

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA TRATADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”**

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

MEDICINA INTERNA

DR. MIGUEL ANTONIO GARCÍA GRIMSHAW

Mexicali, B.C. Marzo de 2019

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA
FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

**“FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA TRATADOS EN EL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA”**

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR. MIGUEL ANTONIO GARCÍA GRIMSHAW

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. SAMUEL NAVARRO ÁLVAREZ
MEDICO INTERNISTA E INFECTÓLOGO**

ASESOR DE TESIS:

**DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ
MEDICO INTERNISTA Y NEURÓLOGO**

Mexicali, B.C. Marzo de 2019

DR. CLEMENTE HUMBERTO ZUÑIGA GIL
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DR. BIANCA ELISA GARCIA FRAGOSO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. FRANCISCO ALEJANDRO GUTIÉRREZ MANJARREZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. GUILLERMO ESTOLANO HERNÁNDEZ
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. SAMUEL NAVARRO ÁLVAREZ
ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

MIGUEL ANTONIO GARCÍA GRIMSHAW
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

RESUMEN:

TITULO: “Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnostico de meningitis tuberculosa tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana”

INTRODUCCIÓN: La meningitis tuberculosa (TBM) es la infección de las meninges en el sistema nervioso central (SNC) que tiene como agente etiológico al *Mycobacterium Tuberculosis*. La tuberculosis en el SNC representa del 5-10% de los casos de tuberculosis extrapulmonar y el 1% del total de casos de tuberculosis en general. En 2016 Baja California, ocupó el primer lugar en incidencia a nivel nacional; en nuestro instituto se desconocen los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes.

OBJETIVOS: Determinar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con diagnostico de TBM, tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, recabando datos del expediente clínico de pacientes con diagnostico de TBM en un periodo que incluyó de enero de 2015 a marzo de 2018.

RESULTADOS: Se estudiaron a 41 pacientes de los cuales 8 tuvieron desenlace adverso para la vida y 33 pacientes con desenlace favorable, ambos grupos con características basales similares, determinando como factor asociado a mortalidad la elevación de leucocitos mayor a 10,800 células por microlitro.

CONCLUSIONES: De acuerdo a los datos obtenidos en la regresión logística multivariada, se confirma la hipótesis alterna, encontrando que la leucocitosis se asocia a mortalidad en los pacientes con diagnostico de TBM tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

AGRADECIMIENTOS:

Esta tesis esta dedicada a mi hija Elisa García Reyes, la cual se ha convertido en poco tiempo en mi motor y alegría; por mi parte en ocasiones faltando en tiempo, pero tratado de aprovechar cada momento a su lado al máximo.

Especial dedicatoria requiere mi esposa Mayra Karina Reyes Gutiérrez, por el apoyo que me ha dado a lo largo de nuestro camino juntos; siendo pilar fundamental en la formación de nuestra hija; por mi parte confiando plena y ciegamente que lo hará de la manera adecuada. Este logro académico que debo a ellas se que rendirá mas frutos con el paso del tiempo. A mis padres que sin ellos yo no fuera parte de la persona que soy gracias a los valores que ellos me inculcaron. Agradecer también el apoyo incondicional a lo padres de mi esposa quienes en momentos difíciles de la vida de todo ser humano y aquellos que el medico en formación vive, han sabido estar a nuestro lado para apoyarnos y guiarnos.

Otro pilar muy importante en mi formación como ser humano y persona que requiere dedicatoria especial la cual me apoyo en situaciones buenas y malas; sabiendo que estaría gustosa de ver todo lo que hasta el momento he logrado y los éxitos que vienen; mi abuela la Sra. Carmen Rivas Valenzuela.

A todos los médicos que a lo largo de estos 4 años me apoyaron y enseñaron el arte de la medicina. Especial mención al Dr. Alberto Ornelas Velázquez, al me considero honrado en llamarlo maestro; el cual es, ha sido y seguirá siendo el principal cimiento en la formación de todos los médicos internistas de esta institución. Los que lo conocemos no me dejaran mentir que posee cualidades, morales, intelectuales y sobretodo humanas, que le hacen ser un modelo a seguir como persona; que, si nos caíamos, nos levantaba y si no, se recostaba con nosotros, esperando algún día poder alcanzarlo.

Entre los médicos que me gustaría mencionar se encuentra el Dr. Francisco Alejandro Gutiérrez Manjarrez, que siempre me apoyo a seguir adelante, tomar mejores

decisiones tanto medicas como profesionales y parafraseándole: “enseñándoles medicina a mis compañeros y a toda persona en el lugar que me encuentre”.

Al Dr. Samuel Navarro Álvarez, que siempre estuvo para apoyarme, que posee un razonamiento y conocimiento excepcional. Practico y certero en la toma de decisiones lo cual es admirable. Por último pero sin restarle importancia al Dr. Sergio Gálvez Acosta por el apoyo moral y académico incondicional que siempre me otorgó, siendo una de las personas mas intachables y con alta ética que he tenido el placer de cocer.

Me siento muy agradecido con todo el personal que labora en este hospital y fue parte de este paso en mi formación, esperando contar con ellos para los nuevos desafíos que se presenten. Terminando me atrevo a citar a Julio Cortázar: “Las palabras nunca alcanzan, cuando lo que hay que decir desborda el alma”.

Muchas gracias

Dr. Miguel Antonio García Grimshaw

ÍNDICE

RESUMEN:	VI
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
MARCO TEÓRICO	7
JUSTIFICACIÓN	24
HIPÓTESIS	25
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	27
POBLACIÓN Y MUESTRA	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	27
CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN	27
VARIABLES	28
<i>Variables dependientes:</i>	28
<i>Variables independientes:</i>	28
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	37
ASPECTOS ÉTICOS:.....	38
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52
ANEXOS.....	61
HOJA DE CAPTURA DE DATOS	61
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA.....	66
ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	67

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis meníngea (TBM), es la infección de las meninges del sistema nervioso central (SNC) que tiene como agente etiológico al *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB), representando el principal sitio de infección en el SNC. La tuberculosis (TB) en el SNC representa del 5-10% de los casos de TB extrapulmonar y el 1% del total de casos de TB en cualquier sitio; siendo las meninges el sitio del SNC mas comúnmente afectado; presentándose con un cuadro sub agudo o crónico, caracterizado por cefalea, fiebre de bajo grado, signos de irritación meníngea y en estados avanzados con signos focales, hemiparesia, afección de nervios craneales, crisis convulsivas y datos de aumento de la presión intracraneal (Torok, 2015). El termino de TBM fue acuñado en 1836 por Green, quien describe una serie de 6 pacientes con hidrocefalia aguda describiendo los hallazgos patológicos macroscópicos de ellos (Green, 1836), que actualmente se consideran característicos de esta enfermedad, como los granulomas subependimales, leptomeningitis que ocasiona hidrocefalia y lesiones isquémicas secundarias a respuesta inflamatoria de los vasos sanguíneos (Wilkinson et al., 2017). Esta infección, se adquiere principalmente por vía respiratoria y posterior diseminación linfática o hematógena hasta llegar al SNC.

Se ha reportado incidencia variable dependiendo de la población estudiada, encontrado que los pacientes que tienen infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mas riesgo de desarrollar esta enfermedad, la cual ocasiona secuelas importantes que influyen negativamente en la capacidad funcional de los sobrevivientes.

Previamente se tenia una mortalidad muy elevada, llegando a ser hasta del 50% en los pacientes infectados por el VIH; lo cual ha mejorando con el advenimiento de nuevas terapias dirigidas en contra del MTB y medicamentos para la respuesta inflamatoria que ocasiona (G Thwaites, 2000). En México, el centro nacional de programas preventivos y control de enfermedades reporto en 2016 que Veracruz ocupa primer lugar en casos nuevos de TBM con 42, seguido por Baja California con 37 casos

reportados (CENAPRECE, 2016), pero en incidencia, Baja California ocupa el primer lugar con 1 caso por cada 100,000 habitantes (CENAPRECE, 2016). Aun que ya se han descrito ampliamente los hallazgos característicos tanto clínicos y paraclínicos de esta enfermedad, en México el único trabajo que reporta estas características es el publicado por Martínez en el año 2000, en el cual describe una cohorte retrospectiva de 5 años que incluyó a 32 pacientes con diagnóstico definitivo de TBM, (Martínez, 2000).

Para el diagnóstico existen predictores de la enfermedad como el publicado por Thwaites, et al en 2002, el cual utiliza datos clínicos y paraclínicos para diferenciar entre meningitis bacteriana y la posibilidad de TBM (Ge Thwaites et al., 2002a), describiendo hasta el 2010 por Marais, et al, los primeros criterios unificados para diagnóstico; los cuales incluyen datos clínicos, imagenológicos y de laboratorio (S. Marais et al., 2010).

Debido a la baja detección del agente etiológico en Líquido cefalorraquídeo (LCR) la TBM es un reto diagnóstico (S. Marais et al., 2010). En los pacientes del Hospital General Tijuana no existe una base de datos que reporte las características, la mortalidad o los factores asociados a mal pronóstico de estos pacientes.

ANTECEDENTES

La TBM es una enfermedad que ocasiona secuelas neurológicas importantes que llegan a limitar las actividades de la vida diaria de los pacientes que le sobreviven, a nivel mundial tiene una prevalencia desconocida debido a las dificultades para el diagnóstico, estimándose que es de aproximadamente el 6% de todos los casos de TB extrapulmonar. El cuadro clínico ya es ampliamente conocido pero la pobre sensibilidad de los estudios microbiológicos para la detección del MTB en el LCR hace que sea difícil de reportar la incidencia verdadera (Wilkinson et al., 2017). En México, en 2016 se reportó que el estado de Baja California ocupa el primer lugar en incidencia con 1 caso por cada 100,000 habitantes, pero se desconoce la tasa de mortalidad y los factores que se asocian al desenlace adverso para la vida (CENAPRECE, 2016c).

Los factores descritos en la literatura que influyen negativamente en el pronóstico para la vida se clasifican como inherentes a la infección o secundarios a las complicaciones que se puedan presentar. En México, no se tienen datos oficiales sobre que factores se asocian a mortalidad (Martínez, 2000).

Un estudio retrospectivo que incluyó a 212 pacientes con tuberculosis extrapulmonar, de los cuales el 16% tenían TB en el SNC o meníngea, demostró que la TBM tiene un Odds ratio (OR) ajustado para mortalidad a 12 meses de 4.29; IC 95% 1.78–10.33; $p=0.001$ (Kourbatova et al., 2006).

Uno de los factores más importantes asociados a muerte en estos pacientes es la infección por el VIH, reportando una mortalidad del 65% previo al uso de la terapia antiretroviral altamente activa, reduciéndose hasta en 40% con el uso de antiretrovirales, y aumentado hasta el 100% en los casos cuando hay resistencia a alguno de los fármacos antituberculosos de primera línea (Chin, 2014; Torok et al., 2011). Un estudio que incluyó a 1699 pacientes reportó una mortalidad de 23% en pacientes sin infección por el VIH y del 51.3% en pacientes infectados por el VIH; la pérdida de peso de más de 10 kg también se asoció a incremento en la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH, pero no en los pacientes sin esta infección (HR 0.73; IC 95% 0.63 – 0.85 $p<.001$).

Esta misma serie reporta que otro de los factores asociados a mortalidad es la gravedad de la enfermedad específicamente el estadio III, sin diferencia significativa en cuanto a la infección por el VIH o no. Se reporta una mortalidad del 18% para el estadio I, 34% para el estadio 2 y 72% para el estadio III, siendo significativa solo en el estadio III (HR: 2.97; IC 95% 1.83–4.83; $p < 0.001$). Otro factor es la presencia de déficit neurológico focal (HR:1.80 IC 95% 1.22–2.64; $p = 0.003$), el conteo bajo de leucocitos y que el paciente no hubiese recibido manejo con esteroides (HR:1.67; IC 95% 1.15 – 2.40; $p = 0.006$) (Thao et al., 2018).

Otros factores asociados a mortalidad reportados en una serie de 434 pacientes son las crisis convulsivas (OR 3.3, 95%CI 1.2–9.0, $p < 0.02$), alteración del estado de alerta, especialmente el paciente que se encuentra comatoso (OR 6.0, 95%CI 3.6 – 10.2, $p < 0.01$), el retraso en el inicio del tratamiento o interrupción de este (OR 5.1; IC95% 2.4–11.2; $p < 0.01$).

Esta misma serie a largo plazo reporta como predictores de secuelas neurológicas la presencia de TB extra meníngea (OR 2.1, 95%CI 1.1–4.2, $p = 0.035$), parálisis de pares craneales (OR 2.6, 95%CI 1.4–4.2, $p = 0.01$), hemiparesia o debilidad focal (OR 9.3, 95%CI 3.8–22.6, $p = 0.01$), hemiplejía o déficit neurológico múltiple (OR 7.1, 95% CI 2.14–23.38, $p = 0.01$), somnolencia (OR 4.2, 95%CI 2.04–8.82, $p = 0.01$) considerándolos predictores independientes a la mortalidad (Hosoglu et al., 2002).

Una cohorte prospectiva de la India, que incluyó a 209 pacientes con diagnóstico de TBM se enfocó estudió predictores de mortalidad clínicos y radiográficos; los factores asociados a mortalidad ajustados en el análisis multivariado fueron los siguientes: estadio III de gravedad ($p < 0.0001$; OR 8.7 IC: 3.7-20) e hidrocefalia determinada por resonancia magnética ($p = 0.0003$; OR 3.2 IC: 1.5-6.7) (Modi et al., 2017)

El uso de esteroides al inicio del tratamiento disminuye la mortalidad (RR 0.69; IC 95% 0.52-0.92; $p = 0.01$), y se ha demostrado que el no usarlos es un factor asociado a mortalidad, pero no se ha demostrado beneficio en los pacientes no infectados por el

VIH (Thao et al., 2018; G. E. Thwaites et al., 2004). Otros estudios han intentado demostrar que la hiponatremia es un factor que se asocia a mortalidad, pero tampoco se ha demostrado (Torok, 2015).

En un estudio que tenía como finalidad determinar si la hidrocefalia se relacionaba con un desenlace adverso para la vida, reporta datos similares con respecto a otros factores ya comentados. Pero demuestran que los pacientes con hidrocefalia al ingreso, tienen mayor incidencia de muerte; en su estudio que incluyó 80 pacientes el 40.4% tenían hidrocefalia y el 7.2% no tenían (Raut et al., 2013).

En 2017 una revisión sistematizada sobre derivación ventrículo peritoneal (DVP) para manejo de hidrocefalia, concluyó que la mortalidad depende de la gravedad clínica y no de la presencia o no de hidrocefalia y es independiente del manejo quirúrgico (Davis, Meintjes, & Wilkinson, 2018). Por último, dentro del manejo de las complicaciones la ventilación mecánica asistida (VMA) se ha considerado un factor asociado a mortalidad. Un estudio que evaluó la VMA como factor de riesgo comparándolo con 38 pacientes que requirieron VMA y 36 que no requirieron; el 100% de los pacientes sin VMA sobrevivieron y solamente el 29% de los pacientes en VMA sobrevivieron, pero todos los que presentaron un desenlace adverso para la vida fue secundario a complicaciones propias de la hospitalización y la VMA, concluyendo ellos que este factor debe de considerarse por separado al analizar factores que se asocian a mortalidad (U.K. Misra, Kalita, Betai, & Bhoi, 2015).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TBM es una enfermedad poco frecuente a nivel mundial, pero con alta frecuencia en el Hospital General Tijuana, de acuerdo a datos del departamento de epidemiología, del 2007 al 2017 se reportaron 146 casos de TBM, que corresponde a 1.2 casos mensuales. A muchos de estos pacientes se les inicia manejo empírico debido a la falta de un protocolo establecido para el diagnóstico. Actualmente ya se han descrito escalas para aumentar la sensibilidad de la sospecha clínica y escalas diagnósticas las cuales tienen alta sensibilidad y moderada o media especificidad, pudiendo implementarlas como parte del protocolo de estudio inicial en nuestra población con el propósito de hacer más objetivo el diagnóstico. Estas escalas y las características clínicas de nuestros pacientes deben obligadamente ser conocidas y aplicadas por parte de los servicios involucrados en el manejo del paciente; desde su ingreso por el área de urgencias; departamentos encargados del manejo en conjunto como: infectología, radiología, medicina crítica, epidemiología, neurología clínica, neurocirugía y medicina interna, intentando mejorar la calidad de atención médica que recibe el paciente lo cual disminuiría las secuelas funcionales y mortalidad del paciente que sufre de esta neuroinfección.

Es importante conocer las características clínicas, de laboratorio y de imagen en la población que se atiende en nuestra institución para establecer un protocolo estandarizado cuando exista la sospecha de TBM y además de conocer los factores que influyan en el pronóstico adverso para la vida de estos pacientes. Para esto se requiere de auxiliares médicos como técnicos radiólogos los cuales estén capacitados en el uso del equipo de tomografía disponible en el hospital las 24 horas, personal de laboratorio capacitado para el manejo y procesamiento de las muestras. Es una limitante el abastecimiento de insumos para el diagnóstico etiológico, lo cual puede retrasar los días en los que se diagnostica el paciente e influir negativamente en el desenlace.

MARCO TEÓRICO

La TB es la infección que tiene como agente etiológico al MTB y es una de las infecciones más antiguas documentadas. Este agente tiene la capacidad de afectar múltiples órganos y sistemas, taxonómicamente pertenece al género *Mycobacterium* spp. Los cuales tienen como característica la presencia de ácidos micólicos en la pared celular, haciéndolas diferentes a otras bacterias. La alta concentración del ácido micólico en estas bacterias es lo que las hace resistentes a la decoloración con un alcohol ácido. Estas son aerobios estrictos, de forma ligeramente curvada, no formadoras de esporas; inmóviles, Gram positivas, resistentes al alcohol ácido y de crecimiento lento en el cultivo (Rock, Olin, Baker, Molitor, & Peterson, 2008).

La TB es ocasionada por un complejo de micobacterias incluyendo a *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium orygis*, *Mycobacterium mungi* y *Mycobacterium canettii*, siendo el agente más representativo y el que más infecciones en humano ocasiona el MTB.

Epidemiológicamente se estima que el MTB ha sido el agente causal de la muerte de más de 100 millones de personas en los últimos 100 años. A nivel mundial en el 2015 se tenía estimado que 10.4 millones de habitantes habían desarrollado TB y 1.8 millones de ellos habían muerto incluyendo pacientes con infección por el VIH. Para ese mismo año se estimaba que existían 1.2 millones de casos nuevos en pacientes con infección por el VIH que representa el 11% de todos los casos nuevos de TB. Aunque la mortalidad entre el año 2000 y 2015 a nivel mundial ha disminuido aproximadamente en 22% la TB persiste como una de las primeras 10 causas de muerte (Forbes et al., 2018). Teniendo una distribución mundial, la mayoría de los casos reportados son en Asia, África y en menor proporción en la región este del mediterráneo, Europa y América; el 80% los casos se reportan principalmente en 22 países de los cuales en rango de mayor a menor se encuentran la India, China, Sudáfrica, Nigeria e Indonesia. Cerca del 12% de todos los casos se reportan en pacientes infectados por el VIH equivalente a 4 de cada 5 casos nuevos, especialmente

en África subsahariana (Lawn & Zumla, 2011). En México en el año 2016 se reportaron 21,184 casos nuevos de TB sin importar el sitio de infección, en 2016 Veracruz ocupó el primer lugar de casos reportados con 2,224 casos seguido por Baja California con 2,047 casos (CENAPRECE, 2016). En ese mismo año Baja California ocupó el primer lugar en morbilidad con 57.9 casos por cada 100,000 habitantes (CENAPRECE, 2016). En 2015 se reportaron 2,125 muertes secundarias a TB, ocupando Veracruz el primer lugar con 255 muertes y Baja California el segundo con 250 muertes reportadas (CENAPRECE, 2015). Con respecto a tasa de mortalidad Baja California ocupa el 1er lugar con 7.1 muertes por cada 100,000 habitantes contra 3.1 casos por cada 100,000 habitantes en el estado de Veracruz (CENAPRECE, 2015).

Los principales factores de riesgo para contraer y desarrollar la infección activa se clasifican como propios del huésped y ambientales; en 2009 se demostró que esta patología tiene predilección por el sexo masculino con una relación 2:1 independientemente de los factores ambientales (Neyrolles & Quintana-Murci, 2009). Entre los factores del huésped se encuentra la infección por el VIH la cual aumenta hasta 21 veces más riesgo de desarrollar TB activa y de acuerdo a cifras publicadas por la OMS en 2017, aproximadamente el 10% del total de los casos reportados de TB eran en pacientes infectados por el VIH, siendo dependiente del área geográfica estudiada ya que en algunas partes del sur de África se reporta que puede llegar a detectarse en más del 50% de estos pacientes (WHO, 2017). Además de este factor tan relevante, revisiones sistematizadas han demostrado que la malnutrición, tabaquismo, diabetes y alcoholismo (consumo mayor a 40 gr de alcohol por día), pueden aumentar de 2 a 3 veces el riesgo de desarrollar TB activa (Lönnroth et al., 2010), la diabetes confiere 3.11 veces mayor riesgo (Jeon & Murray, 2008), la enfermedad renal crónica aumenta hasta 10 veces el riesgo (Hussein, Mooij, & Roujouleh, 2003). Otros factores importantes son el hacinamiento por posibilidad de contacto con pacientes infectados y activos (Vynnycky & Fine, 1999). Otros factores importantes son el uso de drogas ilícitas, especialmente las inyectables (Deiss, Rodwell, & Garfein, 2009); las neoplasias malignas y el uso crónico de inmunosupresores (Lawn & Zumla, 2011).

Fisiopatológicamente el bacilo entra al cuerpo humano a través de macropartículas aerolizadas expulsadas por un paciente infectado, que al ser inhaladas por el huésped se ponen en contacto con los macrófagos alveolares; posteriormente interactuando con las células dendríticas las cuales son presentadores de antígenos, creyendo que estas activan a los linfocitos T, siendo estos los mediadores de la respuesta ulterior a la infección. Se ha estudiado que las células dendríticas por su capacidad migratoria a diferencia de los macrófagos, desempeñan un rol importante en la diseminación del MTB. Posterior a ser fagocitado por el macrófago el MTB interactúa con receptores del complemento y la proteína A surfactante del macrófago alveolar el cual facilita la entrada del bacilo hacia el interior de este, interactuando con los esterios de colesterol de la membrana celular, lo que perpetua la vida del bacilo dentro del macrófago. Para describir el proceso de cómo el bacilo sobrevive y crece en estadios posteriores a la primoinfección pulmonar, se tiene poca información disponible al respecto. Lo que se ha logrado demostrar es que posteriormente se activan mediadores inflamatorios que intentan fagocitarlo, iniciando así las lesiones focales granulomatosas características con la finalidad de contener al agente. Al montarse la respuesta inmune mediada por células, se comienzan a encapsular los focos de infección, quedando rodeados de capas fibrosas mediadas por fibroblastos; formando zonas de necrosis dentro de estos focos en los cuales el MTB no se puede reproducir, pero tiene la capacidad de permanecer latente por décadas dentro de estos sitios. Esto es lo que marca la pauta entre la progresión de la enfermedad activa o su fase latente, la cual depende del estado inmune del paciente, si la respuesta inmune celular no es suficiente el bacilo puede diseminarse ya sea por vía linfática ocasionando TB miliar o vía hematogena causando infección en sitios extra pulmonares (Smith, 2003). Pese a esto solamente el 12% de los pacientes que se encontraron en contacto en alguna ocasión con el MTB desarrollaran la infección activa, siendo el sitio mas frecuente el pulmonar en hasta el 90% de los casos, y del 5-15% son extra pulmonares (Dheda, Barry, & Maartens, 2016). En cuanto a la infección en el SNC por TB esta representa del 5-10% de la TB extrapulmonar y el 1% del total del total de casos de TB. Teniendo multiples formas de presentación como el tuberculoma, el absceso cerebeloso, TB miliar cerebral; encefalitis tuberculosa, arteritis tuberculosa y la TBM la cual representa

del 70-80% de los casos de neurotuberculosis (Hernández-Pando, Soto-Hernández, & Salinas-Lara, 2013; G. E. Thwaites & Hien, 2005). Esta entidad tiene una alta mortalidad y conlleva múltiples secuelas neurológicas, presentándose de manera diferente y desproporcionada en niños y pacientes infectados con VIH. Es debido a estos factores y la rareza de la enfermedad, que el cuadro clínico de la TB en el SNC sigue siendo un reto diagnóstico en la actualidad (Rock et al., 2008).

Epidemiológicamente la incidencia absoluta y la proporción de casos atribuibles a TBM varía ampliamente dependiendo de la localización geográfica y la infección por el VIH; la incidencia real se puede estar subestimando debido al reto que conlleva el diagnóstico microbiológico ya que en muchas ocasiones no es posible realizarlo (Wilkinson et al., 2017). En 2014 se publicó una cohorte epidemiológica brasileña que incluye a 57,217 casos de tuberculosis extrapulmonar y estima que el 6% de ellos correspondía a TBM (Gomes et al., 2014). En México el centro nacional de programas preventivos y control de enfermedades reportó en 2016 que Veracruz ocupa el primer lugar en casos nuevos de TBM con 42, seguido por Baja California total de 37 (CENAPRECE, 2016), y en incidencia Baja California ocupa el primer lugar con 1 caso por cada 100,000 habitantes (CENAPRECE, 2016). Los factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son similares a los factores asociados a TB en general, teniendo predilección en pacientes pediátricos en edades de 0-4 años; en adultos no tiene predilección por el sexo o edad (G Thwaites, 2000), en 2002 Thwaites, et al. encontraron que la edad menor a 35 años se relacionaba directamente con la posibilidad diagnóstica de TBM con una $p=0.0098$ ajustada a variables confusoras con un OR de 0.933 e intervalo de confianza (IC) del 95% de 0.885–0.984 (Ge Thwaites et al., 2002). Otros factores genéticos que se han descrito son polimorfismos que predisponen a la diseminación y desarrollo de TBM como el gen de la hidroxilasa de leucotrienos A4 que regula el balance entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios, el cual en humanos se ha asociado a mayor reclutamiento de células inflamatorias que aumenta la respuesta inflamatoria y susceptibilidad del huésped. Otro polimorfismo estudiado es el del receptor tipo Toll 2 (TLR2). La mutación de este

específicamente del genotipo 597CC se encontró que estos pacientes son mas susceptibles a la diseminación del MTB en el SNC (Torok, 2015).

Algunos estudios comentan que por lo menos 75% de los individuos con TB cerebral tenían infección pulmonar de 6 a 12 meses antes de manifestarse el cuadro clínico en el SNC (Hernández-Pando et al., 2013). Fisiopatológicamente la trasmisión del MTB es usualmente por vía pulmonar y posterior a la replicación inicial, la infección se disemina atreves del sistema linfático, pero para la presentación miliar o extra pulmonar este puede diseminarse por vía hematogena, lo cual no se ha comprobado hasta el momento. Fue hasta que Rich y McCordock, en 1936 encontraron la forma en que el bacilo se disemina hasta llegar a las meninges, ellos demostraron la presencia de un granuloma meníngeo o parameníngeo único, documentado en autopsias de pacientes con TBM, siendo este el foco inicial de infección al SNC que posteriormente se rompe al espacio subaracnoideo formando un exudado gelatinoso denso, principalmente en la fosa interpeduncular y la región paraselar anterior, pudiéndose extender a través de la cisterna prepontina y al rededor del la medula espinal. Este exudado envuelve a arterias y nervios craneales creando un cuello de botella en el flujo del LCR a nivel de la apertura tentorial lo que lleva a hidrocefalia. La localización inicial de los focos de infección no se conoce con exactitud, pero se sospecha que sea en el área basilar debido a la distribución del exudado previamente descrita, esta pudiera formar tuberculomas cerebrales, vasculopatía inflamatoria por hipersensibilidad a la infección en los vasos sanguíneos o compresiva que ocasionan isquemia cerebral. El territorio vascular mas comúnmente afectado son las ramas perforantes provenientes de la arteria cerebral media. Aparte de la infección meníngea la formación de tuberculomas se da cuando los focos infecciosos parenquimatosos aumentan de tamaño sin romperse al espacio subaracnoideo, esto puede ocurrir con o sin infección de las meninges, los cuales suelen presentarse como lesiones solitarias o multiples, patológicamente estos tienen una reacción granulomatosa que consiste de células epiteliales y células gigantes de predominio linfocitario, con un área central de necrosis caseosa. La formación de abscesos tuberculosos es la menos frecuente de las manifestaciones del MTB en SNC la cual se puede desarrollar a partir de los

tuberculomas existentes o por diseminación de los bacilos a través de las meninges, estos característicamente presentan colecciones purulentas las cuales contienen bacilos activos. Estos también pueden ser únicos o múltiples (Rock et al., 2008; Wilkinson et al., 2017).

En la presentación clínica de los pacientes con TBM es importante evaluar el contacto con pacientes con TB pulmonar activa ya que se ha estudiado en niños que del 70-90% habían tenido contacto 1 año previo con pacientes bacilíferos (G Thwaites, 2000). El tiempo evolución de los pacientes es sub-agudo en promedio de 5-30 días con una media de 10 días previo al diagnóstico; de acuerdo a Thwaites et al, un curso mayor a 6 días es orientador del diagnóstico. (Ge Thwaites et al., 2002b; Marx & Chan, 2011).

En los grupos especiales como los niños y pacientes con infección por el VIH el cuadro puede ser de inicio abrupto, que progresa a postración y coma en pocos días. No se tiene un patrón de síntomas prodrómicos específicos, pudiendo presentar clínica respiratoria en los casos que tengan infección pulmonar activa. Los síntomas prodrómicos iniciales son poco específicos como el malestar general, pérdida de peso, apatía, fiebre de bajo grado y cefalea que progresa en intensidad de una a dos semanas. Posteriormente el cuadro evoluciona hacia los signos y síntomas más reconocibles como: cefalea en un 50-80%, fiebre del 60-95%; anorexia del 60-80% y fotofobia del 5-10% de los casos. Los signos clínicos principales son: rigidez de nuca del 40-80%, alteración del estado de alerta; principalmente coma del 30-60% seguido de confusión en 10-30%; signos focales como parálisis de nervios craneales (NC) del 30-50% (III NC 5-15%, VI NC 30-40%, VII NC 10-20%); hemiparesia del 10-20%, paraparesia del 5-10%, crisis convulsivas en 5% en los adultos. Otros datos menos frecuentes son los movimientos anormales como temblor, balismo y corea por afección de los ganglios basales, datos de cráneo hipertensivo como papiledema, náusea y vómito. También se han descrito manifestaciones más raras, estas secundarias a lesiones isquémicas parenquimatosas como afasia. (G Thwaites, 2000; Torok, 2015; Wilkinson et al., 2017; Usha Kant Misra, Kalita, & Maurya, 2011).

Existe una escala que estadifica la gravedad (MRC) la cual define los siguientes grados de la enfermedad: grado I cuando esta alerta y orientado, sin déficit motor; grado II el paciente con ECG de 11-14 puntos con déficit neurológico focal; grado III cuando el paciente se encuentra con menos de 10 puntos en la ECG con o sin síntomas neurológicos focales (Rock et al., 2008).

Los hallazgos paraclínicos mas importantes a describir para el diagnostico son los del liquido cefalorraquídeo, el cual macroscópicamente suele ser claro, tiene 150-1000 leucocitos por μl , con una población mixta entre neutrófilos y linfocitos, pero clásicamente mas del 50% de linfocitos, hipoglucorraquia con relación glucosa del LCR y plasmática ≤ 0.5 en el 90% de los casos y elevación variable de las proteínas en rangos de 500-2,500 mg/dl. Estos datos pueden variar en pacientes infectados por el VIH pudiendo encontrar mas de 1000 células/ μl con predominio de neutrófilos siendo un factor confusor para meningitis bacteriana. Aumento de la presión de apertura medida en centímetros de agua mayor a 25 en hasta el 50% de los casos. Los hallazgos séricos son la hiponatremia en mas del 50% de los pacientes secundaria a secreción inapropiada de hormona antidiurética y leucocitosis en rango menor a 15,000 (Rock et al., 2008; Torok, 2015).

El estándar de oro para el diagnostico es la detección microbiológica en el LCR, para esto se pueden utilizar varias técnicas y métodos; una de ellas es la microscopia directa del LCR con tinción de Ziehl-Neelsen, en la cual la micobacteria se observa como un filamento ligeramente curvado de 2-4 μm en longitud y 0.2-0.5 μm de ancho. Esta con muy pobre sensibilidad aproximada del 10-20% (Torok, 2015; Bahr et al., 2016), se estima que para que esta sea positiva se requieren aproximadamente 10,000 organismos. Existen estudios que reportan una sensibilidad tan baja como del 11%. Se ha reportado que el análisis de múltiples punciones puede mejorar la sensibilidad hasta un 80%, siendo dependiente el volumen de muestra analizada la cual se recomienda sea mayor a 5 ml, existiendo el sesgo de que esta técnica es dependiente del observador requiriendo por lo menos 30 minutos de observación metódica de la tinción para poder estandarizar los resultados (G. E. Thwaites & Hien, 2005; G. E. Thwaites, van Toorn, & Schoeman, 2013). En cuanto al cultivo hay estudios

que reportan también un bajo porcentaje de aislamiento del MTB en muestras de LCR, en medios sólidos 36% y en medios líquidos 44%, pero en general teniendo una sensibilidad del 60-70%. El problema de estos es el tiempo de crecimiento el cual usualmente es mayor a dos semanas (Bahr et al., 2016; Chin, 2014).

Los métodos moleculares actualmente se consideran una de las pruebas iniciales para el diagnóstico especialmente el gene Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), el cual es una reacción en cadena de polimerasa, con un proceso totalmente automatizado, que además detecta resistencia a rifampicina en un tiempo de procesamiento total de 2 horas, en el 2013 la OMS publica un meta-análisis para tuberculosis extrapulmonar, reportando una sensibilidad del 79.5% con IC 95% 62-90.2%, comparado con el estándar de oro siendo este el cultivo que demostró una sensibilidad del 55% y un valor predictivo negativo del 84%, avalando el gene Xpert como el primer estudio para el diagnóstico microbiológico cuando existe la sospecha de TBM (Chin, 2014), un estudio reciente de pacientes con sospecha de TBM de los cuales 20.8% tenían infección por VIH reporto una sensibilidad del 72% y especificidad del 99.5%, el estudio se hizo comparativo entre 151 pacientes con diagnóstico definitivo de TBM y 197 pacientes con meningitis no tuberculosa (Nhu et al., 2014). En 2017 Bahr, et al, estudiaron a 129 pacientes con sospecha de TBM utilizando la nueva generación de este método llamada gene Xpert Ultra reportando una sensibilidad del 70%, comparado con 43% del gene Xpert y 43% para los cultivos en pacientes con diagnóstico definitivo y la comparación entre estos métodos reporto una sensibilidad del 95% para el diagnóstico de MTB, haciendo este uno de los métodos mas sensibles actualmente disponibles, con resultados rápidos que no demoran el inicio del tratamiento (Bahr et al., 2018).

Debido a la baja sensibilidad de los estándares diagnósticos se han buscado nuevos biomarcadores para el diagnóstico, como la actividad del adenosín deaminasa (ADA) la cual es una prueba rápida que se ha estudiado para diagnóstico de TB pleural, peritoneal, y pericárdica. En 2010 se publico un meta-análisis el cual incluye 13 estudios utilizando diversos puntos de cohorte de 1 a 10 U/l. Los niveles de ADA de 1 a 4 U/l reportaron una sensibilidad mayor a 93% y especificidad menor al 80% para

descartar TBM; los valores entre 4 y 8 U/l eran insuficientes para conformar o excluir el diagnóstico ($p=0.07$), y los valores >8 U/l con una sensibilidad menor al 59% y especificidad mayor al 96%, pero ninguno de estos valores se puede utilizar para diferenciar entre la etiología tuberculosa o bacteriana (Tuon et al., 2010; Torok, 2015). Otros análisis como los de liberación de interferón-gamma y la amplificación de ácidos nucleicos han demostrado pobre rendimiento en el estudio de estos pacientes por la baja sensibilidad que reportan (G. E. Thwaites et al., 2013).

Los estudios de neuroimagen son otro factor diagnóstico importante, los hallazgos se pueden clasificar de acuerdo al sitio de infección en el SNC ya sea meníngeo o parenquimatoso; posteriormente las complicaciones y secuelas de estas. Los estudios más utilizados son la TAC contrastada y la imagen por resonancia magnética (IRM) cerebral, siendo esta última la de mayor utilidad por su mejor resolución. Los hallazgos característicos son los siguientes: exudados meníngeos pre-contraste en las cisternas basales, realce meníngeo al medio de contraste en hasta 90% de los casos, localizado principalmente en la superficie inferomedial de los lóbulos frontales, superficie anteromedial de los lóbulos temporales; superficie superior del cerebelo y el piso del tercer ventrículo pudiendo haber extensión a las cisternas supraselar, interpeduncular y pontomesencefálica. Los datos de afección parenquimatosa son los siguientes: infartos cerebrales en 20-41%; tuberculomas y abscesos tuberculosos. Como complicaciones la principal es la hidrocefalia secundaria al exudado meníngeo. Definida por ventriculomegalia con índice de Evans mayor a 0.3, esta puede ser no comunicante pero usualmente es comunicante en 80% de los casos. Todos estos hallazgos pueden presentarse de manera aislada o combinada y suelen encontrarse principalmente en estadios avanzados de la enfermedad, en conjunto la combinación de los siguientes hallazgos: hidrocefalia, infartos y reforzamiento basal tienen una especificidad del 95-100% para TBM (Patkar, Narang, Yanamandala, Lawande, & Shah, 2012; Sanei Taheri et al., 2015; Wilkinson et al., 2017)

La importancia de los infartos cerebrales para el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, ha estimulado que se estudien a las arterias cerebrales principalmente con angiografía computarizada. Esta ha demostrado que la porción supraclinoidea

de la arteria carótida interna, porciones proximales de la arteria cerebral anterior y arteria cerebral media particularmente en las arterias lentículo-estriadas y tálamo-perforantes son los sitios mas afectados; estas lesiones pueden ser bilaterales, en algunas ocasiones simétricas (Usha Kant Misra et al., 2011). La IRM en DWI aumenta la posibilidad de detectar infartos en etapas tempranas y encefalitis de zonas limítrofes, este mismo método con administración de gadolinio permite la visualización de tuberculomas menínges en el 70% de los adultos con la enfermedad. Siendo el mejor método para detección y evaluación de neuropatía craneal, de estas la mas importante es la aracnoiditis optoquiasmática; ya que esta requiere manejo intervencionista urgente para reducir el riesgo de ceguera. Los tuberculomas no necrozantes son usualmente hipointensos en las secuencias T1 e hiperintensos en las secuencias T2, estas realzan homogéneamente al contraste. En cambio los tuberculomas caseificantes tienen la apariencia de absceso con hipointensidad central y realce en anillo, normalmente siendo mayores a 3 centímetros de paredes delgadas, la espectroscopia un método que permite diferenciar si son o no de origen tuberculoso, ya que estos suelen tener un pico de lípidos (G. E. Thwaites et al., 2013). La limitante de ambas modalidades diagnosticas es que en estadios iniciales de la enfermedad son poco sensibles reportando que 30% de los pacientes en estadio I tienen TAC normal y aproximadamente el 15% tienen IRM normal. La radiografía simple de tórax es también un método de imagen que se puede utilizar cuando existe sospecha clínica de TBM la cual puede encontrarse normal en el 50% de los pacientes, el resto puede tener un espectro de hallazgos sugestivos como infiltrado miliar (Wilkinson et al., 2017).

Para orientar al diagnostico se han desarrollado escalas para categorizar a los pacientes con la capacidad de diferenciar entre TBM y meningitis bacteriana, que se ha validado en multiples poblaciones la publicada por Thwaites, et al en 2002; la cual consta de 5 elementos uno de ellos la edad, cuenta leucocitaria sérica, días de evolución del padecimiento, conteo de leucocitos en el LCR y porcentaje de leucocitos en LCR (Tabla 1). Si el valor obtenido es menor o igual a 4 puntos es orientado de TBM, en caso de ser > 4 orienta a otra etiología principalmente bacteriana, esta escala

tiene una sensibilidad de 86% y especificidad del 79%. (Ge Thwaites et al., 2002b; Sunbul, Atilla, Esen, Eroglu, & Leblebicioglu, 2005; G. E. Thwaites & Hien, 2005).

Tabla 1. Criterios de Thwaites (Ge Thwaites et al., 2002b)

Variable	Puntaje
Edad	
>36 años	2
<36 años	0
Leucocitos en séricos (10³/ml)	
>15,000	4
<15,000	0
Historia de la enfermedad (días)	
≥6	-5
<6	0
Leucocitos en LCR (10³/ml)	
≥750	3
<750	0
% de neutrófilos en LCR	
≥90	4
<90	0

En el año 2010 Marais S, et al. publican un consenso de criterios diagnósticos, catalogando al diagnóstico como definitivo, probable y posible de acuerdo a los siguientes puntos: criterios clínicos; signos y síntomas de meningitis incluyendo uno o más de los siguientes: cefalea, irritabilidad, vomito; fiebre, rigidez de cuello, crisis convulsivas; déficit neurológico focal, alteración del estado de consciencia o letargo. El diagnóstico definitivo se hace por medio de alguno de los dos componentes; cumplir con criterios clínicos más la presencia de bacilos en el LCR; cultivo positivo para MTB del LCR, o alguna prueba comercial de PCR positiva para MTB. Otra es el diagnóstico histopatológico que sea compatible. Para realizar el diagnóstico probable o posible, se implemento un puntaje que incluye criterios clínicos, características del LCR, criterios

de imagen cerebral, la evidencia de tuberculosis fuera del SNC, teniendo máximo 20 puntos (Tabla 2).

Tabla 2: Puntaje diagnostico, (S. Marais et al., 2010)

Criterios	Puntaje
Criterios clínicos	Máximo: 6
Síntomas de 5 o mas días de duración	4
Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis; uno o mas de los siguientes: perdida de peso, diaforesis nocturna, o tos persistente por mas de dos semanas	2
Historia reciente (en el año previo) de contacto cercano con un individuo con tuberculosis pulmonar activa	2
Déficit neurológico focal (excluyendo afección de nervios craneales)	1
Parálisis de algún nervio craneal	1
Alteración del estado de consciencia	1
Criterios LCR	Máximo: 4
Apariencia clara	1
Células 10-500 por μ l	1
Predominancia de linfocitos (>50%)	1
Concentración de proteínas mayor a 1 g/L	1
Relación glucosa de LCR y glucosa plasmática menor al 50% o concentración de glucosa en LCR menor a 2.2 mmol/L (39.6 mg/dl)	1
Criterios de imagen cerebral	Máximo: 6
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal previo al contraste	2
Evidencia de tuberculosis en otro sitio	Máximo: 4
Radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis activa: Signos de tuberculosis = 2; tuberculosis miliar = 4	2/4
TAC/ IRM o evidencia ultrasonografía de tuberculosis fuera del SNC	2
Baciloscopia o cultivo de Mycobacterium tuberculosis en cualquier otro sitio	4
PCR comercial para M. Tuberculosis de cualquier espécimen esta-neural	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	

El diagnostico probable se define con el cuadro clínico sugestivo y 10 o mas puntos sin imagen cerebral, y 12 puntos cuando se cuenta con ella; el diagnostico posible requiere del cuadro clínico y de 6-9 puntos sin neuroimagen y 6-11 puntos con

neuroimagen. Se descarta la posibilidad de MTB cuando se tiene otro diagnóstico definitivo (S. Marais et al., 2010). Para la posterior estandarización de los parámetros reportados en futuros estudios en 2016 se publicaron recomendaciones acerca de los criterios de inclusión básicos y variables requeridas para homogenizar los estudios posteriores y se puedan incluir en revisiones sistematizadas de TBM (B. J. Marais et al., 2016).

El tratamiento actual de la TBM está basado en las recomendaciones de la OMS del año 2010, en base a la experiencia obtenida con el tratamiento para infección pulmonar cuando el germen es sensible a fármacos de primera línea; a pesar de esto no se han determinado las mejores combinaciones de fármacos, dosis, frecuencia de estas y la duración del tratamiento, la OMS sigue que durante los dos primeros meses el tratamiento debe ser a base de rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, seguidos de hasta 10-12 meses de rifampicina e isoniazida para todos los pacientes (Tabla 3) (WHO, 2010).

Tabla 3: Fármacos recomendados por la OMS para TBM fármaco sensible, en base a dosis, y duración del tratamiento, * (LCR / Concentración plasmática).

Fármaco	Dosis diaria	Duración	Penetración al LCR*	Efectos adversos importantes
Rifampicina	10 mg/kg (rango 8-12 mg/kg); máximo 600 mg	12 meses	10-20%	Hepatotoxicidad, interacciones farmacológicas
Isoniazida	5 mg/kg (rango 4-6 mg/kg); máximo 300 mg	12 meses	80-90%	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica, síndrome similar a lupus, confusión, crisis convulsivas
Pirazinamida	25 mg/kg (rango 20-30 mg/kg)	Primeros meses	2 90-100%	Hepatotoxicidad, artralgias, gota
Etambutol	15 mg/kg (rango 15-20 mg/kg)	Primeros meses	2 20-30%	Neuritis retro bulbar dependiente de dosis
Estreptomina	15 mg/kg (rango 12-18 mg/kg); máximo 1 g	Primeros meses	2 10-20%	Nefrotoxicidad y ototoxicidad

En lo que concierne a la rifampicina esta no alcanza niveles terapéuticos en el LCR, alcanzando solamente el del 10-20% de total de concentración plasmática. A

demás el etambutol no penetra la barrera hematoencefálica incluso cuando esta se encuentra inflamada, estudios en pacientes pediátricos han recomendado aumentar la dosis habitual de 10 mg/kg, esto sin reportar efectos adversos significativos y con mejores resultados, pero en los adultos no ha sido evaluado. Un estudio en indonesia demostró que una dosis de rifampicina de 600 mg intravenosa, comparado a la dosis estándar de 450 mg vía oral aumentaba 3 veces la concentración sistémica y disminuía en 50% la mortalidad, se ha estudiado en Vietnam la combinación de 600 mg de rifampicina y fármacos de segunda línea como el levofloxacino sin demostrar mejoría en la mortalidad. El etambutol es recomendado, pero tiene el inconveniente de que solamente menos del 20% alcanza a penetrar el LCR. Siendo el problema actual la elevada tasa de resistencia a rifampicina. Algunos autores recomiendan retirar del esquema para TBM el etambutol por los efectos secundarios. En el caso de pacientes con resistencia a rifampicina e isoniazida tienen una mortalidad mayor al 80%. Esto es un punto importante ya que a nivel mundial actualmente se detectan aproximadamente 480,000 casos anuales de tuberculosis multidrogo-resistente. De acuerdo a las recomendaciones de la OMS para estos casos es necesario agregar al esquema una fluoroquinolona y un segundo agente inyectable con una duración del tratamiento de 18-24 meses. Los agentes que se emplean de segunda línea son el levofloxacino, moxifloxacino; amikacina, kanamicina, capreomicina; etionamida o proteonamida, cicloserina y linezolid, estos se deben emplear al patrón de susceptibilidad y resistencias del microorganismo (Davis et al., 2018; WHO, 2010; Wilkinson et al., 2017).

Además del tratamiento antimicrobiano se han descrito terapias adyuvantes para reducir la inflamación como el uso de cortico esteroides siendo el estudio que avala esta recomendación el realizado por Thwaites, et al en 2004, donde aleatorizaron a 545 pacientes en dos grupos comparando la mortalidad con el uso de dexametasona, encontrando que el tratamiento con esta reduce el riesgo de muerte (RR, 0.69; intervalo de confianza del 95%, 0.52-0.92; p=0.01) (G. E. Thwaites et al., 2004), y en 2016 Cochrane complementando lo ya descrito, publica una revisión sistematizada de todos los estudios que evaluaron el uso de esteroides en pacientes con TBM concluyendo

que aumenta la supervivencia de los pacientes sin infección por el VIH-1, pero en los pacientes infectados por VIH-1 los resultados no fueron significativos, además no se encontró mejoría de las secuelas neurológicas en ninguno de los dos grupos (Prasad, Singh, & Ryan, 2016). La dosis de dexametasona recomendada es de 0.4 mg/kg/día de 6 a 8 semanas inicialmente por vía intravenosa posteriormente realizando el cambio a vía oral con disminución de la dosis semanalmente hasta retirarla (Guy Thwaites et al., 2009)

Las complicaciones inflamatorias que pueden ocurrir son el síndrome de reconstitución inmune en los pacientes coinfectados con VIH esto, lo cual puede ocurrir de semanas hasta meses después del inicio del tratamiento antituberculoso, aumentando el riesgo en los pacientes que se les inicio el tratamiento antiretroviral dentro del primer mes de diagnóstico y tratamiento de TMB. Los síntomas de esta entidad incluyen fiebre, aumento de la cefalea, alteración del estado de alerta y ocasionalmente crisis convulsivas, por lo cual en caso de presentarlo se requiere un nuevo estudio de neuroimagen para descartar otras causas como hidrocefalia, infartos o formación de tuberculomas (Davis et al., 2018).

Los infartos cerebrales son la causa más común de secuelas neurológicas, hay dos series las cuales reportan el uso de ácido acetil salicílico aunado a los esteroides, siendo esta segura y pudiendo reducir la incidencia de infartos. En India se realizó un estudio aleatorizado de 118 pacientes con TBM con una dosis de 150 mg al día encontrando una tendencia a la reducción de infartos con el uso de aspirina (24%, comparado con 43% en el grupo control) y disminución en la mortalidad (21.7% contra 43.0%, $p= 0.02$) (U.K. Misra, Kalita, & Nair, 2010).

El uso de antiretrovirales y los esteroides son los únicos que han demostrado beneficio en el tratamiento, el punto de incertidumbre actual es el momento adecuado para iniciar terapia antiretroviral; se desconoce si se debe iniciar en conjunto con el tratamiento antituberculoso o no, por el riesgo de reconstitución inmune contra el riesgo de reducción de las infecciones oportunistas. Hay un estudio que demuestra que el inicio de la terapia 2 meses posterior al inicio del tratamiento antiretroviral no afecta

negativamente la mortalidad de estos pacientes, incluso reportando mayores efectos adversos, algunos recomiendan que no se inicie el tratamiento antiretroviral de 4-6 semanas posteriores al inicio del tratamiento para tuberculosis (Chin, 2014; Torok et al., 2011)

Aunado al tratamiento con esteroides se requiere manejo de soporte para las complicaciones como la hipertensión intracraneal, isquemia cerebral, hiponatremia y crisis convulsivas las cuales contribuyen en el mal pronóstico de estos pacientes cuando estas se presentan, las cuales se deben de buscar intencionadamente y dar manejo oportuno a cada una de ellas, siendo estas complicaciones algo que puede llegar a pasar desapercibido durante el manejo de estos pacientes, desafortunadamente no existen protocolos especializados para estas complicaciones asociadas a la enfermedad. La hidrocefalia puede disminuir la perfusión cerebral y la oxigenación del tejido además de la vasculitis. Para la valoración de la vasculitis se utiliza el Doppler transcraneal a demás se requiere el manejo dirigido de los desequilibrios hidroelectrolíticos, siendo el mas común la hiponatremia secundaria a secreción inapropiada de hormona antidiurética o cerebro perdedor de sal, definiéndola como concentración plasmática menor a 135 mEq/L, ocurre en el 40-50% de los pacientes con TBM (Davis et al., 2018; Torok, 2015; Wilkinson et al., 2017).

La hidrocefalia comunicante se observa comúnmente en estos pacientes misma que se puede tratar con diuréticos o drenaje con punciones lumbares, pero en el caso de la hidrocefalia no comunicante causada por bloqueo en el acueducto cerebral o la salida del cuarto ventrículo se requiere manejo con ventriculostomía, ya sea una derivación externa o derivación ventrículo peritoneal. La tomografía no es el estudio ideal para determinar el sitio de obstrucción, se considera el estándar de oro la encefalografía con aire, la cual se realiza por medio de una punción lumbar con el paciente sentado introduciendo 10 cc de aire en el espacio subaracnoideo y tomando radiografías del cráneo 30 minutos posteriores y en caso de encontrar aire atrapado en los ventrículos demuestra la presencia de hidrocefalia no comunicante, aunque actualmente se encuentra en desusó por el riesgo de herniación cerebral. En la actualidad, para el manejo quirúrgico no existe una recomendación que especifique

cuando se debe de realizar la derivación, solamente se sabe que en etapas tempranas tienen mejor sobrevida los pacientes (Guy Thwaites et al., 2009).

Como parte del apoyo terapéutico en pacientes con alteración del estado de alerta la VMA es una medida de gran relevancia, pero se desconoce si es un factor que influye la mortalidad directamente o no (U.K. Misra et al., 2015). Recientemente se publicó un modelo matemático predictor de mortalidad a 9 meses que incluye las siguientes variables: edad, historia de tratamiento previo para tuberculosis, severidad de la enfermedad, déficit neurológico focal, conteo linfocitario en LCR y uso de esteroides, en pacientes sin infección por el VIH. En pacientes con infección por el VIH se describe la pérdida de peso en kilogramos, severidad de la enfermedad, conteo linfocitario en LCR, sodio plasmático y el conteo sérico de CD4+. Los datos arriba descritos se obtuvieron analizando la base de datos de 5 estudios realizados del 2001 al 2015 en Vietnam incluyendo con un total de 1,699, de los cuales 951 pacientes no tenían infección por VIH y 748 tenían infección por VIH el estudio comparativo mosto estas variables como predictores de mortalidad (Rock et al., 2008; Thao et al., 2018). Las complicaciones a largo plazo previamente comentadas, incluyen los infartos cerebrales, los déficits neurológicos focales como parálisis de nervios craneales, oftalmoplejía, epilepsia, alteraciones psiquiátricas, ataxia, hemiparesia, ceguera, sordera; todos estos dependiendo de la severidad y los sitios afectados durante el transcurso y tratamiento de la enfermedad (Rock et al., 2008; Sheu, Yuan, & Yang, 2009; G Thwaites, 2000).

JUSTIFICACIÓN

La TB y especialmente la MTB representan un problema de salud pública y principalmente en el estado de Baja California, la cual requiere una evaluación multidisciplinaria para el estudio y tratamiento de los pacientes.

En el Hospital General Tijuana no se cuenta con un registro o base de datos prospectiva o retrospectiva de MTB que nos pueda dar las características de la población a la cual se enfrenta el personal que labora en este nosocomio, desconociendo a su vez los factores que influyen en la mortalidad de esta población en particular. Este desconocimiento puede ser consecuencia de la falta de un algoritmo de abordaje estandarizado hospitalario, lo cual repercute negativamente en la morbilidad y mortalidad de nuestros pacientes.

Es por esto que el presente trabajo tiene la finalidad de describir las características de la población de estudio y conocer los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes, para posteriormente compararla con las características descritas en la literatura, con la intención de conocer mejor a esta población e implementar un protocolo diagnóstico oportuno de esta entidad nosológica basado en guías de manejo internacionales.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula: NO existen factores que se asocien a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Hipótesis alterna: Existen factores que se asocian a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea, tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Objetivos específicos

Determinar la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Determinar las características clínicas de los pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Determinar las características laboratoriales de los pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Determinar las características imagenológicas de los pacientes con tuberculosis meníngea tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana.

Determinar la coexistencia de tuberculosis extra neural en los pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis meníngea en el Hospital General Tijuana.

Establecer un protocolo de abordaje diagnóstico oportuno para los pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa en el Hospital General Tijuana.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo, analítico y observacional.

Población y muestra

Pacientes con edad igual o mayor a 18 años que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana con diagnóstico de meningitis tuberculosa entre enero de 2015 y marzo de 2018.

El muestreo se realizó por conveniencia, en pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea en el tiempo establecido.

Criterios de inclusión

- Edad igual o mayor a 18 años.
- Diagnóstico de meningitis tuberculosa.
 - Cuadro clínico compatible y detección de M. Tuberculosis en LCR.
 - Cuadro clínico compatible y detección de M. Tuberculosis en otro sitio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto para las variables a estudiar.

Criterios de eliminación

- Diagnóstico microbiológico alternativo a Mycobacterium tuberculosis.

Captación de la información

VARIABLES

Variables dependientes:

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Descripción	Unidad de medida
Muerte	Cualitativa nominal	Efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.

Variables independientes:

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Descripción	Unidad de medida
Genero	Cualitativa nominal	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	0 = Mujer 1 = Hombre	Frecuencias y porcentajes.
Edad	Cuantitativa discreta o cualitativa discreta.	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Años de vida 1 = 18-24 2 = 25-31 3 = 32-38 4 = 39-45 5 = 46-52 6 = 53-60	Medidas de tendencia central y dispersión.
Peso	Cuantitativa discreta	Masa del cuerpo en kilogramos.	Kilogramos	Medidas de tendencia central y dispersión.
Contacto con paciente con tuberculosis activa	Cualitativa nominal	Contacto con paciente bacilífero menor a 1 año.	0 = Negativo 1 = Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Tipo de vivienda	Cualitativa nominal	Lugar protegido o construcción acondicionada para que vivan personas.	1 = Casa 2 = Penitenciaria 3 = Albergue 4 = Situación de calle	Frecuencias y porcentajes.

Historia de tuberculosis	Cualitativa nominal	Haber sido diagnosticado con tuberculosis en cualquier sitio por un medico.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Comorbilidades	Cualitativa nominal	La presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Alcoholismo	Cualitativa nominal	Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Diabetes	Cualitativa nominal	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa o azúcar en la sangre y en la orina; es debida a una disminución de la secreción de la hormona insulina o a una deficiencia de su acción.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa nominal	Enfermedad respiratoria caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Neoplasia	Cualitativa nominal	Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Infección por VIH	Cualitativa nominal	Diagnóstico de infección por VIH por un médico.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Infección por virus de hepatitis C	Cualitativa nominal	Diagnóstico de infección por VHC por un médico.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Infección por virus de hepatitis B	Cualitativa nominal	Diagnóstico de infección por VHB por un médico.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Uso de drogas ilícitas	Cualitativa nominal	Uso de cualquier sustancia que, al interior de un organismo viviente,	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.

		puede modificar su percepción, estado de ánimo, cognición, conducta o funciones motoras.		
Fiebre	Cualitativa nominal	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 38.2 grados centígrados.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Diaforesis	Cualitativa nominal	Sudoración excesiva de predominio nocturno.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Perdida de peso mayor al 10%.	Cualitativa nominal	Disminución de masa del cuerpo en kilogramos.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Tos mayor a dos semanas	Cualitativa nominal	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Alteración del estado de alerta	Cualitativa nominal	Alteración del proceso fisiológico en el cual el individuo mantiene un estado de alerta, con pleno conocimiento de sí mismo y de su entorno.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Parálisis de nervios craneales	Cualitativa nominal	Pérdida total o parcial de la capacidad de movimiento de un par craneal.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Crisis convulsivas	Cualitativa nominal	Descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos y que se presentan de manera no provocada.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Rigidez de nuca	Cualitativa nominal	Incapacidad del cuello para resistir la flexión pasiva.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Cefalea	Cualitativa	Dolor localizado en	0 = Negativo	Frecuencias

	nominal	cualquier parte de la cabeza, en los diferentes tejidos de la cavidad craneana, en las estructuras que lo unen a la base del cráneo, los músculos y vasos sanguíneos que rodean el cuero cabelludo, cara y cuello.	1= Positivo	y porcentajes.
Vomito	Cualitativa nominal	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Hemiparesia	Cualitativa nominal	Disminución de la fuerza motora o parálisis parcial que afecta un brazo y una pierna del mismo lado del cuerpo.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Hemoglobina	Cuantitativa continua	Pigmento rojo contenido en los hematíes de la sangre de los vertebrados.	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Hematocrito	Cuantitativa continua	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre.	Porcentaje	Medidas de tendencia central y dispersión.
Leucocitos séricos	Cuantitativa discreta	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos.	Numero por microlitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Leucocitosis	Cualitativa discreta	Elevación de los leucocitos séricos mayor a 10,800 por microlitro	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Sodio sérico	Cuantitativa discreta	Elemento químico.	Miliequivalentes por litro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Hiponatremia	Cualitativa discreta	Disminución del sodio sérico por debajo de 135 mEq/L.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Potasio sérico	Cuantitativa continua	Elemento químico.	Miliequivalentes por	Medidas de tendencia

			litro.	central y dispersión.
AST	Cuantitativa discreta	Son enzimas presentes dentro de las células, siendo responsables del metabolismo de algunas proteínas.	Unidades internacionales por litro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Elevación de AST	Cualitativa discreta	Elevación de AST por arriba del valor normal	0 = Negativo 1 = Positivo	Frecuencias y porcentajes.
ALT	Cuantitativa discreta	Son enzimas presentes dentro de las células, siendo responsables del metabolismo de algunas proteínas.	Unidades internacionales por litro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Elevación de ALT	Cualitativa discreta	Elevación de ALT por arriba del valor normal	0 = Negativo 1 = Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Nitrógeno ureico	Cuantitativa discreta	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo.	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Creatinina	Cuantitativa continua	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Glucosa sérica	Cuantitativa discreta	Azúcar simple que el cuerpo humano y otros seres vivos utilizan como fuente principal de energía para las células.	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Presión de apertura de LCR	Cuantitativa discreta	Fuerza que ejerce un gas, un líquido o un sólido sobre una superficie.	Centímetros de agua.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Glucosa en LCR	Cuantitativa discreta	Azúcar simple que el cuerpo humano y otros seres vivos utilizan como fuente principal de energía para las células.	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Proteínas en LCR	Cuantitativa discreta	Sustancia química que forma parte de la	Miligramos por decilitro.	Medidas de tendencia

		estructura de las membranas celulares y es el constituyente esencial de las células vivas.		central y dispersión.
Leucocitos en LCR	Cuantitativa discreta	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos.	Numero por microlitro.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Porcentaje de polimorfonucleares en LCR	Cuantitativa discreta	Células del sistema inmunitario caracterizadas por un núcleo alargado que ostenta de 3 a 5 lóbulos separados por finas hebras de cromatina.	Porcentaje	Medidas de tendencia central y dispersión.
Porcentaje de mononucleares en LCR	Cuantitativa discreta	Células del sistema inmunitario caracterizadas por poseer un único núcleo redondo.	Porcentaje	Medidas de tendencia central y dispersión.
Relación glucosa LCR/Central	Cuantitativa continua	Relación cuantitativa entre el nivel de glucosa sérico y plasmático.	Miligramos por decilitro de glucosa en LCR entre Miligramos por decilitro de glucosa sérica.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Hipertensión intracraneal	Cualitativa nominal	Elevación de la presión de apertura del LCR mayor a 25 cmH20	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Tomografía axial computarizada	Cualitativa nominal	Formación de una imagen con información anatómica obtenida de un corte transversal del cuerpo por medio de rayos X.	0 = Normal 1= Patológica	Frecuencias y porcentajes.
Hidrocefalia	Cualitativa nominal	Aumento anormal de la cantidad de líquido cefalorraquídeo en las cavidades del cerebro.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Edema	Cualitativa nominal	Presencia de un exceso de líquido en algún órgano o tejido del cuerpo.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.

Reforzamiento meníngeo	Cualitativa nominal	Realce de las meninges cerebrales.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Tuberculoma	Cualitativa nominal	Formación tuberculosa caseosa pseudotumoral, redondeada, constituida de capas estratificadas concéntricas, de evolución generalmente lenta y silenciosa.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Isquemia	Cualitativa nominal	Detención o disminución de la circulación de sangre a través de las arterias de una determinada zona, que comporta un estado de sufrimiento celular por falta de oxígeno y materias nutritivas en la parte afectada.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Radiografía de tórax	Cualitativa nominal	Técnica exploratoria del tórax que consiste en someter un cuerpo o un objeto a la acción de los rayos X para obtener una imagen sobre una placa fotográfica.	0 = Normal 1= Sugestiva	Frecuencias y porcentajes.
Tinta China en LCR	Cualitativa nominal	Técnica de microscopía que permite contrastar las muestras mediante una sustancia opaca a los fotones.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Baciloscopía del LCR	Cualitativa nominal	Observación directa de una muestra mediante la utilización del microscopio óptico en busca de bacilos con tinción de Ziehl-Neelsen.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Cultivo de LCR	Cualitativa nominal	Método para la multiplicación de microorganismos en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
PCR en LCR para M. Tuberculosis	Cualitativa nominal	Técnica de laboratorio que amplifica pequeños fragmentos de ADN para	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.

		identificar gérmenes, específicamente M. Tuberculosis.		
Baciloscopía de jugo gástrico	Cualitativa nominal	Observación directa de una muestra mediante la utilización del microscopio óptico en busca de bacilos con tinción de Ziehl-Neelsen.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Cultivo de jugo gástrico para M. Tuberculosis	Cualitativa nominal	Método para la multiplicación de microorganismos en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Baciloscopía de expectoración	Cualitativa nominal	Observación directa de una muestra mediante la utilización del microscopio óptico en busca de bacilos con tinción de Ziehl-Neelsen.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Cultivo de expectoración para M. Tuberculosis	Cualitativa nominal	Método para la multiplicación de microorganismos en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	0 = Negativo 1= Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Diagnostico de TB extra meníngea	Cualitativa nominal	Diagnostico por un medico de tuberculosis fuera del sistema meníngeo.	0 = Negativo 1 = Positivo	Frecuencias y porcentajes.
Severidad de la enfermedad	Cualitativa ordinal	Nivel de gravedad que tiene una enfermedad. De acuerdo a la clasificación de MRC.	1= Estadio I 2= Estadio II 3= Estadio III	Frecuencias y porcentajes.
Tipo de diagnostico	Cualitativa nominal	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad.	1=Definitivo 2= Probable 3= Posible	Frecuencias y porcentajes.
Diagnostico por escala de Thwaites	Cualitativa nominal	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad.	0= No sugestiva 1= Sugestiva	Frecuencias y porcentajes.
Puntaje del consenso diagnostico de Lancet	Cuantitativa discreta	Serie de elementos de la misma especie, ordenados gradualmente en función de alguna de sus	Escala numérica.	Medidas de tendencia central y dispersión.

		características o cualidades para el diagnostico de tuberculosis meningea.		
Días a de evolución del padecimiento	Cuantitativa discreta	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Días.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Días al diagnostico	Cuantitativa discreta	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Días.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Días a la defunción	Cuantitativa discreta	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Días.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Días al inicio de tratamiento	Cuantitativa discreta	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Días.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Días al desenlace	Cuantitativa discreta	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento.	Días.	Medidas de tendencia central y dispersión.
Desenlace	Cualitativa nominal	Modo en que se resuelve o acaba una acción.	0 = Alta 1 = Muerte	Frecuencias y porcentajes.
Antituberculosos de primera línea	Cualitativa nominal	Fármacos aprobados por la OMS para erradicación de M. Tuberculosis (Rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol).	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.
Tratamiento con corticoesteroides	Cualitativa nominal	Análogos sintéticos de hormonas del grupo de los esteroides.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.
Ventilación mecánica asistida	Cualitativa nominal	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.

Tratamiento quirúrgico	Cualitativa nominal	Procedimiento cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas por la vía quirúrgica.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.
Derivación ventrículo peritoneal	Cualitativa nominal	Procedimiento quirúrgico para aliviar el aumento de la presión dentro del cráneo debido al exceso de líquido cefalorraquídeo derivándolo de los ventrículos laterales cerebrales a la cavidad peritoneal.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.
Derivación externa	Cualitativa nominal	Procedimiento quirúrgico para aliviar el aumento de la presión dentro del cráneo debido al exceso de líquido cefalorraquídeo derivándolo de los ventrículos laterales cerebrales a un medio externo.	0 = No 1 = Si	Frecuencias y porcentajes.

Análisis estadístico:

Se utilizó el expediente clínico de los pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana con diagnóstico de meningitis tuberculosa. Obteniendo la muestra del registro de ingresos hospitalarios y pacientes capturados por el departamento de epidemiología, para recabar las variables previamente descritas. Del expediente clínico se utilizaron los registros médicos y notas de evolución realizadas por médicos relacionados directamente con la atención del paciente, registro de enfermería (notas realizadas por el personal de enfermería cada 8 horas), reportes de procedimientos (punción lumbar, secuencias rápidas de intubación, estudios de imagen como tomografía computada, resonancia magnética y analítica sérica de las variables requeridas), notas de ingreso y notas de alta.

Para el análisis de la información se empleo el programa estadístico SPSS versión 23. Se presentaron los resultados mediante tablas simples de doble entrada y

gráficos. El análisis de las características basales se realizó utilizando estadística descriptiva como medias, medianas, porcentajes, rangos y desviación estándar, se categorizaron las variables continuas discretas como la edad en rangos y algunos resultados de analítica sanguínea. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, para determinar la distribución normal de variables continuas. El análisis bivariado se realizó con T de Student para variables independientes continuas con distribución normal y para las variables con distribución no normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Se consideró una significancia estadística del 5% (error de 0.05). Se calculó la razón de momios para las variables independientes en análisis bivariado comparado con la variable dependiente mortalidad, además se incluyeron en el modelo multivariado aquellas variables con la plausibilidad biológica descritas por la literatura que tengan un error menor o igual a 0.1, se respetó la regla de 1 variable en el modelo de regresión logística por cada 10 observaciones, que resultaron en un modelo estable, se calcularon OR e IC para las variables que fueron predictores de mortalidad.

Aspectos éticos:

- En este estudio descriptivo, sin intervenciones, no existió contacto personal entre los investigadores y los sujetos a estudiar.
- No hay en el formato de captura o base de datos información que se pueda vincular con sujeto de estudio.
- Se respetó el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos obtenidos, garantizando que dicha información no será utilizada para otros fines ajenos al presente estudio, quedando los mismos en poder del investigador principal.
- Se obtuvo consentimiento para la realización del estudio por parte del comité de ética del hospital.

RESULTADOS

Análisis univariado

En el presente estudio se detectaron 54 pacientes que ingresaron al servicio de medicina interna con diagnóstico de TBM de los cuales se excluyeron a 13 pacientes por no contar con la información completa. Se incluyeron solamente a 41 pacientes (Figura 1), de los cuales 26 (63.4%) eran hombres y 15 (36.6%) mujeres, con una mediana de edad de 28 años, con mínima de 18 y máxima de 57 años. 34.1 % se encontraban en el rango de 18 a 24 años, al igual que en el rango de 25 a 31 años, 12.2% en el rango de 32 a 38 años, en el rango de 39 a 45 años el 9.8%, 2.4% en el rango de 46 a 52 años y de 53 a 60 años el 9.8%. Peso medio de 59.5 Kg (DS \pm 11.98). El 14.6% había tenido contacto con paciente bacilífero en el año previo. El sitio de los pacientes era en vivienda era en casa en 87.1% y 7.3% (3). Se detectó que 24 (58.5%) pacientes contaba con al menos una comorbilidad; de estas la más frecuente fue la infección por el VIH en 13 (31.7%) pacientes, seguido por el alcoholismo en 11 (26.8%), solamente 4 pacientes tenían el diagnóstico de diabetes mellitus y 1 de ellos el diagnóstico médico de algún tipo de neoplasia. 7 (17.1%) de los pacientes tenían historia de tuberculosis con tratamiento completo. Se encontró uso activo de drogas ilícitas en 21 (51.2%), las drogas más frecuentemente utilizadas fueron las metanfetaminas en 43.9%, marihuana en 17.1%; el uso de cocaína y heroína presentaron un porcentaje similar equivalente al 4.9% de la muestra (Tabla 1).

La media de días desde el inicio de los síntomas al momento del ingreso fue de 15, con un mínimo de 2 y máximo de 234, el cuadro clínico se caracterizó por presentar fiebre en 27 (65.9%) de los pacientes, 20 (48.8%) pérdida de peso, 16 (39%) tos por más de 2 semanas; 12 (29.3%) diaforesis nocturna, cefalea 36 (87.8%), y vómito 15 (36.6%) de los pacientes. Al ingreso 21 (51.5%) se encontraban con alteración del estado de alerta, con una mediana en la escala de coma de Glasgow de 13 puntos, con un mínimo de 8 puntos y máximo de 15 puntos.

Los signos analizados a la exploración física fueron los siguientes, 29 (70.7%) pacientes con rigidez de nuca, 8 (19.5%) crisis convulsivas, parálisis de algún nervio craneal 12 (29.3%); de los cuales el nervio craneal mas comúnmente afectado fue el cuarto nervio en un 19.5%, seguido del tercero en 17.1%, el séptimo en 9.8%, el sexto en 7.3% el quinto en 4.9% y el IX solamente en 1 paciente que corresponde al 2.4% de los pacientes. 7 (17.1%) pacientes tenían hemiparesia y tomando en cuenta la presencia de parálisis de nervios craneales y hemiparesia, 17 (41.5%) de los pacientes tuvieron signos neurológicos focales. En cuanto a la severidad de la enfermedad estadificada por la MRC el 17.1% (7) se encontraban en estadio I, 53.7% (22) en estadio II y 29.2% (12) en estadio III.

En la analítica sérica se encontró una media de hemoglobina de 12.1 g/dl, (DS \pm 2.1), anemia (\leq 12.5 g/dl) en 46.3% (19) de los pacientes, media de hematocrito de 35.46% (DS \pm 6.2), una mediana de leucocitos de 7,700 por microlitro con un mínimo de 1,940 y máximo e 21,160, leucocitosis mayor a 10,800 en 12 (29.3%) de los pacientes. La analítica de los electrolitos séricos con mediana de sodio de 133 mEq/L en rango de 117 mEq/L como mínima y máxima de 162 mEq/L, 22 (53.7%) tenían hiponatremia ($<$ 135 mEq/L), el potasio con una media de 4.06 mEq/L (DS \pm 0.59). Mediana de glucosa en 97 mg/dl con rango entre 78-266 mg/dl, creatinina con una mediana de 0.58 mg/dl con un rango máximo y mínimo de 0.31 - 1.65 mg/dl, mediana de urea de 25 mg/dl, en rango de 1 – 118 mg/dl. Las pruebas de función hepática con AST mediana de 33 U/L con mínima de 8 U/L y máxima de 125 U/L, ALT con una mediana de 24 U/L y una máxima de 123 U/L (Tabla 3).

En la analítica del LCR la presión de apertura con una mediana de 17 cmH₂O con un mínimo de 9 y máximo de 40, 9 (22%) de los pacientes tenían elevación de la presión intracraneal (\geq 25 cmH₂O). En el estudio citoquímico con una mediana de 146 mg/dl de proteínas en rango de 10 a 468 mg/dl, 26 (63.4%) pacientes tenían proteínas mayores a 100 mg/dl, leucocitos con mediana de 147 con una mínima de 2 y máxima de 1167 leucocitos por microlitro, el porcentaje de mononucleares tuvo una mediana de

70% con una mínima de 19 y máxima de 97%, el porcentaje de polimorfonucleares con una mediana de 30% con una mínima de 3 y máxima de 81%, glucosa media de 33.7 mg/dl ($DS \pm 19.6$), y la relación ≤ 0.5 se detecto en 35 (85.4%) pacientes y solamente se reporto positividad en tinta china a 1 paciente (Tabla 4).

Los estudios de imagen reportados y analizados fueron la radiografía de tórax la cual se cataloga como anormal en caso de encontrar hallazgos sugestivos de TB y estudios de neuroimagen (TAC cerebral e IRM cerebral), reportando que la radiografía de tórax era sugestiva de tuberculosis en 23 (56.1%) pacientes, la tomografía con hallazgos compatibles con TBM en 87.8% (36) de los pacientes, con mas de 1 hallazgo en 65.9% (27). En orden de frecuencia los hallazgos mas comúnmente reportados fueron en el edema en 65.9%, reforzamiento meníngeo en 46.3%, hidrocefalia en 43.9%, isquemia cerebral en 34.1% y tuberculoma único o multiples en 12.2% (Figura 3), en cuanto a la IRM esta no se realizo en el 85.4% de los casos, solamente se realizo en 6 casos reportándose como compatible con hallazgos sugestivos de TBM (Tabla 5).

De acuerdo al estudio microbiológico del LCR a 32 pacientes, equivalente al 78% se les realizo algún estudio para detección de M. Tuberculosis y al 22% (9), no se les realizo algún estudio microbiológico en el LCR. Al 73.2% no se les realizaron baciloscopias de LCR, siendo positivas en 6 pacientes de 11 a los que se les realizo, el cultivo, positivo en 7 pacientes de un total de 16 pacientes que se les realizo cultivo y al 61% de ellos no se les realizo. A 18 (43.9 %) pacientes se les realizo algún método molecular, siendo positivo en 15 pacientes equivalente al 36% de la población total estudiada y negativo en 3 pacientes equivalente al 7.3% y al 56.1% de los pacientes estudiados no se les realizo algún método molecular (Tabla 6).

La búsqueda de M. Tuberculosis en otros especímenes reporta que al 100% de los pacientes se les realizo BK de expectoración siendo positiva en 25 (61%) de los pacientes y negativa en 16 (39%). El cultivo de expectoración se realizo en 17 pacientes, siendo positivo en 11 de ellos que representan el 26.8% de la muestra,

baciloscopia de jugo gástrico se realizó en 11 pacientes, y fue reportada positiva en 6 pacientes, pero este estudio no se le realizó al 73.2% de la muestra y por último el cultivo de jugo gástrico se realizó solo en 1 paciente siendo negativo (Tabla 7).

El diagnóstico de acuerdo a los criterios de Thwaites fue sugestivo de TBM en el 97.6% de los pacientes y no sugestivo solamente en 1 paciente equivalente al 2.4%. Para el tipo de diagnóstico se categorizó con el consenso diagnóstico de Lancet (LCS), con una mediana de 14 puntos con una mínima 7 puntos y máxima de 19 puntos (Tabla 8). De acuerdo a estos criterios con diagnóstico definitivo se encontraron a 23 (56,1%) pacientes, probable 14 (24.1%) posible 4 (9.8%) (Gráfico 4).

La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 14 días con un mínimo de 1 y máximo de 34. Se detectó TB fuera del SNC en 26 (63.4%) de los pacientes, el sitio más frecuente fue el pulmonar en 61% y peritoneal en el 2.4%, el 100% de los pacientes recibieron manejo con antituberculosos de primera línea y esteroides. En 14 (34.1%) se requirió manejo quirúrgico de la hidrocefalia en 9 se realizó derivación ventrículo peritoneal y 5 con derivación externa. 10 requirieron ventilación mecánica asistida (VMA). Y el desenlace adverso, definido como muerte ocurrió en 8 pacientes de estos todos requirieron VMA, en cuanto a defunciones por estadio 3 pacientes se encontraban en estadio II y 5 en estadio III, la mediana de días a defunción fue de 12.5 con un mínimo de 3 y máximo de 35, por último la defunción de acuerdo a tipo de diagnóstico 2 de ellos tenían diagnóstico definitivo, 5 de ellos probable y 1 posible (Tabla 9).

Análisis bivariado

Para la búsqueda de variables que hubieran podido tener impacto en el desenlace adverso, se utilizó el test de normalidad de Shapiro-Wilk por el número de muestra menor a 50 casos, para las variables con distribución normal se utilizó la T de Student para variables independientes y la U de Mann-Whitney para las que tuvieran distribución no normal, expresándolas en medias y desviación estándar, para las

variables dicotómicas se utilizó el test exacto de Fisher para las variables categóricas, esto debido al número de muestras analizadas, considerando una significancia estadística menor o igual a 0.05.

Hubo 8 (24.4%) pacientes con desenlace adverso y 31 (75.6%) con desenlace favorable, de los que tuvieron desenlace adverso 7 (87.5%) eran hombres, comparado a 19 (57.6%) que cursaron con desenlace favorable, ($p=0.22$; OR 5.158; IC 0.568 - 46.834), la mediana de edad de los pacientes que cursaron con un desenlace adverso fue de 28.5 años con una mínima de 18 y máxima de 53; el sub análisis de los rangos de edades no fue estadísticamente significativo y se muestra en la tabla 10. En cuanto a contacto con pacientes con tuberculosis en el año previo al diagnóstico los pacientes con desenlace favorable 5 (15.2%) lo habían tenido y solo 1 (12.5%) paciente de los que presentaron desenlace adverso ($p=1$; OR 0.800; IC: 0.080 - 7.989), 22 (66.7%) de los pacientes que tuvieron un desenlace favorable comparado tenían alguna comorbilidad comparado con 2 (25%) que tuvieron desenlace adverso, teniendo significancia estadística ($p=0.049$; OR 0.167; IC: 0.029 - 0.965), la proporción de pacientes con infección por el VIH fue de 22 (66.7%) en el grupo con desenlace favorable y de 1 (12.5%) en el grupo con desenlace adverso ($p=0.38$; OR 0.250; IC: 0.027 - 2.284), en los pacientes que utilizaban drogas ilícitas no hubo una diferencia significativa entre el grupo con desenlace favorable con 18 (54.5%) y desenlace adverso en 3 (37.5%) de los pacientes ($p=0.45$; OR 0.500; IC: 0.102 - 2.444), del total de pacientes con tuberculosis extra neural concomitante 19 (45.5%) tuvieron un desenlace favorable y 3 (37.5%) tuvieron un desenlace adverso, sin alcanzar significancia estadística ($p=0.45$; OR 5.158; IC: 0.568 - 46.834) (Tabla 10).

De acuerdo a las características clínicas la fiebre se presentó en 11 (33.3%) de los pacientes que tuvieron un desenlace favorable comparado con 1 (12.5%) de los que cursaron con desenlace adverso, sin alcanzar significancia estadística ($p=0.30$; OR 0.286; IC: 0.031 - 2.622); de los pacientes que presentaron pérdida de peso significativa 17 (51.5%) y 3 (37.5%) tuvieron un desenlace favorable y adverso respectivamente sin alcanzar significancia estadística ($p=0.69$; OR 0.565; IC: 0.116 - 2.758), la presencia de tos mayor o igual a dos semanas tampoco fue significativa con

una $p=0.23$ (OR 3.333; IC: 0.670 - 16.575), la escala de coma de Glasgow en los pacientes con desenlace favorable tuvo mediana de 14 puntos con un mínimo de 8 y máximo de 15 y en los pacientes con desenlace adverso para la vida una mediana de 10 puntos con mínima de 9 y máxima de 15, sin significancia estadística con una $p=0.51$. El estado de alerta se encontró alterado en 15 (45.5%) de los pacientes con desenlace favorable comparado a 6 (75%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.24$; OR 3.600; IC: 0.631- 20.527), del grupo con desenlace adverso 3 (37.5%) y 4 (33.3%) con desenlace favorable se demostró hemiparesia, sin alcanzar significancia estadística ($p=0.12$; OR 4.350; IC: 0.739 - 25.601). 11 (33.3%) de los pacientes con desenlace favorable curaron con afección de algún nervio craneal comparado con 1 (12.5%) de los que tuvieron desenlace adverso sin alcanzar significancia estadística ($p=0.39$; OR 0.286; IC: 0.031 - 2.622), se encontraron crisis convulsivas en 6 (18.2%) de los pacientes con desenlace favorable y solamente en 2 (25%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.64$; OR 1.500; IC:0.241 - 9.337). La rigidez de nuca se reporto en 24 (72.7%) de los pacientes con desenlace favorable contra 5 (62.5%) de los pacientes con desenlace adverso para vida ($p=0.67$; OR 0.625; IC: 0.123 - 3.169), la cefalea no alcanzo significancia estadística con una $p=1$ (OR 0.966; IC: 0.093 - 10.039); y el vomito se reportó en 14 (42.4%) de los pacientes con desenlace favorable y solamente en 1 (12.5%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.22$; OR 0.194; IC: 0.021 - 1.760) (Tabla 11).

La proporción de los pacientes que tenían una severidad clínica de acuerdo al MRC en grado I, 7 (21.2%) de ellos tuvieron un desenlace favorable y ninguno con desenlace adverso, en estadio II 19 (57.6%) tuvieron un desenlace favorable y 3 (37.5%) tuvieron desenlace adverso ($p=0.44$; OR 0.442; IC: 0.090 - 2.166) y los que se encontraban en grado III tuvieron diferencia estadísticamente significativa, de estos 7 (21.2%) tuvieron desenlace favorable y 5 (62.5%) tuvieron desenlace adverso con una $P=0.03$ con OR 6.190; IC: 1.181 - 32.457) (Tabla 12).

La analítica del LCR arrojó una mediana presión de apertura de 16 cmH₂O para los pacientes con desenlace favorable con una mínima de 11 y máxima de 32 y una

mediana de 17 cmH₂O con una mínima de 9 y máxima de 40 para los pacientes con desenlace adverso, sin alcanzar significancia estadística con una $p=0.82$; el aumento de la presión de apertura mayor a 25 cmH₂O se presentó en 7 (21.2%) de los pacientes con desenlace favorable y en 2 (25%) de los pacientes con desenlace adverso, tampoco sin alcanzar significancia estadística con una $p=1$. Las proteínas en el LCR mayores a 100 mg/dl no alcanzaron significancia estadística ($p=0.68$; OR 1.950; IC: 0.340 - 11.177), la relación de glucosa central y sérica < 0.5 se presentó en 28 (84.8%) pacientes con desenlace favorable contra 7 (87.5%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=1$; OR 1.250; IC: 0.125 - 12.483), la mediana de leucocitos para los pacientes con desenlace favorable fue de 176 células por microlitro con una mínima de 2 y máxima de 1167, y mediana de 99.50 células por microlitro con una mínima de 7 y máxima de 415, sin alcanzar significancia estadística con $p=0.87$, el sub análisis del porcentaje de mononucleares y PMN tampoco mostraron significancia estadística y se encontraron mononucleares mayor o igual al 50% en 23 (69.7%) de los pacientes con desenlace favorable y 6 (75%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=1$; OR 1.304; IC: 0.223 - 7.613). La positividad de tinta china en el LCR solo fue positiva en 1 paciente con una $p=1$ (Tabla 13).

En cuanto a la analítica de los parámetros séricos la leucocitosis definida como mayor a 10,800 leucocitos por microlitro alcanzó significancia estadística reportándose en 7 (21%) pacientes del grupo con desenlace favorable para la vida y en 5 (62.5%) pacientes con desenlace adverso para vida ($p= 0.03$; OR 06.190 ;IC: 1.181 - 32.457); la anemia definida como menor a 12.5 g/dl, también alcanzó significancia estadística ($p= 0.49$; OR 6; IC:1.036 - 34.748) presentándose en 11 (33.3%) de los pacientes con desenlace favorable y en 6 (75%) de los pacientes con desenlace adverso. El potasio tuvo una media de 4.04 mEq/L (DS \pm 0.54) en los casos con desenlace favorable y 4.15 mEq/L (DS \pm 0.8) en los casos con desenlace adverso ($p= 0.64$), el sodio tuvo una mediana de 134 mEq/L con una mínima de 118 y máxima de 142 para los pacientes con desenlace favorable y una mediana de 131.5 mEq/L para los pacientes con desenlace adverso para la vida con una media de 117 y máxima de 162, sin alcanzar diferencia estadística con $p=0.74$; la hiponatremia se detectó en 17 (51.5%) de los

pacientes con desenlace favorable y 5 (62.5%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.7$; 1OR .569 IC: 0.321 - 7.660), la elevación de AST se observó en 13 (39.4%) y 3 (37.5%) de los pacientes con desenlace favorable y adverso respectivamente con una $p=1$, por último la elevación de ALT se observó en 10 (30.4%) de los pacientes con desenlace favorable y en 4 (50%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.41$ OR 2.300 IC: 0.477 - 11.080) (Tabla 14).

En cuanto a los estudios de imagen analizados la radiografía de tórax se reportó como sugestiva de TB en 19 (57.6%) de los pacientes con desenlace favorable y en 4 (50%) de los pacientes con desenlace adverso sin alcanzar significancia estadística ($p=0.71$; OR 1.357; IC: 0.289 - 6.383) y una TAC cerebral anormal en 28 (84.8%) de los pacientes con desenlace favorable y en 8 (100%) de los que tuvieron desenlace adverso, sin alcanzar significancia estadística 0.56 (OR 1.179 IC: 1.020 - 1.361), el resto de las alteraciones analizadas como hidrocefalia, edema, reforzamiento basal, tuberculomas o isquemia tampoco alcanzaron significancia estadística, estas se reportan en la tabla 15.

Por último la escala de Thwaites sugestiva para el diagnóstico de TBM fue positiva en 32 (97%) de los casos con desenlace favorable y 8 (100%) de los casos con desenlace adverso sin significancia estadística con una $p=1$. La escala del consenso diagnóstico de Lancet tuvo una media de 13.12 (DS \pm 3.31) puntos para desenlace favorable contra 14.13 (DS \pm 2.47) puntos para el desenlace adverso con una $p=0.42$. se realizó diagnóstico definitivo en 21 (63.6%) de los pacientes con desenlace favorable y en 2 (25%) de los pacientes con desenlace adverso ($p=0.11$ OR 0.190; IC: 0.033 - 1.097), la mediana de días al diagnóstico para los pacientes con desenlace adverso fue de 5 con un mínimo de 1 y máximo 14 días, para los pacientes con desenlace adverso una mediana de 3 días con una mínima de 1 y máxima de 6 días con una $p=0.79$. Los días de estancia intrahospitalaria tampoco alcanzaron significancia estadística ($p=0.92$), el requerimiento de ventilación mecánica tuvo una significancia estadística importante ya que se presentó en 8 (100%) de los pacientes con desenlace adverso contra 2 (6.1%) de los pacientes con desenlace favorable con $p=0$; el

requerimiento de manejo quirúrgico de la hidrocefalia no tuvo significancia estadística con una $p=0.41$ (OR 2.300; IC: 0.477 - 11.080), pero si la derivación externa presentándose en 3 (37.5%) de los pacientes con desenlace adverso contra 2 (6.1%) de los pacientes con desenlace favorable ($p=0.04$; OR 9.300 ; 1.230 - 70.333) (Tabla16).

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se seleccionaron las variables que fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0.05$), las cuales de acuerdo a nuestro análisis y comparándolas con las descritas en la literatura. Siendo las que alcanzaron significancia estadística, el estupor, la severidad de la enfermedad grado III del MRC; leucocitosis, ventilación mecánica y la derivación externa.

Para la realización del modelo final se excluyeron la ventilación mecánica, aunque esta variable demostró ser un fuerte predictor ($p=0$; OR 16.5 IC: 4.306 - 63.219), al igual que el requerimiento del manejo de la hidrocefalia con derivación al exterior ($p=0.04$; OR 9.300 IC: 1.230 - 70.333), se consideraron factores independientes a la mortalidad de acuerdo a la literatura. También se excluyó el estupor el cual es un parámetro incluido en la valoración de severidad, la cual resultado significativa es por ello que en el modelo de regresión logística binario implementado solamente se utilizaron las variables leucocitosis $>10,800$ por microlitro, el grado III de severidad del MRC y la presencia de comorbilidades con R^2 de Nagelkerke de 0.41, resultando estadísticamente significativo la leucocitosis con $p=0.041$ con un OR 8.079; con IC 95% 1.094 - 59.674, las comorbilidades no fueron estadísticamente significativas ($p=0.085$; OR 0.157 IC: 0.019 - 1.289), tampoco el estadio III de severidad ($p=0.187$; OR 3.578; IC: 0.539 - 23.752) (Tabla 17).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron las características que pudieran influir en la mortalidad de los pacientes con MTB tratados en el servicio de medicina interna del Hospital General de Tijuana, como objetivos secundarios se determinaron las características basales de los pacientes, clínicas e imagenológicas. En lo que respecta a las características basales nuestros resultados coinciden con lo descrito por otros autores, encontrando que la relación es 2 veces mayor en los hombres comparado con las mujeres; los rangos de edad sugestivos de tuberculosis meníngea de acuerdo a Thwaites et al, en nuestra población se comportaron de manera similar presentándose el mayor número de casos en pacientes menores a 35 años; el 58.5% de nuestros pacientes tenía algún factor de riesgo de los comentados por la literatura como determinantes para el desarrollo de la infección y cerca de una tercera parte tenían infección por el VIH, el cual se considera un factor determinante para el desarrollo y mortalidad en estos casos. Algo que llama la atención de nuestra población es que el 51.2% de los pacientes utilizaban alguna droga ilícita, siendo este un factor no comentado en otros estudios. De acuerdo al análisis de las características clínicas y radiológicas de nuestros pacientes todas ellas coincidieron con lo descrito por otros autores. De igual manera, la severidad de la enfermedad de acuerdo a la estadificación del British Medical Research Council (MRC), se asocio a mortalidad en los estadios mas severos. Nosotros reportamos una mortalidad del 19.5%, lo que coincide con la literatura mundial y es muy similar a lo descrito por Martínez en el año 2000, la cual es la única serie mexicana que reporta la mortalidad en este tipo de pacientes, encontrando que en su población la mortalidad fue inferior al 16%. Como parte del protocolo todos los pacientes debían cumplir con diagnóstico de acuerdo al consenso de criterios unificados de Lancet, lo cual hace comparable nuestra muestra con el resto de la literatura mundial. Dentro de las limitaciones que encontramos en nuestro trabajo es que esta es una cohorte retrospectiva, obteniendo los datos del expediente clínico aunado a que no todos los pacientes tenían el mismo abordaje diagnóstico, por ejemplo la búsqueda del agente etiológico en el LCR, ya que no se cuenta con un protocolo establecido de búsqueda con métodos moleculares, cultivo o baciloscopias. Se logro

aislar al bacilo en algún otro sitio por lo cual se atribuye el cuadro neurológico a este agente, esto cataloga a los casos como probables incluyendo a los que no se les detecto o se les realizo algún estudio para detección de MTB en el LCR. Otra de las limitantes es el medio que se realizo la investigación, los análisis moleculares y algunos estudios de imagen tienen que ser financiados por el paciente y no todos tuvieron la posibilidad de costearlos. Esto puede servir para establecer un protocolo de estudio diagnóstico en este nosocomio.

Las fortalezas de este estudio es describir las características de los pacientes con este padecimiento tratados en este hospital, ya que no se contaba con datos locales que orienten al estudio de nuestra población y se comprueba que no difieren con lo descrito por la literatura.

La finalidad era determinar los factores asociados a mortalidad en el análisis bivariado, se tuvo como variante dependiente el desenlace adverso definido como muerte, siendo las variables que alcanzaron significancia estadística similares a las descritas por otros autores; en el presente estudio las que mas peso tuvieron fueron: pacientes con alteración del estado de alerta, específicamente en estupor; pacientes que se encontraba en estadio III el cual incluye factores como el deterioro del estado de alerta, afección neurológica focal; elevación de leucocitos séricos mayor a 10,800 leucocitos por microlitro. Otros datos descritos en la literatura que se asocian a mayor mortalidad son las crisis convulsivas, hiponatremia y los hallazgos imagenológicos como lesiones isquémicas, estos sin alcanzar significancia estadística en nuestra población, que probablemente se deba al numero de muestra estudiado.

Específicamente hablando de variables que fueron altamente significativas como el requerimiento de apoyo ventilatorio, se considero como un factor independiente a la mortalidad, ya que una serie que compara a 38 pacientes con TBM que requirieron VMA y a 36 pacientes con TBM que no la requirieron, reporta que no había diferencia en cuanto a la presencia de leucocitosis, crisis convulsivas o alteraciones en el LCR significativas al momento del ingreso; los pacientes que requirieron ventilación

mecánica el 71% de ellos fallecieron comparado con ningún paciente de los que no la requirieron, siendo las causas de muerte secundarias a las intervenciones que el paciente requirió, reportando como la principal causa la neumonía asociada a la ventilación en 33.3%, sepsis en 22.2%, herniación cerebral en 37% y disfunción de la derivación ventricular en 7.4%, concluyendo que la VMA y el requerimiento de manejo quirúrgico deben de ser considerados factores no relacionados a mortalidad en pacientes con TBM (U.K. Misra et al., 2015). Razón por la cual en el modelo de regresión logística que elaboramos no se incluyeron estas variables debido a que el 100% de nuestros pacientes con desenlace adverso requirieron apoyo ventilatorio, falleciendo por complicaciones inherentes a esta intervención, como: neumonía asociada a la ventilación y sepsis, limitando la aplicación de un modelo de regresión logística debido a que esta variable se consideraba como similar a desenlace adverso. Estos datos pueden deberse al numero de muestra estudiada. Al final el modelo de regresión solamente incluyo a las variables de leucocitosis, grado III de la enfermedad y la presencia de comorbilidades resultando solamente significativa la leucocitosis mayor a 10,800 leucocitos por microlitro.

Los resultados de este estudio se ven limitados por el numero de pacientes que se incluyeron en el análisis lo cual pudiera ocasionar un sesgo en la interpretación final de los datos. Dando pauta a realizar un estudio prospectivo que incluya un mayor numero de pacientes, además de valorar pronostico funcional y para la vida en estos pacientes. Para finalmente determinar si los factores que nosotros describimos se asocian directamente a la mortalidad en nuestra población.

CONCLUSIONES

En esta tesis se determinaron los factores asociados a mortalidad de pacientes con diagnóstico de TBM tratados en el servicio de medicina interna del Hospital general de Tijuana; teniendo como hipótesis alterna que existen factores que se asocian a la mortalidad en estos pacientes. De acuerdo a los datos obtenidos en la regresión logística multivariada de ajuste a factores confusores, se confirma la hipótesis alterna encontrando que la leucocitosis mayor a 10,800 leucocitos por microlitro, se asocia directamente a mortalidad en los pacientes tratados con meningitis tuberculosa en el servicio de medicina interna del Hospital General de Tijuana.

No se considero la ventilación mecánica asistida, ni la intervención quirúrgica por medio de derivación externa como factores de riesgo para mortalidad ya que otros autores consideran estos como independientes, debido a que el desenlace adverso para la vida de estos pacientes es secundario a las complicaciones de estas intervenciones. Estrictamente utilizando las variables previamente comentadas como factores asociados a mortalidad, la VMA se relaciona directamente a mortalidad del paciente tratado en el servicio de medicina interna del Hospital General de Tijuana y por consecuencia aceptando nuevamente la hipótesis alterna.

BIBLIOGRAFÍA

- Bahr, N. C., Marais, S., Caws, M., van Crevel, R., Wilkinson, R. J., Tyagi, J. S., ... Boulware, D. R. (2016). GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clinical Infectious Diseases*, 62(9), 1133–1135. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw083>
- Bahr, N. C., Nuwagira, E., Evans, E. E., Cresswell, F. V., Bystrom, P. V., Byamukama, A., ... Rajasingham, R. (2018). Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(1), 68–75. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30474-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30474-7)
- CENAPRECE. (2015a). *Defunciones por Tuberculosis Todas Formas Estados Unidos Mexicanos 1990-2015*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/12DefunTbTodas15.pdf>
- CENAPRECE. (2015b). *Mortalidad por Tuberculosis Todas Formas Estados Unidos Mexicanos 1990-2015*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/13MortaTbTodas15.pdf>
- CENAPRECE. (2016a). *Casos nuevos de Tuberculosis Meningea Estados Unidos Mexicanos 1990-2016*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/4CasosTbMeningea16.pdf>

- CENAPRECE. (2016b). *Casos nuevos de Tuberculosis Todas Formas Estados Unidos Mexicanos 1990-2016*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/8CasosTbTodas16.pdf>
- CENAPRECE. (2016c). *Morbilidad por Tuberculosis Meningea Estados Unidos Mexicanos 1990-2016*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/5MorbiTbMeningea16.pdf>
- Chin, J. H. (2014). Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurology: Clinical Practice*, 4(3), 199–205. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000023>
- CONAPRECE. (2016). *Morbilidad por Tuberculosis todas Formas Estados Unidos Mexicanos 1990-2016*. Recuperado a partir de <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/9MorbiTbTodas16.pdf>
- Davis, A., Meintjes, G., & Wilkinson, R. J. (2018). Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Current Treatment Options in Neurology*, 20(3). <https://doi.org/10.1007/s11940-018-0490-9>
- Deiss, R. G., Rodwell, T. C., & Garfein, R. S. (2009). Tuberculosis and Illicit Drug Use: Review and Update. *Clinical Infectious Diseases*, 48(1), 72–82. <https://doi.org/10.1086/594126>
- Dheda, K., Barry, C. E., & Maartens, G. (2016). Tuberculosis. *The Lancet*, 387(10024), 1211–1226. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00151-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8)

- Forbes, B. A., Hall, G. S., Miller, M. B., Novak, S. M., Rowlinson, M.-C., Salfinger, M., ... Wilson, M. L. (2018). Practice Guidelines for Clinical Microbiology Laboratories: Mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*, 31(2), e00038-17.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00038-17>
- Gomes, T., Reis-Santos, B., Bertolde, A., Johnson, J. L., Riley, L. W., & Maciel, E. L. (2014). Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infectious Diseases*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-9>
- Green, P. (1836). Tubercular Meningitis. *The Lancet*, 26(663), 232–235.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)85622-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)85622-7)
- Hernández-Pando, R., Soto-Hernández, J. L., & Salinas-Lara, C. (2013). Aspectos inmunopatológicos de la tuberculosis meníngea. *Revista de investigación clínica*, (64), 349–356.
- Hosoglu, S., Geyik, M. F., Balik, I., Aygen, B., Erol, S., Aygencel, T. G., ... Loeb, M. (2002). Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *INT J TUBERC LUNG DIS*, 6(1), 64–70.
- Hussein, M. M., Mooij, J. M., & Roujouleh, H. (2003). Tuberculosis and Chronic Renal Disease. *Seminars in Dialysis*, 16(1), 38–44. <https://doi.org/10.1046/j.1525-139X.2003.03010.x>
- Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes Mellitus Increases the Risk of Active Tuberculosis: A Systematic Review of 13 Observational Studies. *PLoS Medicine*, 5(7), e152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152>
- Kourbatova, E. V., Leonard, M. K., Romero, J., Kraft, C., del Rio, C., & Blumberg, H. M. (2006). Risk factors for mortality among patients with extrapulmonary

- tuberculosis at an academic inner-city hospital in the US. *European Journal of Epidemiology*, 21(9), 715–721. <https://doi.org/10.1007/s10654-006-9060-7>
- Lawn, S. D., & Zumla, A. I. (2011). Tuberculosis. *The Lancet*, 378(9785), 57–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62173-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62173-3)
- Lönnroth, K., Castro, K. G., Chakaya, J. M., Chauhan, L. S., Floyd, K., Glaziou, P., & Raviglione, M. C. (2010). Tuberculosis control and elimination 2010–50: cure, care, and social development. *The Lancet*, 375(9728), 1814–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7)
- Marais, B. J., Heemskerk, A. D., Marais, S. S., van Crevel, R., Rohlwink, U., Caws, M., ... Thwaites, G. E. (2016). Standardized methods for enhanced quality and comparability of tuberculous meningitis studies. *Clinical Infectious Diseases*, ciw757. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw757>
- Marais, S., Thwaites, G., Schoeman, J. F., Török, M. E., Misra, U. K., Prasad, K., ... Marais, B. J. (2010). Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(11), 803–812. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70138-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70138-9)
- Martínez, H. R. (2000). Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 1(1), 3–11.
- Marx, G. E., & Chan, E. D. (2011). Tuberculous Meningitis: Diagnosis and Treatment Overview. *Tuberculosis Research and Treatment*, 2011, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2011/798764>

- Misra, U.K., Kalita, J., Betai, S., & Bhoi, S. K. (2015). Outcome of tuberculous meningitis patients requiring mechanical ventilation. *Journal of Critical Care*, 30(6), 1365–1369. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.08.017>
- Misra, U.K., Kalita, J., & Nair, P. P. (2010). Role of aspirin in tuberculous meningitis: A randomized open label placebo controlled trial. *Journal of the Neurological Sciences*, 293(1–2), 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.025>
- Misra, Usha Kant, Kalita, J., & Maurya, P. K. (2011). Stroke in tuberculous meningitis. *Journal of the Neurological Sciences*, 303(1–2), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.12.015>
- Modi, M., Sharma, K., Prabhakar, S., Goyal, M. K., Takkar, A., Sharma, N., ... Lal, V. (2017). Clinical and radiological predictors of outcome in tubercular meningitis: A prospective study of 209 patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 161, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2017.08.006>
- Neyrolles, O., & Quintana-Murci, L. (2009). Sexual Inequality in Tuberculosis. *PLoS Medicine*, 6(12), e1000199. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000199>
- Nhu, N. T. Q., Heemskerk, D., Thu, D. D. A., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Nghia, H. D. T., ... Caws, M. (2014). Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(1), 226–233. <https://doi.org/10.1128/JCM.01834-13>
- Patkar, D., Narang, J., Yanamandala, R., Lawande, M., & Shah, G. V. (2012). Central Nervous System Tuberculosis, Pathophysiology and Imaging Findings. *Neuroimaging Clinics of North America*, 22(4), 677–705. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.05.006>

- Prasad, K., Singh, M. B., & Ryan, H. (2016). Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002244.pub4>
- Raut, T., Garg, R. K., Jain, A., Verma, R., Singh, M. K., Malhotra, H. S., ... Parihar, A. (2013). Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *Journal of Infection*, 66(4), 330–337.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.12.009>
- Rock, R. B., Olin, M., Baker, C. A., Molitor, T. W., & Peterson, P. K. (2008). Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(2), 243–261. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-07>
- Sanei Taheri, M., Karimi, M. A., Haghhighatkah, H., Pourghorban, R., Samadian, M., & Delavar Kasmaei, H. (2015). Central Nervous System Tuberculosis: An Imaging-Focused Review of a Reemerging Disease. *Radiology Research and Practice*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/202806>
- Sheu, J.-J., Yuan, R.-Y., & Yang, C.-C. (2009). Predictors for Outcome and Treatment Delay in Patients With Tuberculous Meningitis. *The American Journal of the Medical Sciences*, 338(2), 134–139.
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3181a590f1>
- Smith, I. (2003). Mycobacterium tuberculosis Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(3), 463–496.
<https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.463-496.2003>

- Sunbul, M., Atilla, A., Esen, S., Eroglu, C., & Leblebicioglu, H. (2005). Thwaites' Diagnostic Scoring and the Prediction of Tuberculous Meningitis. *Medical Principles and Practice*, 14(3), 151–154. <https://doi.org/10.1159/000084631>
- Thao, L. T. P., Heemskerk, A. D., Geskus, R. B., Mai, N. T. H., Ha, D. T. M., Chau, T. T. H., ... Wolbers, M. (2018). Prognostic Models for 9-Month Mortality in Tuberculous Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, 66(4), 523–532. <https://doi.org/10.1093/cid/cix849>
- Thwaites, G. (2000). Tuberculous meningitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(3), 289–299. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.3.289>
- Thwaites, G. E., Bang, N. D., Dung, N. H., Quy, H. T., Oanh, D. T. T., Thoa, N. T. C., ... Farrar, J. J. (2004). Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *New England Journal of Medicine*, 351(17), 1741–1751. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040573>
- Thwaites, G. E., & Hien, T. T. (2005). Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *The Lancet Neurology*, 4(3), 160–170. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)01013-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)01013-6)
- Thwaites, G. E., van Toorn, R., & Schoeman, J. (2013). Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *The Lancet Neurology*, 12(10), 999–1010. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70168-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70168-6)
- Thwaites, Ge, Chau, T., Stepniewska, K., Phu, N., Chuong, L., Sinh, D., ... Farrar, J. (2002a). Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *The Lancet*, 360(9342), 1287–1292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11318-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11318-3)

- Thwaites, Ge, Chau, T., Stepniewska, K., Phu, N., Chuong, L., Sinh, D., ... Farrar, J. (2002b). Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *The Lancet*, *360*(9342), 1287–1292. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11318-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11318-3)
- Thwaites, Guy, Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., & Innes, J. (2009). British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*, *59*(3), 167–187. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.06.011>
- Torok, M. E. (2015). Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*, *113*(1), 117–131. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldv003>
- Torok, M. E., Yen, N. T. B., Chau, T. T. H., Mai, N. T. H., Phu, N. H., Mai, P. P., ... Farrar, J. J. (2011). Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, *52*(11), 1374–1383. <https://doi.org/10.1093/cid/cir230>
- Tuon, F. F., Higashino, H. R., Lopes, M. I. B. F., Litvoc, M. N., Atomiya, A. N., Antonangelo, L., & Leite, O. M. (2010). Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, *42*(3), 198–207. <https://doi.org/10.3109/00365540903428158>
- Vynnycky, E., & Fine, P. E. (1999). Interpreting the decline in tuberculosis: the role of secular trends in effective contact. *International Journal of Epidemiology*, *28*(2), 327–334. <https://doi.org/10.1093/ije/28.2.327>

WHO. (2010). *Guidelines for treatment of tuberculosis*. Recuperado a partir de <http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

WHO. (2017). *2017 WHO Global Tuberculosis Report*. WHO. Recuperado a partir de <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf;jsessionid=634B772AA7E6AAF12F217CEAF614C5?sequence=1>

Wilkinson, R. J., Rohlwink, U., Misra, U. K., van Crevel, R., Mai, N. T. H., Dooley, K. E., ... Thwaites, G. E. (2017). Tuberculous meningitis. *Nature Reviews Neurology*, 13(10), 581–598. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.120>

ANEXOS

Hoja de captura de datos

1. DATOS GENERALES:
 - a. Numero de paciente: _____
 - b. Año de diagnostico: _____
2. CARACTERÍSTICAS BASALES
 - a. Genero:
 - i. (Masculino = 1 / Femenino = 2)
 - b. Edad: (Años) _____
 - c. Peso: (KG) _____ Kg
3. MEDIO AMBIENTE:
 - a. Contacto con paciente con TB < 1 año
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - b. Sitio de vivienda:
 - i. Casa
 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - ii. Penitenciaria
 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - iii. Alberge
 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - iv. Situación de calle
 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
4. ANTECEDENTES
 - a. Antecedente de tuberculosis (tratamiento completo)
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - b. Comorbilidades
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 1. Alcoholismo (>40 gr día)
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 2. Diabetes
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 3. Uso de corticoesteroides
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 4. EPOC
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 5. Neoplasia
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 6. Infección por VHB
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 7. Infección por VHC
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 8. Infección por VIH
 - a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - c. (Negativo = 0 / Positivo = 1)

- d. Drogas Ilícitas
 - i. Uso de drogas ilícitas.
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - a. Heroína IV
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - b. Cannabis
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - c. Metanfetaminas inhaladas
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - d. Cocaína inhalada
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)

5. CLINICA:

- a. Fecha de inicio de síntomas: (Día/Mes/Año) _____
- b. Fecha de ingreso al hospital: (Día/Mes/Año) _____
- c. Síntomas prodrómicos
 - i. Fiebre
 - 1. (Si = 1 / No = 0)
 - ii. Diaforesis nocturna
 - 1. (Si = 1 / No = 0)
 - iii. Pérdida de peso (10% en los últimos 3 meses)
 - 1. (Si = 1 / No = 0)
 - iv. Tos de > 2 semanas
 - 1. (Si = 1 / No = 0)
- d. Glasgow al ingreso: Puntos: _____
- e. Estado de alerta:
 - i. (Alerta = 1 / Somnolencia = 2 / Estupor = 3 / Coma = 4)
- f. Severidad MRC:
 - i. (I = 1 / II = 2 / III = 3)
- g. Parálisis de nervio craneal
 - i. (Si = 1 / No = 0)
 - 1. Nervios craneales afectados _____
- h. Crisis convulsivas
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- i. Rigidez de nuca
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- j. Cefalea
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- k. Vómito
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- l. Hemiparesia
 - i. (Negativo = 0 / Positivo = 1)

6. LABORATORIO

- a. Leucocitos en sangre periférica: (mm³) _____
- b. Sodio: (mEq/L) _____
- c. Potasio: (mEq/L) _____
- d. Urea: (mg/dl) _____
- e. Creatinina: (mg/dl) _____
- f. AST: (U/L) _____
- g. ALT: (U/L) _____
- h. Hemoglobina: (g/dl) _____
- i. Hematocrito: (%) _____
- j. LCR
 - i. Presión de apertura: (CmH₂O) _____
 - ii. Proteínas: (mg/dl) _____
 - iii. Glucosa: (mg/dl) _____
 - iv. Células: (mm³) _____
 - 1. PMN: (%) _____
 - 2. Mononucleares: (%) _____
 - v. Glucosa central: (mg/dl) _____
 - vi. Tinta china: (Positivo = 1 / Negativo = 0)

7. GABINETE

- a. Radiografía de tórax sugestiva de TB
 - i. (Sugestiva = 1 / No sugestiva = 0)
- b. TAC de Cerebro
 - i. Normal (Si = 1 / No = 0)
 - 1. Hidrocefalia
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 2. Edema cerebral
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 3. Reforzamiento basal
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 4. Tuberculoma
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 5. Lesiones isquémicas
 - a. (Si = 1 / No = 0)
- c. Resonancia magnética de cerebro (Si = 1 / No = 2)
 - i. Normal (Si = 1 / No = 0)
 - 1. Hidrocefalia
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 2. Edema cerebral
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 3. Reforzamiento basal
 - a. (Si = 1 / No = 0)
 - 4. Tuberculoma
 - a. (SI = 1 / NO = 0)
 - 5. Lesiones isquémicas
 - a. (Si = 1 / No = 0)

8. DIAGNOSTICO MICROBIOLÓGICO:

- a. Baciloscopia en LCR
 - i. (No realizado = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- b. Cultivo de LCR
 - i. (No realizado = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- c. PCR LCR
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
 - 1. Método: (Gene Xpert = 1 / Otro = 2)
- d. Baciloscopia expectoración
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- e. Cultivo expectoración
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- f. Baciloscopia de jugo gástrico
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- g. Cultivo de jugo gástrico
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)
- h. Histopatología
 - i. (No realizada = 0 / Positivo = 1 / Negativo = 2)

9. TIPO DE DIAGNOSTICO:

- a. Fecha de diagnostico: (Día/Mes/Año) _____
- b. Lancet Score: _____
- c. Thwaites Score: _____
- d. Diagnostico
 - i. (Definitivo = 1 / Probable = 2 / Posible = 3)
- e. Diagnostico definitivo
 - i. (Si = 1 / No = 2)

10. COEXISTENCIA DE TB AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

- a. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - i. Pulmonar
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - ii. Pleural
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - iii. Ganglionar
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - iv. Genitourinario
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - v. Renal
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - vi. Óseo
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - vii. Peritoneal
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)
 - viii. Intestinal
 - 1. (Negativo = 0 / Positivo = 1)

11. TRATAMIENTO:

- a. Fecha de inicio de tratamiento (Día/Mes/Año) _____
- b. Tratamiento antifímico
 - i. (Primera línea = 1 / Modificado = 0)
- c. Recibió esteroides
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- d. Desenlace
 - i. (Alta = 0 / Muerte = 1)
- e. Días de estancia intrahospitalaria: _____
- f. Ventilación mecánica
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- g. Tratamiento quirúrgico
 - i. (Si = 1 / No = 0)
- h. Tipo de cirugía
 - i. Derivación ventrículo peritoneal
 - 1. (Si = 1 / No = 0)
 - ii. Derivación externa
 - 1. (Si = 1 / No = 0)

Diagnostico de defunción: _____

Carta de aceptación del comité de ética



Comité de Ética en Investigación
Hospital General Tijuana

Tijuana B.C a 14 de Septiembre de 2017

Dr. Miguel Antonio García Grimshaw
Hospital General Tijuana
PRESENTE

Estimado Dr. García

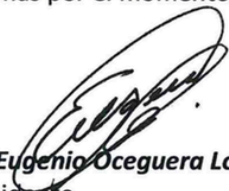
Con referencia al protocolo: **“Factores asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con Diagnostico de Meningitis Tuberculosa tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Tijuana” en el periodo comprendido de Enero 2015 a Marzo 2018.**

Le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital General, en su sesión del día 12 de Septiembre del 2017 ha evaluado dicho Protocolo. Tras la revisión de todo este material, el presente Comité ha resuelto: aprobar el mencionado protocolo.

Adquiriendo la responsabilidad de implementar el estudio en apego al marco jurídico aplicable en los Estados Unidos Mexicanos incluyendo el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, así como en apego a los lineamientos internacionales conocidos como Buenas Prácticas Clínicas .

Confirmando que cuento con la información suficiente relacionada al estudio y su desarrollo y por tanto autorizo su conducción.

Sin más por el momento, agradezco su amable atención, y envío un cordial saludo.


Dr. Eugenio Ocegueda López
Presidente
Comite de Etica en Investigacion
Hospital General Tijuana



14 SEP 2017

DESPACHADO
COMITE DE ETICA E INVESTIGACION



Comité de Ética en investigación, Hospital General de Tijuana
Teléfono y Fax (664) 634-26-24

Índice de tablas y gráficos

FIGURA 1: SELECCIÓN DE PACIENTES.....	68
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA.....	68
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	69
FIGURA 2: ESTADIOS DE SEVERIDAD MRC.....	70
TABLA 3. LABORATORIOS SÉRICOS	70
TABLA 4. ANALÍTICA DE LCR	71
FIGURA 3. HALLAZGOS TOMOGRAFÍA CEREBRAL.....	71
TABLA 5. ESTUDIOS DE IMAGENOLÓGÍA.....	72
TABLA 6. ESTUDIOS EN LCR PARA DETECCIÓN DE M. TUBERCULOSIS.	72
TABLA 7. ESTUDIOS DE OTROS ESPECÍMENES PARA DETECCIÓN DE M. TUBERCULOSIS	72
TABLA 8. TIPOS DE DIAGNOSTICO.....	73
GRAFICO 4. FLUJOGRAMA DE PACIENTES POR DIAGNOSTICO.....	73
TABLA 9. TRATAMIENTOS Y DESENLACE.....	74
TABLA 10: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A DESENLACE.....	74
TABLA 11: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A DESENLACE.....	75
TABLA 12: SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE ACUERDO A DESENLACE.	75
TABLA 13. HALLAZGOS EN LCR DE ACUERDO A DESENLACE.....	75
TABLA 14. ANALÍTICA DE PARÁMETROS SÉRICOS DE ACUERDO A DESENLACE.	76
TABLA 15. ESTUDIOS DE IMAGEN DE ACUERDO A DESENLACE.....	76
TABLA 16. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO E ACUERDO A DESENLACE.....	77
TABLA 17. RESULTADOS DEL ANÁLISIS MULTIVARIADO.	77

Figura 1: Selección de pacientes

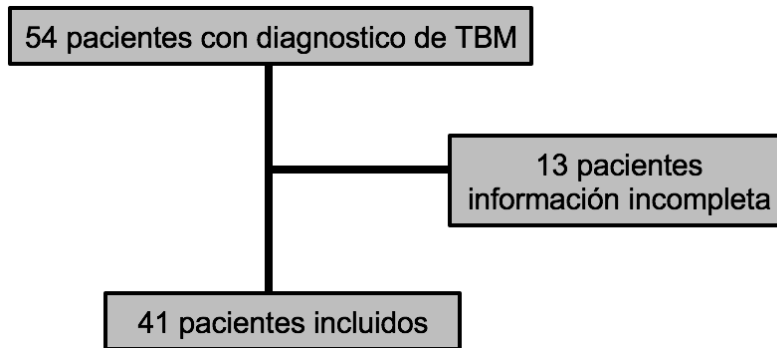


Tabla 1. Características basales de la muestra.

Variable	No= 41	
Genero	Hombre - n (%)	26 (63.4)
	Mujer - n (%)	15 (36.6)
Edad - mediana (max - min)		28 (18 - 57)
	18-24 - n (%)	14 (34.1)
	25-31 - n (%)	13 (31.7)
	32-38 - n (%)	5 (12.2)
	39-45 - n (%)	4(9.8)
	46-52 - n (%)	1 (2.4)
	53-60 - n (%)	4(9.8)
Peso - media (DS)		59.5 (11.98)
Contacto con paciente bacilífero - n (%)	Positivo	6 (14.6)
Vivienda - n (%)	Casa	36 (87.1)
	Penitenciaria	3 (7.3)
	Asilo	1 (2.4)
	Situación de calle	1 (2.4)
Comorbilidades - n (%)	Positivas	24 (58.5)
	VIH	13 (31.7)
	Alcoholismo	11(26.8)
	Diabetes - n (%)	4 (9.76)
	Neoplasia - n (%)	1 (2.44)
Historia previa de tuberculosis - n (%)	Positivo	7 (17.1)
Uso de drogas ilícitas - n (%)	Positivo	21 (51.2)
	Metanfetaminas	18 (43.9)
	Marihuana	7 (17.1)
	Heroína	2 (4.9)
	Cocaína	2 (4.9)

VIH = Virus de inmunodeficiencia humana

Tabla 2. Características clínicas.

Variable		No = 41
Tiempo de evolución en días - media (max - min)		15 (2 - 234)
Fiebre - n (%)		27 (65.9)
Perdida de peso - n (%)		20 (48.8)
Tos > 2 semanas - n (%)		16 (39)
Diaforesis nocturna - n (%)		12 (29.3)
Cefalea - n (%)		36 (87.8)
Vomito - n (%)		15 (36.6)
ECG - mediana (max - min)		13 (8-15)
Alteración del estado de alerta - n (%)		21(51.3)
Somnolencia - n (%)		17 (41.5)
Estupor - n (%)		4 (9.8)
Rigidez de nuca - n (%)		29 (70.7)
Crisis convulsivas - n (%)		8 (19.5)
Signos focales - n (%)		17 (41.5)
Parálisis de nervio craneal - n (%)		12 (29.3)
IV - n (%)		8 (19.5)
III - n (%)		7 (17.1)
VII - n (%)		4 (9.8)
VI - n (%)		6 (7.3)
V - n (%)		2 (4.9)
IX - n (%)		1 (2.4)
Hemiparesia - n (%)		7 (17.1)
Severidad MRC	I - n (%)	7 (17.1%)
	III - n (%)	22 (53.7)
	III - n (%)	12 (29.2)

ECG = Escala de coma de Glasgow, MRC= Medical research council

Figura 2: Estadios de severidad MRC

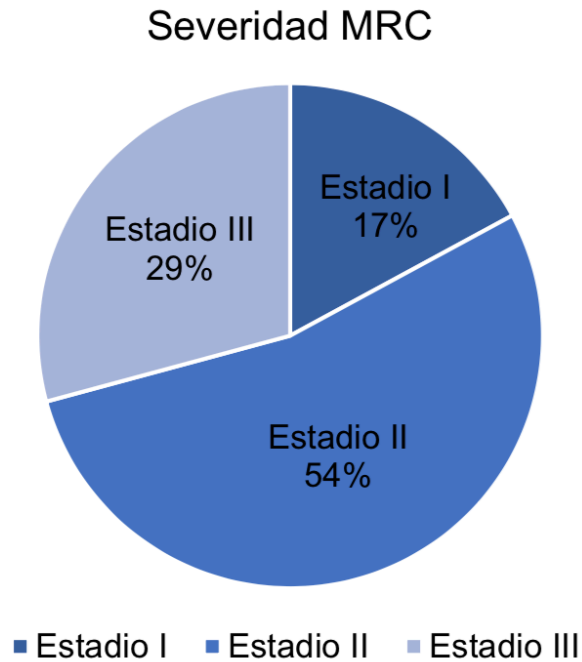


Tabla 3. Laboratorios séricos

Variable	No= 41 (%)
Hemoglobina - media (DS)	12.1 (2.1)
Anemia - n (%)	17 (41.5)
Hematocrito (%) - media (DS)	35.5 (6.3)
Leucocitos - mediana (max - min)	7,700 (1940 - 21,160)
Leucocitosis - n (%)	12 (29.3)
Sodio - mediana (max - min)	133 (117 - 162)
Hiponatremia - n (%)	22 (53.7)
Potasio - media (DS)	4.06 (0.59)
Glucosa - mediana (max - min)	97 (78 - 266)
Creatinina - mediana (max - min)	0.58 (0.31 - 1.65)
Urea - mediana (max - min)	25 (1 - 118)
AST - mediana (max - min)	33 (8 - 125)
Elevación de AST - n (%)	16 (39)
ALT - mediana (max - min)	24 (6 - 123)
Elevación de ALT - n (%)	14 (34.1)

AST = Aspartato aminotransferasa, ALT = Alanina aminotransferasa

Tabla 4. Analítica de LCR

Variable	No = 41(%)
Presión de apertura - mediana (max - min)	17 (09 - 40)
Aumento de la presión intracraneal - mediana (max - min)	9 (22)
Proteínas - mediana (max - min)	146 (10 - 468)
Proteínas > 100 mg/dl - n (%)	26 (63.4)
Glucosa en LCR - media (DS)	33.7 (19.6)
Leucocitos - mediana (max - min)	147 (2 - 1167)
Leucocitos entre 50-500 - n (%)	20 (68.3)
% Mononuclear - mediana (max - min)	70 (19 - 97)
Mononucleares > 50 % - n (%)	29 (70.7)
% PMN - mediana (max - min)	30 (3 - 81)
Relación glucosa LCR/glucosa sérica - mediana (max - min)	0.27 (0.04 - 0.76)
Relación glucosa LCR/glucosa sérica ≤ 0.5 - n (%)	35 (85.4)
Positividad tinta China - n (%)	1 (2.44)

Figura 3. Hallazgos tomografía cerebral

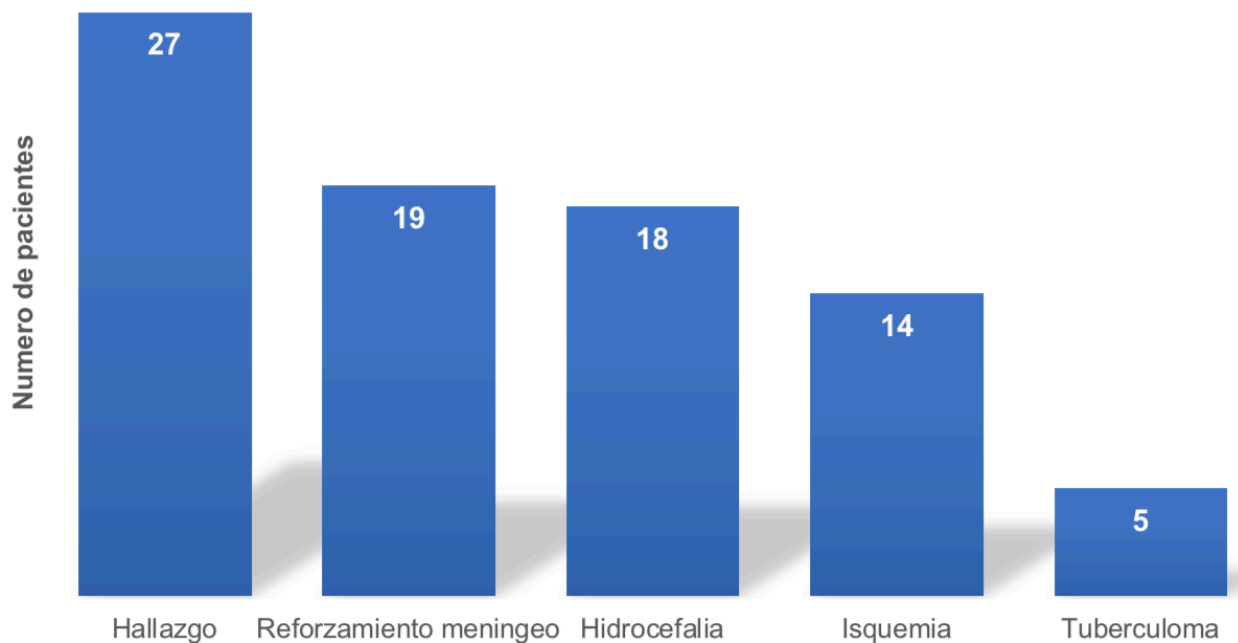


Tabla 5. Estudios de imagenología

Variable	No = 41 (%)
Radiografía de tórax sugestiva de TB	23 (56.1)
Tomografía cerebral anormal	36 (87.8)
Edema	27 (65.9)
Reforzamiento meníngeo	19 (46.3)
Hidrocefalia	18 (43.9)
Isquemia	14 (34.1)
Tuberculoma	5 (12.2)
Mas de una anomalía	27 (65.9)
IRM	
Anormal	6 (14.6)
Hidrocefalia	4 (9.8)
Edema	3 (7.3)
Reforzamiento meníngeo	2 (4.9)
Tuberculoma	2 (4.9)
No se realizo	35 (85.4)

Tabla 6. Estudios en LCR para detección de M. Tuberculosis.

Análisis	BLCR	CLCR	PCR
No =41 (%)			
Positivo	6 (14.6)	7 (17.1)	15 (36.6)
Negativo	5 (12.2)	9 (22)	3 (7.3)
No realizada	30 (73.2)	25 (61)	23 (56.1)

BLCR = Baciloscopia de líquido cefalorraquídeo, CLCR = Cultivo de líquido cefalorraquídeo, PCR = Reacción de cadena polimerasa en LCR

Tabla 7. Estudios de otros especímenes para detección de M. Tuberculosis

Muestra	BE	CE	BJG	CJG
N = 41 (%)				
Positivo	25 (61)	11 (26.8)	6 (14.6)	0
Negativo	16 (39)	6 (14.6)	5 (12.2)	1 (2.4)
No realizada	0	24 (58.5)	30 (73.2)	40 (97.6)

BE = Baciloscopia de esputo, CE = Cultivo de esputo, BJG = Baciloscopia de jugo gástrico, CJG = Cultivo de jugo gástrico.

Tabla 8. Tipos de diagnostico.

Variable	No = 41
Thwaites score	
Sugestivo - n (%)	40 (97.6)
No sugestivo - n (%)	1 (2.4)
Puntos LCS - mediana (max-min)	14 (7 - 19)
Tipo de diagnostico	
Definitivo - n (%)	23 (56.1)
Probable - n (%)	14 (24.1)
Posible - n (%)	4 (9.8)

LCS = Lancet consensus score

Grafico 4. Flujograma de pacientes por diagnostico.

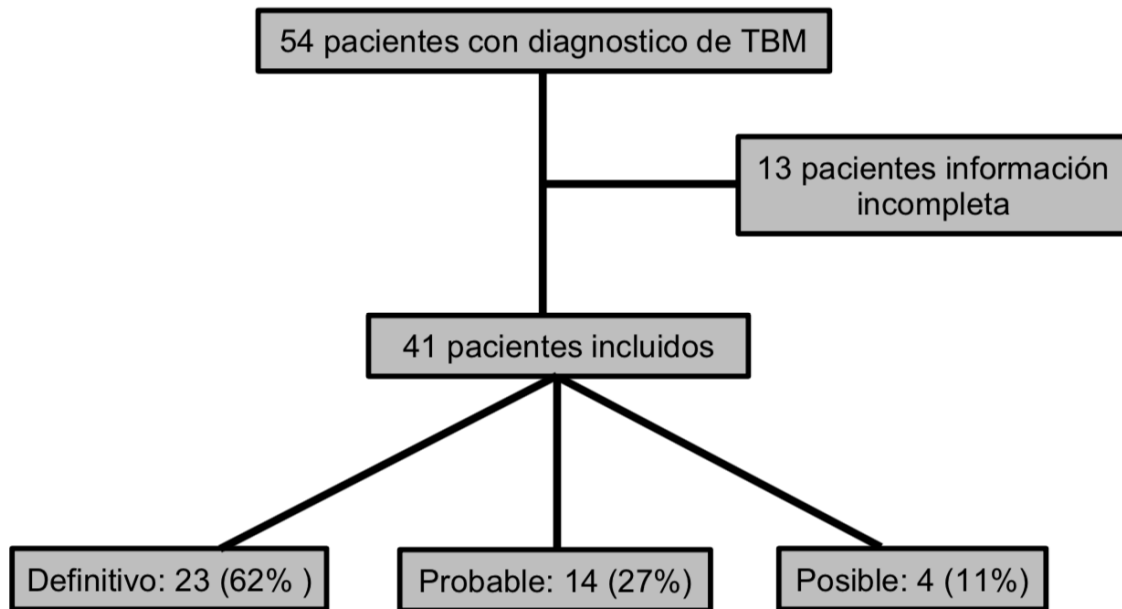


Tabla 9. Tratamientos y desenlace.

Variables		N = 41
Días EIH - mediana (Max - Min)		14 (1 - 34)
TB fuera SNC - n (%)		26 (63.4)
Sitio de TB fuera SNC	Pulmonar - n (%)	25 (61)
	Peritoneal - n (%)	1 (2.4)
Tratamiento medico	1era línea - n (%)	41 (100)
	Esteroides - n (%)	41 (100)
Manejo quirúrgico - n (%)		14 (34.1)
Tipo de cirugía	DVP - n (%)	9 (22)
	DE - n (%)	5 (12.2)
VMA		10 (24.4)
Desenlace	Alta - n (%)	33 (80.5)
	Defunción - n (%)	8 (19.5)
Defunciones (Severidad clínica)	MRC II - n (%)	3 (7.3)
	MRC III - n (%)	5 (12.2)
Defunciones (Tipo de diagnostico)	Definitivo - n (%)	2 (4.9)
	Probable - n (%)	5 (12.2)
	Posible - n (%)	1 (2.4)
Días a defunción - mediana (Max - Min)		12.5 (3 - 35)

EIH = Estancia intrahospitalaria, DVP = Derivación ventrículo peritoneal, DE = Derivación externa, VMA = Ventilación mecánica asistida.

Tabla 10: Características basales de los pacientes de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Basales				
Pacientes (n) Total: 41	31 (75.6)	8 (24.4)		
Hombres - n (%)	19 (57.6)	7 (87.5)	0.22	5.158 (0.568 - 46.834)
Edad - mediana (Max - Min)	28 (18 - 57)	28.5 (18 - 53)	0.87	
Edad 18-24 - n (%)	11 (33.3)	3 (37.5)	1	1.200 (0.241 - 5.967)
Edad 25-31 - n (%)	10 (30.3)	3 (37.5)	0.69	1.380 (0.275 - 6.921)
Edad 32-38 - n (%)	4 (12.1)	1 (12.5)	1	1.036 (0.100 - 10.769)
Edad 39-45 - n (%)	4 (12.1)	0	0.57	
Edad 46-52 - n (%)	1 (3)	0	1	
Edad 53-60 - n (%)	3 (9.1)	1 (12.5)	1	1.429 (0.129 - 15.875)
Peso - mediana (Max - Min)	60 (40 - 80)	65 (40 - 80)	0.57	
Convivencia con TB - n (%)	5 (15.2)	1 (12.5)	1	0.800 (0.080 - 7.989)
Historia de TB - n (%)	5 (15.2)	2 (25)	0.61	1.867 (0.290 - 12.013)
Comorbilidades - n (%)	22(66.7)	2 (25)	0.049	0.167 (0.029 - 0.965)
VIH - n (%)	12 (36.4)	1 (12.5)	0.38	0.250 (0.027 - 2.284)
Uso de drogas ilícitas - n (%)	18 (54.5)	3 (37.5)	0.45	0.500 (0.102 - 2.444)
Metanfetaminas - n (%)	15 (45.5)	3 (37.5)	1	0.720 (0.147 - 3.520)
Tuberculosis actualmente - n (%)	19 (57.6)	7 (87.5)	0.22	5.158 (0.568 - 46.834)
Pulmonar - n (%)	18 (54.5)	7 (87.5)	0.12	5.833 (0.643 - 52.883)

VIH = Virus de inmunodeficiencia humana

Tabla 11: Características clínicas de los pacientes de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Pacientes (n) Total: 41	31 (75.6)	8 (24.4)		
Diaforesis - n (%)	11 (33.3)	1 (12.5)	0.39	0.286 (0.031 - 2.622)
Perdida de peso - n (%)	17 (51.5)	3 (37.5)	0.69	0.565 (0.116 - 2.758)
Tos > 2 semanas - n (%)	11 (33.3)	5 (62.5)	0.26	3.333 (0.670 - 16.575)
Fiebre - n (%)	20 (60.6)	7 (87.5)	0.23	4.550 (0.500 - 41.417)
ECG - mediana (Max - Min)	14 (8 - 15)	10 (9 - 15)	0.51	
Alteración del estado de alerta - n (%)	15 (45.5)	6 (75)	0.24	3.600 (0.631 - 20.527)
Focalización - n (%)	13 (39.4)	4 (50)	0.69	1.538 (0.326 - 7.262)
Hemiparesia - n (%)	4 (12.1)	3 (37.5)	0.12	4.350 (0.739 - 25.601)
Parálisis de nervio craneal - n (%)	11 (33.3)	1 (12.5)	0.39	0.286 (0.031 - 2.622)
Crisis convulsivas - n (%)	6 (18.2)	2 (25)	0.64	1.500 (0.241 - 9.337)
Rigidez de nuca - n (%)	24 (72.7)	5 (62.5)	0.67	0.625 (0.123 - 3.169)
Cefalea - n (%)	29 (87.9)	7 (87.5)	1	0.966 (0.093 - 10.039)
Vomito - n (%)	14 (42.4)	1 (12.5)	0.22	0.194 (0.021 - 1.760)

ECG = Escala de coma de Glasgow

Tabla 12: Severidad de la enfermedad de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
MRC I - n (%)	7 (21.2)	0	0.31	
MRC II - n (%)	19 (57.6)	3 (37.5)	0.44	0.442 (.090 - 2.166)
MRC III - n (%)	7 (21.2)	5 (62.5)	0.03	6.190 (1.181 - 32.457)

Tabla 13. Hallazgos en LCR de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Presión de apertura	16 (11 - 32)	17 (09 - 40)	0.82	
Presión de apertura > 25 cmH20 - n (%)	7 (21.2)	2 (25)	1	1.238 (0.204 - 7.526)
Proteínas LCR - mediana (Max - Min)	146 (10 - 468)	149 (26 - 273)	0.87	
Proteínas en LCR >100 mg/dl - n (%)	20 (60.4)	6 (75)	0.68	1.950 (0.340 - 11.177)
Glucosa LCR - media (DS)	32.91 (18.42)	36.75 (24.93)	0.62	
Relación glucosa < 0.5 - n (%)	28 (84.8)	7 (87.5)	1	1.250 (0.125 - 12.483)
Leucocitos LCR - mediana (Max - Min)	176 (2 - 1167)	99.50 (7 - 415)	0.87	
PMN LCR - mediana (Max - Min)	30 (3 - 81)	26 (12 - 62)	0.78	
Mononucleares LCR - mediana (Max - Min)	70 (19 - 97)	74 (38 - 88)	0.78	
Mononucleares >50% LCR - n (%)	23 (69.7)	6 (75)	1	1.304 (0.223 - 7.613)
Relación glucosa - mediana (Max - Min)	0.27 (0.04 - 0.76)	0.29 (0.09 - 0.72)	0.84	
Tinta China LCR - n (%)	1 (3)	0	1	

Tabla 14. Analítica de parámetros séricos de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Leucocitos séricos - mediana (Max - Min)	7,450 (1,940 - 18,000)	11,900 (5,260 - 21,160)	0.02	
Leucocitosis - n (%)	7 (21)	5 (62.5)	0.03	6.190 (1.181 - 32.457)
Hemoglobina - media (DS)	11.8 (2.1)	13.35 (1.43)	0.61	
Hematocrito - media (DS)	34.6 (6.7)	39.03 (3.06)	0.01	
Anemia - n (%)	11 (33.3)	6 (75)	0.049	6.000 (1.036 - 34.748)
Sodio - mediana (Max - Min)	134 (118 - 142)	131.5 (117 - 162)	0.74	
Hiponatremia - n (%)	17 (51.5)	5 (62.5)	0.7	1.569 (0.321 - 7.660)
Potasio - media (DS)	4.04 (0.54)	4.15 (0.8)	0.64	
Glucosa - mediana (Max - Min)	100 (78 - 266)	93.5 (82 - 235)	0.43	
Urea - mediana (Max - Min)	25 (6 - 77)	28 (1 - 118)	0.75	
Creatinina - mediana (Max - Min)	0.58 (0.31 - 1.03)	0.61 (0.31 - 1.65)	0.75	
AST - mediana (Max - Min)	32 (12 - 125)	36 (8 - 73)	0.87	
Elevación AST - n (%)	13 (39.4)	3 (37.5)	1	0.923 (0.188 - 4.538)
ALT - mediana (Max - Min)	20 (6 - 123)	34 (14 - 74)	0.34	
Elevación ALT - n (%)	10 (30.4)	4 (50)	0.41	2.300 (0.477 - 11.080)

Tabla 15. Estudios de imagen de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Radiografía de tórax sugestiva - n (%)	19 (57.6)	4 (50)	0.71	1.357 (0.289 - 6.383)
TAC con alteraciones	28 (84.8)	8 (100)	0.56	1.179 (1.020 - 1.361)
TAC con Hidrocefalia - n (%)	13 (39.4)	5 (62.5)	0.27	2.564 (0.522 - 12.606)
TAC con edema - n (%)	21 (63.6)	6 (75)	0.69	1.714 (0.298 - 9.869)
TAC con reforzamiento - n (%)	16 (48.5)	3 (37.5)	0.7	0.638 (0.131 - 3.113)
TAC con tuberculoma - n (%)	5 (15.2)	0	0.56	
TAC isquemia - n (%)	10 (30.3)	4 (50)	0.41	2.300 (0.477 - 11.080)

TAC = Tomografía axial computarizada

Tabla 16. Diagnostico y tratamiento de acuerdo a desenlace.

Variable	Desenlace favorable	Desenlace adverso	P*	OR (IC 95%)
Thwaites Sugestivo - n (%)	32 (97)	8 (100)	1	
Puntos LCS - media (DS)	13.12 (3.31)	14.13 (2.47)	0.42	
Diagnostico definitivo - n (%)	21 (63.6)	2(25)	0.11	0.190 (0.033 - 1.097)
Días al diagnostico - mediana (Max - Min)	5 (01 -14)	3 (01 - 06)	0.79	
Días de EIH - mediana (Max - Min)	14 (01 -30)	12.5 (03 - 35)	0.921	
Días a inicio de tratamiento - mediana (Max - Min)	2 (0 - 12)	2 (0 -5)	0.815	
Ventilación mecánica asistida - n (%)	2 (6.1)	8 (100)	0	16.5 (4.306 - 63.219)
Manejo quirúrgico - n (%)	10 (30.3)	4 (50)	0.41	2.300 (0.477 - 11.080)
DVP - n (%)	8 (24.2)	1 (12.5)	0.66	0.446 (0.047 - 14.200)
DE - n (%)	2 (6.1)	3 (37.5)	0.04	9.300 (1.230 - 70.333)

Tabla 17. Resultados del análisis multivariado.

Variable	P	OR (IC 95%)
Comorbilidades	0.085	0.157 (0.019 - 1.289)
Leucocitosis	0.041	8.079 (1.094 - 59.674)
MRC III	0.187	3.578 (0.539 - 23.752)