

# **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO RETROSPECTIVO DE 18 CASOS DE MENINGITIS TUBERCULOSA Y REVISIÓN DEL TEMA**

Autor: María Constanza Vicari

Tutor: Diego Bértola

Primera Cátedra de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario. Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

## **INTRODUCCIÓN**

La meningitis tuberculosa (MTB), es una de las formas menos frecuentes pero más graves de tuberculosis (TBC), y produce una elevada morbimortalidad en adultos y niños.<sup>1,2</sup> La escasa especificidad de sus síntomas, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las secuelas neurológicas que puede producir, hacen de esta enfermedad un problema importante de salud, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo.<sup>3</sup>

El diagnóstico y el manejo de MTB constituyen un gran desafío para la medicina, ya que la patogenia de la enfermedad es poco conocida, las pruebas de diagnóstico rápidas y sensibles no siempre están disponibles y su manejo no ha sido claramente establecido por ensayos controlados.<sup>1</sup> Es por esto que la mayoría de las veces resulta muy difícil establecer un diagnóstico certero y buscar una terapia realmente eficiente para cada caso.

Tradicionalmente la menor edad era el principal factor predisponente para la aparición de MTB. Hoy en día es el HIV, y se la considera como una enfermedad marcadora de inmunodepresión. Linfocitos T CD4 < 100 cél/mm<sup>3</sup> aumentan más de 100 veces el riesgo de desarrollar TBC, sobre todo las formas extrapulmonares.

El pronóstico de la MTB está influenciado por varios factores: la edad (menos de 5 y más de 50 años), la duración de los síntomas (> 2 meses), la intensidad del déficit neurológico y la tardanza en el inicio del tratamiento específico.

Los métodos de diagnóstico tradicionales no contribuyen al diagnóstico precoz, debido a la baja sensibilidad de la tinción de Ziehl-Neelsen y al lento crecimiento del

microorganismo. A pesar de los avances de las técnicas de neuroimágenes y los métodos de laboratorio, el diagnóstico de MTBC continúa siendo dificultoso.<sup>3</sup>

## **OBJETIVOS**

- Describir las características clínicas y de laboratorio, el tratamiento y evolución de la MTB observadas en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario.
- Revisión bibliográfica de ésta patología

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Es un estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina. Los datos se recabaron de las historias clínicas (HC) de pacientes mayores de 18 años ingresados al hospital con diagnóstico de MTB entre el año 2007 y 2014.

Se usó para definir la enfermedad los lineamientos de un consenso para diagnóstico de meningitis tuberculosa realizado en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) en Mayo de 2009. Allí se juntaron 41 participantes de 7 países (Sudáfrica, Vietman, India, EEUU, Reino Unido, Malawi e Indonesia), liderados por Suzaan Marais y Guy Thwaites, dos de los expertos en el tema más prestigiosos. El trabajo fue publicado en la revista *The Lancet* en el año 2010.<sup>1</sup> En éste se clasifica a la MTB en tres tipos de acuerdo al nivel de certeza: *definitiva*, *probable* y *posible*. Esta categorización se realiza a través de un sistema de puntuación basado en manifestaciones clínicas, hallazgos bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo (LCR), imágenes de Sistema Nervioso Central (SNC) y evidencia de TBC en una localización distinta al SNC.<sup>1,4,5</sup> (Ver anexo 1)

Para buscar las historias clínicas, se solicitó al Servicio de Estadística del Hospital un listado con los números de historias clínicas de los pacientes internados con el diagnóstico de egreso de meningitis y tuberculosis. Además se solicitaron las listas de LCR que fueron ingresados en el Servicio de Microbiología para exámen directo con tinción de Ziehl-Neelsen (ZN) y para cultivo en medio de Lowenstein-Jensen. Con la finalidad de evitar el subregistro de casos también se solicitó en farmacia la lista de los

pacientes que retiraron medicamentos antibacilares durante el mismo período. Se buscaron dichas historias clínicas y se seleccionaron aquellas con diagnóstico de MTB, de acuerdo al consenso diagnóstico antes mencionado.

Se utilizó una ficha estandarizada, donde se recogieron los siguientes datos: características demográficas de los pacientes, antecedentes personales infecciosos y no infecciosos, motivo de consulta, síntomas y signos, tiempo transcurrido al momento del diagnóstico, datos de laboratorio y características del líquido cefalorraquídeo al momento de admisión, aislamientos microbiológicos, hallazgos descritos en informe de tomografía de cráneo (TAC) o resonancia magnética (RMI), presencia de TBC en otro órganos, tratamiento, complicaciones, estadía total en el hospital, características de los pacientes HIV positivos y mortalidad durante la internación.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa SPSS versión 20, realizando el análisis estadístico de frecuencias y porcentajes. Se expresaron los datos como media  $\pm$  DS. Además se analizaron las variables cuantitativas utilizando la prueba de t de Student y las cualitativas utilizando la prueba de  $\chi^2$  o prueba de Fisher según corresponda.

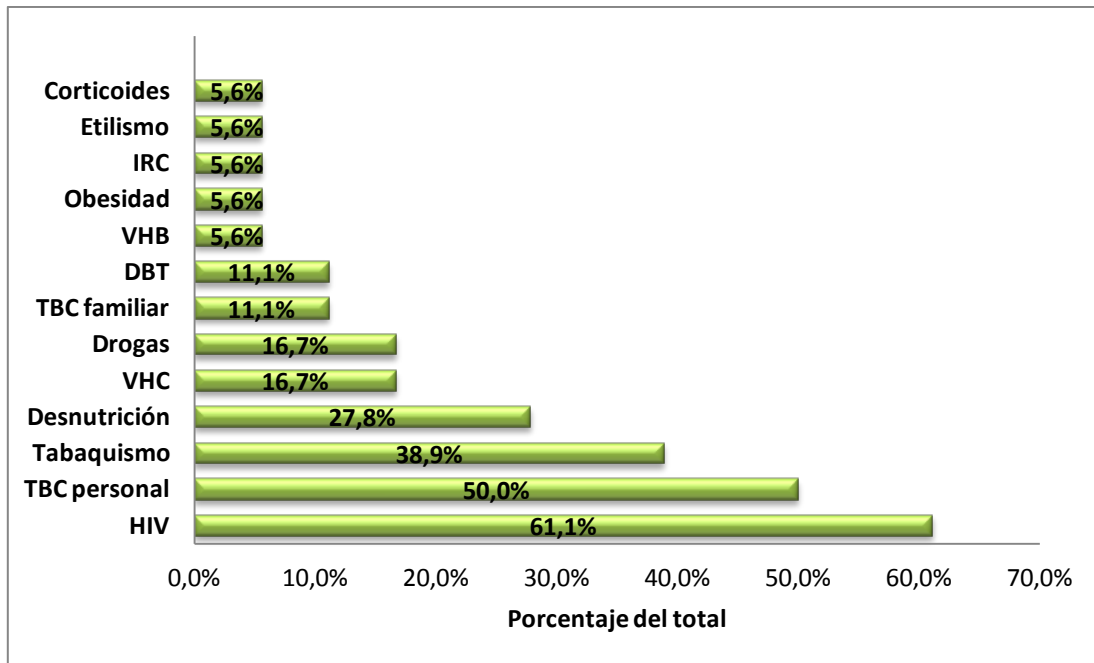
### **RESULTADOS**

De los 18 casos incluidos en este estudio, la edad mínima fue de 18 años y el máximo de 59 años, con una media de  $36 \pm 10,89$  años y una mediana de 32,5 años. El 50% eran mujeres.

El 88,9% de los casos tenían otras comorbilidades: un 38,9% (7) eran tabaquistas; estaban desnutridos el 27,8% (5); usaban drogas el 16,7% (3); eran diabéticos el 11,1% (2) y eran etilistas y obesos el 5,6% (1) de los pacientes. De los 18 pacientes el 61,1% (11) eran HIV positivos, 1 VHB y 3 VHC positivos. En cuanto al antecedente de TBC, 11,1% presentaban antecedentes familiares con TBC y el 50% antecedente personal

(pulmonar 4, miliar 3, articular + miliar 1, meníngea 1). Un paciente estaba privado de su libertad y otro paciente padecía lupus eritematoso sistémico, con insuficiencia renal crónica y trasplantedo renal. Sólo 2 pacientes no presentaban ninguno de los antecedentes antes mencionados. En ninguna de las historias clínicas consultadas figuraba si presentaban la vacuna BCG. GRÁFICO 1

**GRÁFICO 1. Antecedentes personales.**



El motivo de consulta más frecuente fue cefalea en el 50% (9) de los pacientes, mientras que el resto fue más diverso (astenia, lumbalgia, diplopía, disnea, convulsión, déficit neurológico focal, disminución de peso, síndrome confusional agudo, temblores). El tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso osciló entre 1 día y 150 días, con una mediana de 30 días. Sólo en 3 pacientes la duración de los síntomas fue menor a una semana.

Los signos y síntomas más frecuentes al momento del interrogatorio y del examen físico fueron cefalea (66,7%), vómitos (50%), fiebre (55,6%), compromiso de conciencia (44,4%), rigidez de nuca (55,6%) y la tríada sintomática de cefalea, fiebre y vómitos (C, F, V)(27,8%). TABLA 1.

**TABLA 1. Signos y Síntomas**

Síntoma o Signos	n (%)
Cefalea	12 (66,7)
Rigidez de nuca	10 (55,6)
Fiebre	10 (55,6)
Vómitos	9 (50)
Fotofobia	8 (44,4)
Compromiso de conciencia	8 (44,4)
Síndrome confusional	7 (38,9)
Sudoración nocturna	6 (33,3)
Pérdida de peso	6 (33,3)
Déficit neurológico focal	6 (33,3)
Triada C, F, V	5 (27,8)
Sonofobia	5 (27,8)
Compromiso pares craneales	5 (27,8)
Astenia	5 (27,8)
Malestar general	4 (22,2)
Disartria	4 (22,2)
Convulsiones	4 (22,2)
Cambio de personalidad	4 (22,2)
Tos $\geq$ a 2 semanas	2 (11,1)
Lumbalgia	2 (11,1)
Signos de Kernig y Brudzinski	0

Al ingreso el 44,4% (8) presentaba algún grado de compromiso de la conciencia, todos ellos en estadio II de la escala de British Medical Research Council (BMRC) (equivalente a 10 a 14 puntos de la GCS).

El recuento máximo de glóbulos blancos fue de 13.800 cel/mm<sup>3</sup> y el mínimo de 2.200 cel/mm<sup>3</sup>, dentro de un rango normal (4.000-10.000 cel/mm<sup>3</sup>) se encontraban 9 pacientes (50%).

Se analizaron muestras de LCR de 17 pacientes. A un paciente no se le realizó punción lumbar por la presencia de una masa ocupante de espacio en SNC y la sospecha de hipertensión endocraneana. Todos los LCR del ingreso eran claros. El 100% de los pacientes tenían hiperproteinorraquia (> 0,45g/L), siendo en el 70,6% (12) los valores mayores de 1g/L. Todos también presentaban hipoglucorraquia. En 94,1% (16) el recuento de leucocitos era < 500 cel/mm<sup>3</sup> (mediana 28), con predominio de mononucleares en 64,7% (11) de los pacientes. TABLA 2.

**TABLA 2. Características del LCR**

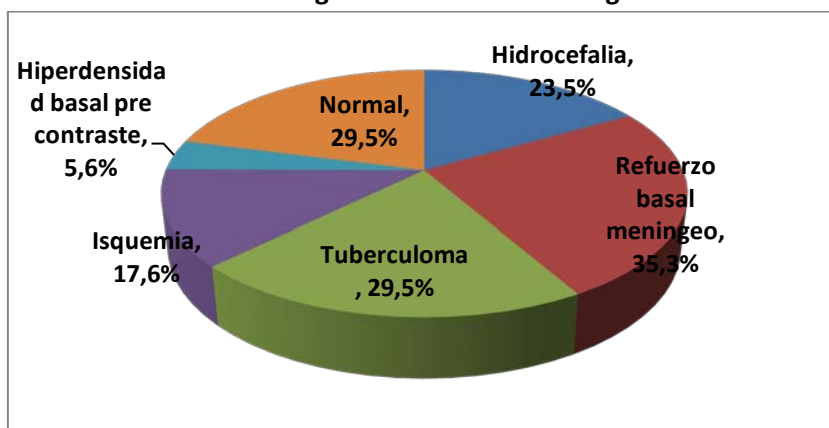
LCR	n %
Proteínas (g/l)	
• <1	5 (29,41%)
• 1,1 - 3	8 (47%)
• >3	4 (25%)
Glucosa (g/l)	
• <0,50	6 (35,3%)
• ≤0,30	11 (64,7%)
Células/mm <sup>3</sup>	
• <100	10 (58,9%)
• 100-500	6 (35,4%)
• >500	1 (5,6%)

En sólo 4 de los 17 pacientes se determinó la actividad adenosina deaminasa (ADA) en LCR, de los cuales 2 presentaron valores elevados (19 y 22 U/l) y 2 pacientes valores bajos (1,08 y 5,20 U/l).

En cuanto a las características microbiológicas, se realizó baciloscopía y cultivo del LCR en 10 de los 17 pacientes analizados, la baciloscopía fue negativa en todos los casos, mientras que el cultivo fue positivo una sola vez. En 7 de los pacientes se ingresó LCR para la reacción de polimerasa en cadena (PCR), siendo ésta positiva en 3 de los pacientes.

En 17 de los 18 pacientes se realizaron imágenes de SNC (tomografía o resonancia magnética), los hallazgos imagenológicos más frecuentes fueron: hidrocefalia (4 casos; 23,5%), refuerzo meníngeo (6 casos; 35,3%), tuberculoma (5 casos; 29,5%), isquemia (3 casos; 17,6%), hiperdensidad basal precontraste (1 caso; 5,6%) e imágenes normales en 5 casos (29,5%). GRÁFICO 2.

**GRÁFICO 2. Hallazgos encontrados en imagen de SNC.**



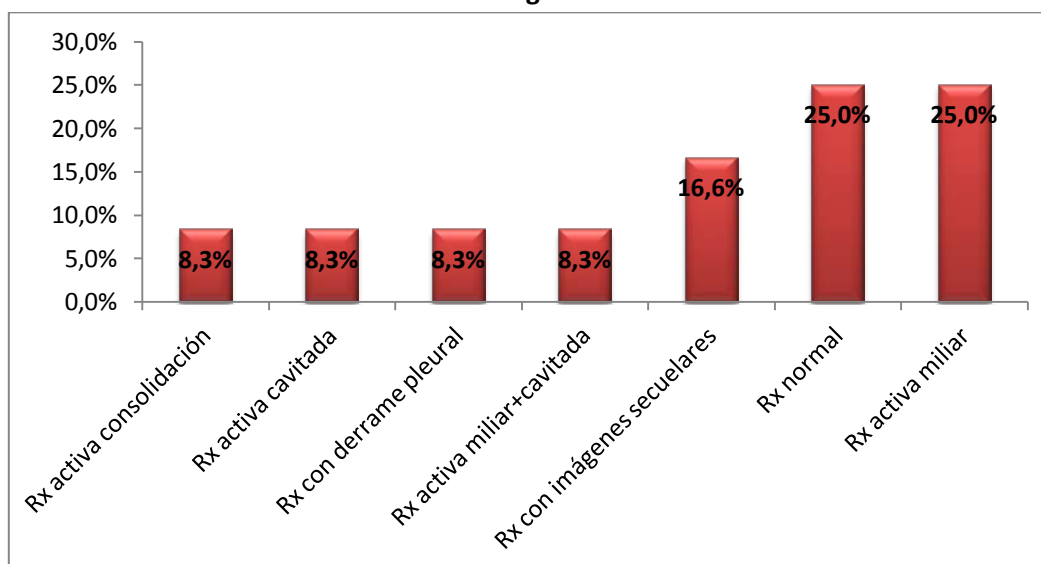
Se encontró TBC extrameningea activa en 10 de los 18 pacientes. La forma pulmonar fue la más frecuente (5 pacientes) seguida por las formas miliar, ganglionar y vertebral (2 pacientes cada una de ellas) y un caso de afectación cutánea. Cabe que destacar que algunos pacientes presentaron afectación múltiple. TABLA 3.

**TABLA 3. TBC extrameningea activa**

Lugar	n (%)
TBC pulmonar	3 (30%)
TBC vertebral	2 (20%)
TBC pulmonar + TBC ganglionar	1(10%)
TBC pulmonar + TBC vertebral	1(10%)
TBC miliar	1(10%)
TBC miliar + TBC cutánea	1(10%)
TBC ganglionar	1(10%)

En el 33,3% no se encontró la radiografía de tórax (Rx de tórax) del ingreso. De las encontradas (66,7%), en el 75% (9) de los casos se observaron hallazgos compatibles con TBC y contribuyó al diagnóstico de TBM: en 24,9% era sugerente de TBC activa, en 33,3% tenía un patrón de TBC miliar y en el 16,6% había imágenes secuelas. GRÁFICO 3.

**GRÁFICO 3. Hallazgos en Rx de tórax.**



En el 50% de los pacientes se realizó TAC de otro sitio además del SNC: el 44,4% presentó hallazgos sugerentes en pulmón; el 22,2% en pulmón más columna vertebral; el 22,2% en pulmón más ganglios y el 11,1% en columna vertebral.

Otros hallazgos microbiológicos extrameningeos fueron: esputos positivos (40%), biopsia ganglionar con ZN positivo y cultivo negativo (anatomía patológica con necrosis

caseosa con granuloma y visualización de los bacilos), biopsia de masa ocupante de espacio (MOE) en SNC con ZN y cultivo positivo, biopsia ósea y colección ZN positivo, partes blandas ZN y cultivo positivo.

El tiempo en hacer el diagnóstico de MTB, osciló entre 1 día hasta 77 días, con una media de 12 días  $\pm$  18.

Todos los pacientes recibieron antibacilares, de los cuales 10 presentaron mejoría y los otros 8 fallecieron. Además el 83,3% recibió antibióticos, el 38,9% antivirales, el 27,8% antimicóticos y el 11,1% tratamiento para *Toxoplasma gondii*. Dos de los pacientes requirieron tratamiento quirúrgico: en uno se realizó derivación ventriculoperitoneal y en otro drenaje ventricular externo permaneciendo en cuidados críticos. Recibieron corticoides el 77,8% de los pacientes.

Con respecto a la evolución clínica el 11,1% ingreso a Unidad de Terapia Intensiva (UTI) y el 88,9% ingresó a sala general, de estos últimos el 56,2% (9) luego pasó a UTI. El 55,6% (10) presentó evolución favorable con el alta hospitalaria, pero el 44,4% (8) falleció, 4 de ellos en los primeros 18 días de internación, y el resto entre los 19 y 37 días de internación. El rango de estadía en el hospital fue de 1 día (fuga) hasta un máximo de 88 días, con una media de 25,5  $\pm$  19,18 días.

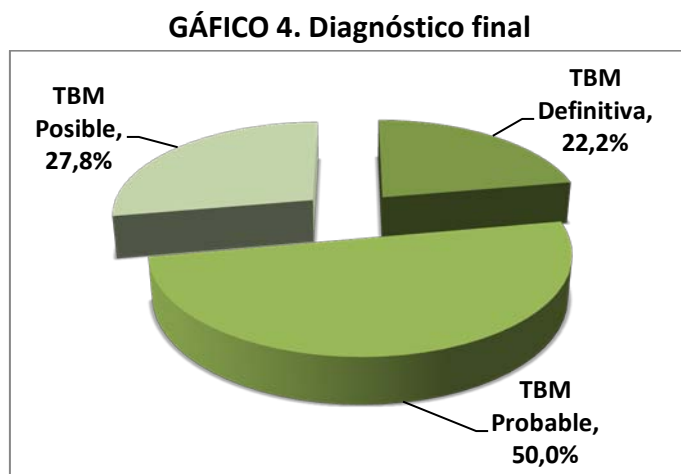
En el 67% (12) de los pacientes se observó una complicación neurológica, en la mayoría más de una a la vez. Dentro de estas destacan en frecuencia: convulsiones, deterioro del sensorio, nuevo o agravamiento del déficit neurológico focal, hipertensión endocraneana con hidrocefalia, síndrome confusional. El 33,4% presentó también complicaciones respiratorias: insuficiencia respiratoria (16,7%), neumonía intrahospitalaria (11,1%) y neumotórax espontáneo (5,6%).

La coinfección por HIV estaba presente en el 61,1% (11) de los pacientes, en 8 de ellos el diagnóstico de infección por HIV precedió al de MTB y en 3, el diagnóstico de ambas infecciones fue simultáneo. Tres estaban recibiendo terapia anti-retroviral, 3 lo hacían de manera irregular y 5 no la estaban recibiendo. En 8 pacientes se conoció el recuento de linfocitos T CD4, con un rango de 9 a 157cél/mm<sup>3</sup>, en 6 pacientes eran



menores de 100 y solo en 2 mayores de 100  $\text{cél}/\text{mm}^3$ . La letalidad en los pacientes coinfectados fue de 63,6% (7) y en el resto la evolución fue satisfactoria.

De acuerdo al consenso para el diagnóstico de meningitis tuberculosa realizado en Ciudad del Cabo, el 22,2% (4) de los pacientes presentaron diagnóstico definitivo de MTB, el 50% (9) diagnóstico de MTB probable y el 27,8% (5) de MTB posible. GRÁFICO 4.



## **DISCUSIÓN**

La tuberculosis hoy en día es un problema vigente en nuestra sociedad. Dentro de sus formas, reviste particular importancia la tuberculosis meníngea, una complicación poco habitual pero con una alta mortalidad.

La MTB es una complicación de la infección primaria en los primeros 5 años de vida en los países con una alta incidencia de TBC, mientras que en países con baja incidencia representa la reactivación de un foco meníngeo o subcortical en adultos jóvenes.<sup>2</sup> En éste trabajo la mediana de edad fue de 32,5 años, lo cual se correlaciona con los datos de la literatura médica ya que los adultos jóvenes entre los 30 y 45 años son el grupo con la mayor incidencia.<sup>2, 3, 6, 7</sup>

Todas las series de MTB enfatizan la importancia del diagnóstico precoz y del pronto comienzo del tratamiento antibacilar. Retrasos en el diagnóstico, aumentan las secuelas neurológicas y la mortalidad.<sup>8</sup>

En aquellos pacientes con sospecha de MTB los antecedentes de otras comorbilidades son frecuentes y muy importantes, ya que contribuyen al diagnóstico precoz. En esta serie el 88,9% tenían otras comorbilidades: tabaquismo, desnutrición, drogadicción, diabetes, obesidad y etilismo fueron los más comunes. La mayoría de los pacientes se encontraban infectados por HIV (61,1%), y unos pocos por VHB y VHC. Muchos de estos antecedentes están descriptos como factores de riesgo para padecer MTB y asociados a un mal pronóstico.<sup>2, 9</sup> El 11,1% de los pacientes presentaban antecedentes familiares de TBC, mientras que el 50% antecedente personal de TBC.

En la mayoría de los pacientes existió una historia de síntomas inespecíficos, como por ejemplo fiebre de larga duración, pérdida de peso, cefalea, vómitos, alteraciones de la conducta, de aproximadamente 2-8 semanas de evolución antes del desarrollo de la irritación meníngea.<sup>9</sup> Esto no difiere en pacientes portadores o no de HIV.<sup>1</sup> En este trabajo la mediana de evolución de síntomas previos fue de 30 días, solo 3 pacientes tuvieron una evolución menor a 1 semana.

La MTB es una meningoencefalitis que compromete principalmente las meninges basales, pero también el parénquima cerebral, las arterias y venas cerebrales. El cuadro clínico está condicionado por dichas alteraciones patológicas y, dependiendo de qué manifestaciones clínicas predominen, será la forma de presentación del cuadro<sup>3</sup>. Numerosos trabajos confirman la amplia variedad de presentaciones que puede tener la MTB. En una serie australiana de 58 pacientes se consideró el diagnóstico de MTB en el ingreso en el 36% de los casos y solo el 6% recibió tratamiento inmediato. La duración de los síntomas osciló entre 1 día a 9 meses, aunque el 55% presentó menos de 2 semanas de síntomas. En una cuarta parte de los pacientes el diagnóstico y el tratamiento se retrasó hasta el deterioro clínico, luego si se confirmó el diagnóstico de MTB.<sup>10</sup>

En este trabajo se observaron diferentes formas de presentación: cefalea (66,7%); tríada clásica de cefalea, fiebre y vómitos (27,8%); déficit neurológico focal (33,3%) y compromiso de pares craneales (8%). Otros síntomas frecuentes fueron: vómitos (50%), fiebre (55,6%), compromiso de conciencia (44,4%), síndrome confusional

(38,9%), sudoración nocturna (33,3%), pérdida de peso (33,3%), lo cual coincide con la mayoría de grandes series publicadas.<sup>5,9</sup>

Para evaluar el nivel de conciencia en el momento de admisión se utilizó la escala de BMRC, la cual clasifica la severidad de presentación de la MTB en 3 grados de acuerdo a la presencia o no de déficit neurológico focal y a al puntaje de Glasgow. Al incluir estas 2 variables, ambos factores asociados a mala evolución en MTB, la escala presenta valor pronóstico. Es por esto que este sistema de puntuación para evaluar el nivel de conciencia es más útil que la escala de Glasgow aislada, y se prefiere su uso en investigación sobre MTB. En éste trabajo el 44,4% presentaban un grado II y el resto grado I. Ninguno de los pacientes presentó al momento del ingreso un grado III, que es el máximo compromiso del estado de conciencia.<sup>4,9,10</sup>

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las diferentes edades, la duración de los síntomas previos a la consulta, el tiempo que llevó realizar el diagnóstico y el grado de conciencia según la BMRC y su relación con la mortalidad de los pacientes.

La mayoría de los pacientes en ésta serie presentaron alteraciones en el LCR propias de la meningitis linfocitaria, lo cual es un pilar fundamental para el diagnóstico. Todos eran líquidos claros, tenían hiperproteorraquia y el 70,6% mayor a 1 g/L, lo cual lo hace más característico de MTB. También todos tenían hipogluorraquia y el 94,1% de los pacientes el recuento de leucocitos era  $< 500 \text{ cel/mm}^3$ , con predominio de mononucleares (64,7%). El recuento celular promedio del LCR fue similar en pacientes HIV positivos y HIV negativos (98 versus 100 células respectivamente), y el mayor o menor número de células no se relacionó de manera estadísticamente significativa con la muerte del paciente.

En algunos trabajos está descripto que las características anteriormente nombradas pueden faltar: en pacientes con inmunidad celular disminuida (HIV, inmunosuprimidos o ancianos) el recuento celular del LCR puede ser normal, lo cual a su vez, se relaciona con mal pronóstico.<sup>4,11</sup> También dichas características pueden faltar en el estudio de la primera muestra de LCR; en estos casos se aconseja repetir la punción lumbar.<sup>3</sup> En ésta serie 3 pacientes presentaron celularidad normal del LCR ( $< a$

5 células/mm<sup>3</sup>), 2 de ellos eran HIV positivos y el otro era trasplantado renal en tratamiento con corticoides y drogas inmunosupresoras.

Cuatro estudios han tratado de definir la clínica y características de laboratorio que distinguen la meningitis tuberculosa de otras causas de meningitis. En éstos se plantea que la focalidad neurológica, el compromiso de los pares craneales y la evolución subaguda del cuadro son más frecuentes en MTB que en meningitis bacteriana. Sin embargo en ninguno de ellos se logra llegar a una definición clara.<sup>12, 13, 14, 15</sup>

El ADA en LCR no fue una herramienta de gran utilidad en esta serie, ya que se realizó solo en 4 pacientes. Si bien tradicionalmente se ha utilizado la determinación de ADA para diagnosticar compromiso de tuberculosis pleural, peritoneal o pericárdica, su utilidad en MTB no está bien establecida. En diferentes estudios se han propuesto varios puntos de corte de ADA para diagnóstico de MTB. La sensibilidad, especificidad y los valores positivos y negativos para ADA dependen del valor de corte seleccionado, del grupo control y la prevalencia local de TBC. La sensibilidad ha variado del 40% al 100%, y la especificidad del 70% al 100%. No existe un valor de corte unificado y concreto, pero debemos tener en cuenta que un paciente con signos clínicos y un LCR compatible con MTB, con un valor de ADA superior de 8 UI/L, tiene una alta probabilidad de tener MTB (mayor cuanto mayor sea el nivel de la enzima). Sin embargo, un valor de ADA inferior a 3 UI/L no excluye el diagnóstico de MTB. Debido a que es un marcador de actividad de linfocitos, monocitos y macrófagos se han encontrado valores elevados de ADA en pacientes con linfomas, malaria, brucelosis, meningitis piogénica, criptococosis, neurosífilis, lupus eritematoso sistémico.<sup>5, 8, 9, 16</sup> En resumen, múltiples estudios demuestran que existen dificultades en el uso del ADA, pero es una prueba sencilla y accesible que se puede incluir en el análisis del LCR de rutina después de la punción lumbar. Conociendo sus limitaciones, se pueden utilizar ciertos niveles de ADA para valorar diagnóstico de MTB, en particular después de la meningitis bacteriana haya sido descartada.<sup>16</sup>

El cultivo es el patrón de oro para el diagnóstico de MTB. Sin embargo, el bacilo de Koch es un microorganismo de lento crecimiento que puede tardar hasta 8 semanas para desarrollarse. En esta serie todas las baciloscopias del LCR fueron negativas y sólo

un cultivo fue positivo. Estos datos son algo menores que en la mayoría de la literatura, donde los cultivos son positivos en el 10-20% de los casos.<sup>10</sup> La baciloscopía no es útil para el diagnóstico, debido a su baja sensibilidad. La importancia de encontrar el bacilo en el cultivo radica en la posibilidad de realizar test de sensibilidad, que puede tener un impacto en el tratamiento y pronóstico.<sup>9</sup> Algunos trabajos han demostrado que la positividad del cultivo en el LCR mejora con mayor volumen de LCR (6-10ml), y con la repetición de la punción lumbar si la sospecha es alta y los exámenes iniciales son negativos. También se recomienda examinar la placa de cultivo por al menos 20 minutos y en varias oportunidades.<sup>8,9,10</sup> En un trabajo realizado por Kennedy y Fallon observaron que la punción lumbar inicial tenía una sensibilidad al microscopio y una sensibilidad del cultivo del 37% y del 52% respectivamente. Cuando se realizaron cuatro punciones lumbares, la sensibilidad de la microscopía aumentó al 87% y la sensibilidad del cultivo aumentó al 83%.<sup>17</sup> En nuestro medio, generalmente se envía escasa cantidad de LCR y se solicita cultivar sólo la primera muestra, comprometiendo probablemente la oportunidad de recuperar el *Mycobacterium*.

Otro método de diagnóstico rápido es la PCR del LCR, pero la sensibilidad y especificidad de esta técnica es muy variable y depende de múltiples factores, entre ellos una óptima extracción del ADN, una correcta aplicación de los pasos para la reacción, un volumen adecuado de muestra ( $\geq 50$  mL), la ausencia de micobacterias medioambientales contaminantes y la experiencia del operador.<sup>18,19</sup> La mayor parte de la literatura, proveniente de países desarrollados, concluye que es altamente específica (96,2%) pero poco sensible (58,6%).<sup>1,5,9</sup> Los expertos locales del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS "Dr. Carlos G Malbran"<sup>20</sup>, no obstante, desaconsejan el uso sistemático de este método en Argentina, debido a la ausencia de las condiciones técnicas y humanas necesarias para su correcta interpretación. Para estos autores, tanto la sensibilidad como la especificidad en nuestro medio son muy bajas, por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico, y uno positivo tampoco lo confirmaría (muchos falsos positivos). En este trabajo identificamos la realización de 7 determinaciones de PCR, de las cuales sólo 3 fueron positivas. De manera concordante a lo antes expuesto, las 4 muestras restantes que fueron negativas presentaron un cuadro clínico y análisis de LCR muy compatibles, y el

aislamiento del bacilo de Koch en otro sitio extra-meníngeo, por lo que se los consideró como probables falsos negativos.

La contribución de las imágenes de SNC para el diagnóstico de meningitis tuberculosa está bien establecida, aunque no es imprescindible para concretar el diagnóstico de la enfermedad. Son detectadas con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad severa. Las cinco principales características que apoyan el diagnóstico de la TBM son hidrocefalia, isquemia, tuberculoma/as, refuerzo meníngeo basal y la presencia de hiperdensidad basal precontraste. En la TAC de cráneo, la hidrocefalia (45%) y el refuerzo meníngeo basal (8-35%) son las características radiológicas más frecuentes de MTB, le siguen en frecuencia tuberculomas (8-31%) e isquemia (8-44%).<sup>21</sup> La RMI de cráneo tiene mayor sensibilidad que la TAC para la detección de anomalías, especialmente para las lesiones que implican el tronco cerebral.<sup>1</sup> Un trabajo de Thwaites<sup>22</sup>, publicado en el 2007, informa que el 82% de los pacientes tenían refuerzo meníngeo basal e hidrocefalia en el 77% de los casos. En el mismo estudio, los tuberculomas aparecieron en el 74% de los pacientes durante el tratamiento, la mayoría de los cuales eran asintomáticos. Los pacientes con TBM y HIV presentan menos hidrocefalia y refuerzo basal meníngeo, pero mayor frecuencia de infartos, refuerzo de circunvoluciones y lesiones ocupantes de espacio, en comparación con los pacientes que no tienen HIV.<sup>23</sup> En esta serie en 17 de los 18 pacientes se realizó una imagen de SNC (TAC O RMI), los resultados encontrados fueron similares a los de la mayoría de la literatura: el principal hallazgo fue el refuerzo meníngeo (35,3%), mientras que el tuberculoma (29,5%), la hidrocefalia (23,5%), la hiperdensidad basal precontraste (5,6%) también se encontraron en algunos pacientes. En 29,5% se obtuvieron imágenes normales, lo cual no descartó la enfermedad.

La presencia de TBC fuera del SNC aumenta la posibilidad de MTB. Hallazgos sugerentes en la Rx de tórax se encuentran en el 33-66% de los pacientes.<sup>1, 24, 25</sup> Una mayor incidencia de anormalidades de la Rx de tórax y TBC extrapulmonar se observa en asociación con infección por HIV. La toma de cultivos de otros sitios además del SNC, como el pulmón, ganglios linfáticos, médula ósea, aumenta las posibilidades de un diagnóstico positivo. En éste trabajo se encontró TBC extrameníngea en 10 de los

18 pacientes, (pulmonar, vertebral y ganglionar), de los cuales 4 eran HIV positivos. De los pacientes que se encontró la radiografía de tórax (12), 7 presentaban alteraciones compatibles con TBC y ayudó al diagnóstico de MTB.

Se encontraron hallazgos característicos de TBC en todas las tomografías (9) extrameningeas que se realizaron (principalmente en tórax y columna). Presentaron baciloscopias y/o cultivos para TBC positivos de otros sitios, en 8 de los 18 pacientes. Esto habla de la importancia de buscar TBC en otros sitios anatómicos en los pacientes con sospecha de MTB, teniendo en cuenta tanto cultivos como imágenes extrameningeas.

El tratamiento que se inició en los pacientes fue isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (P) y etambutol (E). Se deben realizar durante 2 meses (fase intensiva) y luego continuar durante 9-12 meses con isoniacida y rifampicina (fase de consolidación). A diferencia de la TBC pulmonar, el régimen de fármacos óptimo y la duración de cada fase no están claramente establecidos. La H y la R son los componentes clave del tratamiento. La H penetra en el LCR libremente y tiene importante actividad bactericida temprana. La R penetra en el LCR en menor cantidad, pero la alta mortalidad por MTB resistente ha confirmado su papel central en el tratamiento de la enfermedad. Una revisión sistemática y un meta-análisis concluyeron que seis meses de tratamiento fueron probablemente suficiente, siempre que la probabilidad de resistencia a los medicamentos sea baja. Sin embargo, la mayoría de las guías recomiendan el tratamiento de 12 meses, debido a la gravedad de la enfermedad, la penetración del fármaco al SNC, la resistencia a los medicamentos no detectada y el incumplimiento del paciente al tratamiento.<sup>8, 26, 27, 28</sup> TABLA 4.

**TABLA 4. Tratamiento TBC meníngea.**

<b>DROGA</b>	<b>DOSIS DIARIA</b>	<b>VIA</b>	<b>DURACIÓN</b>
Isoniacida	300mg	Oral	12 meses
Rifampicina	450mg (<50kg) 600mg (≥50kg)	Oral	12 meses
Pirazinamida	1,5g (<50kg) 2 g (≥50kg)	Oral	2 meses
Etambutol	15mg/kg	Oral	2 meses

En esta serie se comenzó el tratamiento antibacilar de forma empírica en la mayoría de los casos, pero no en todos se inició rápidamente, debido al retraso en el diagnóstico. También se instauraron otros tratamientos (antibióticos, antivirales, antimicóticos, antitoxoplasmosis), principalmente en aquellos pacientes que se planteaban mayores dudas con el diagnóstico.

Muchas veces se incluye la respuesta al tratamiento antibacilar como criterio que confirma el diagnóstico de MTB, pero es una herramienta poco fiable. Por ejemplo, en la práctica, muchos pacientes que presentan clínica característica de meningitis reciben tratamiento tanto para meningitis tuberculosa como para meningitis bacteriana, mejoría del paciente después del tratamiento lo hará también no distinguir a la meningitis tuberculosa de la viral, que por lo general resuelve espontáneamente. Por el contrario, la no respuesta al tratamiento no excluye el diagnóstico de MTB; pacientes con meningitis tuberculosa resistente a múltiples fármacos muestran poca o nula mejoría clínica con tratamiento antibacilar clásico y su pronóstico es malo. Por otra parte, en al menos el 10% de los pacientes con MTB tienen un deterioro paradójico después de la iniciación del tratamiento. Por todo esto, no se debería incluir la respuesta a los antibacilares para el diagnóstico de MTB.<sup>1</sup>

Recibieron corticoides el 77,8% de los pacientes. El tratamiento coadyuvante con corticoides se ha recomendado por más de 50 años, pero siempre hubo mitos como que disminuyen la penetración de los fármacos antibacilares al SNC, aumento de posibilidades de sangrado gastrointestinal, y si bien pueden salvar vidas, aumentan el número de sobrevivientes con discapacidad. Hoy en día estas preocupaciones han quedado sin fundamento. Un reciente revisión sistemática Cochrane y un meta-análisis de 7 ensayos controlados aleatorizados que incluían a 1140 participantes llegaron a la conclusión que los corticoides mejoran la evolución y la sobrevida en adultos y niños HIV negativos con MTB, pero no se observó beneficio tan claro en los pacientes HIV positivos. Si bien el uso de corticoides en pacientes HIV sigue siendo motivo de controversia y de estudio en modelos animales, actualmente se recomienda que todos los pacientes con MTB (incluidos los HIV positivos) reciban corticoides como tratamiento adyuvante, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Los



adultos (> 14 años) deben iniciar tratamiento con dexametasona 0,4 mg/kg/24h con disminución progresiva de las dosis en 6-8 semanas.<sup>8, 29, 30</sup>

Las complicaciones neurológicas ocurrieron en el 67% de los pacientes, las más frecuentes fueron convulsiones, hidrocefalia, deterioro del sensorio. Dos de los pacientes con hidrocefalia no realizaron ningún tipo de tratamiento con mejoría espontánea y 2 requirieron tratamiento neuroquirúrgico, estos últimos 2 eran HIV positivos. La hidrocefalia es una complicación frecuente de la MTB, su tratamiento puede ser con diuréticos, con punciones lumbares seriadas o derivaciones ventriculares (derivación ventricular externa, derivación ventricular interna [peritoneal, atrial, pleural, vesicular] o neuroendoscopia). El uso de diuréticos se recomienda en la hidrocefalia comunicante junto con punciones lumbares a repetición. Se utiliza furosemida (40mg/día) y principalmente los inhibidores de la enzima de anhidrasa carbónica, la acetazolamida (10-20mg/kg), ambos actúan disminuyendo la producción de LCR.<sup>8</sup>

La derivación ventrículo-peritoneal temprana debe ser considerada en aquellos con hidrocefalia no comunicante y en aquellos con hidrocefalia comunicante en los cuales falló el tratamiento diurético.<sup>8</sup> No hay datos acerca de cuál opción es la mejor, por lo que se debe realizar relación riesgo beneficio, de acuerdo a los recursos y la experiencia de la institución.<sup>4</sup>

En cuanto a la evolución, 2 de los pacientes ingresaron a UTI directamente, mientras de los que inicialmente ingresaron a sala general (16 pacientes) 9 de ellos requirieron cuidados críticos y 7 fallecieron allí. Esto nos habla de la mala evolución que presentan la mayoría de los pacientes y la alta mortalidad de la enfermedad. La mortalidad en la mayoría de las series se encuentra entre el 20 al 50%. Algunos factores de mal pronóstico son el estadio de la enfermedad, coinfección con HIV, la presencia de focalidad neurológica al ingreso, afectación de pares craneales y del grado de conciencia, resistencia al tratamiento con isoniacida y rifampicina, un LCR con marcada leucopenia e hipogluorraquia e hidrocefalia.<sup>31</sup> En esta serie la mortalidad fue del 44,4%; sólo un paciente de los 7 pacientes HIV negativos murió mientras que el 63,6% (7) de los 11 pacientes HIV positivos falleció. (p=0,06)

Es de destacar que en esta serie el 61,1% de los pacientes estaban coinfectados con HIV, lo cual coincide con el alto riesgo de desarrollar TBC en este grupo de pacientes.<sup>1,3</sup> En 8 de los 11 pacientes se conoció el recuento de CD4, destacando que 6 pacientes presentaban menos de 100 células/mm<sup>3</sup>, que se caracteriza por el mayor riesgo de desarrollar TBC extrapulmonar, especialmente MTB. Las características clínicas y del laboratorio fueron similares a las de los no infectados. La mayoría de ellos (7) presentó algún tipo de complicación neurológica. El tratamiento que se aplicó fue el mismo que en los pacientes HIV negativos. La letalidad fue mayor en este grupo de pacientes, ya que de los 11 pacientes HIV solo el 36,36% (4) sobrevivieron, lo que coincide con lo publicado.

Es importante destacar que el 91% (10) de los 11 pacientes HIV positivos presentó alguna complicación neurológica o la muerte, versus el 57,1% (4) de los 7 pacientes HIV negativos.

En un estudio realizado en el Hospital F. J. Muñiz de la ciudad de Buenos Aires, publicado en el 2007, donde se analizaron 141 cultivos positivos del LCR para TBC y 101 pacientes eran HIV positivos, concluyó que un grado II o III de la BMRC en el momento de admisión, recuento de linfocitos T CD4 menores a 50 células/mm<sup>3</sup> e infección por TBC multirresistente están asociados a mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización, siendo este riesgo de 63%.<sup>32</sup>

Los pacientes HIV positivos deben realizar las mismas drogas que pacientes no infectados por HIV, incluso los corticoides. Siempre debe incluir rifampicina, dado que existe un aumento de la mortalidad en regímenes sin esta droga. El momento para comenzar el tratamiento antirretroviral (TARV) depende del balance del riesgo de las interacciones entre medicamentos y el Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS) cuando se inicia temprano y enfermedades oportunistas si se retrasa. Si los linfocitos T CD4 son >200 células/mm<sup>3</sup> es mejor posponer el tratamiento, preferentemente hasta el final del tratamiento antibacilar, se debe comenzar el TARV si el recuento de CD4 cae por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento de la tuberculosis. Si el recuento de CD4 se encuentra entre 100-200 células/mm<sup>3</sup>, se debe iniciar TARV después de aproximadamente 2 meses de tratamiento antibacilar por lo que el riesgo de IRIS disminuye. Si los CD4 son <100 células/mm<sup>3</sup> se debe comenzar TARV dentro las 2 primeras semanas de tratamiento contra la TBC.<sup>8, 9, 33, 34, 35</sup> TABLA 5.

**TABLA 5. Recomendaciones acerca de cuándo hay que comenzar el TARV en relación a los antibacilares en TBM.**

Linfocitos T CD4 totales	Recomendación
>200 cél/mm <sup>3</sup>	Diferir TARV el mayor tiempo posible, preferentemente hasta el final del tratamiento antibacilar. Comenzar TARV si el recuento de CD4 cae por debajo de 200 cél/mm <sup>3</sup> durante el tratamiento de TBC
100-200 cél/mm <sup>3</sup>	Iniciar TARV después de aproximadamente 2 meses de tratamiento antibacilar
<100 cél/mm <sup>3</sup>	Comenzar TARV dentro las 2 primeras semanas de tratamiento contra la TBC

De los 18 pacientes de este trabajo, 4 presentaron diagnóstico de MTB definitivo, 9 diagnóstico probable y 5 posible, de acuerdo al consenso en diagnóstico de meningitis tuberculosa de Ciudad del Cabo. Teniendo en cuenta las limitaciones de los métodos de diagnóstico disponibles y la necesidad de realizar el diagnóstico de MTB lo antes posible, este consenso proporciona una definición de caso sólido y pragmático para el uso diario. A pesar de sus limitaciones, permite acercarnos de manera práctica y sencilla al diagnóstico de MTB, principalmente en aquellos pacientes que se encuentran en grave estado y necesitan urgente tratamiento.<sup>1, 36</sup>

### **LIMITACIONES**

Sin duda la principal limitación del trabajo es el escaso número de episodios incluidos, lo cual solamente permite realizar un análisis descriptivo. Otra limitación es la compartida por todos los estudios retrospectivos, en los cuales los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgos del observador.

### **CONCLUSIÓN**

A pesar de sus limitaciones, el presente trabajo es el primer reporte realizado sobre meningitis tuberculosa en el Hospital Provincial del Centenario, y permite delinear las características básicas de la enfermedad, que continúa siendo vigente. Si bien la mayoría de los datos encontrados fueron similares con los de otros trabajos más importantes, destacamos la importancia de realizar estudios descriptivos para comparar la realidad de nuestra población.

La amplia mayoría de la literatura disponible acerca de MTB es extranjera, lo cual no siempre se adapta a nuestra realidad, debido a cambios en la epidemiología local y la ausencia de las condiciones técnicas y humanas.

En cuanto al diagnóstico de MTB, debemos tener en cuenta todas las dificultades que existen para realizar un diagnóstico certero y temprano en nuestro medio. En este sentido, cabe destacar que la técnica de recolección del LCR debe garantizar la cantidad apropiada de LCR, y que utilizar el consenso diagnóstico de MTB de Ciudad del Cabo en la práctica diaria (principalmente en aquellos casos con mayores dudas) podría beneficiar con un diagnóstico y tratamiento oportunos.

Otro aspecto a destacar es la alta prevalencia de pacientes HIV positivos infectados con TBC, la mayoría sin tratamiento o con tratamiento irregular. En estos pacientes se debería insistir en la educación de la enfermedad: realizar el TARV correctamente y terapias profilácticas adecuadas. Estos pacientes son los que tienen mayor morbimortalidad.

Esta morbimortalidad hospitalaria elevada, resalta la necesidad de implementar medidas más agresivas para una adecuada prevención, detección temprana y tratamiento de la MTB.

## **DEFINICIONES**

- **Tuberculosis**: es una enfermedad granulomatosa necrosante crónica causada por el bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>32</sup> La localización pulmonar es la más frecuente pero puede observarse en cualquier órgano. El cuadro clínico es de comienzo insidioso y naturaleza crónica.<sup>37</sup>
- **Tuberculosis meníngea**: es la inflamación de las leptomeninges producida por *Mycobacterium tuberculosis* y la forma más grave de tuberculosis extrapulmonar.<sup>3</sup>
- **Definición del diagnóstico de MTB**: Un reciente consenso realizado en Ciudad del Cabo (Sudáfrica) uniformó la definición de caso de MTB con fines de investigación clínica estableciendo criterios clínicos de entrada y determinando tres tipos de MTBC de acuerdo al nivel de certeza: *definitiva*, *probable* y *posible*, apoyado en un puntaje basado en la clínica, hallazgos en el LCR, imágenes de SNC y evidencia de TBC en una localización distinta al SNC.<sup>1</sup> (ver Anexo 1)
- **Rigidez de nuca**: es la acentuada resistencia muscular que se produce al flexionar el cuello, como consecuencia de irritación de las meninges,
- **Signo de Kernig**: es la respuesta rígida de la nuca cuando se intenta la flexión de la cadera, es decir, al aproximar el tronco hacia las rodillas.
- **Signo de Brudzinski**: es la respuesta rígida de la nuca cuando se intenta su flexión, es decir, al aproximar el mentón hacia el tronco.
- **Compromiso pares craneales**: es la alteración de alguno de los 12 pares craneales.
- **Déficit neurológico focal**: es el déficit neurológico agudo motor o sensitivo originado por una lesión en el sistema nervioso central.
- **Escala de Glasgow**: evalúa el nivel de consciencia luego de daño cerebral, principalmente se usa luego de un traumatismo craneoencefálico. La escala está compuesta por la valoración de tres parámetros, la respuesta evidenciada para cada uno otorga un puntaje para el parámetro individual. El valor más bajo que puede obtenerse es de 3 (1 + 1 + 1), y el más alto de 15 (4 + 5 + 6). Los 3 parámetros que se evalúan son: apertura ocular (espontánea: 4 puntos, a la voz: 3 puntos, al dolor: 2 puntos, sin apertura ocular: 1 punto), respuesta verbal (orientado: 5, confusa: 4, palabras inapropiadas/incongruentes: 3, sonidos incomprensibles: 2, sin respuesta verbal: 1), respuesta motora (obedece órdenes: 6, localiza estímulos dolorosos: 5, retira ante estímulos dolorosos: 4, respuesta en flexión anormal: 3, respuesta en extensión: 2, sin respuesta motora: 1)
- **Clasificación del estado neurológico inicial**: se aplicó la escala descrita por British Medical Research Council (BMRC).<sup>38, 39</sup>

<b><u>Grado I</u></b> Alerta y orientado sin déficit neurológico focal.
<b><u>Grado II</u></b> Valor de escala de Glasgow entre 14–10 con o sin déficit neurológico focal o valor de escala de Glasgow de 15 con déficit neurológico.
<b><u>Grado III</u></b> Valor de escala de Glasgow menor a 10 con o sin déficit neurológico focal.

- **Sudoración nocturna**: es aquella que requiere cambio de ropa de cama, lo cual excluye a los pacientes con aumento benigno de la sudoración o hiperhidrosis.
- **Pérdida de peso**: clínicamente se la define como la pérdida de más de 5% del peso corporal habitual en seis meses. Esta puede ser voluntaria o involuntaria. La involuntaria indica a menudo una enfermedad médica o psiquiátrica grave, la voluntaria en personas con sobrepeso u obesas es benigna en la mayoría de los casos. Cuando la pérdida de peso involuntaria es superior al 10 por ciento del peso normal (en personas no obesas), la etiología debe ser investigada. La pérdida de

peso involuntaria superior al 20 por ciento del peso normal es a menudo asociada con malnutrición proteico-energética severa, deficiencias nutricionales y disfunción multiorgánica.

- Fiebre: elevación de la temperatura corporal axilar por encima de 38°C objetivada por medición con termómetro. No fue considerada la sensación febril.
- Compromiso de conciencia: es una alteración del nivel de conciencia. Comprendido por grados, está dividido en tres grupos principales: obnubilación, estupor y coma.
- Astenia: sensación generalizada de cansancio, fatiga, debilidad física y psíquica.
- Malestar general: es una sensación generalizada de molestia, enfermedad o falta de bienestar.
- Cambio de personalidad: son un conjunto de perturbaciones o anormalidades que se dan en las dimensiones emocionales, afectivas, motivacionales y de relación social de los individuos.
- Síndrome Confusional Agudo: alteración de la conciencia, de la orientación, memoria, pensamiento y/o conducta, de inicio agudo y curso fluctuante.
- LCR característico de MTB: líquido claro, con hipoglucorraquia (glucosa <0,40g/L o glucosa del LCR < 50% de la concentración plasmática), hiperproteíorraquia (proteínas >0,45g/L) y celularidad 50-500/mm<sup>3</sup> a predominio linfocitario (>50%).
- Adenosina Deaminasa (ADA): marcador de actividad linfocitaria, se encuentra elevada en TBC de las serosas y en la meningitis TBC. De acuerdo a la Red Nacional de Bacteriología de la TBC, en pleuresías serofibrinosas, un valor de ADA ≥ 60U/l tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de TB. En pericarditis, ascitis y meningitis el valor diagnóstico y la línea de corte para determinar positividad son controversiales.<sup>31</sup>
- Baciloscofia: examen microscópico de extendido de esputo, líquidos de punción, material purulento u homogeneizados de tejidos. Las dos técnicas más comunes son la tinción de Ziehl Neelsen, que muestra la ácido-alcohol resistencia, y la microscopía de fluorescencia con fluorocromo auramina-rodamina B y microscopios LED.<sup>31</sup> En el Hospital Provincial del Centenario se utiliza la tinción de Ziehl Neelsen.
- Cultivo para BAAR: permite la identificación de género y especie a través de pruebas bioquímicas (catalasa, niacina y nitrato reductasa) o moleculares, confirmando el diagnóstico de enfermedad. Existen dos tipos de medio de cultivo, sólidos y líquidos. Existen varios medios líquidos, entre ellos el de Dubos y el Middlebrook 7H12. Los medios sólidos usualmente empleados son el Lowenstein-Jensen y Stonebrink y el Middlebrook 7H10.<sup>31</sup> En el Hospital Provincial del Centenario se utiliza el Lowenstein Jensen, con un low neutro.
- Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR): es la identificación del complejo M. tuberculosis a través de la amplificación de material genético bacilar de las muestras por PCR e identificación por hibridación de sondas de ADN.<sup>31</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Marais S., Thwaites G., J. F. Schoeman et al., "Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, no. 11, pp. 803–812, 2010.
2. Pehlivanoglu F., Kart Yasar K. and Sengoz G. Tuberculous Meningitis in Adults: A Review of 160 Cases. *The Scientific World Journal*. Noviembre 2011. Volume 2012, Article ID 169028, 6 pages doi:10.1100/2012/169028.
3. Enberg G. M., Quezada B. M., de Toro V. C. y Fuenzalida L., Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Revista Chilena de Infectología* 2006; 23 (2): 134-139.
4. Thwaites G.E., Tran T.H. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurology* 2005; 4: 160–70.
5. Lasso B. M, Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Revista Chilena de Infectología* 2011; 28 (3): 238-247.
6. Roca B., Tornador N. y Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Infectious Diseases Division, Hospital General of Castellon, University of Valencia*, 136, 1455–1462. doi:10.1017/S0950268807000258. Spain, 2008.
7. Christensen A.S., Andersen A. et al. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:47
8. Thwaites G., Fisher M., Hemingway C., Scott G., Solomon T. and Innes J., "British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children," *Journal of Infection*, vol. 59, no. 3, pp. 167–187, 2009
9. Cherian A., Thomas S.V. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences Vol 11 No 1 March 2011*.
10. Thwaites G., Chau T. T., Mai N. T. et al. Tuberculous meningitis. Neurological aspects of tropical disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289–299.
11. Brancusi F., Jeremy Farrar J., Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol. The University of Oxford* 2012 7(9), 1101–1116.
12. Youssef FG, Afi fi SA, Azab AM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 275–78.
13. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 221–24.
14. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Izadi S, Cuevas LE. Diagnostic risk factors to differentiate tuberculous and acute bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 188–94.
15. Thwaites GE, Chau TT, Stepniowska K, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002; 360: 1287–92.
16. Tuon F., Ryoiti Higashino H., Banks M. I., et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis: a systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2010; 42: 198–207.
17. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264–68.
18. Jayanthi U, Madhavan HN, Therese KL. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculous meningitis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:9; discussion 11.
19. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:633.
20. Barrera L., Montoro E. Nuevas herramientas diagnósticas en las redes de laboratorios de tuberculosis de Latinoamérica. Instituto Nacional de enfermedades infecciosas ANLIS Dr. Carlos G. Malbran. Buenos Aires, Argentina.

21. Botha H., Ackerman C., Candy S. et al. Reliability and Diagnostic Performance of CT Imaging Criteria in the Diagnosis of Tuberculous Meningitis. PLoS ONE. June 2012 | Volume 7. Issue 6. e38982
22. Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 230–36)
23. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992; 93: 520–24.
24. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 64–70.
25. Schutte CM. Clinical, cerebrospinal fluid and pathological findings and outcomes in HIV-positive and HIV-negative patients with tuberculous meningitis. *Infection* 2001; 29: 213–17.
26. Van Loenhout-Rooyackers JH, Keyser A, Laheij RJ, Verbeek AL, van der Meer JW. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(11):1028e35.
27. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep* 2003;52 (RR-11):1e77.
28. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006.
29. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741e51.
30. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002244.
31. Bryan Rock R., Olin M., Baker C. A et al. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clinical Microbiology Reviews*, apr. 2008, p. 243–261.
32. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Perez M, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007;21:373–4
33. Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Hospital Muñiz / Instituto Vaccarezza. Año 2011.
34. Treatment of tuberculosis: guidelines, 4th edition. World Health Organization 2010. WHO/HTM/TB/2009.420.
35. Coinfección TB/VIH: Guía clínica. Organización Panamericana de la Salud. Twenty-third Street, N.W. Washington, EE.UU. 2008.
36. Hristeaa A., Olarua I. Applying a consensus case definition to patients with confirmed tuberculous meningitis. *International Journal of Infectious Diseases* 16 (2012) e758–e759
37. Goldman L, Schafer A. I. et al. Tratado de Medicina Interna, 24ª Edición. Editorial Elsevier. España, Año 2013.
38. MRC, “Streptomycin treatment of tuberculous meningitis,” *British Medical Journal*, vol. 1, pp. 582–597, 1948.
39. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 64–70.
40. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 378–79.



## ANEXO 1

### Consenso para el diagnóstico de meningitis tuberculosa

- Criterio clínico de entrada: Uno o más de los siguientes síntomas y signos: cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de conciencia y letargia.

#### ❖ Clasificación de la MTBC:

##### MTBC definitiva:

Paciente debe cumplir totalmente con el criterio A o B

A) Baciloscopias positivas en LCR, cultivo o RPC comercial para *M. tuberculosis* positivos en LCR.

B) Baciloscopias positivas asociadas a estudio anatomopatológico de cerebro o médula espinal compatible con MTBC y cuadro clínico y cambios en LCR sugerentes de MTBC

##### MTBC probable:

Puntaje diagnóstico de 10 o más (si no se dispone de imágenes cerebrales) o 12 o más (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

Al menos dos puntos deben provenir de hallazgos en el LCR o imágenes

##### MTBC posible:

Puntaje diagnóstico de 6-9 (si no se dispone de imágenes cerebrales) o de 6-11 (si se dispone de imágenes cerebrales) excluyendo alternativas diagnósticas

MTBC posible no puede ser diagnosticada ni excluida sin hacer una punción lumbar o un estudio de imagen

#### ❖ Meningitis no tuberculosa:

Diagnóstico alternativo establecido sin diagnóstico de MTBC definitiva y sin signos convincentes de enfermedad dual

CRITERIO	PUNTAJE
<b><u>Clínico</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de síntomas &gt; 5 días</li> <li>• Uno o más de los signos sugerentes de TBC: pérdida de peso, sudoración nocturna y tos por &gt; 2 semanas</li> <li>• Historia de contacto cercano en el último año con personas con TBC pulmonar o PPD positivo</li> <li>• Déficit neurológico focal</li> <li>• Parálisis de pares craneales</li> <li>• Alteración de conciencia</li> </ul>	PMC* = 6 4 2 2 1 1 1
<b><u>LCR</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apariencia clara</li> <li>• Células: 10-500/ mm<sup>3</sup></li> <li>• Predominio linfocítico (&gt; 50%)</li> <li>• Proteínas mayor de 1 g/L</li> <li>• Relación glucosa en LCR/plasma &lt; 50% o concentración de glucosa &lt; 40 mg/dL en LCR</li> </ul>	PMC* = 4 1 1 1 1 1
<b><u>Imágenes</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocefalia</li> <li>• Engrosamiento de meninges basales</li> <li>• Tuberculoma</li> <li>• Infarto</li> <li>• Hiperdensidad basal pre-contraste</li> </ul>	PMC* = 6 1 2 2 1 2
<b><u>Evidencia de TBC fuera del SNC</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de tórax sugerente de TBC activa: signos de TBC=2, TBC miliar=4</li> <li>• TAC/RM que evidencia TBC fuera de SNC.</li> <li>• Baciloscopias o cultivos positivos para <i>M. tuberculosis</i> fuera de SNC</li> <li>• RPC para <i>M. tuberculosis</i> comercial, positiva, de muestra fuera del SNC</li> </ul>	PMC* = 4 2/4 2 4 4
<b><u>Exclusión de diagnósticos alternativos</u></b> Deben ser confirmados por microbiología, serología o estudio anatomopatológico. Pensar principalmente en meningitis por bacterianas, <i>Cryptococcus spp</i> , <i>Treponema pallidum</i> , virus, agentes de la malaria o parásitos (incluyendo meningitis eosinofílica), toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma	

\*PMC: Puntaje máximo por categoría.