵⁾.

Vera C. (Lima, 2018); en un estudio transversal analítico (tesis de pregrado no publicada) buscó determinar los factores asociados a la neurotuberculosis (NTB) en pacientes registrados en el Programa de Control de la Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo. Incluyó 1038 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio, el 65.9% fueron varones, con una mediana de edad de 38 años. El 15.6% de toda la población y de 34% de las tuberculosis extrapulmonares tenía NTB. La forma clínica más frecuente fue la MEC-TB (96%). Dentro de las manifestaciones clínicas destacaron las convulsiones 22%, cefalea 20%, signos meníngeos 18% y trastorno del sensorio 16%. La presencia de NTB estuvo asociada a la coinfección con VIH/SIDA, alcoholismo, y sexo femenino ⁽²⁷⁾.

Espinoza P. (Huancayo, 2017); realizó un estudio descriptivo retrospectivo (tesis de pregrado no publicada). Identificó 56 casos de MEC-TB, la edad media fue de 33.18 años, el 75% fueron <40 años, y principalmente varones (69.64%). La mortalidad fue 46.4% afectando principalmente a varones. La media del tiempo de enfermedad fue 27.64 días (1 a 150 días), presentando el 91.1% un tiempo ≥ 6 días. Las características clínicas más frecuentes fueron: alteración de conciencia (83.9%), cefalea (82.1%). Al ingreso hasta un 6.5% presentó otras comorbilidades, la principal VIH (12.5%). El 16.1% habían tenido antecedente de tratamiento anti-TB y un 23.2% contacto con TB⁽²²⁾.

Gallardo M., y col. (Lima, 2017); en un estudio descriptivo observacional, buscaron determinar la morbilidad de la MEC-TB en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes. Incluyeron 77 pacientes y evaluaron variables epidemiológicas, características clínicas y de laboratorio. Para medir la morbilidad se basaron en el cuadro neurológico al ingreso y al alta. Al ingreso, usaron la escala del Medical Research Council; y al alta usaron la clasificación de Kennedy. Fueron en total 49 pacientes inmunocompetentes y 28 pacientes inmunosuprimidos. Encontraron que la población más afectada fueron los varones y la media de la edad fue 39.7 años. Los síntomas más comunes al ingreso fueron: anorexia (82%), cefalea (77%) y taquipnea (66%). Dentro de los síntomas neurológicos al ingreso, el 57% de los pacientes se encontraron en estadio 2, de ellos el 66% fueron inmunocompetentes. Al momento del alta, 75% se encontraron en la categoría 1; y de la categoría 4, 28% de las muertes correspondieron al grupo inmunosuprimidos y 72% al grupo inmunocompetentes, pero la diferencia no fue significativa. Los autores concluyeron, que aparentemente la morbilidad es mayor en inmunocompetentes que en inmunosuprimidos⁽³⁰⁾.

Sante G., Vargas A. (Tacna, 2016); en un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo buscaron determinar las características clínico - epidemiológicas y evolución clínica de la MEC-TB en pacientes >14 años. Incluyeron 31 casos de MEC-TB. Al ingreso, el 74.2% presentó algún grado de compromiso de conciencia o déficit neurológico, el 41.9% tuvo la triada clásica (fiebre, cefalea y rigidez de nuca). En el LCR se encontró aumento de proteínas (90.3%), descenso de glucosa (96.8%) y pleocitosis a predominio mononuclear (77.4%). El 6.5% de pacientes tuvieron coinfección por VIH. La letalidad fue de 22.6%⁽³³⁾.

Chávez L., Pérez J., (Huancayo, 2016); en estudio de casos y controles, observacional, longitudinal y retrospectivo, buscaron evaluar la utilidad diagnóstica de la regla de predicción clínica de Thwaite para MEC-TB en pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora de Huancayo, durante el 2005 al 2015. Incluyeron 120 pacientes. La regla de predicción clínica de Thwaite presentó una sensibilidad de 93.5%, especificidad de 67.7%, valor predictivo positivo de 25.8%, valor predictivo negativo de 99.3%, y exactitud diagnóstica de 80.6%. El análisis bivariado mostró asociación significativa moderada-alta entre la validez diagnóstica de la regla de predicción clínica de Thwaite y el diagnóstico de MEC-TB. Los factores predictores de MEC-TB: tiempo de enfermedad >6 días, presencia de síntomas sistémicos de TB, aspecto claro de LCR, porcentaje de células polimorfonucleares en LCR <75%, infección por VIH y presencia de TB multisistémica. Tras el análisis por regresión logística, solo los síntomas sistémicos de TB predijeron MEC-TB. El modelo de regresión presentó una sensibilidad de 83.9% y especificidad de 93.5%⁽²⁶⁾.

Montiel-Blanco J., y col. (Lima, 2015); realizaron un estudio retrospectivo y descriptivo en niños con MEC-TB en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima. Incluyeron 31 casos de MEC-TB, y reportaron una frecuencia de 7.4 casos por año; la edad promedio fue 7.3 años. Las características más frecuentes fueron la desnutrición (48.4%), el contacto TB (32.3%) y la TB pulmonar (32.3%). Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, vómitos, y somnolencia. El trastorno de la conciencia y el síndrome meníngeo fueron los síndromes neurológicos más comunes. La mayoría ingresaron en estadio II (83.9 %) y egresaron con secuelas mayores (51.6%). Los hallazgos en el LCR fueron pleocitosis, en promedio de 275.6 células /mm³ (rango entre 15-1364 células/mm³), el Bacilo de Koch fue aislado por cultivo en el 19.5% de los casos. Los hallazgos más frecuentes de neuroimagen fueron la hidrocefalia (58%), infarto y granuloma. La letalidad fue 12.9%⁽³²⁾.

Ugarte-Gil C., y Moore D. (Lima, 2014); realizaron una revisión sobre la evidencia disponible sobre la comorbilidad entre tuberculosis y diabetes mellitus (DM). Remarcan el hecho de que la TB

afecte a la población económicamente activa. Hablan de la transición epidemiológica en la que refiere un aumento de la prevalencia de las enfermedades transmisibles al igual que las no transmisibles “dando lugar a una doble carga en los países de medianos ingresos”. Refieren estimaciones de la DM en el Perú con una prevalencia alrededor del 5-7% y que “la DM aumenta la susceptibilidad a desarrollar TB activa y que “en general, el cuadro clínico de un paciente con TB-DM tiende a ser más severo”. Así mismo, refieren una menor tasa de conversión en los resultados de esputo de y mayor riesgo de recaída en aquellos pacientes con TB-DM ⁽¹⁵⁾.

Cruzate H. (Lima, 2014); llevó a cabo una investigación descriptiva transversal con el objetivo de determinar si el Score de Thwaites permite realizar el diagnóstico de Meningitis tuberculosa (MEC-TB) en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2003-2012. Obtuvieron la valoración individual del Score de Thwaites de los 103 casos que ingresaron al estudio y que fueron agrupados según el resultado del Gram del LCR y/o algún criterio diagnóstico de MEC-TB (microbiológico, radiológico o terapéutico). Confirmaron 84 casos con MEC-TB y 19 casos como meningitis bacteriana. Las características clínico-epidemiológicas de la MEC-TB fueron: sexo masculino (61.9%), edad <35 años (51.2%), síntomas clásicos (cefalea 84.3%, rigidez de nuca 78.6%, estado de conciencia alterado 61.9% y sensación alza térmica 52.6%, fiebre 33.7%), secuela neurológica (26.2%) y discapacidad severa (11.9%). El 16.7% eran VIH positivo. Un 23.8% presentaron TAC cerebral compatible con MEC-TB. El 76.7% de toda la muestra pudo diagnosticarse de MEC-TB. El Score Thwaites tuvo sensibilidad del 94%, especificidad del 58%; valor predictivo positivo del 91% y valor predictivo negativo del 69%. Los autores concluyeron que el Score Thwaites tiene una elevada sensibilidad y un elevado valor predictivo positivo para la detección precoz de MEC-TB ⁽²⁵⁾.

Llanos A. (Lima, 2014); realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo (tesis de pregrado no publicada) para evaluar el valor diagnóstico del árbol de clasificación y regresión de Thwaites para diferenciar MEC-TB de meningitis bacteriana en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Incluyó 108 casos, de los cuales 77 (71.30%) presentaron diagnóstico de MEC-TB y 31 (28.7%) presentaron diagnóstico de meningitis bacteriana. El árbol de clasificación y regresión presentó una sensibilidad de 80%, especificidad de 72%, valor predictivo positivo de 94%, valor predictivo negativo de 42%, y exactitud diagnóstica de 79%. El autor concluyó que el árbol de clasificación y regresión de Thwaites es una herramienta con utilidad limitada para el diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa versus bacteriana, pero que en escenarios de alta incidencia puede ser útil para corroborar el diagnóstico ⁽²⁴⁾.

Morales S., y col. (Lima, 2011); en un estudio comparativo, retrospectivo y observacional, buscaron comparar la efectividad y seguridad de los esquemas anti-TB de 6 meses (corto) y 12 meses (largo) para tratamiento de la MEC-TB en pacientes VIH negativos de dos hospitales de Lima-Perú. Incluyeron 26 pacientes con MEC-TB grado I (escala de severidad del British Medical Research Council modificada), de los cuales 10 recibieron el esquema largo y 16 el esquema corto; 51 con MEC-TB grado II, 27 recibieron el esquema largo y 24 el esquema corto; y 31 con MEC-TB grado III, recibiendo 18 el esquema largo y 13 el esquema corto. Al evaluarse la efectividad de los esquemas corto y largo no encontraron diferencias significativas en los grados I, II y III; tampoco encontraron diferencias significativas en la frecuencia de recaídas, fracaso terapéutico, reacciones adversas a fármacos anti-TB, en la mortalidad y secuelas. Los autores concluyeron que el de 12 meses y de 6 meses tendrían similar efectividad y seguridad en el tratamiento de la MEC-TB de pacientes VIH negativos ⁽²⁹⁾.

Guillen D., y col. (Lima, 1993); evaluaron 70 niños con diagnóstico de MEC-TB internados en el Departamento de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia entre 1982 y 1991. Los autores utilizaron la clasificación del Medical Research Council modificado y adaptado para su uso en pediatría. Reportaron una ocurrencia de 9.4 casos por año, siendo los escolares el grupo etario más afectado, así como el contacto tuberculoso, el hacinamiento y la desnutrición los antecedentes más importantes. El tiempo con compromiso de conciencia transcurrido previo a la hospitalización fue el factor que determinó el estadio clínico de ingreso y la condición de alta. La letalidad encontrada fue de 14.3% ⁽³¹⁾.

Romero W., y col. (Lima, 1992); realizaron un estudio retrospectivo-prospectivo para conocer las características clínicas y la morbilidad de la MEC-TB del adulto. Reportaron que, los más

afectados fueron varones (80.4%); la edad promedio fue 28.9 años (rango: 15-70 años). La forma de presentación más frecuente fue de inicio insidioso (91.1%) y curso subagudo (59.4%). El 29.1% tuvo contacto con TB, y el 42.5% tubo antecedente de TB. El 70.5% tenían diagnóstico radiológico compatible con TB pulmonar. El 11.9% tuvieron recaídas, con un tiempo promedio de 12 meses para la primera recaída: de estos, el 62.5% fue por MEC-TB, 25.0% por TB pulmonar, y 12.5% por TB multisistémica. La mortalidad reportada fue 19.5% ⁽²⁸⁾.

Como se señaló previamente, en la Región Lambayeque y en Hospital Regional Lambayeque, no encontramos ningún estudio sobre MEC-TB, excepto un reporte de un caso ocurrido en el HRL.

4.2 BASE TEÓRICA

La Tuberculosis (TB) constituye la enfermedad infecciosa más ampliamente distribuida en todo el mundo. *M. tuberculosis* ingresa al organismo por vía aérea, es fagocitado por macrófagos y sus productos de degradación se acoplan a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo I para ser presentados a linfocitos T CD8+, o a moléculas del CMH tipo II y posteriormente a linfocitos T CD4+. Este proceso constituye un paso importante en la transición de respuesta inmune innata a respuesta inmune adaptativa y permite el reconocimiento de antígenos por los diferentes tipos celulares que al activarse producen citocinas y quimiocinas, como la IL-2 y el IFN- γ . Esta respuesta, en un individuo sin exposición al bacilo, da origen a la TB primaria que controla, pero no elimina al patógeno. Sin embargo, frente a una condición de inmunidad inapropiada resulta en una TB aguda activa en el 5-10% de los casos. En la mayoría de los individuos en contacto con el *M. tuberculosis*, éste persiste en el huésped dentro de un granuloma ⁽⁸⁻¹³⁾.

Diversas alteraciones inmunitarias pueden reactivar la enfermedad, para dar paso a la TB secundaria de localización pulmonar. Sin embargo, entre un 10 a 20% desarrolla TB extrapulmonar, proporción que se incrementa en portadores de la coinfección VIH/TB. La TB extrapulmonar puede afectar cualquier órgano, con predilección por pleura, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistemas genitourinario y osteoarticular. El sistema nervioso central (SNC) se compromete en el 2 a 10% de los casos de TB extrapulmonar. La micobacteria se disemina por vía hematógena (bacilemia) al SNC, y al atravesar la barrera hematoencefálica, permite la formación de granulomas o focos de Rich, dentro de los cuales el microorganismo permanece inactivo. Al surgir una condición favorecedora del crecimiento y ruptura de estos focos (inmunodeficiencias, envejecimiento, alcoholismo, diabetes mellitus, desnutrición, neoplasias, VIH, fármacos, trauma, enfermedad renal crónica, etc.), se reactivan y se liberan hacia el espacio subaracnoideo bacilos y sus productos antigénicos y se desarrolla inflamación severa en la base del encéfalo, cuyo exudado obstruye cisternas basales y agujeros de Lushka y Magendie, provocando hidrocefalia; luego se extiende a las arterias del polígono de Willis y sus ramas y transporta el bacilo hasta el parénquima cerebral. La meningoencefalitis y vasculitis resultante provoca lesiones isquémicas y cuadros clínicos complejos y la aracnoiditis basal optoquiasmática ocasiona grados diversos de oftalmoplejía y alteraciones visuales ^(8-13, 15).

La TB del SNC incluye 3 formas clínicas: MEC-TB, tuberculoma intracraneal, y aracnoiditis espinal; siendo la meningoencefalitis la forma más frecuente de presentación. Las manifestaciones clínicas de la MEC-TB dependen de la magnitud del inóculo, localización de la lesión y del compromiso en estructuras adyacentes. La enfermedad se caracteriza por un período inicial de 2 a 8 semanas de síntomas inespecíficos como malestar general, debilidad, fatiga, mialgias, anorexia y cefalea; en niños puede cursar con irritabilidad, somnolencia, pérdida del apetito y dolor abdominal; mientras que, en ancianos la cefalea, el estado confusional y la disfunción neurológica pueden constituir las únicas manifestaciones ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Existe una triada clásica de irritación meníngea (cefalea, fiebre y vómitos) que se presenta en el 30% de casos. La rigidez de nuca se detecta en el 25% de los casos, mientras que la afección de nervios craneales ocurre en el 15-30% de los niños y hasta en el 40% de los adultos, siendo el motor ocular externo el nervio que se lesiona con

mayor frecuencia, seguido por el oculomotor, el patético, el facial y el óptico. La detección de parálisis de la mirada conjugada y oftalmoplejía internuclear, hemiparesia o hemiplejía, disartria, movimientos anormales y ataxia cerebelosa sugieren isquemia por vasculitis o presencia de lesiones parenquimatosas como tuberculoma o absceso. Las complicaciones se relacionan con la aracnoiditis basal y optoquiasmática, y se expresan como hidrocefalia, alteraciones visuales y secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) ⁽⁹⁻¹²⁾.

Los signos y síntomas de MEC-TB pueden dar cuadros neurológicos de difícil interpretación y diagnóstico ⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Se ha descrito que los pacientes con MEC-TB evolucionan en 3 fases: 1) *prodrómica*, que dura 2-3 semanas, y se presenta insidiosamente con malestar, astenia, cefalea, febrícula, y cambios en la personalidad; 2) *meningítica*, con meningismo, cefalea continua, vómitos, sopor, confusión, y signos de nervios craneales y de vías largas; 3) *paralítica*, con sopor profundo y coma, convulsiones, hemiparesia ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La MEC-TB es la forma más severa, letal, y discapacitante de TB, con una mortalidad promedio de 20-50%, que puede ser casi 100% en casos no diagnosticados y aquellos casos de TB resistente con coinfección con VIH. Disminuir la mortalidad y menguar la severidad de las secuelas, es el desafío ante un paciente con posible TB meníngea, y su diagnóstico se debe sustentar en una historia clínica orientada en el conocimiento de la patogenia, historia natural y aspectos epidemiológicos de la enfermedad, además de un examen neurológico completo. El diagnóstico temprano de MEC-TB es de crítica importancia ya que el resultado clínico depende principalmente del estadio en el cual se inicia el tratamiento. La tasa de muerte o discapacidad neurológica severa en estadio MRC Modificado I, II, y III es 15%, 30% y 50%, respectivamente, en pacientes VIH negativos; y 25%, 50%, y 80%, respectivamente, en coinfectados con VIH. Otros factores pronósticos son la edad, y la duración de la enfermedad. Así, la mortalidad es mayor en <5 años (20%), en >50 años (60%), y en aquellos con enfermedad >2 meses (80%) ⁽¹⁹⁻²²⁾.

Existen pocos estudios que comparen directamente mortalidad por MEC-TB en pacientes adultos infectados y no infectados con VIH ⁽⁵¹⁾. En un estudio en India, la mortalidad a 6 meses fue mayor en pacientes con VIH (36.4% vs 9.7%) ⁽¹⁹⁾. En un estudio en Vietnam, los pacientes con VIH, comparados con los VIH negativos, tuvieron peores resultados clínicos a 9 meses: mayor mortalidad (61.4 vs 25.1%), y mortalidad o discapacidad severa (63.6 vs 40.4%). Sin embargo, en ninguno de estos estudios se administró tratamiento anti-retroviral (TARV) al grupo de pacientes infectados con VIH ⁽⁵²⁾. Por el contrario, estudios en adultos en Los Ángeles ⁽⁵³⁾, Texas ^(20, 54), y Sudáfrica ^(21, 55), no encontraron diferencias en mortalidad entre pacientes infectados y no infectados con VIH. En estos estudios no se reporta qué proporción de pacientes infectados con VIH recibió TARV. En Argentina, en adultos infectados con VIH, los factores de muerte durante la hospitalización por MEC-TB fueron: recuento de CD4+ <50, y la presencia de signos neurológicos al ingreso ⁽⁵⁶⁾. En Brasil, en un estudio prospectivo en pacientes con MEC-TB con infección por VIH, se incluyeron 108 casos (edad media 36años, el 72% varones). El 48% tuvo TB extrameningea. El recuento de CD4+ promedio fue 65 células/ml. La mortalidad global durante la hospitalización fue 29% y a 9 meses fue 41%. La taquicardia y la TARV de alta actividad (TARGA) se asociaron con mayor mortalidad a 9 meses ⁽⁵⁷⁾. En Perú, en el estudio de Gallardo y col., la morbilidad aparentemente fue mayor en inmunocompetentes que en inmunosuprimidos; sin embargo, los autores aclaran que estos datos probablemente no son reales ya que no pudieron tener acceso a todas las historias clínicas de los pacientes fallecidos ⁽³⁰⁾.

La sospecha clínica de MEC-TB obliga a considerar y realizar el examen de punción lumbar (PL). La piedra angular del diagnóstico es el examen del LCR. En pacientes con TB meníngea el LCR puede ser xantocrómico dependiendo de la concentración de proteínas (entre 100 y 200 mg/dL, pero puede ser mayor en casos de aracnoiditis con bloqueo espinal). La concentración de glucosa en LCR es baja, y el *ratio* de glucosa LCR/plasma es <0.5 en 90% de los casos. El recuento celular oscila entre 0 a 1 500 células/mm³; sin embargo, generalmente no suele haber más de 500 células/mm³. Es típica la pleocitosis de predominio linfomononuclear, pero puede encontrarse

celularidad normal o pleocitosis de predominio polimorfonuclear (PMN) en el 25% de los casos, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad ⁽⁹⁻¹²⁾. Estos casos, usualmente cambian rápidamente a una respuesta linfocítica en exámenes posteriores de LCR. Espinoza, en Perú, encontró que el 34% de casos de MEC-TB tuvieron predominio PMN ⁽²³⁾. Al iniciar anti-TB, el LCR de aprox. 30% de los pacientes cambian rápidamente a una reacción PMN, asociada a deterioro clínico transitorio conocida como "paradoja terapéutica", la cual, según algunos autores, es patognomónica de MEC-TB ^(58,59).

En general, se requieren 10^4 microorganismos para que una tinción Ziehl-Neelsen resulte positiva, lo que explica la pobre sensibilidad de la microscopia en las formas paucibacilares de TB ⁽⁹⁾. La MEC-TB es una enfermedad paucibacilar, por lo que para identificar los bacilos es preciso examinar una gran cantidad de LCR de punciones lumbares repetidas. Las tinciones de LCR revelan bacilos ácido resistentes (BAR) en el 10-37% de los casos en el examen inicial, pero en 87% cuando se examinan LCR de 4 raquicentesis de gran volumen (~10 ml). Otra manera de incrementar la sensibilidad de la microscopía, es obtener una muestra de gran volumen de LCR y centrifugarlo a 3 000g, lo cual puede incrementar la detección de BAR a >80% de casos; esta técnica también incrementa el rendimiento del cultivo ^(9-11, 60-66). Sin embargo, estos métodos son poco prácticos en los escenarios con escasez de recursos, que es donde más se necesitan, ya que idealmente requieren laboratorios con nivel 3 de bioseguridad ⁽⁹⁾. Los cultivos para *M. tuberculosis* son más sensibles (en promedio 50-75%) que la microscopia, pero toman al menos 10 días en medios líquidos y hasta 8 semanas en medios sólidos. La tinción para BAR y cultivo pueden ser positivos incluso días después de iniciado el tratamiento anti-TB ⁽⁸⁻¹²⁾.

La adenosina desaminasa (ADA), es una enzima sintetizada por los linfocitos T, incrementa sus valores ante la presencia de antígenos tuberculosos en el LCR, pero también se eleva en meningitis por criptococo, cándida y toxoplasmosis cerebral. El test de ADA es útil para sustentar el diagnóstico y tratamiento en escenarios en los que el resultado del cultivo y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) se retrasan por semanas o no se realizan ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾. Su rendimiento diagnóstico depende del punto de corte utilizado. Por ejemplo, con un punto de corte de ≥ 10 U/L la sensibilidad puede ser 92.5% y la especificidad de 97%. Sin embargo, ningún punto de corte discrimina de manera confiable entre MEC-TB y meningitis bacteriana. En pacientes con coinfección por VIH los niveles de ADA tienen poca utilidad para el diagnóstico de MEC-TB, en esta población se han documentado niveles elevados de ADA en meningitis por toxoplasma, sífilis, citomegalovirus, criptococo y meningitis linfomatosa ^(13, 14, 51, 71). Otro inconveniente, es la falta de estandarización de esta prueba en los diferentes laboratorios ^(9-12, 71).

Existen pruebas más especializadas que detectan complejos inmunes (ELISA) o ADN específico del bacilo (PCR); pero que, no están disponibles universalmente. En general, la sensibilidad de la PCR en el LCR es baja: solo es positiva en el 60-90% de las muestras de LCR que posteriormente positivizan en cultivo ^(60-66, 72).

La presión del LCR está elevada en el 50% de los casos, por lo que se debe evaluar la presencia de hipertensión endocraneana mediante examen del fondo de ojo o de manera indirecta, mediante tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo. El hallazgo de papiledema, el desplazamiento de estructuras de la línea media, la obliteración o distorsión del IV ventrículo, el colapso de los ventrículos laterales, la obliteración cisternal, o la presencia de proceso expansivo, se consideran contraindicaciones para el procedimiento de PL. La RMN orienta el diagnóstico y la presencia de posibles complicaciones, porque permite visualizar mejor el parénquima cerebral, las meninges y la medula espinal ^(13, 14, 63-66). Aunque no hay hallazgos imagenológicos específicos o patognomónicos, la TC y RMN pueden ser útiles en el diagnóstico temprano. Se han descrito cuatro hallazgos muy sugestivos de MEC-TB y que pueden orientar al diagnóstico: 1) realce/engrosamiento meníngeo basal, 2) hidrocefalia, 3) infartos en parénquima cerebral supratentorial y tallo cerebral, y 4) tuberculomas intra-craneanos ^(64-66, 72).

Se han desarrollado diversas reglas de predicción clínica para su aplicación en pacientes con sospecha de MEC-TB. Uno de los sistemas de puntajes diagnósticos más difundidos es el

desarrollado por Thwaites y col. Uno de los inconvenientes de estas reglas es que, han sido desarrolladas y validadas principalmente en poblaciones con prevalencias bajas de infección por VIH (9, 13, 14, 49, 63-65). Los estudios de evaluación y validación del índice de Thwaites en Latinoamérica y en Perú han mostrado resultados variables; pero en general, parece que la utilidad de esta herramienta es limitada para el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la MEC-TB con otras causas de meningitis sub-aguda y crónica (24-26).

Un grupo de expertos, liderados por Marais y col., ha publicado criterios de consenso para el diagnóstico de la MEC-TB, estableciendo criterios clínicos esenciales y una clasificación con categorías de MEC-TB: definitiva, probable, posible y no MEC-TB (13).

Cuadro 1. Diagnóstico de Meningitis Tuberculosa	
Criterios clínicos de entrada	
Signos y síntomas de meningitis incluyendo ≥ 1 de los siguientes: cefalea, irritabilidad, vómitos, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico, alteración de conciencia o letargia.	
Clasificación de la meningitis tuberculosa	
Meningitis Definitiva. Los pacientes deben cumplir el criterio A o B:	
A. Criterios clínicos de entrada + ≥ 1 de los siguientes: BAR en LCR; <i>M. tuberculosis</i> cultivado en LCR; test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) comercial positivo en LCR positivo	
B. BAR visto en el contexto de cambios histológicos consistentes con TB en el cerebro o médula espinal con signos y síntomas sugestivos y cambios en LCR o meningitis visible (en autopsia).	
Meningitis Tuberculosa Probable. Criterios clínicos de entrada + score diagnóstico total de ≥ 10 (cuando no está disponible las imágenes cerebrales) o ≥ 12 (cuando las imágenes cerebrales están disponibles) + exclusión de diagnósticos alternativos. Al menos 2 puntos deben ser de criterios de LCR o imágenes cerebrales.	
Meningitis Tuberculosa Posible. Criterios clínicos de entrada + score diagnóstico total de 6–9 (cuando las imágenes cerebrales no están disponibles) o 6–11 (cuando las imágenes cerebrales están disponibles) + exclusión de diagnósticos alternativos. La TB Posible no puede ser diagnosticada o excluida sin PL o imágenes cerebrales.	
No Meningitis Tuberculosa. Diagnóstico Alternativo establecido, sin un diagnóstico definitivo de MEC-TB u otros signos convincentes de enfermedad dual.	

En el cuadro a continuación se especifican los criterios para el sistema de clasificación presentado en el Cuadro 1.

Cuadro 2. Criterios Diagnósticos para Clasificación de MEC-TB	
Criterios Clínicos	Score Diagnóstico
	(Score Máximo =6)
<ul style="list-style-type: none"> Duración de síntomas >5 días Síntomas sugestivos de TB (≥ 1 de los siguientes): ↓ peso (o pobre ↑ peso en niños), sudoración nocturna, o tos persistente >2 semanas. Historia de contacto cercano reciente (dentro del último año) con un individuo de TB pulmonar o BCG o IGRA positivo (sólo en niños <10 años de edad) Déficit neurológico focal (excluyendo parálisis de nervios craneales) Parálisis de nervios craneales Alteración de conciencia 	4 2 2 1 1 1
Criterios de LCR	(Score Máximo =4)
<ul style="list-style-type: none"> Apariencia clara Células: 10–500/μl Predominancia de linfocitos (>50%) Concentración de proteínas >1 g/L Ratio de glucosa LCR/plasma <50% o glucosa absoluta en LCR <39.5 mg/dL 	1 1 1 1 1
Criterios de Imágenes Cerebrales	(Score Máximo =6)
<ul style="list-style-type: none"> Hidrocefalia Realce basal meníngeo Tuberculoma Infarto Hiperdensidad basal pre-contraste 	1 2 2 1 2
Evidencia de TB en otra parte	(Score Máximo =4)
<ul style="list-style-type: none"> Radiografía de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB=2; TB miliar =4 Evidencia de TC/ RM/ultrasonido de TB fuera del SNC BAR o <i>M. tuberculosis</i> cultivado en otro origen (esputo, ganglios, lavado gástrico, orina, hemocultivo). NAAT para <i>M. tuberculosis</i> comercial positivo de una muestra extra-neural 	2/4 2 4 4
Exclusión de Diagnósticos Alternativos	
Un diagnóstico alternativo debe ser confirmado microbiológicamente (tinción, cultivo, NAAT), serológicamente (ejem. sífilis), o histopatológicamente (ejem. linfoma).	

Para valorar la severidad de la MEC-TB, generalmente al ingreso hospitalario, se ha utilizado diversas escalas. Una de las primeras escalas publicadas y a la vez la más útil y ampliamente usada hasta la actualidad es la Escala de Severidad del *Medical Research Council* en sus dos versiones, la original y la posteriormente modificada con la incorporación de la Escala de Coma de Glasgow⁽⁹⁻¹²⁾:

Cuadro 3. Escala de Severidad del <i>Medical Research Council</i>		
Estadio	MRC Original (1948)	MRC Modificada (1974)
I	No signos de meningitis o neurología focal y completamente consciente	Glasgow 15; no déficit neurológico focal.
II	Condición intermedia en I y III.	Glasgow 11-14, o 15 con déficit neurológico focal leve (hemiparesia, parálisis de nervios craneales).
III	Extremadamente enfermo, con delirio, estupor, coma, convulsiones; parálisis de nervios craneales múltiples y/o hemiplejía severa.	Glasgow ≤10. Déficit neurológico grave (hemiplejía).

Otra escala utilizada también hasta la actualidad es la de Gordon and Parsons que se muestra en el Cuadro 4^(9, 12, 36, 42, 44):

Cuadro 4. Escala de Gordon y Parsons (1972)	
Estadio 1	Consiente y racional sin signos neurológicos focales o signos de hidrocefalia.
Estadio 2	Confuso o déficit neurológico focal (hemiparesia, paraparesia) o signos de hidrocefalia.
Estadio 3	Estupor, delirio, hemiplejía o paraplejía completa.

Para valorar los resultados clínicos funcionales de los pacientes con MEC-TB, se han desarrollado también diversas escalas. La Escala de Resultados de Glasgow (ERG) fue desarrollada para categorizar los resultados clínicos de pacientes después de sufrir un traumatismo encéfalo craneano (TEC). Posteriormente, se ha utilizado también en otras patologías como hemorragia subaracnoidea traumática y no traumática, y en MEC-TB⁽⁷³⁻⁷⁵⁾.

Cuadro 5. Escala de Resultados de Glasgow (ERG)	
1	Muerto
2	Estado vegetativo persistente: Respuesta mínima.
3	Discapacidad severa: Consciente pero discapacitado; dependiente de otros para apoyo diario.
4	Discapacidad moderada: Discapacitado pero independiente; puede trabajar bajo supervisión.
5	Buena recuperación: Retoma su vida normal a pesar de déficits menores.

La Escala de Rankin modificada (ERM) mide el grado de discapacidad o dependencia en las actividades cotidianas de las personas. Se describió inicialmente para evaluar pacientes que habían sufrido un ictus, y posteriormente se ha usado también en MEC-TB^(9, 12, 37, 75).

Cuadro 6. Escala de Rankin Modificada (ERM)	
0	No síntomas.
1	No discapacidades significativas a pesar de síntomas; capaz de realizar todos los deberes y actividades usuales.
2	Discapacidad ligera; incapaz de realizar todas las actividades previas, pero capaz de encargarse de sus propios asuntos sin asistencia
3	Discapacidad moderada; requiere algo de ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia.
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de atender sus propias necesidades corporales sin asistencia.
5	Discapacidad severa; postrado, incontinente y requirente de cuidado y atención constante.
6	Muerto.

La MTB es una emergencia médica, el inicio de tratamiento anti-TB y corticoides no debería esperar el diagnóstico definitivo, sino debería iniciarse ante la primera sospecha de MEC-TB^(9, 14, 63). Se debe iniciar tratamiento anti-TB inmediatamente en cualquier paciente con síndrome meníngeo y LCR con hipogluorraquia, proteinorraquia, y pleocitosis linfomononuclear, si es que hay evidencia TB (actual o reciente) en otro órgano, o si es que no hay un diagnóstico alternativo convincente⁽⁷⁶⁻⁸¹⁾.

En relación al tiempo de retraso diagnóstico, los resultados son discordantes. Espinoza, encontró que la duración promedio de síntomas antes del diagnóstico fue 27.64 días ⁽²³⁾. Por el contrario, otro estudio, encontró que el 60% de pacientes tuvieron un tiempo de enfermedad <2 semanas ⁽⁸²⁾. En niños, otro estudio, encontró que el 50% de los pacientes presentaron >2 semanas de enfermedad y sorprendentemente el 84.3% de los casos tuvieron hasta 2 consultas médicas previas a su hospitalización ⁽³¹⁾.

4.3 HIPÓTESIS

H₀: No existen diferencias entre los factores asociados a resultados clínicos adversos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, en pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosis (MEC-TB) con y sin coinfección por VIH.

H₁: Si existen diferencias entre los factores asociados a resultados clínicos adversos, en términos de mortalidad y discapacidad a 30 días, en pacientes con Meningoencefalitis Tuberculosis (MEC-TB) con y sin coinfección por VIH.

4.4 VARIABLES

4.4.1 Identificación y operacionalización de variables. En el siguiente cuadro, se resumen las características principales de las variables de estudio:

Cuadro 7. Características de las variables.				
Variable	Definición	Indicador	Sub-Indicador	Escala de Medición
Edad	Edad del paciente	Edad del paciente (años)	Edad del paciente (años)	Razón
Sexo	Género del paciente	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Nominal
Procedencia	Distrito de Procedencia	Distrito de Procedencia	Distrito de Procedencia	Nominal
Comorbilidad	Enfermedades que se presentan junto con la MEC-TB.	Enfermedad Específica	Presencia Ausencia	Nominal
Antecedente Personal de TB	Antecedente personal de TB	Antecedente Personal de TB	Si No	Nominal
Antecedente de Contacto TB	Antecedente de exposición a persona con TB	Antecedente de exposición a persona con TB	Si No	Nominal
Cuadro Clínico de MEC-TB	Signos y síntomas de MEC-TB	Signos y síntomas de MEC-TB	Si No	Nominal
Características del LCR	Hallazgos laboratoriales específicos en el LCR	Resultados laboratoriales específicos	Valor en unidades del SI	Razón
Hematimetría	Hallazgos laboratoriales y bioquímicos en sangre	Resultados laboratoriales específicos	Valor en unidades del SI	Razón
Serología	Hallazgos laboratoriales serológicos	Resultados laboratoriales específicos	Valor en unidades del SI	Razón
Escala de Coma de Glasgow (ECG)	Valora el nivel de conciencia	Score total en ECG	Score: 3 a 15	Ordinal
Escala Medical Research Council	Valora la severidad de la MEC-TB	Grado de Severidad	I al III	Ordinal
Shock Circulatorio	Hipotensión más hipoperfusión tisular	PAS <90 mm Hg + hipoperfusión tisular	Si No	Nominal
Ventilación Mecánica (VM)	Necesidad de Intubación Orotraqueal y VM Invasiva	Ventilación Mecánica	Si No	Nominal
Localización Primaria de TB	Localización de la TB según órgano específico	Pulmonar y/o Extra-pulmonar	Órgano específico Afectado	Nominal
Tiempo de Retraso Diagnóstico	Tiempo desde el inicio de síntomas hasta obtención de resultados de LCR	Número de días	Número de días.	Razón
Tiempo de Retraso Terapéutico	Tiempo desde inicio de síntomas hasta el inicio del tratamiento	Número de días	Número de días.	Razón
Complicaciones Neurológicas	Complicaciones neurológicas por MEC-TB	Hidrocefalia	Si/No	Nominal
		Convulsiones	Si/No	
		Vasculitis/ACV	Si/No	
		Parálisis de NC	Si/No	
		Paresia/Plejía	Si/No	
Complicaciones No-Neurológicas	Complicaciones por MEC-TB distintas a las neurológicas	Hiperglicemia	Si/No	Nominal
		Hiponatremia	Si/No	

		Neumonía	Sí/No	
Estancia Hospitalaria	Días de internamiento	Días	Días	Razón
Mortalidad	Resultado clínico al finalizar el periodo de seguimiento	Vive Muere	Vive Muere	Nominal
Resultado Funcional	Grado de discapacidad o dependencia al finalizar el periodo de seguimiento	Escala de Rankin Modificada (ERM)	Score: 0 a 6	Ordinal
		Escala de Resultados de Glasgow (ERG)	Score: 1 a 5	

4.4.2. Definición de Términos y Variables

Edad. Número de años cumplidos a la fecha de ingreso al estudio.

Sexo. Género biológico según corresponda (masculino o femenino).

Procedencia. Distrito de procedencia del paciente.

Meningitis Tuberculosa (MEC-TB). Casos con diagnóstico establecido de MEC-TB por los médicos tratantes, y que corresponde a las definiciones de “MEC-TB definitiva”, “MEC-TB probable”, y “MEC-TB posible” de Marais y col ⁽¹³⁾.

Coinfección tuberculosis (TB) con VIH/SIDA. Según Minsa, se define como “aquella persona que presenta de manera simultánea los diagnósticos de TB e infección por VIH”.

Periodo de seguimiento. El inicio del seguimiento se considerará en el momento de inicio de los síntomas de MEC-TB. El final del periodo de seguimiento se considerará cuando se cumpla cualquiera de los siguientes: se completó los 30 días, el paciente falleció, o el paciente salió de alta. Si el paciente salió de alta antes de los 30 días de seguimiento, se completará el periodo de seguimiento con datos obtenidos de la historia clínica en su control de consulta externa o vía llamada telefónica.

Comorbilidad. Condición, enfermedad o terapia que puede predisponer a infección por TB, alterar los mecanismos de defensa o causar deterioro funcional. Por ejem.: diabetes mellitus; cirrosis hepática; enfermedad renal crónica; hemodiálisis; alcoholismo (consumo de >100 gramos de alcohol por día); neoplasias activas; enfermedad pulmonar crónica (EPOC/Fibrosis pulmonar), falla cardíaca; uso de fármacos inmunosupresores (equivalente prednisona ≥ 20 mg por día y/o quimioterápicos); infección por VIH en estadio SIDA.

Antecedente Personal de tuberculosis (TB). Historia de tuberculosis pulmonar o extra-pulmonar de TB, ocurrida en cualquier momento; excepto, aquellos casos considerados como recaída (paciente con un nuevo episodio de TB, después de haber sido dado de alta como curado o como tratamiento terminado), o fracaso (paciente que ingresa a un nuevo tratamiento luego de haber sido declarado como fracaso terapéutico de un esquema con medicamentos de primera o segunda línea) ^(83, 84).

Antecedente de Contacto TB. Historia de exposición domiciliaria, laboral, o en otro ámbito, con caso índice diagnosticado de TB en los tres meses previos al diagnóstico ^(83, 84).

Cuadro Clínico. Signos y síntomas atribuibles a MEC-TB: cefalea, anorexia/hiporexia, pérdida de peso, alza térmica/fiebre, náuseas/vómitos, alteración de conciencia, meningismo (rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski), parálisis de nervios craneanos, hemiparesia/hemiplejía, convulsiones.

Tiempo de enfermedad. Se considerará el inicio de enfermedad en relación a la aparición de cefalea, fiebre, náuseas/vómitos o alteración de conciencia.

Características del LCR. Hallazgos laboratoriales presentes en el LCR: glucosa, proteínas, recuento de leucocitos, diferencial de PMN y linfomononucleares, tinción Gram, test de ADA, tinta china, cultivo para gérmenes comunes, cultivo para BK, tinción para bacilo ácido resistente (BAR).

Hematimetría. Hallazgos laboratoriales y bioquímicos en sangre: glucosa, hemoglobina, recuento de leucocitos, diferencial de PMN y linfomononucleares, y sodio sérico.

Serología. Hallazgos laboratoriales serológicos: VIH, RPR/VDRL, Hepatitis B y C.

Escala de Coma de Glasgow (ECG). Valora el compromiso de conciencia. Se divide en tres grupos puntuables de manera independiente que evalúan la mejor respuesta en apertura ocular (1 a 4 puntos), respuesta verbal (1 a 5 puntos) y motora (1 a 6 puntos),

siendo la puntuación máxima y normal 15 y la mínima 3. Se considera compromiso leve al que presenta una ECG de 15 a 13 puntos, moderado de 12 a 9, y grave ≤ 8 .

Escala Medical Research Council Modificada. Valora la severidad de la MEC-TB, generalmente al ingreso, en función del examen clínico neurológico y ECG.

Shock Circulatorio. Hipotensión (presión arterial sistólica <90 mm Hg) durante un periodo >15 minuto asociada a signos de hipoperfusión tisular (alteración del estado mental, disminución del flujo urinario, cambios cutáneos típicos, etc.), sin respuesta a fluidoterapia o que requiere el uso de vasopresores.

Ventilación Mecánica (VM). Paciente sometido a intubación orotraqueal y VM invasiva por diversas razones clínicas a criterio del médico tratante.

Localización Primaria de TB. Localización de la TB, atendiendo en primer lugar a clasificación en forma pulmonar y extra-pulmonar, y luego según órgano específico (ejem.: peritonitis tuberculosa, ganglionar, etc.).

Tiempo de Retraso Diagnóstico. Tiempo desde el inicio de síntomas hasta obtención de resultados de LCR.

Tiempo de Retraso Terapéutico. Tiempo desde inicio de signos/síntomas hasta el inicio del tratamiento ^(34, 82).

Complicaciones Neurológicas. Se considerará las siguientes: hidrocefalia, convulsiones, vasculitis/stroke, parálisis de nervios craneanos, paresia/plejía.

Complicaciones No Neurológicas. Se considerará: hiponatremia (leve: sodio sérico <135 mEq/L; moderada: sodio sérico 120-129 mEq/L; severa: sodio sérico <120 mEq/L), hiperglicemia (glicemia ≥ 200 mg/dL), neumonía (según criterio clínico, radiológico, o microbiológico).

Estancia Hospitalaria. Total de días de hospitalización debido a la MEC-TB, incluyendo los días de estancia previa (anterior al ingreso a HRL o HRDLM) y días de estancia actual (días de internamiento en los diferentes servicios del HR o HRDLM).

Resultado Funcional. Grado de discapacidad o dependencia al finalizar el periodo de seguimiento. Se usará la Escala de Rankin Modificada (ERM) y la Escala de Resultados de Glasgow (ERG). En la ERM se puntúa de 0 a 6, y en ERG se valora de 1 a 5.

Mortalidad. Resultado clínico a los 30 días de seguimiento: paciente vivo o fallecido.

V. MARCO METODOLOGICO

5.1. Diseño del Estudio

Este será un estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohortes, con asignación retrospectiva.

5.2 Población y Muestra

Población. Todos los casos de MEC-TB en pacientes de ≥ 15 años de edad, ingresados al Servicio de Emergencia del Hospital Regional Lambayeque (HRL) y del Hospital Regional Docente Las Mercedes (HRDLM) ocurridos desde Junio 2012 a Junio 2018 (7 años).

Muestra. El cálculo del tamaño muestral se realizó mediante el software EPI INFO™ 7.2.2.6 para Windows®. Considerando una potencia del 80%, un nivel de confianza del 95%, una proporción de expuestos y no expuestos de 1, un porcentaje de resultados en expuestos de 40% y en no expuestos de 10% y aplicando la herramienta para cálculo de tamaño de muestra para estudios de cohortes obtenemos 152 pacientes en total (76 para cada cohorte) y un OR de 6. Se considerará como “no expuestos” a la **Cohorte 0** (pacientes con MEC-TB sin coinfección por VIH) y “expuestos” a la **Cohorte 1** (pacientes con MEC-TB con coinfección por VIH). El porcentaje de resultados en no expuestos es la mortalidad por MEC-TB en pacientes sin coinfección por VIH, y el porcentaje de resultados en expuestos es la mortalidad por MEC-TB en pacientes con coinfección por VIH; según lo reportado por Katrak SM., y col (). Se considerará este tamaño muestral

(76 en cada cohorte) como número mínimo para detectar diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes. Sin embargo, se incluirá todos los casos de MEC-TB ocurridos en el HRL y HRDL durante el periodo de recolección de la muestra (Junio 2012 a Junio 2018), y que cumplan con criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión. Se incluirán en el estudio todos los casos que cumplan con la definición de MEC-TB, con o sin coinfección por VIH/SIDA, ≥ 15 años de edad y que cuenten con historia clínica y datos pertinentes completos.

Criterios de exclusión: Se excluirán aquellos casos en los cuales no se disponga de la información pertinente y/o casos de pacientes < 15 años de edad.

5.3 Materiales, Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

El proceso de recolección de datos se realizará en un formulario previamente diseñado (Ver Anexo 01). Dicho instrumento ha sido ya evaluado y validado por Espinoza en un estudio descriptivo, por lo cual, en este estudio utilizaremos una versión adaptada a nuestro diseño. En este instrumento, la validez de contenido se realizó a través de juicio de expertos con el coeficiente de validez V (V de Aiken) y la confiabilidad (consistencia interna o coeficiente alfa) a través de la prueba KR20 (Kuder Richardson).

5.4 Métodos y Procedimientos para la Recolección de Datos

El presente será un estudio de cohortes retrospectivo. Se incluirán todos los casos de pacientes con MEC-TB, ≥ 15 años de edad, ingresados al Servicio de Emergencia del HRL y del HRDL. Identificado un caso, se procederá a revisar la HC y recolectar los datos pertinentes según un formulario prediseñado (Anexo 1). Para fines del presente trabajo, el inicio del periodo de seguimiento se considerará el momento que el paciente inicia con los síntomas de MEC-TB. El final del periodo de seguimiento se considerará cuando: se completó los 30 días, el paciente falleció, o el paciente salió de alta. Si el paciente salió de alta antes de los 30 días de seguimiento, se completará el periodo de seguimiento con datos obtenidos de la historia clínica en su control de consulta externa o vía llamada telefónica.

5.5 Análisis Estadísticos de los Datos.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico, se ingresarán los datos en SPSS® 25.0. Los datos ingresados luego serán agrupados en sus respectivas categorías. La **cohorte 0** estará conformada por los casos de pacientes con MEC-TB sin coinfección por VIH y la **cohorte 1** estará conformada por aquellos casos de pacientes con MEC-TB y coinfección VIH/SIDA. La información recogida será analizada con el programa SPSS® 25.0. Los datos categóricos serán expresados como frecuencias relativas (porcentajes), mientras que los datos numéricos serán expresados como media y desviación estándar en caso de tener una distribución normal, o como mediana y rango en caso de no tener una distribución normal. El análisis bivariado se realizará separadamente para cada variable. La asociación de las variables y los valores p se determinarán con el test χ^2 o exacto de Fisher para variables categóricas, y el test de t de Student o suma de rangos de Wilcoxon para variables continuas. Las variables para las cuales el valor p sea ≤ 0.10 en el análisis bivariado serán incluidas en un modelo de regresión logística y regresión proporcional de Cox, de acuerdo a su valor p y la magnitud del efecto. Un valor p de 0.10 será el valor límite para aceptar o remover las variables del modelo final. Se calculará Riesgos Relativos (RR) para variables independientes asociadas con la mortalidad a los 30 días y Resultado Funcional según Escala de Rankin Modificada (ERM) y Escala de Resultados de Glasgow (ERG). La asociación de variables independientes se expresará como RR con intervalos de confianza (IC) de 95%. Las curvas de supervivencia serán elaboradas usando estimadores de Kaplan-Meier y comparadas usando los test de log-rank, Breslow, y Tarone-Ware. Todos los test serán de 2 colas y un $p \leq 0.05$ se considerará como estadísticamente significativo.

5.6 Aspectos Éticos.

Dado que, en el presente estudio nos limitaremos a recolectar datos consignados en la historia clínica y a registrar la evolución de las variables de estudio, sin hacer ninguna intervención, no se solicitará consentimiento informado. Así mismo, para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes, en la ficha de datos no se consignará datos de filiación, salvo edad, sexo, y número de contacto telefónico. Los casos serán identificados mediante un “número de registro” único que será asignado a medida que los casos son identificados e incorporados al estudio. Además, se solicitará la aprobación del Comité de Ética e Investigación de HRL y HNAAA. Por tanto, el presente estudio se desarrollará en concordancia con los estándares éticos que rigen la investigación en seres humanos ^(85, 86).

VI. ASPECTOS ADMINISTRATIVO

6.1 Cronograma de actividades (Tabla de Gant).

ETAPAS / ACTIVIDADES	2018-2019											
	MES											
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar
1. Elaboración del Proyecto	→	→										
2. Presentación y Aprobación del Proyecto		→	→									
3. Revisión Bibliográfica	→	→								→	→	→
4. Elaboración de Instrumentos		→										
5. Aplicación de Instrumentos				→	→	→	→	→	→			
6. Tabulación de Datos												
7. Elaboración del Informe										→	→	
8. Presentación del Informe											→	→
9. Sustentación												→

6.2 Presupuesto (Ministerio de Economía y Finanzas. Clasificador de los Gastos Públicos para el Año Fiscal 2018)

RECURSOS NO DISPONIBLES			
PARTIDA	NOMBRE DEL RECURSO	CANTIDAD	COSTO (\$/.)
5.3.11.27	Asesoría Estadística	01 unid.	300.00
5.3.11.30	CD. ROM x caja	01 unid.	10.00
5.3.11.30	Memoria USB 8.0 Gb	01 Unid.	100.0
5.3.11.30	Fotocopiado x pág.	500 unid.	40.00
5.3.11.49	Papel bond. A4 80 g.	½ millar	20.00
5.3.11.33	Servicio de Consultoría	01 unid.	400.00
5.3.11.39	Impresión, encuadernación y Empastado de tesis	10 ejem.	80.00
5.3.11.39	Servicio de Internet x 3 horas	50 veces	150.00
TOTAL			1100.00

6.3 Fuente de financiamiento. Autofinanciado

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Global tuberculosis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CCBY-NCSA 3.0 IGO. [cited 16 de Mayo del 2018]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Barrios-Lamoth E, Dorta-Contreras AJ. Retos de una enfermedad reemergente: meningoencefalitis tuberculosa [Carta]. Rev Neurol 2018; 66 (2):68.

3. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017; 34 (2): 299-310. doi: 10.17843/rpmesp.2017.342.2384.
4. Ministerio de Salud. Dirección general de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015 [Internet]. [Citado el 11 de Mayo del 2018]. Disponible en: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=599:asis-tbc-2015&catid=20:institucional&Itemid=204
5. Ministerio de Salud. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú 2010: documento técnico [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2012. [Citado el 3 de Mayo del 2018]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>.
6. Ministerio de Salud. Dirección general de Epidemiología. Carga de enfermedad en el Perú: Estimación de los años de vida saludables perdidos 2012 [Internet]. Lima, 2014. [Citado el 16 de Mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/Cargaenfermedad2012.pdf>
7. Principales causas de mortalidad por sexo Perú, año 2014 [Internet]. Ministerio de Salud, Oficina General de Tecnologías de la Información; 2015. [Citado el 16 de Mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>.
8. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. Chapter 251: *Mycobacterium tuberculosis*. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2015, p. 2787-2818.
9. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Kant MU, van Crevel R, Hoang MT, Dooley KE, et al. Tuberculous Meningitis. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13: 581–598.
10. Leonard JM, von Rey CF, Edwards MS. Central nervous system tuberculosis. Baron L, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on April 12, 2018.)
11. Ramachandran TS, Singh NN. Tuberculous Meningitis [Internet]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/1166190>. (Accessed on May 12, 2018.)
12. Byrd T, Zinser P. Tuberculosis Meningitis. *Curr Treat Options Neurol*. 2001; 3 (5): 427. <https://doi.org/10.1007/s11940-001-0030-9>.
13. Marais S, Thwaites G, Schoeman J, Török M, Misra U, Prasad K, Donald P, Wilkinson R, Marais B. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803–12. doi:10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
14. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect*. 2009; 59(3):167-87. doi: 10.1016/j.jinf.2009.06.011.
15. Ugarte-Gil C, Moore D. Comorbilidad de tuberculosis y Diabetes: Problema aún sin resolver. *Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica*. 2014; 31(1): 137-142. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2014.311.20>.
16. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Evolución de la Pobreza Monetaria 2007-2017. Informe Técnico [Internet]. [Citado el 16 de Mayo del 2018]. Disponible: https://www.inei.gob.pe/media/cifras_de_pobreza/informe_tecnico_pobreza_monetaria_2007-2017.pdf
17. Congreso de la República. Ley N° 30287 Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú 2015 [Internet]. [Citado el 5 de Mayo de 2018]. Disponible en: https://www.mef.gob.pe/contenidos/servicios_web/conectamef/pdf/normas_legales_2012/NL20160515.pdf
18. Reglamento de la Ley N°30287. Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. [Internet]. El Peruano. 15 de mayo del 2016; 587360-8. Disponible en: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2016/DS_021.pdf
19. Katrak SM, Shembalkar PK, Bijwe SR, Bhandarkar LD. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human

- immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci.* 2000; 181:118–126. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(00\)00440-8](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(00)00440-8).
20. El Sahly HM, Teeter LD, Pan X, Musser JM, Graviss EA. Mortality associated with central nervous system tuberculosis. *J Infect.* 2007; 55:502–509. doi: 10.1016/j.jinf.2007.08.008.
 21. Karstaedt AS, Valtchanova S, Barriere R, Crewe-Brown HH. Tuberculous meningitis in South African urban adults. *Q J Med.* 1998; 91:743–747. doi: 10.1093/qjmed/91.11.743.
 22. Vinnard C, Macgregor RR. Tuberculous meningitis in HIV-infected individuals. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6(3):139-45. doi: 10.1007/s11904-009-0019-7.
 23. Espinoza P. Características de la Meningitis Tuberculosa en un Hospital Regional. Huancayo 2014-2016. Tesis de Pregrado para Obtener el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Peruana Los Andes. Huancayo, Perú. 2017.
 24. Llanos A. Evaluación del Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites para el Diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unánue 2003-2012. Tesis de Pregrado para Optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú. 2014.
 25. Cruzate H. Valoración del Score de Thwaites para el Diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en Pacientes Hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna con el Diagnóstico de Meningitis en los años 2003-2012 del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Tesis de Pregrado para Optar el Título de Especialista en Medicina Interna. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 2014.
 26. Chávez L, Pérez J. Utilidad diagnóstica de la regla de predicción clínica de Thwaite en la Meningoencefalitis Tuberculosa en Pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora desde el 2005 al 2015. Tesis de Pregrado para Optar el Título Profesional de Médico Cirujano. Universidad Nacional del Centro del Perú. Huancayo, Perú. 2016.
 27. Vera C. Factores asociados a neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo, julio 2014 a julio 2017. Tesis de Pregrado para Optar el título de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú. 2018
 28. Romero W, Pamo O, Cordero L. Morbimortalidad en Meningoencefalitis Tuberculosa. *Rev Med Hered.* 1992; 3 (4):157-165.
 29. Morales S, Ramos W, Vilchez R, Pérez J, Alvarado M. Efectividad y seguridad de los esquemas de tratamiento corto y largo para meningoencefalitis tuberculosa en dos hospitales de Lima-Perú. *Neurología.* 2011;26(4): 220—226. doi: 10.1016/j.nrl.2010.07.011.
 30. Gallardo M, García A, Samalvides F. Comparación de la morbilidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. *Rev Med Hered.* 2017; 28 (1):21-28. doi: <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v28i1.3069>.
 31. Guillen D, Campos P, Hernández H. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Diez años de experiencia en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Med Hered.* 1993; 4(4): 182-187. doi: 10.20453/rmh.v4i4.409.
 32. Montiel-Blanco J, Lázaro-Ignacio E, Granados-Alzamora V, Muñoz-Huerta P, Caro-Kahn I, Flores-Bravo J, 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.
 33. Sante G, Vargas A. Perfil clínico - epidemiológico y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en el hospital regional de Tacna. *Rev. Soc. Peruana Med. Interna.* 2016; 29 (3):89-95.
 34. Chusri S, Hortiwakul T, Sathaporn N, Charernmak B, Phengmak M, Jitpi boon W, Geater AF. Diagnostic scoring system for tuberculous meningitis among adult patients with non-suppurative and non-bacterial meningitis. *J Infect Chemother.* 2018. pii: S1341-321X(18)30102-8. doi: 10.1016/j.jiac.2018.03.016.

35. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc.* 2017; 64(4):296-301. doi: 10.1016/j.ijtb.2017.03.001.
36. Miftode EG, Dorneanu OS, Leca DA, Juganariu G, Teodor A, Hurmuzache M, Nastase EV, Anton-Paduraru DT. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: A 10-Year Retrospective Comparative Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0133477. doi: 10.1371/journal.pone.0133477.
37. Kongbunkiat K, Deesomsak M, Sawanyawisuth K, Chotmongkol V, Tiamkao S. Clinical factors predictive of functional outcomes in tuberculous meningitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2014;45(5):1114-8.
38. 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.
39. Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV, del Rio C, Blumberg HM, Leonard MK, Kraft CS. Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):75-81. doi: 10.1093/cid/cis303.
40. Pehlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: a review of 160 cases. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012:169028. doi: 10.1100/2012/169028.
41. Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis.* 2011; 11:47. doi: 10.1186/1471-2334-11-47.
42. Sengoz G, Yasar KK, Yildirim F. Evaluation of 121 adult cases of tuberculous meningitis. *Neurosciences (Riyadh).* 2008;13(4):402-7.
43. Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect.* 2008; 136(11):1455-62. doi: 10.1017/S0950268807000258.
44. Chotmongkol V, Panthavasit J, Tiamkao S, Jitpimolmard S. Tuberculous meningitis in adults: a four-year review during 1997-2000. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003; 34(4):869-71.
45. Enberg GM, Quezada BM, de Toro VC, Fuenzalida LL. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Rev Chilena Infectol.* 2006;23(2):134-9. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182006000200006>.
46. Oncul O, Baylan O, Mutlu H, Cavuslu S, Doganci L. Tuberculous meningitis with multiple intracranial tuberculomas mimicking neurocysticercosis clinical and radiological findings. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58(6):387-9.
47. Smith BB, Hazelton BJ, Heywood AE, Snelling TL, Peacock KM, Macartney KK. Disseminated tuberculosis and tuberculous meningitis in Australian-born children; case reports and review of current epidemiology and management. *J Paediatr Child Health.* 2013; 49(3):E246-50. doi: 10.1111/jpc.12035.
48. Tan JL, Nordin S, Besari AM. Rare Clinical Presentation of Tuberculous Meningitis: A Case Report. *Malays J Med Sci.* 2017; 24(5):119-123. doi: 10.21315/mjms2017.24.5.14.
49. Sunbul M, Atilla A, Esen S, Eroglu C, Leblebicioglu H. Thwaites' diagnostic scoring and the prediction of tuberculous meningitis. *Med Princ Pract.* 2005; 14(3):151-4. doi: 10.1159/000084631.
50. Valera S, León C. Meningoencefalitis tuberculosa en adolescente. Reporte de un caso. *RHCS.* 2015; 1(2): 129-134.
51. Pormohammad A, Nasiri MJ, Riahi SM, Fallah F. Human immunodeficiency virus in patients with tuberculous meningitis: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health.* 2018. doi: 10.1111/tmi.13059.
52. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(17):1741-51. doi: 10.1056/NEJMoa040573.

53. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med.* 1992; 93:520–524. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(92\)90579-Z](https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90579-Z).
54. Yechoor VK, Shandera WX, Rodriguez P, Cate TR. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Experience in an urban public hospital. *Arch Intern Med.* 1996; 156:1710–1716. doi:10.1001/archinte.1996.00440140144014.
55. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection.* 2001; 29:213–217. DOI: 10.1007/s15010-001-1198-3.
56. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS.* 2007; 21:373–374. doi: 10.1097/QAD.0b013e328012b84d.
57. Croda MG, Vidal JE, Hernández AV, Dal Molin T, Gualberto FA, de Oliveira AC. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients in Brazil: clinical and laboratory characteristics and factors associated with mortality. *Int J Infect Dis.* 2010;14(7):e586-91. doi: 10.1016/j.ijid.2009.08.012.
58. Kim S-H, Kim YS. Immunologic Paradox in the Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI.* 2009;16(12):1847-1849.
59. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, Jain A, Kumar N, Kohli N, Verma R, Sharma PK. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis.* 2016; 21(16):306-12.
60. Chaidir L, Annisa J, Dian S, Parwati I, Alisjahbana A, Purnama F, et al. Microbiological diagnosis of adult tuberculous meningitis in a ten-year cohort in Indonesia. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 91(1):42-46. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.004.
61. Chin JH. Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurol Clin Pract.* 2014; 4(3):199-205. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000023.
62. Saavedra J, Urrego S, Pérez A, Toro M. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb.* 2015; 31(2):223-230.
63. Jongeling AC, Pisapia D. Pearls and oysters: tuberculous meningitis: not a diagnosis of exclusion. *Neurology.* 2013; 80(4): e36-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0832.
64. Saavedra JA, Urrego S, Perez Ángela, Toro ME. Diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol Colomb.* 2015; 31 (2): 223-230. doi: <http://dx.doi.org/10.22379/2422402233>.
65. Lasso M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (3): 238-247. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000300007>.
66. Mantilla J, Buitrago C, Arocha J, Pradilla G. Correlación clínico-patológica en pacientes inmunocompetentes con Meningitis tuberculosa, reporte de casos de autopsia en el Hospital Universitario de Santander – Colombia. *Salud UIS* 2012; 44 (1): 57-66.
67. Pormohammad A, Riahi SM, Nasiri MJ, Fallah F, Aghazadeh M, Doustdar F, Pouriran R. Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-Analysis. *J Infect.* 2017; 74(6):545-554. doi: 10.1016/J.Jinf.2017.02.012.
68. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MI, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, Leite OM. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* 2010; 42(3):198-207. doi: 10.3109/00365540903428158.
69. Chacko F, Modi M, Lal V, Prabhakar S, Rana SV, Arora SK. Diagnostic efficacy of adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in patients of tubercular meningitis: A comparison with PCR for Mycobacterium Tuberculosis. *Annals of Neurosciences.* 2010;17(3):126-130.
70. Solari L, Soto A, Agapito JC, Acurio V, Vargas D, Battaglioli T, Accinelli RA, Gotuzzo E, van der Stuyft P. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(12):e1111-5. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.003.

71. Ekermans P, Dusé A, George J. The dubious value of cerebrospinal fluid adenosine deaminase measurement for the diagnosis of tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):104. doi: 10.1186/s12879-017-2221-3.
72. Török ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin* 2015; 113 (1): 117–131. doi: 10.1093/bmb/ldv003.
73. Gu J, Xiao H, Wu F, Ge Y, Ma J, Sun W. Prognostic factors of tuberculous meningitis: a single-center study. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(3):4487-93.
74. Chou CH, Lin GM, Ku CH, Chang FY. Comparison of the APACHE II, GCS and MRC scores in predicting outcomes in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010; 14(1):86-92.
75. Marais BJ, Heemskerk AD, Marais SS, van Crevel R, Rohlwink U, Caws M, Meintjes G, Misra UK, Mai NTH, Ruslami R, Seddon JA, Solomons R, van Toorn R, Figaji A, McIlleron H, Aarnoutse R, Schoeman JF, Wilkinson RJ, Thwaites GE; Tuberculous Meningitis International Research Consortium. Standardized Methods for Enhanced Quality and Comparability of Tuberculous Meningitis Studies. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(4):501-509. doi: 10.1093/cid/ciw757.
76. Donald P. Chemotherapy for Tuberculous Meningitis. *N Engl J Med* 2016; 374:179-181. doi: 10.1056/NEJMe1511990
77. Thwaites GE. The Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis. *Pract Neurol* 2002; 2: 250-26. doi: 10.1046/j.1474-7766.2002.00085.x.
78. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Curr Treat Options Neurol.* 2018; 20(3):5. doi: 10.1007/s11940-018-0490-9.
79. Jullien S, Ryan H, Modi M, Bhatia R. Six months therapy for tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9:CD012091. doi: 10.1002/14651858.CD012091.pub2.
80. Gordon A, Parsons M. The place of corticosteroids in the management of tuberculous meningitis. *Br J Hosp Med.* 1972; 7: 651-5.
81. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 4:CD002244. doi: 10.1002/14651858.CD002244.pub4
82. He Y, Han C, Chang KF, Wang MS, Huang TR. Total delay in treatment among tuberculous meningitis patients in China: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017; 17(1):341. doi: 10.1186/s12879-017-2447-0.
83. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis [Internet]. 2013. [Citado el 3 de Mayo del 2018]. Disponible: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf>
84. Ministerio de Salud. NTS N° 097- MINSA/2018/DGIESP - V.03. Norma Técnica de Salud de Atención Integral del Adulto con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) [Internet]. Citado el 3 de Mayo del 2018]. Disponible: ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2018/R.M_215-2018-MINSA.PDF
85. Asociación Médica Mundial; 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza (Brasil): 2013. [Citado el 16 de Mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.wma.net/>
86. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA [Internet]. Perú: 20 de julio de 2011. [Citado el 16 de Mayo del 2018]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/renhice/documentos/normativa/Ley%2026842-1997%20-%20Ley%20General%20de%20Salud%20Concordada.pdf>

VIII. ANEXOS

ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS. Proyecto de Investigación: “Meningitis Tuberculosa. Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos en Pacientes con y sin Coinfección por VIH en Dos Hospitales del Norte del Perú”.

I. DATOS DE FILIACIÓN	
1. Edad: ...años	5. Número de Teléfono:
2. Sexo: ♂ () ♀ ()	6. Departamento y Distrito de Residencia:
3. Número de Registro:	7. Servicio Final: ER () → UCI () → UCIN () → Hospitalización ()
II. INGRESO Y ESTANCIA HOSPITALARIA PREVIA	
8. Días de Estancia Previa:	9. Fecha de Ingreso a Emergencia del HRL/HRDLM:
III. ANTECEDENTES RELEVANTES	
10. Antecedente Personales y Comorbilidades: - DM: Si ()/No () - ERC: Si ()/No () - HD: Si ()/No () - VIH: Si ()/No () - CH: Si ()/No () - Corticoterapia: Si ()/No () - QT: Si ()/No () - OH: Si ()/No () - Tabaquismo Si ()/No () - EPOC/FP: Si ()/No () - ICC: Si ()/No () - NM activa: Si ()/No () - Antecedente de TB: Si () No () Si la respuesta a la pregunta fue "SI". ¿Qué forma de TB? - Pulmonar: Si () No () - Extra-Pulmonar: Si () No () MEC-TB () Ganglionar () Abdominal/Peritoneal/GI () Pleural () Miliar () Ósea/Articular/Mal de Pott () Genito-urinaria ()	
11. Antecedentes de Contacto TB: - Si () - No () - Desconoce ()	
IV. DATOS CLÍNICOS	
12. Cuadro Clínico: - Tiempo de enfermedad (días):días. - Cefalea: Si () No () - Alza térmica/Fiebre: Si () No () - Náuseas/Vómitos: Si () No ()	- Alteración de conciencia: Si () No () - Meningismo: R. nual: Si () No () Kernig: Si () No () Brudzinski: Si () No () - Parálisis de nervios craneales: Si () No () - Hemiparesia/Hemiplejía: Si () No () -↓Peso: Si () No () - Convulsiones: Si () No () - Anorexia/Hiporexia: Si () No ()
V. DATOS LABORATORIALES	
13. Características de LCR - Glucosa:mg/dl - Proteínas:mg/dl - Leucocitos: /ul - PMN:....% - Linfo-mononucleares: ...% - Gram: - Tinta China: - ADA: mg/dl - Cultivo: - BAAR: + () - () - Cultivo para BK: + () - ()	
14. Hematimetría - Glucosa: mg/dl - Hb: g/dl - Leucocitos: /ul - PMN:....% - Linfomononucleares: ...% - CD4+: /ul - Na ⁺ sérico: mEq/L	
15. Serología: - VIH: + () - () - RPR/VDRL: + () - () - Hepatitis B: + () - () - Hepatitis C: + () - ()	
VI. ESCALAS DE GRAVEDAD AL INGRESO	
16. Escala de Coma de Glasgow (ECG):	17. Escala Medical Research Council Modificada (MRCm):
VII. EVOLUCIÓN	
18. Requirió IOT/Ventilación Mecánica: Si () No () 19. Presentó Shock Circulatorio: Si () No () 20. Fecha de realización de PL: 21. Fecha de Diagnóstico de MEC-TB: 22. Fecha de Inicio de anti-TB: 23. Fecha de Inicio de corticoterapia: 24. Fecha de Inicio de TARGA:	25. Se diagnosticó TB en otro(s) órgano(s): No () Si () 26. Si la respuesta anterior, fue Si. ¿Qué forma de TB? - Pulmonar: () - Extra-Pulmonar: () Ganglionar: () GU: () GI/Peritoneal: () Miliar () Pleural: () Ósea/Articular: ()
VIII. RESULTADOS CLÍNICOS Y ESCALAS DE RESULTADOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO	
27. Complicaciones Neurológicas: Hidrocefalia () Convulsión () Vasculitis/ACV () Parálisis de NC () Paresia/Plejía () 28. Complicaciones No-Neurológicas: Hiperglicemia () Hiponatremia () Neumonía ()	29. Resultado clínico al finalizar el periodo de seguimiento: - Vive () - Muere () 30. Resultado Funcional al finalizar el periodo de seguimiento: - Rankin Modificada (ERM): - Escala de Resultado de Glasgow (ERG):
IX. SEGUIMIENTO Y ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO	
31. Fecha de último día de Seguimiento: 32. Días de Estancia Final:	33. Fecha de Fallecimiento: 34. Fecha de Alta:
Escala de Rankin Modificada (ERM) 0: No síntomas. 1: No discapacidades significativas a pesar de síntomas; capaz de realizar todos los deberes y actividades usuales. 2: Discapacidad ligera; incapaz de realizar todas las actividades previas, pero capaz de encargarse de sus propios asuntos sin asistencia 3: Discapacidad moderada; requiere algo de ayuda, pero es capaz de caminar sin asistencia. 4: Discapacidad moderadamente severa; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de atender sus propias necesidades corporales	Escala de Resultados de Glasgow (ERG) 1: Muerto 2: Estado vegetativo persistente: Respuesta mínima. 3: Discapacidad severa: Consciente pero discapacitado; dependiente de otros para apoyo diario. 4: Discapacidad moderada: Discapacitado pero independiente; puede trabajar bajo supervisión. 5: Buena recuperación: Retoma su vida normal a pesar de déficits menores.
Escala Medical Research Council Modificada (MRCm)	

sin asistencia. 5: Discapacidad severa; postrado, incontinente y requirente de cuidado y atención constante. 6: Muerto.	Grado I: ECG 15, no déficit neurológico focal Grado II: ECG 11-14, o 15 con déficit neurológico focal Grado III: ≤10
---	--