



UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESTUDIOS DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

**“Valoración del score Thwaites para diagnóstico de
Meningitis Tuberculosa en pacientes del servicio de
Medicina Interna, Hospital Regional Docente Las
Mercedes, Chiclayo 2005-2015”**

TRABAJO ACADÉMICO

Para Optar El Título de

SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

AUTOR

Dr: CRISTOPHER KOELIN JUAREZ JARAMILLO

ASESOR: Dr. NESTOR ALAYO RODRIGUEZ

LAMABAYEQUE - PERU 2019

DEDICATORIA:

A mi maestro DR. CARLOS FERNANDEZ NARVAEZ por su gran apoyo y motivación para la culminación de la segunda especialidad y para la elaboración de esta tesis; al Dr Nestor Alayo Rodriguez por su apoyo ofrecido en este trabajo.

Agradecimientos a:

Mis maestros de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo por compartirme sus conocimientos y formar mi perfil profesional.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación es valorar el Score de Thwaites en el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa (MEC-TB) con la finalidad de conocer sus bondades clínicas, laboratoriales y radiológico para un diagnostico certero y futura aplicación.

Mediante una investigación descriptiva transversal en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Docente Regional las Mercedes (HDRLM) entre los años 2005-2015, se revisarán las historias clínicas y se obtendrán la valoración individual del Score de Thwaites de los casos que ingresaran al estudio y que esten agrupados según el resultado del Gram del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y/o algún criterio diagnóstico de Meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) clínico, laboratorial, microbiológico, radiológico o terapéutico. Se reporta cuantos casos fueron confirmados como MEC-TB y cuantos casos como meningitis bacteriana. Se realiza una estadística descriptiva y el cálculo del Chi cuadrado con nivel de significancia de $p < 0.05$. Así mismo se determinara la sensibilidad y especificidad; valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Score Thwaites.

INDICE

	Pág.
I RESUMEN	4
II ASPECTO INFORMATIVO	6
III ASPECTOS INVESTIGATIVO	7
IV MARCO TEORICO	13
V MARCO METODOLOGICO	33
VI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
VII ANEXOS	42

II. ASPECTO INFORMATIVO: ASPECTO INFORMATIVO:

A. TITULO:

Valoración del score Thwaites para diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Docente Las Mercedes, Chiclayo 2005-2015”.

B. PERSONAL INVESTIGADOR:

1. AUTOR:

Dr. Cristopher Koelin Juarez Jaramillo, Residente de tercer Año de la especialidad de Medicina Interna de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo.

2. ASESOR DE LA ESPECIALIDAD:

Dr. Carlos Fernandez Narvaez, medico especialista en medicina interna docente en la Universidad Particular San Martin de Porras.

3. ASESOR METODOLOGICO Dr. Nestor Alayo Rodriguez docente de la Universidad nacional pedro ruiz gallo.

C. LINEA DE INVESTIGACIÓN:

Infectologia

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 Docente Las Mercedes.

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 (4) . 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 (4) . Según datos del Ministerio de Salud (Minsa), la TB en el Perú es la décima quinta causa de muerte 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. 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. 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 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

convinciente (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 y mortalidad.

3.2. Planteamiento del problema:

La Tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa, generalmente crónica, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante(1). Actualmente se considera un flagelo de la humanidad, que tiene tasas de prevalencia muy elevadas en los países en vías de desarrollo como nuestra nación. Su principal presentación es pulmonar, pero existen también formas clínicas extrapulmonares siendo la Meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) una de las más importantes, la cual se caracteriza por ser una infección de las leptomeninges por el bacilo de Koch que generalmente afecta al encéfalo. (1, 2,3).

La meningitis es una de las patologías que produce mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo preponderante en los países en vías de desarrollo. En el Perú, la MEC-TB sigue siendo una de las causas más frecuentes de meningitis observada en el Hospital docente regional Las Mercedes, Además, el diagnóstico temprano es casi imposible de realizar por las limitaciones técnicas y de equipamiento del laboratorio central de este nosocomio. Pese a que se trata de una patología frecuente, los criterios diagnósticos no están bien definidos, sobre todo para diferenciar MEC-TB con meningitis de otras etiologías y de esta manera ofrecer al paciente la terapia antibiótica más exacta en forma oportuna. A lo largo de la historia se han elaborado y practicado diversos criterios clínicos y analíticos para

el diagnóstico de la MEC-TB todos con niveles de sensibilidad y especificidad diversos.

Desde hace algunos años, el Score de Thwaites se ha convertido en un elemento de gran importancia para realizar no solo el diagnóstico diferencial sino también la detección temprana de esta patología frente a otras meningitis y que utiliza criterios clínicos y laboratoriales simples que lo hace aplicable en cualquier hospital del mundo con mínimo equipamiento. Es siempre secundaria a una lesión TBC de otro órgano, en general el pulmón y con mucha frecuencia acompaña a una primoinfección, TBC primaria pulmonar reciente o a una TBC miliar. Sin embargo puede observarse cuando las lesiones pulmonares ya no presentan actividad.

Su pronóstico es bueno si se realiza un diagnóstico precoz e inicio temprano del tratamiento específico, pero si hay demora en su diagnóstico o tratamiento el pronóstico se ensombrece, a tal punto de ser una de las entidades responsables de la letalidad por TBC (4,5), debido a que existen miles de hogares pobres hacinados, el hacinado transporte público, y sobre todo una respuesta ineficiente del sistema de salud, con hospitales y la ausencia de centros especializados. Todo lo diferente a otros países que tiene Institutos dedicados exclusivamente a esta enfermedad por su gran contagiosidad por vía inhalatoria.

Aunque, todavía faltan estudios que abarquen otros aspectos epidemiológicos, constitucionales, perfil microbiológico de las micobacterias y sobre los esquemas de tratamiento empleados para su control que nos puedan dar luces para enfrentar

con éxito esta entidad que afecta la salud pública y que hasta la fecha viene superando todos los esfuerzos realizados, haciendo difícil el éxito de la estrategias del programa de TBC del Ministerio de Salud (MINSA), por lo que, todo estudio realizado en esta materia contribuye a obtener información relevante para buscar la solución o soluciones destinadas a disminuir su prevalencia y sus complicaciones (7).

El diagnóstico precoz de la MEC-TB se realiza mediante la punción lumbar (PL) para obtener el líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cual se debe realizar la determinación de la enzima adenosina disaminasa (ADA), el mismo que teóricamente se encuentra elevada, aunque existen opiniones en pro y en contra, dado que su sensibilidad es elevada pero su especificidad también es elevada, pudiendo tener falsos negativos. Razón por la cual, muchos casos no son tratados adecuadamente o lo son tardíamente, dado que se reconoce el término de conversión al LCR típico de MEC-TB en una segunda muestra.

Otra razón por la cual, el diagnóstico se puede retrasar es la negativa de los familiares a la PL sobretodo porque existe un prejuicio en nuestra sociedad respecto a este procedimiento invasivo, ya que la población considera que la PL deja secuelas neurológicas como parálisis o que causa la muerte (8).

3.3. Enunciado del Problema.

¿El Score de Thwaites, permite realizar un correcto diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad de Meningitis Tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital docente regional Las Mercedes en el periodo 2005-2015?.

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 clínicoepidemiológicas 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 clínicoepidemiológicas 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 10 estudios y protocolos de manejo médico ajustado a nuestra realidad que permitan una mejor atención de los pacientes con MEC-TB.

3.5. OBJETIVOS

3.5.1. General

Valorar del score Thwaites en el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Docente Las Mercedes, Chiclayo 2005-2015

3.5.2. específicos

- a) Describir las características epidemiológicas de los pacientes con meningitis tuberculosa atendidos en el HDRLM.

- b) Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Score Thwaites para diferenciar la Meningitis tuberculosa de la meningitis bacteriana.
- c) Determinar la valoración del Score Thwaites en pacientes con meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana atendidos en el HDRLM.

IV. MARCO TEORICO:

4.1. . Antecedentes del problema

Thwaites G, Chau T, Stepniewska K, Phu N, Chuong L, Sinh D, White N, Parry C y Farrar J (10), publicaron en Lancet durante el año 2002 los criterios para el diagnóstico de MEC-TB en adultos practicado en pacientes que tenían MEC-TB asociado a HIV/SIDA con una sensibilidad y especificidad para MEC-TB de 95.8% y 71.6% respectivamente y que fueron confirmados por estudio microscópico y/o cultivo de bacteria en LCR.

Mustafa S, Aynur A, Saban E, Cafer E y Hakan L (11) publicaron en Turquía el año 2005 un estudio retrospectivo que tuvo como objetivo la aplicación de los criterios diagnósticos de Thwaites para diferenciar la MEC-TB de la meningitis bacteriana. Evaluaron a 126 pacientes con HIV negativo que fueron diagnosticados como meningitis, de los cuales 103 eran meningitis bacteriana y 23 con MEC-TB. El estudio fue confirmado por microbiología en 59 y 12 pacientes con bacterias y MEC-TB respectivamente. En los casos de MEC-TB la edad media fue de 42.9 (rango 18-76 años), tiempo de enfermedad medio de 15.04+-1.9 días, con leucocitos en suero de 10.572+-907.6 x 103/ml, porcentaje de neutrófilos 78.3+-4%, el recuento de leucocitos en LCR fue 286+-44.2 x 103/ml, el porcentaje de

neutrófilos fue $30.9 \pm 5.9 \times 10^3/\text{ml}$, cultivo positivo en medio de cultivo de Lowenstein-Jensen en 12 casos (52.1%). Para la MEC bacteriana la edad media fue 41 (rango de 16-99 años), tiempo de enfermedad de 3.85 ± 0.3 días, con leucocitos en sangre de $17.176 \pm 896.8 \times 10^3/\text{ml}$, porcentaje de neutrófilos 82.2 ± 1 , en 15 casos (41.7%), el recuento de leucocitos en LCR fue $5.449 \pm 1.3 \times 10^3/\text{ml}$, el porcentaje de neutrófilos fue $81.9 \pm 2.5 \times 10^3/\text{ml}$, y cultivo positivo en 43 casos (41.7%), en 25, *Staphylococcus aureus* en 7, otras *Streptococcus* spp en 5, *Neisseria meningitidis* in 4 y bacilos Gram negativos en 3). Reportan que la sensibilidad y especificidad de este Score fue de 95.6% (22/23) y 70.8%(73/103) respectivamente, y en los casos con microbiología positiva la sensibilidad y especificidad fue 91.7% (11/12), 79.7% (57/59) respectivamente y con un valor del área de bajo de la curva de ROC de 0.92 para dicho sistema de puntuación. Concluyeron que el Score Diagnóstico de Thwaites es de gran importancia para determinar el diagnóstico de MEC-TB y diferenciarla con meningitis de otras etiologías principalmente con la meningitis bacteriana.

Eberg M, De la Luz C, y Fuenzalida L. (12), realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de analizar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de MEC-TB en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, de Santiago, Chile, entre 1995 y 2002. Reporta 53 casos de MEC-TB en adultos, con una edad mediana de 39 años. 14 (27%) pacientes eran mujeres y 39 (74%) hombres. En 9 (17%) pacientes existía el antecedente remoto de TBC, 13 (25%) presentaban co-infección con VIH, 11 (21%) tenían etilismo crónico, 4 (7,5 %) diabetes mellitus y en 16 pacientes (30%) no existían antecedentes mórbidos de

significación. El 74% (39/53) de los pacientes tenía entre 7 y 21 días de evolución previa al ingreso y 13% (7/53) presentaba más de 30 días de evolución. Al ingreso el 66% (35/53) presentaba algún grado de compromiso de conciencia, estadio 1 en 22% (13/53), estadio 2 en 51% (28/53) y estadio 3 en 27% (12/53). Ochenta por ciento (42/53) presentaba signos meníngeos y 19% (10/53) tenía déficit neurológico focal, pero sólo 30% la tríada sintomática clásica (Cefalea, fiebre y vómitos) (16/53) y sólo fiebre en 76% (40/53) y sólo cefalea en 68% (36/53). El cultivo de Koch de LCR fue positivo en 45% (24/53) de los pacientes y la baciloscopia en LCR fue negativa en 100%. El valor de ADA en LCR inicial fue > 7 U/L en 80% (42/53) de los casos. El LCR mostró aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis, en la mayoría de los casos. 30% de los pacientes presentó coinfección con VIH; la letalidad en este grupo de pacientes fue mayor, 31 vs 17% del total de la muestra. En 44% (23/53) de los casos la radiografía de tórax de ingreso contribuyó al diagnóstico de TBC: en 23% (12/53) era sugerente de TBC activa, en 19% (10/53) tenía un patrón de TBC miliar y en un caso (2%) había imágenes secuelas de TBC. Todos los pacientes que recibieron tratamiento anti-TBC se sujetaron a la normativa vigente del Ministerio de Salud de Chile. Concluyen que la MEC-TB continúa siendo una enfermedad vigente y que el diagnóstico de certeza precoz de esta patología no es posible con los métodos actuales, por lo que la sospecha clínica es importante.

Zúñiga C, y Soto L.(2005, México)(13) realizaron un estudio en 332 muestras de LCR en pacientes con diferentes enfermedades neurológicas entre ellos algunos comprobada presencia de la micobacteria. Su sensibilidad fue de un 64 %, pero su negatividad no descarta la tuberculosis y el tratamiento lo altera. De las 332

muestras analizadas de LCR, 154 de ellas correspondieron al sexo masculino (46.4%) y 178 al femenino (53.6%). La media calculada para la edad fue de 42.7 años, con rangos que van desde los 13 hasta los 79.

Estudios Nacionales:

Guerra C. (14) realizó un estudio descriptivo transversal entre los pacientes del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón (HRMNB) de Puno entre los años 1996 al 2000. Reporta que la tasa de letalidad de la MEC-TB en todas sus formas fue de 24.91×100 para los 5 años de estudio; predomina en el sexo femenino y en mayores de 65 años (90%). Concluye que la tasa de letalidad de la MEC-TB en pacientes hospitalizados del HRMNB es alta, siendo mayor en el sexo femenino y en los mayores de 65 años.

Florindez et al.(15) realizaron un estudio descriptivo retrospectivo para describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con MEC-TB que acudieron al Hospital Arzobispo Loayza entre enero de 1995 y diciembre del 2000. Se revisaron 54 historias clínicas de las cuales 35 cumplían con los criterios de selección. Señalan que de los 35 pacientes que participaron en el estudio, el 91.4% (32 casos) eran mujeres. La edad promedio de presentación fue de 34.29 ± 3.64 años, siendo el grupo etario más afectado entre los 15 y 30 años (57.2%). La duración promedio de los síntomas antes del ingreso fue de 23 días y los síntomas más frecuentes antes del ingreso fueron: cefalea (80%), alza térmica (77.1%), alteración del sensorio (71.4%), náuseas y vómitos no explosivos (60%), malestar general (37.1%). Los signos más frecuentes al ingreso fueron: signos meníngeos (85.7%), somnolencia (37.1%), confusión (20%), Babinsky (+) (20%), hemiparesia(11.4%). El estadio de los pacientes al momento de ingreso fueron:

estadio I (25.7%), estadio II (68.9%), estadio III (11.4%). El 8.5% de los pacientes tuvo antecedente de TBC y el 31.4% presentó antecedente de contacto cercano con un paciente con TBC, además el 11.4% de los pacientes fueron VIH seropositivo. Concluyeron que la MEC-TB es un proceso subagudo, más frecuente en adultos jóvenes cuyo cuadro clínico inicial es inespecífico. La cefalea es el síntoma neurológico más frecuente.

Los signos meníngeos son los más frecuentes en la evaluación neurológica al ingreso. El estadio II fue el más frecuente al momento de ingreso. El mismo autor publicó otro estudio (16). descriptivo retrospectivo para describir los hallazgos de laboratorio de los pacientes con MEC-TB hallando que el recuento leucocitario promedio fue $11.465 \pm 7.053 \times 10^9$ células/L. El recuento leucocitario fue normal en el 45.7% y hubo leucocitosis en el 48.6% de los pacientes. El 57.1% de los pacientes presentó neutrofilia y el 30.3% presentó desviación izquierda. El promedio del recuento leucocitario en LCR fue 179.68 ± 292.15 células/uL y el 87.5% de los pacientes presentó pleocitosis linfomonocítica. El promedio de glucosa en LCR fue de 30.32 ± 21.58 mg/dL, el 85.7% de los pacientes presentó hipoglicorraquia y en el 8.6% de los pacientes la glucosa en LCR fue normal. El promedio de proteínas en LCR fue de 200.94 ± 243.93 mg/dL y el 82.9% de los pacientes presentó hiperproteínorraquia. El promedio de ADA en LCR fue 15.25 ± 14.07 U/L y en el 88.6% estuvo elevado. El BK en el LCR no fue encontrado en ningún paciente. La radiografía de tórax fue anormal en el 79.1%, de los cuales en el 16.6% hubo patrón miliar y en el 54.1% infiltrado de lóbulo superior. Concluyeron que la mayoría de pacientes presentaron recuento de leucocitos normal o elevado y el hallazgo más frecuente en el LCR fue pleocitosis

linfomononuclear, hiperproteínorraquia, hipoglicorraquia y ADA elevado (> 6 U/L). La confirmación bacteriológica en LCR fue negativa.

En un tercer reporte, Florindez et al.(17) realizaron un estudio retrospectivo para describir los factores de riesgo de fatalidad en los pacientes con MEC-TB en la misma serie. Revisó 54 casos de MEC-TB y reporta que el promedio de estancia hospitalaria fue de 21.37 ± 11.87 días. No encontró diferencias en cuanto a estancia hospitalaria para los pacientes VIH seropositivos y VIH seronegativos (22.03 días vs 16.25 días, $p = 0.3$). Murieron 2 pacientes (5.7%), quedaron con secuelas mayores 2 casos (5.7%), secuelas menores en 14 (40.6%), se recuperaron totalmente 17 casos. Los corticoides fueron empleados en el 85.29%, recibiendo el 100% de los casos del estadio III, el 85% del estadio II y el 20% del estadio I, siendo la diferencia significativa de los que recibieron versus los que no recibieron en los diferentes estadios ($p = 0.002$). El 100% de los pacientes con secuelas graves o que fallecieron habían recibido corticoides, comparado con el 80.6% de los pacientes con secuelas leves o que salieron totalmente recuperadas, siendo la diferencia no significativa ($p=0.3$). El 74.9% de los casos no presentaron complicaciones, mientras que el 8.6% hiponatremia moderada a grave, el 5.7% presentó SIHAD, el 5.7% hidrocefalia y el 2.9% tuberculoma o sepsis. Concluye que la MEC-TB tiene una mortalidad muy baja y un buen pronóstico cuando el tratamiento es temprano y adecuado. La infección por el VIH no altera el resultado de la MEC-TB así como no encuentra diferencias en cuanto a los resultados con el uso de corticoides.

Campana et al.(18) realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de identificar la incidencia de la MEC-TB durante el año 1999-2000 en el Hospital Nacional

Sergio Bernales de Collique-Lima (HSBC). Reporta 20 casos de MEC-TB que en el 50% de los pacientes tenían edades entre 21 y 40 años, el sexo con mayor frecuencia fue el masculino (75%), la relación masculino/femenino fue de 3/1; el 62.5% tuvo menos de 2 semanas de tiempo de enfermedad, 14 pacientes tuvieron antecedentes familiares de tuberculosis pulmonar, la sintomatología más prevalente fue el signo de Kerning en el 93.75%, la cefalea en 87.5%, 6 pacientes presentan leucocitosis, 7 pacientes tuvieron líquido cefalorraquídeo positivo, el aspirado gástrico para la identificación de BK fue positivo en el 93.75% de los cuales BK + en 6 casos, BK ++ en 5 casos y BK +++ en 4 casos; 13 pacientes recibieron como tratamiento el esquema de fase 1; 8 pacientes presentaron derrame pleural. Concluyen que la MEC-TB se presenta en la población joven, varones y con antecedentes de familiares con tuberculosis pulmonar.

Estos mismos autores realizaron un estudio descriptivo¹⁹ con el objetivo de determinar la relación entre la ADA y el diagnóstico de la MEC-TB durante el año 1999-2000 en el Hospital Nacional Sergio Bernales de Collique-Lima (HSBC). Reporta que de 142 pacientes con diagnóstico de meningitis, el ADA en LCR fue positivo para MEC-TB en 28 pacientes reportando una sensibilidad del test de ADA en LCR para el diagnóstico de MEC-TB del 95.45% y una especificidad del 87.23%. Concluyen que existe diferencia significativa al comparar la MEC-TB con otras presentaciones meníngeas.

4.2. BASE TEORICA:

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Por lo general, afecta a los pulmones (tuberculosis

pulmonar), pero puede afectar a otros sitios (tuberculosis extrapulmonar). Cuando las personas están enfermas con TBC pulmonar, al toser, expulsan las bacterias y la enfermedad se propaga en el aire.(1,2,34,5). En general, una proporción relativamente pequeña de personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* van a desarrollar la enfermedad, sin embargo, la probabilidad de desarrollar la TBC es mucho mayor en las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).(1,6,7).

A pesar de la disponibilidad de tratamientos altamente eficaces, desde hace décadas, la tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud mundial. (1,4,8) En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9) declara a la TBC como una emergencia mundial de salud pública, en un tiempo cuando 7-8 millones de casos y 1.3-1.6 millones de muertes ocurrieron cada año. En 2010, se estimaba que había 8.5-9.2 millones de casos y 1.2-1.5 millones de muertes (incluyendo las muertes por tuberculosis en personas VIH-positivas). (5,10,11). Cerca de 2000 millones de personas en el mundo, hoy en día, están infectadas con tuberculosis, pero sólo el 10% desarrolla clínicamente la enfermedad. ¿Por qué algunas personas desarrollan clínicamente la enfermedad? La explicación no está clara. Las razones son probablemente multifactoriales: inherente no sólo a la persona individual, sino a su población dada y al medio ambiente.(12,15).

Antes de que apareciera el VIH, el factor determinante más importante para el desarrollo de la MEC-TB fue la edad. En poblaciones con alta prevalencia de TBC, la MEC-TB se diferencia de la TBC pulmonar y extrapulmonar en que la edad máxima de presentación es de 0-4 años. En poblaciones con baja prevalencia de

tuberculosis, la mayoría de los casos de MEC-TB fue en los adultos. (14) Los factores de riesgo identificados para estas personas son el alcoholismo, la diabetes mellitus, tumores malignos, y el uso de corticosteroides. La coinfección con el VIH eclipsa estos factores de riesgo. El VIH aumenta de por vida el riesgo de desarrollar clínicamente la tuberculosis postinfección de 1 en cada 3 personas. (3,12-16) . Una discusión sobre la patogenia de la meningitis tuberculosa puede ser dirigida en dos niveles. En un nivel macroscópico se encuentran los mecanismos por los cuales los bacilos tuberculosos se diseminan en el SNC.

Esto se discute junto con el papel de la inflamación granulomatosa, la moneda de la patología tuberculosa, causante de los cambios patológicos en el SNC. A nivel microscópico existen mecanismos celulares e inmunológicos que producen la enfermedad e influyen en su control. (17-20) El desarrollo de la MEC-TB es un proceso que tiene dos pasos: el bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* penetra en el huésped por inhalación de gotitas, siendo el punto inicial de la infección a nivel del macrófago alveolar. La infección se localiza en el pulmón con diseminación a los ganglios linfáticos regionales produciendo el complejo primario¹⁻⁵. Durante esta etapa hay una pequeña bacteriemia pero significativa que puede sembrar el bacilo tuberculoso a otros órganos del cuerpo. En aquellos que desarrollan TBM, las semillas de bacilos se localizan en las meninges o en el parénquima cerebral formando focos pequeños a nivel subpial o subependimaria (21-23).

Los estudios minuciosos que Arnold Rich y McCordock Howard (23) llevadas a cabo en el Hospital Johns Hopkins en la década de 1920 y 1930. Mostraron,

experimentos con animales, que las meninges no podía ser infectada directamente por diseminación hematológica; es así que en una serie de exámenes post-mortem, se demostró que en casi todos los casos, hubo un foco meníngeo o subcortical de la cual los bacilos tuvieron acceso al espacio subaracnoideo. (24) Después de la liberación de bacilos y material granulomatoso en el espacio subaracnoideo, se forma un denso exudado gelatinoso, siendo más florido en la fosa interpeduncular y región supraselar anterior, se puede extender a lo largo de la cisterna prepontina y llegando a rodear la médula espinal. Este exudado envuelve las arterias y nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo de líquido cefalorraquídeo en el plano de la abertura tentorial, lo que conduce a la hidrocefalia (25)

El segundo paso en el desarrollo de MEC-TB es la rotura de un foco bacteriano en el espacio subaracnoideo. Esto anuncia el inicio de la meningitis, que si no se trata, dará lugar a la patología neurológica grave e irreversible. (15, 21, 24-26).

Existen tres procesos generales de producción de la patología neurológica: la formación de adherencias, vasculitis obliterante y encefalitis o mielitis adherente (25). Se genera un denso exudado meníngeo basal que se desarrolla después de la inoculación del bacilo en el espacio subaracnoideo. El exudado contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con cantidades crecientes de fibrina. El bloqueo, a través de la formación de adherencias, de las cisternas subaracnoideas basales puede resultar en la obstrucción del LCR e hidrocefalia. Las adhesiones de toda la fosa interpeduncular y las estructuras relacionadas

pueden comprometer los nervios craneales, en particular el II, IV y VI, y la arteria carótida interna (22-26)

La consecuencia más grave, sin embargo, es el desarrollo de vasculitis en los vasos sanguíneos del polígono de Willis, el sistema vertebrobasilar, y la perforación de las ramas de la arteria cerebral media. Los infartos resultantes conducen a la hemiplejia o tetraplejia. El contacto directo del exudado de la superficie del cerebro provoca una reacción en la zona fronteriza que daña el tejido cerebral subyacente. Rich y McCordock(23) atribuye estos cambios a una respuesta de hipersensibilidad.

El infarto, producto de la vasculitis, es el mecanismo por el cual muchas de las diversas alteraciones clínicas neurológicas en MEC-TB ocurren, y es responsable de una parte apreciable de las secuelas neurológicas irreversibles. La intensidad del proceso inflamatorio basal se extiende dentro del parénquima resultando en encefalitis. El edema, producto del proceso inflamatorio, se pueden marcar a lo largo de ambos hemisferios. Esto contribuirá a la creciente presión intracraneal y el global del déficit neurológico clínico. (23-27).

La patogenia de la MEC-TB a nivel celular es poco conocida. El conocimiento sobre la patogénesis de la infección pulmonar es limitado, pero ciertos principios claves pueden servir para iluminar algunos de los procesos evidentes en el SNC. Siendo la formación de la inflamación granulomatosa caseosa, fundamental. (25-28)

Las teorías actuales sobre la inmunopatogenia trata de explicar las funciones e interacciones entre los macrófagos, las células T helper, y el organismo. La inmunidad mediada por células es esencial tanto para el control de la infección y la producción de tejido dañados.(14). Los experimentos de Lurie²⁹ sobre la tuberculosis, describen las etapas fundamentales de las teorías de la enfermedad (30)

La etapa inicial de la infección es la ingestión de los bacilos tuberculosos inhalados por los macrófagos alveolares. Dependiendo de la capacidad de los macrófagos para resistir la infección los bacilos se multiplican y destruyen el macrófago. Durante la segunda fase, los bacilos se multiplican logarítmicamente crecen dentro de los recién atacados macrófagos. (14) Después de, aproximadamente, 2 semanas aparecen las células T CD4 específico para péptidos de micobacterias. (11-15). La producción de gamma-interferón activa los macrófagos, permitiendo la destrucción intracelular más eficiente de los bacilos de la tuberculosis. Los macrófagos activados producen interleucina 1-beta, y el factor de necrosis tumoral (TNF) que promueve la formación del granuloma. (16-18). El exudado inflamatorio es central en la patogénesis de la MEC-TB. Los resultados del complejo primario, conlleva a la ruptura del foco "rich" produciendo la liberación de bacilos en el espacio subaracnoideo. Esto se traduciría en una respuesta local de células T dependientes. La respuesta granulomatosa necrotizante es fundamental para la posterior patogenia. (21, 23).

Aunque los antibióticos fueron inventados hace 50 años, la meningitis continúa silenciosamente como una causa significativa de morbilidad a nivel mundial. (24-28). Aunque no tenemos datos estadísticos exactos en la actualidad para inferir de que es una de las patologías cuya epidemiología es considerable a nivel mundial. (31-33) En el Perú contamos con datos epidemiológicos que van de los años 1999 al 2003 tal como se evidencia en el anexo 3 en la que se evidencia un 17 por cada 100 mil habitantes siendo más prevalentes en el sexo masculino que el sexo femenino tal como se expresa la Oficina Gubernamental de Estadística del MINSA.(34). Enfrentar esta enfermedad significa llegar a un diagnóstico definitivo a través de la determinación de criterios como en el caso de la MEC-TB que consiste en aislar el *Micobacterium tuberculosis* del LCR o meningitis clínica con coloración gram negativa, cultivo estéril de bacterias y hongos y a este criterio asociarle uno o más de los siguientes; encontrar una Tomografía Axial Computarizada compatible con MEC-TB, Radiografía de tórax consistente con TBC pulmonar o buena respuesta a la quimioterapia antituberculosa y en caso de meningitis bacteriana aislar al patógeno bacteriano en el LCR o meningitis clínica asociada con linfocitosis y neutrofilia en LCR, disminución de la relación entre la concentración de glucosa del LCR y en sangre y mala respuesta de la terapia antituberculosa.

Actualmente se tienen diversas clasificaciones para valorar la clasificación del déficit neurológico inicial y pronóstico de la MEC-TB, siendo la escala descrita por Medical Research Council la más usada (31):

Estadio 1: Consciente, sin signos neurológicos focales;

Estadio 2: Confuso o con déficit neurológico focal;

Estadio 3: Alguno de los siguientes hallazgos: sopor o coma, parálisis múltiples de nervios craneales, hemiplejía o paraplejía.

Los métodos de diagnóstico tradicionales -baciloscopia y cultivo- no contribuyen al diagnóstico precoz, debido a la baja sensibilidad de la tinción de Ziehl Nielsen y al lento crecimiento del microorganismo.(8). A pesar del avance de las técnicas de neuroimágenes y métodos de laboratorio, como la RPC y la serología (ELISA) para anticuerpos específicos, el diagnóstico de MEC-TB continúa siendo difícil (4).

El cultivo del bacilo de Koch del LCR es el patrón de oro para el diagnóstico de MEC-TB.(4,8). Sin embargo, el bacilo de Koch es un microorganismo de lento crecimiento que puede tardar hasta 8 semanas para desarrollarse en un medio sólido (18); así, aunque 45% de nuestros pacientes tuvieron cultivos positivos, ello no fue de utilidad para el diagnóstico precoz. El rendimiento de esta serie es similar al promedio nacional que no supera el 50%(15). Experiencias extranjeras han demostrado que la positividad del cultivo de Koch en el LCR sube con varias muestras sucesivas (generalmente 3) hasta 75 u 80%, aunque las últimas dos se obtengan después de iniciado el tratamiento empírico, ya que éste no debe postergarse.(19-21). En nuestro medio, generalmente se solicita cultivar sólo la primera muestra, comprometiendo probablemente la oportunidad de recuperar el *Mycobacterium*. La baciloscopia no es útil para el diagnóstico, debido a su baja sensibilidad, situación que se describe en revisiones previas. (4,15,20). La determinación de la actividad de ADA en LCR resultó ser una herramienta útil

para el diagnóstico rápido de MEC-TB, con una sensibilidad mayor que la baciloscopia.(21-23). El LCR suele mostrar celularidad elevada (0-1,500/mm), aumento inicial de mononucleares y normogluorraquia, posteriormente linfocitosis, pleocitosis de polimorfonucleares, proteinorraquia e hipogluorraquia. En 1973, Piras y Gakis³⁴ sugieren por primera vez que en las meningitis tuberculosas existe una elevación de la actividad de ADA en comparación a las meningitis bacterianas, virales y otros grupos de enfermedades, no llegan a encontrar una relación entre el recuento de células del LCR y niveles de ADA, y mucho menos son capaces de explicar el porqué de la elevación de esta enzima en procesos tuberculosos y no en las virales, ya que en ambas entidades existe predominio linfocitario en el LCR. La adenosin deaminasa (ADA) puede ser alta, pero no es más sensible que la hipogluorraquia (27).

Se ha informado que la identificación del bacilo por cultivo es difícil, ya que sólo se llega aislar en 37% de los casos en la evaluación inicial y aumenta hasta 90% en muestras de gran tamaño. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el líquido cefalorraquídeo también es baja. Los estudios de gabinete, como la resonancia magnética (RMN), pueden identificar granulomas (tuberculomas) que son imágenes avasculares con edema circundante, así como aracnoiditis, infartos cerebrales o hidrocefalia (1,3,28).

En el tratamiento, además de medicación antituberculosa, se aconseja administrar esteroides para reducir el riesgo de muerte sin aumentar significativamente sus efectos adversos, pero aún está en su beneficio el prevenir

el daño neurológico severo. Las dosis de rifampicina pueden aumentarse dada la escasa penetración al sistema nervioso. (10,29)

Está bien establecido que el retraso en el inicio del tratamiento, la falta de apego al mismo, el surgimiento de cepas farmacorresistentes, la cefalea seguida de confusión y el coma oscurecen el pronóstico de la enfermedad y dejan secuelas neurológicas severas. (1, 3, 5).

Antes de la aparición del VIH, el principal factor favorecedor para desarrollar MEC-TB era la menor edad. Actualmente la co-infección con VIH es el principal factor, aumentando hasta 100 veces el riesgo de desarrollar TBC; se produce un pico entre los 20 y 49 años de edad, con un máximo de expresión entre los 35 y 39 años. (5). También asociado a la infección por VIH se ha producido un incremento de las formas extrapulmonares, en particular de MEC-TB.

Este riesgo aumenta en proporción a la disminución del recuento de linfocitos CD4. (6, 7,30) El pronóstico de la MTBC está influenciado por varios factores: la edad mayor letalidad bajo los 5 años de edad y sobre los 50 años-, la duración de los síntomas, especialmente si la evolución del cuadro clínico es mayor a dos meses; la intensidad del déficit neurológico, y la tardanza en el inicio del tratamiento específico. (2). El 50% de los pacientes con estupor, paraplejia o hemiplejia durante el diagnóstico e inicio del tratamiento mueren o se recuperan con defectos neurológicos severos. Hace poco se lanzó la hipótesis de que una causa importante de mortalidad tiene que ver con las cepas quimiorresistentes. (8,9) Otros factores de mal pronóstico descritos son: LCR que en estudios

reiterados mantiene o aumenta su anormalidad, Gran compromiso del cerebro a nivel lesional (hidrocefalia importante con atrofia cerebral), Hidrocefalia no comunicante (ventrículo cisternales), Complicaciones en la válvula derivativa: mal funcionamiento o infección agregada (pioventriculitis); Desequilibrios hidroelectrolíticos persistentes o reiterados estados convulsivos; Tratamiento inadecuado en calidad y cantidad de drogas utilizadas y su duración insuficiente y otras lesiones TBC extrameningeas graves.(2,26,31)

Como se puede evidenciar llegar al Diagnóstico definitivo de una MEC-TB o de otra etiología es difícil y para llegar a la certeza requiere de tiempo que es lo que menos tiene un paciente que presente esta enfermedad; considerando además de un laboratorio especializado que lo pueden tener los países desarrollados, más lo países en vías de desarrollo en centros hospitalarios nuestros laboratorios no cuentan con el equipaje necesario para lograr estos objetivos por este motivo Thwaites (32) y colaboradores establecieron un fuerte argumento para desarrollar un algoritmo simple de diagnóstico de MEC-TB en áreas de alta prevalencia de TBC tomando como parámetro las principales características clínicas y laboratoriales en pacientes adultos de Vietnam para discernir entre MEC-TB con otras etiologías principalmente la Meningitis Bacteriana. Se debe tener presente que los pacientes con meningitis bacteriana es también considerada una emergencia médica desde el inicio de su presentación y frecuentemente confundido con otras enfermedades neurológicas y neuroquirúrgicas. (9.12).

Thwaites y cols.10,32 desarrollan un sistema de puntuación para considerar como MEC-TB los siguientes parámetros clínicos la edad tomando como punto de corte ser menor de 36 años, que el paciente tenga una historia de enfermedad mayor o igual a 6 días, y los siguientes parámetros laboratoriales tales como los glóbulos blancos menor de 15000 células por milímetro cúbico en sangre, tener más de 900 células por milímetro cúbico en LCR encontrando un 85% de sensibilidad y un 79% de especificidad.(13,16,22,26-30).

La MEC-TB en el adulto continúa siendo un problema de salud en nuestro país, se considera diagnóstico de exclusión y se trata probablemente de la causa más común de meningitis crónica, ya que al no haber pruebas con alta sensibilidad, el abordaje diagnóstico es difícil. A pesar que el Perú desde el año 1990 al 2006 (es decir 17 años que viene aplicando la Estrategia DOTS) muestra un porcentaje de disminución de casos de TBC en todas sus formas de 46.91% casi dos veces más que Brasil en el mismo período, tres veces más que Haití y casi siete veces más que Colombia.(5,6). Es necesario continuar aplicando la Estrategia Alto a la Tuberculosis en el país, involucrando a más actores en la lucha contra la enfermedad y optimizando lo que ya se viene haciendo en TB MDR. (5). Esto tiene relevancia para nuestra sociedad, pero, uno de los temas menos estudiados son las formas extrapulmonares de la TBC, de ahí, la importancia de nuestro estudio para obtener datos sobre los cuadros que hoy no representan el grueso de la epidemia pero que tienen una elevada morbilidad (31- 35).

4.3 HIPÓTESIS

El Score de Thwaites si permite realizar un correcto diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad de Meningitis Tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital docente regional Las Mercedes en el periodo 2005-2015.

4.4 VARIABLES:

4.4.1. Variable dependiente: Meningitis tuberculosa

Sintomatología

Tiempo de enfermedad

Citoquímico del líquido cefalorraquídeo

Test de ADA en el LCR

Conteo de leucocitos séricos

Tomografía axial computarizada cerebral

Condición de alta.

4.4.2 Variables intervinientes:

Edad

Sexo

Descripción de variable

VARIABLE	DIMENSION	INDICADOR	CRITERIO DE EVALUACION	ESCALA DE MEDICION
Variable Dependiente: Meningitis Tuberculosa	Clínica de MEC-TB	Infección de leptomeninges	Si/No	Nominal
		Cefalea		
		Fiebre		
		Vómitos		
		Signo Kernig (+)		
		Signo de Bursinsky(+)		
		Delirio		
	Laboratorial	Estudio Citoquímico del LCR - Glucosa - Albumina - Leucocitos (mononucleares) - Baciloscopia - Cultivo	Hipoglucorraquia Aumentada Aumentado BK positivo Positivo a <i>M. tuberculosis</i>	Nominal
		Test de ADA	≤10 UI/ml.	
		Adenisina desaminasa		Razón
		Leucocitos séricos	Variable	
	Radiológica	TAC cerebral	Normal/anormal	Nominal
Variable Interviniente:	Características sociográficas	Sexo	F/M	Nominal
		Edad	Años	Intervalo

V. MARCO METODOLOGICO

5.1 diseño de estudio

Investigación cuantitativa, descriptiva, retrospectiva y correlacional.

5.2 Diseño de investigación

Es una investigación de diseño No experimental “solo después” o Ex post facto, después del hecho.

5.3 Universo y población a estudiar

Todos los pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Docente Las Mercedes durante el periodo 2005-2015

5.4 Muestra de estudio.

Es una muestra determinista, que incluye a todos los casos diagnosticados como Meningitis tuberculosa, fueron hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna entre los años 2003-2012 del Hospital Regional Docente Las Mercedes.

5.5 Criterio de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del HDRLM en el periodo 2005-2015.

Pacientes con edad ≥ 15 años, de uno y otro sexo.

Pacientes que cuentan con estudio clínico (edad y tiempo de enfermedad) y laboratorio (citoquímico de LCR y hemograma) completos para valorar el Score Thwaites.

5.6 Criterios de exclusión:

Pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa sin resultados del citoquímico del LCR obtenido por punción lumbar.

Pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa que no aceptaron la punción lumbar.

Pacientes con historia clínica extraviada.

Pacientes que fueron transferidos o solicitaron alta voluntaria antes de lograr tener los criterios para la valoración del Score de Thwaites.

5.7. Procedimiento para recolección de datos :

Coordinación con la Dirección del Hospital Regional Docente Las Mercedes, la Jefatura del Servicio de Medicina Interna y la Oficina de capacitación del Hospital para la autorización y apoyo en la realización del presente estudio.

Recolección de datos a través del llenado del instrumento del estudio resultado de la revisión de la historia clínica de cada paciente.

Para evitar los sesgos de información se procederá a incluir sólo los casos que fueron atendidos por personal de medicina interna (residentes y/o asistentes de la especialidad).

Se calculará la puntuación obtenida por cada paciente con el Score de Thwaites.

Se realizará un cuidadoso proceso en la construcción de la base de datos, el cual se supervisará y revisará en dos oportunidades.

Se analizarán los datos obtenidos según los objetivos del estudio.

5.8. Análisis Estadístico.

Para el análisis se procederá a construir una base de datos que permitirá usar el software estadístico SPSS, versión 23. Se realizará la construcción de cuadros y figuras con distribución porcentual de las variables categóricas y obtención de medidas estadísticas de resumen para las variables numéricas (media y desviación estándar para las variables con distribución normal).

La contrastación de las hipótesis estadísticas de las variables cualitativas se realizara con la prueba del Chi cuadrado, y la correlación de Spearman para valorar la asociación entre el Score de Thwaites y la meningitis tuberculosa; para las variables cuantitativas mediante la prueba del T de Student. En todos los casos se trabajara con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ e intervalo de confianza del 95%.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Score de Thwaites se calculara mediante el cuadro de doble entrada siguiente:

Score Thwaites compatibil e con Meningiti s Tuberculo sa	Gold Estándar (cultivo de BK del LCR)		Tot al
	Positi vo	Negati vo	
SI	a	b	a + b
NO	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	

Siendo:

Sensibilidad = $a/(a+c)$

Especificidad = $d/(b+d)$

Valor predictivo positivo = $a/(a+b)$

Valor predictivo negativo = $d/(c+d)$

Por ser un estudio descriptivo y retrospectivo no es necesario obtener el Consentimiento informado.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. World Health Organization(WHO). Global Tuberculosis control,2011:123- 136
2. Enberg M, De La Luz Quezada M, De Toro C, Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. Rev Chil Infect 2006; 23 (2): 134-139.
3. Ministerio De Salud (MINSA). Norma Técnica de Salud para El Control de la Tuberculosis,2006:24-37
4. Hosoglus S, Geyik Mf, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel Tg, Mert A, Saltoglu N, Doketas I, Felek S, Sunbul M, Irmak H, Aydin, Kokoglu Of, Ucmak H, Altindis M, Loeb M, predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 2002:64-70.
5. Allen R, Barry J, Sheldon L. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Drexel University College of Medicine, Philadelphia. EEUU. 2004:23-45
6. Aroni S. Bacterial meningitis: Principles and practical aspects of therapy. Curr Infect Dis Rep 2002:337-344
7. Estee M, Ho Dang N, Tran Thin C. Validation of a diagnostic Algorithm for Adult Tuberculous Meningitis. Oxford University Clinical Research Unit. Hospital Tropical Diseases. Reino Unido. 2007: 135-156
8. Foulds J, O'Brien R. New tools for the diagnosis of tuberculosis: the perspective of developing countries. Int J Tuberc Lung Dis 1998: 778-83
9. World health organization (WHO). Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes, 2007:134-142

10. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, White NJ, Parry CM y Farrar JJ. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratoy features. University of Oxford-Wellcome Trust Clinical Research Unit, Centre for Tropical Diseases, Vietnam.2002:125-134
11. Mustafa S, Aynur A, Cafer E, Hakan L. Thwaites Diagnostic Scorin and the Prediction of tuberculous Meningitis. Departament of clinical Microbiology and Infectious Diseases, School of Medicine, Samsun, Turkey. 2005: 245-255
12. Enberg G. M, Quezada BM.DLC, de Toro V.C, Fuenzalida L.L. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. Rev. chil. infectol. [periódico na Internet]. 2006 Jun [citado 2013 Set 19] ; 23(2): 134-139. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182006000200006&lng=pt.
13. Zúñiga R. C, Soto H. JL. Determinación de adenosina desaminasa (lada) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. Arch Neurocien (Mex) Vol. 10 No. 1: 2-8 2005 ©INNN, 2005. [citado 2012 Nov 25]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2005/ane051b.pdf>
14. Guerra C. Letalidad de la meningoencefalitis en pacientes hospitalizados en el HRMNB de Puno de 1996 a 2000. Hospital Regional Manuel Núñez Butrón de Puno. [citado 2012 Nov 25]. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

15. Floríndez J, Lazartea, Ganoza, Arandad, Seminario A, Farfán M. Manifestaciones clínicas de pacientes con meningitis tuberculosa en el HAL Estudio retrospectivo 1995-2000. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lirna-Perú.

[citado 2012 Nov 15]. Disponible en:

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

16. Floríndez J, Lazartea, Ganoza, Arandad, Seminario A, Farfán M. Exámenes auxiliares en pacientes con meningitis tuberculosa en el NAL estudio retrospectivo 1995-2000. Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lirna-Perú. [citado 2012 Nov 15]. Disponible en:

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

17. Floríndez J, Lazartea, Ganoza, Arandad, Seminario A, Farfán M. Evolución y pronóstico de pacientes con meningitis tuberculosa en el NAL: Estudio retrospectivo 1995-2000 Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lirna- Perú. [citado 2012 Nov 15]. Disponible en:

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

18. Campana G, Aquije J, Bendezú R, Limaylla M, Montoya F, Rojas C.

Incidencia de meningitis tuberculosa en un hospital general. Hospital Nacional Sergio Bernales de Collique. 1999-2000 [citado 2012 Oct 15].

Disponible

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

19. Campana G, Aquije J, Bendezú R, Limaylla M, Montoya F, Rojas C.

Adenosina deaminasa en LCR para el diagnóstico de meningitis tuberculosa

[citado 2012 Set 15]. Disponible en:

http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/neurologia/v07_n3/neuroinfectolog%EDa.htm

20. Sinner SW, Tunkel AR. Approach to the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:324-331

21. Thomas KE, Hasbun R, Jekel J, Quegliarello VJ: The diagnostic accuracy of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and nuchal rigidity in adults with suspected meningitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 46-52

22. Vendon R, Chevrest S, Laissy Jp, Woff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 casos. *Clin Infect Dis* 1996; 982-88

23. Rich AR, Mccordick HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *Bulletin of John Hopkins Hospital* 1933;52:5–37.

24. Weinstein L: Bacterial meningitis: Specific etiologic diagnosis on the basis of distinctive epidemiologic, pathogenetic and clinical features. *Med Clin North am* 1985; 69:219-229.

25. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *Afr. Health Sci.* 2011: 116 – 127.

26. Thwaites G, Chau TTH, Mai Nth, Drobniewski F, Mcadam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68: 289–299.

27. Phipers M, Harris T, Power C: CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006, 10(1):99-103.

28. Christie L, Loeffler A, Honarmand S, Flood J, Baxter R, Jacobson S, et

- al Diagnostic Challenges of Central Nervous System Tuberculosis.
- Emerging Infectious Diseases [www.cdc.gov/eid]. 2008 September ;14(9).
29. Lurie MB. Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defensive mechanisms. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1964.
30. Lincoln EM, Sordillo Sur, Davies Pa. Tuberculous meningitis in children. *J Paediatr* 1960;57:807–23.
31. Török Me, Trung Nghia Hd, Hong Chau Tt, Hoang Mai Nt, Thwaites Ge, Stepniewska K ,Et Al. Validation of a Diagnostic Algorithm for Adult Tuberculous Meningitis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 77(3), 2007, pp. 555–559.
32. Thwaites GE, Tran Th. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005;4:160–70.
33. Christensen A, Andersen A, Thomsen V, Andersen P, Johansen I Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. Christensen et al. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:47-56.
34. Tuon Ff, Higashino Hr, Lopes I, Litvoc Mn, Atomiya An, Antonangelo L, Et Al. Adenosine Deaminase and Tuberculous Meningitis A Systematic Review with Meta-Analysis. *Scand J Infect Dis.* 2010;42:198–207.
35. Blanca I. Restrepo, Paula A. Pino, Michel Volcy, Andre’S F. Franco, Ganga V. Kanaujia And Jaime Robledo. Interpretation of mycobacterial antibodies in the cerebrospinal fluid of adults with tuberculous meningitis. *Journal Tropical Medicine and International Health* 2008;13(5): 653–658.

ANEXO: 01

Valoración del score Thwaites para diagnóstico de

Meningitis Tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina Interna, Hospital

Regional Docente Las Mercedes, Chiclayo 2005-2015

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

I.- INFORMACION GENERAL

1. Historia Clínica:.....

2. N° de Registro:.....

3. Edad:.....

4. Sexo:.....

5. Diagnostico:.....

II.- INFORMACION DE HOSPITALIZACION.

1.- DATOS CLÍNICOS.

Infección de leptomeninges

Cefalea

Fiebre

Vómitos

Signo Kernig (+)

Signo de Bursinsky(+)

Delirio

2. DATOS DE LABORATORIO

Estudio Citoquímico del LCR

-Glucosa

-Albumina

-Leucocitos (mononucleares)

-Baciloscopía

-Cultivo

Test de ADA (Adenosina desaminasa) de LCR

Leucocitos séricos

3. RESULTADO DE TAC:.....

III.- VALORACIÓN DEL SCORE THWAITES PARA DIAGNÓSTICO DE

MENINGITIS TUBERCULOSA:

GLOSARIO

MEC-TB: Meningitis tuberculosa

TBC P: Tuberculosis pulmonar

TBC EP: Tuberculosis extrapulmonar

S: Sensibilidad

E: Especificidad

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

HRDLM: Hospital Regional Docente Las Mercedes

OPS: Organización Panamericana de la Salud

OMS: Organización Mundial de la Salud

VIH: Virus inmunodeficiencia humana

TNF: Factor de necrosis tumoral

LCR: Líquido cefalorraquídeo

BK: Baciloscopía

PCT: Programa de Control de la Tuberculosis.

MINSA: Ministerio de Salud del Perú

SAT: Sensación de alza térmica.

BAAR: Bacilo ácido-alcohol resistente

ADA: Adenosina desaminidasa

TAC: Tomografía axial computarizada