

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIALES (LCR) ATÍPICAS EN PACIENTES CON NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL CUSCO. 2015 – 2017.

Tesis presentada por la Bachiller:
Béjar Díaz, Patricia

para optar el Título Profesional de

Medica Cirujana

Asesora: Dra. Melvin Ricalde Castro Pietro

Arequipa – Perú

2018



Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado:1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS

DECRETO N° 178 - FMH-2017

Visto el Borrador de Tesis titulado:

“MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIALES (LCR) ATÍPICAS EN PACIENTES CON NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL CUSCO. 2015 - 2017”

Presentado por el (la) Sr. (ta):

PATRICIA BEJAR DIAZ

Nuestro dictamen es:

Favorable

OBSERVACIONES:

En favor de

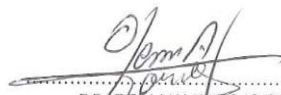
Arequipa,



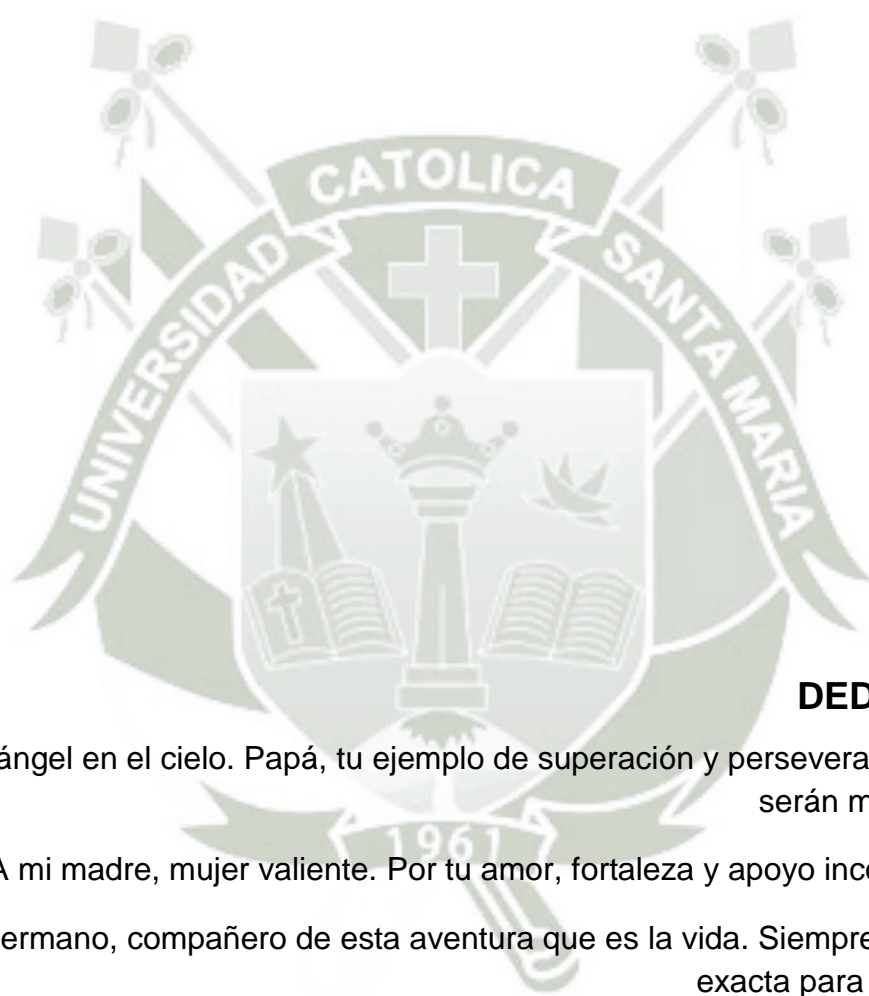
DR. MIGUEL FERNANDO FARFÁN



DR. ENRIQUE SALCEDO CATACORA



DR. GERMAN VARGAS OLIVERA
Mgter. Germán Vargas Olivera
Director Académico (e)
Universidad Católica de Santa María



DEDICATORIA

A mi ángel en el cielo. Papá, tu ejemplo de superación y perseverancia siempre serán mi inspiración.

A mi madre, mujer valiente. Por tu amor, fortaleza y apoyo incondicionales.

A mi hermano, compañero de esta aventura que es la vida. Siempre con la frase exacta para no rendirme.

A mis amistades, que son como familia. Gracias por su inagotable apoyo.

A ellos, gracias. Estoy aquí por ustedes.

RESUMEN

La Neurotuberculosis es la forma más grave de la Tuberculosis, enfermedad endémica del Perú. La bibliografía reconoce a la Meningoencefalitis tuberculosa como la forma más frecuente de manifestación clínica y laboratorial, sin embargo en este trabajo se demuestra que hay otros tipos de presentación que deben ser consideradas. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el Hospital Regional Cusco en pacientes mayores de 15 años hospitalizados durante los años 2015-2017 con Diagnóstico de TB-SNC que recibieron tratamiento antituberculoso. **Resultados:** De los 50 casos revisados predominó el sexo masculino (66%), edad entre los 31 a 60 años (66%), diagnóstico previo de Tuberculosis (26%). Predominó el cuadro subagudo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: Alteración Funciones Cerebrales Superiores (72%), Cefalea (68%), Signos meníngeos (54%). La triada clínica típica -cefalea/fiebre/signos meníngeos- considerándola incompleta se presentó en 56%. Otras manifestaciones fueron: Alteración de Conciencia (44%), Fiebre (40%), Alter. Nervios craneales (32%), Paraparesia (32%), Hemiparesia (22%), entre otras. De las muestras de LCR al ingreso el aspecto más frecuente fue Cristal de Roca (52%) quedando un 48% de aspecto diferente, hipogluorraquia ($\leq 40\text{mg/dl}$) en 32%, hiperproteinorraquia ($\geq 100\text{mg/dl}$) en 66%. Se encontraron 15 Cultivos Positivos (30%) para Mycobacterium Tuberculosis en LCR y 64% en Otras muestras. Se realizó asociaciones entre las diferentes variables en estudio y el Gold Standard, encontrando que los factores asociados a su positividad fueron Alteración Funciones Cerebrales Superiores ($p=0,028$), Diagnóstico TB en otro órgano ($p=0,007$), Hiperproteinorraquia ($p=0,043$), el LCR con hipogluorraquia + hiperproteinorraquia ($p=0,005$), Baciloscopia directa ($p=0,027$) y Cultivo para Bk de otras muestras ($p=0,000$). **Conclusiones:** La Tuberculosis del SNC afecta diversas estructuras y el cuadro clínico está en relación a las alteraciones patológicas: inflamación de meninges, tuberculomas, encefalopatía crónica. Los trastornos de las Funciones Cerebrales Superiores que se evidenció en esta revisión, demuestra que la TBC del SNC puede cursar como un encefalopatía crónica. La ausencia de fiebre o de signos meníngeos, no descarta la Neurotuberculosis. El LCR ayuda a la sospecha diagnóstica, pero un resultado negativo no lo descarta. La confirmación bacteriológica es posible mediante el cultivo para BK pero demora entre 3 a 6 semanas por lo que es importante el adecuado análisis e interpretación del cuadro clínico asociado a las alteraciones del líquido cefalorraquídeo, para un diagnóstico precoz de la TBC en el SNC, como se demuestra en esta investigación.

Palabras clave: Tuberculosis del Sistema Nervioso Central, Neurotuberculosis, Tuberculosis extrapulmonar, Meningitis tuberculosa

ABSTRACT

Neurotuberculosis is the most serious form of Tuberculosis, an endemic disease in Peru. The literature describes Tuberculous Meningoencephalitis as the most frequent form of clinical and laboratory manifestation, however in this work it is shown that there are other types of presentation that should be considered. **Materials and Methods:** A retrospective and descriptive study was conducted at the Hospital Regional of Cusco in patients over 15 years of age hospitalized during the years 2015-2017 with a diagnosis of TB-CNS who received antituberculous treatment. **Results:** Of the 50 cases reviewed, the male sex prevailed (66%), age between 31 to 60 years (66%), previous diagnosis of Tuberculosis in 26% patients. The subacute form predominated. The most frequent clinical manifestations were: Alteration in Superior Brain Functions (72%), Headache (68%), Meningeal Signs (54%). The typical clinical triad-headache / fever / meningeal signs-considering it incomplete was presented in 56%. Other manifestations were: Alteration of Conscience (44%), Fever (40%), Alter. Cranial nerves (32%), Paraparesis (32%), Hemiparesis (22%), among others. Of the samples of Cerebrospinal Fluid on admission, the most frequent appearance was Cristal de Roca (52%), with 48% remaining different, hypoglucorrhachia (≤ 40 mg / dl) in 32%, hyperproteinorrachia (≥ 100 mg / dl) in 66%. We found 15 Positive Cultures (30%) for Mycobacterium Tuberculosis in CSF and 64% in Other samples. Associations were made between the different variables under study and the Gold Standard, finding that the factors associated with their positivity were Higher Brain Function Alteration ($p = 0.028$), TB Diagnosis in another organ ($p = 0.007$), Hyperproteinorraquia ($p = 0.043$), the CSF with hypoglycorraxia + hyperproteinorraquia ($p = 0,005$), Direct smear ($p = 0,027$) and Cultivation for Bk of other samples ($p = 0,000$). **Conclusions:** Tuberculosis in the CNS affects various structures and the clinical picture is related to pathological changes: inflammation of meninges, tuberculomas and chronic encephalopathy. The disorders of the Superior Brain Functions that was evidenced in this review, shows that the CNS TB can present as a chronic encephalopathy. The absence of fever or meningeal signs does not rule out Neurotuberculosis. The CSF helps the diagnostic suspicion, but a negative result does not rule it out. Bacteriological confirmation is possible through culture for BK but it takes between 3 to 6 weeks, which is why it is important to analyze and interpret the clinical picture associated with cerebrospinal fluid alterations, for an early diagnosis of TB in the CNS, as it is demonstrated in this investigation

Key words: Tuberculosis of the Central Nervous System, Neurotuberculosis, Extrapulmonary tuberculosis, Tuberculous meningitis

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
ABREVIATURAS	iv
INTRODUCCIÓN	v
CAPITULO I: MATERIAL Y MÉTODOS	1
TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION:	2
POBLACION Y MUESTRA	2
MATERIALES:	3
FUENTES DE INFORMACION	3
ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	3
LIMITACIONES	4
CONSIDERACIONES ETICAS	4
CAPITULO II: RESULTADOS	5
CARACTERISTICAS MUESTRALES	7
ANTECEDENTES	11
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	13
LABORATORIO.....	20
ASOCIACIONES	29
CAPITULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	42
CAPITULO IV: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES	50
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXOS	58
TABLAS DE CONTIGENCIA	61
PROYECTO DE TESIS	65

ABREVIATURAS USADAS EN ESTA TESIS

BK:	Bacilo de Koch
ESPCTB:	Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
MINSA:	Ministerio de Salud
LCR:	Líquido Cefalorraquídeo
MTB:	Mycobacterium tuberculosis
NeuroTB:	Neurotuberculosis
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SNC:	Sistema Nervioso Central
TB:	Tuberculosis



INTRODUCCIÓN

La Neurotuberculosis es la forma más severa de infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, a pesar de ser una enfermedad tratable, continua teniendo una alta tasa de morbilidad y mortalidad en comparación con otras formas de tuberculosis, Diversos aspectos clínico-patológicos condicionan trastornos tan variados y complejos. Es necesario su diagnóstico precoz para un manejo oportuno evitando secuelas o la muerte, sin embargo por el polimorfismo clínico y laboratorial no es considerado como diagnóstico diferencial hasta que se evidencia un mayor deterioro.

La Tuberculosis en general es llamada “la gran simuladora” por la variedad de manifestaciones clínicas que tiene según el órgano afectado; la neurotuberculosis tampoco tiene un cuadro clínico definido. Según la bibliografía, en la TBC del SNC podemos encontrar un cuadro de meningoencefalitis con fiebre, cefalea, rigidez de nuca, vómitos, con o sin alteración de conciencia y el diagnóstico se confirma con estudio del LCR, pero pueden tener una presentación atípica: fiebre intermitente, cefalea moderada, ausencia de signos meníngeos, que simulan otras patologías retrasando su diagnóstico.

Sin embargo, muchos pacientes presentan otras formas de Neurotuberculosis: granulomas-tuberculomas cerebrales, encefalopatía tuberculosa, simulan enfermedad aguda como un ACV, mielopatías, etc. Estos trastornos están asociados a un Líquido cefalorraquídeo con alteraciones atípicas o incluso LCR normal y pueden ser confirmadas con TAC, RM, Anatomía Patológica.

Debido al bajo número de bacilos presentes en LCR, no se evidencia el microorganismo con los métodos comunes, es decir la probabilidad de encontrar el BK en LCR es muy baja y los métodos más específicos demoran o son costosos; por lo que el diagnóstico se basa en el cuadro clínico asociado a alteraciones del LCR y/o imagenológico y/o respuesta al tratamiento antituberculoso.

En el Perú, al ser la Tuberculosis una enfermedad prevalente y ser considerada Prioridad Nacional, existe un Programa Específico para el tratamiento de todas sus formas, sin embargo el Ministerio de Salud del Perú (Guía 2013) no considera a la Neurotuberculosis como urgencia, a pesar de que su pronóstico puede ser muy desfavorable y solo exige la notificación de Tuberculosis extrapulmonar en general, sin considerar los casos graves de TB-SNC en todas sus formas.

El presente trabajo se realizó en el Hospital Regional del Cusco en pacientes con diagnóstico de Neurotuberculosis. Se describió la frecuencia de las manifestaciones clínicas y laboratoriales encontradas y se las asociaron al Gold Standard para conocer su significancia estadística.

Las manifestaciones clínicas que destacaron fueron: Alteración Funciones Cerebrales Superiores y Cefalea de carácter intermitente. La clásica triada clínica: Cefalea + Fiebre+ Signos meníngicos, descrita frecuentemente en la bibliografía se presentó en la mitad de casos. Otras manifestaciones fueron: Alteración del Nivel de Conciencia, Alteración de los pares craneales, Hemiparesia, Convulsiones y Alteración del Equilibrio. Como manifestaciones medulares: paraparesia, alteración de la Sensibilidad e Disfunción de esfínteres.

Entre las manifestaciones laboratoriales se observó hipoglucorraquia en la mitad de pacientes, hiperproteíorraquia en dos tercios, el ADA fue positivo en menos de la mitad de pacientes y quince Cultivos positivos para BK en LCR. Se destaca la Falta de Notificación de Cultivos positivos que ayudan a la confirmación diagnóstica.

Se encontraron algunas limitaciones para la ejecución de esta investigación: Historias clínicas incompletas y/o desordenadas, Anamnesis deficiente, resultados de laboratoriales incompletos. Estas limitaciones redujeron el número de casos a describir.



CAPITULO I: MATERIAL Y MÉTODOS

CAPITULO I: MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACION:

La presente tesis es de Tipo Descriptivo y es una Investigación Observacional, Retrospectiva, Longitudinal.

POBLACION Y MUESTRA

Pacientes con diagnóstico de TBC del Sistema Nervioso Central, mayores de 15 años, que estuvieron hospitalizados en el Hospital Regional del Cusco, durante el periodo 2015 al 2017 y recibieron tratamiento antituberculoso. Utilizando los criterios de Inclusión y Exclusión se incluyeron 50 historias clínicas.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de TBC del Sistema Nervioso Central y recibieron tratamiento antituberculoso.
- Pacientes con Diagnóstico previo de alguna forma de Tuberculosis con o sin tratamiento, que cursaron con TB-SNC.
- Síntomas y signos: Cefalea, Fiebre, Signos meníngeos, Trastorno de conciencia, Alteraciones en funciones cerebrales superiores, Trastornos motores/sensitivos, Convulsiones, Alteración del Equilibrio, Disfunción esfínteres
- LCR: Alteraciones en aspecto-presión, estudio citológico y bioquímico.
Test ADA. Examen BK directo/ cultivo en LCR.
- Microscopía y/o cultivos positivos para BK en muestras extrapulmonares
- Demostración imagenológica de manifestaciones sospechosa de neuroTB.
- Evidencia histopatológica de TB.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección del SNC bacteriana, viral u hongos según criterio clínico y resultados de pruebas laboratoriales.
- Pacientes con diagnóstico final definitivo de otra etiología que afecte el SNC.
- Paciente VIH positivo
- Datos incompletos en la Historia clínica para la ficha de registro.

MATERIALES:

Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: Observación y análisis de: Historias Clínicas, Registros de Laboratorio

Instrumentos: Ficha de Recolección de Datos, Tabla Tabulaciones (Anexo)

Materiales: Material de Escritorio, Laptop con programa Excel y SPSS v22.

FUENTES DE INFORMACION

- Historias clínicas
- Registros de resultados de baciloscopia y Cultivo LCR en la ESPCTB del Hospital Regional Cusco.
- Registros de Cultivo de MTB en el INS.

ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Organización

- Se solicitó la debida autorización al Director del Hospital Regional del Cusco y al Jefe del Departamento de Medicina para: revisar Historias Clínicas de pacientes diagnosticados y tratados por TBC del SNC y para revisar datos en el Laboratorio de dicho Nosocomio.
- Se procedió a la recolección de casos con diagnóstico de “Neurotuberculosis” o “Tuberculosis del Sistema Nervioso Central”, haciendo uso de la Ficha de Registro (Anexo 1).
- Se realizó seguimiento de los resultados de Cultivo LCR en la ESPCTB del Hospital Regional Cusco.
- Registro de Cultivos de Mycobacterium tuberculosis en el Instituto Nacional de Salud del Perú.
- El análisis y procesamiento de datos se realizó tomando en cuenta las variables de interés, para la información estadística y elaborar el informe final.

Manejo de resultados: Análisis estadístico

Se creó una base de datos en el programa Excel 2003 para Windows 10 que se tabularon, generar **tablas estadísticas de frecuencia** y porcentajes que se convirtieron en **gráficos estadísticos**.

Las variables categóricas fueron **asociadas usando Chi-cuadrado** en el programa SPSS v22 para hallar la significancia estadística

La presentación de los resultados está en función de su claridad, suficiencia y los objetivos propuestos; mediante tablas con su comentario respectivo.

Basado en un proceso inductivo se presenta la explicación acerca de las manifestaciones atípicas de la Neurotuberculosis.

LIMITACIONES

- Diversas denominaciones para la Tuberculosis del Sistema Nervioso Central en las historias clínicas y en estadística: Meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB), Tuberculosis del SNC, Neurotuberculosis, Mal de Pott sin considerar alteración medular o no.
- Anamnesis y examen físico incompletos.
- Pacientes no acudieron a controles por consultorio externo.
- Falta de registro de pacientes con Neurotuberculosis en el programa de Tuberculosis del Hospital Regional del Cusco o en la DIRESA-Cusco, que no permitió el seguimiento de algunos casos.

CONSIDERACIONES ETICAS

No hubo riesgo de daño a la salud del paciente, se trabajaron con historias clínicas.



CAPITULO II: RESULTADOS

CAPITULO II: RESULTADOS

Este estudio fue realizado en el Hospital Regional de la ciudad del Cusco donde se revisó Historias Clínicas de pacientes hospitalizados durante el periodo de Enero del 2015 a Diciembre del 2017 con el diagnóstico final de Tuberculosis del Sistema Nervioso Central o sus diversas denominaciones: Meningitis Tuberculosa, TBC Meníngea, Meningoencefalitis tuberculosa, Granuloma Tuberculoso.

La variedad de nomenclatura para una enfermedad tan polimórfica, dificulta su registro estadístico, sistematización y posterior seguimiento.

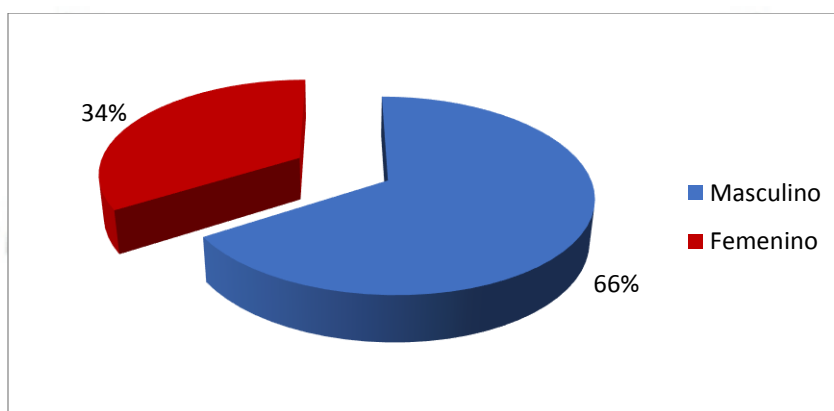
En el registro del Programa del MINSA, la Neurotuberculosis está categorizada dentro de Tuberculosis extrapulmonar, no existiendo un registro adicional por órgano/sistema afectado, generando el subregistro de esta enfermedad.

Luego de revisar más de 100 historias clínicas registradas como Tuberculosis del Sistema Nervioso Central o sus diversas denominaciones, 60 se confirmaron como TB-SNC, aplicando los criterios de inclusión y de exclusión quedaron 50 casos para investigar.

Se presentan los resultados obtenidos mediante Gráficos con porcentajes, Tabla de frecuencia/ porcentaje, Gráficos de columnas apiladas para las Asociaciones estadísticas.

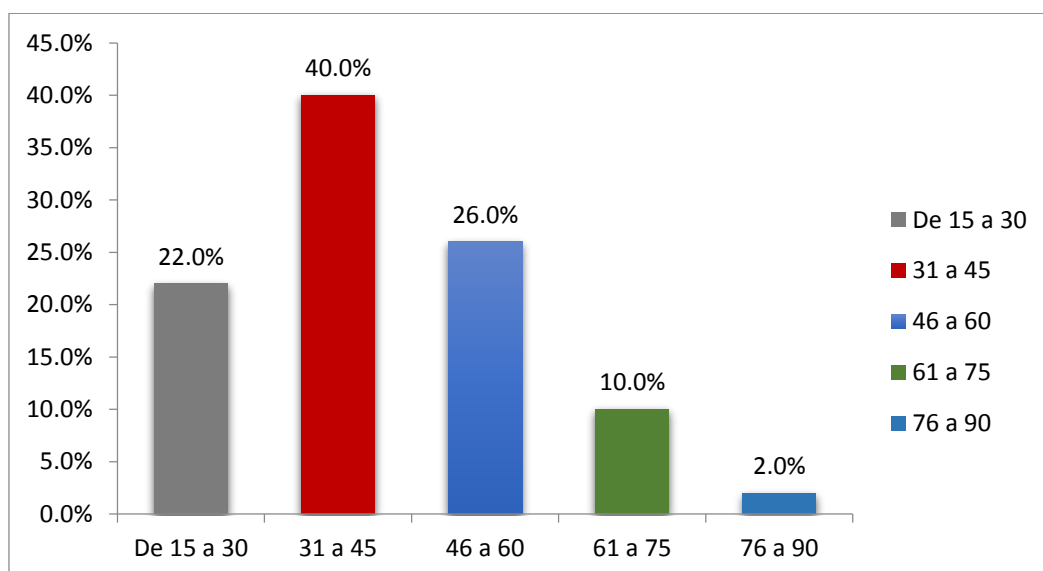
CARACTERÍSTICAS MUESTRALES

Gráfico N° 1
SEXO



De los 50 casos revisados predominó el sexo masculino con 33 (66%) frente a 17 (34%) mujeres.

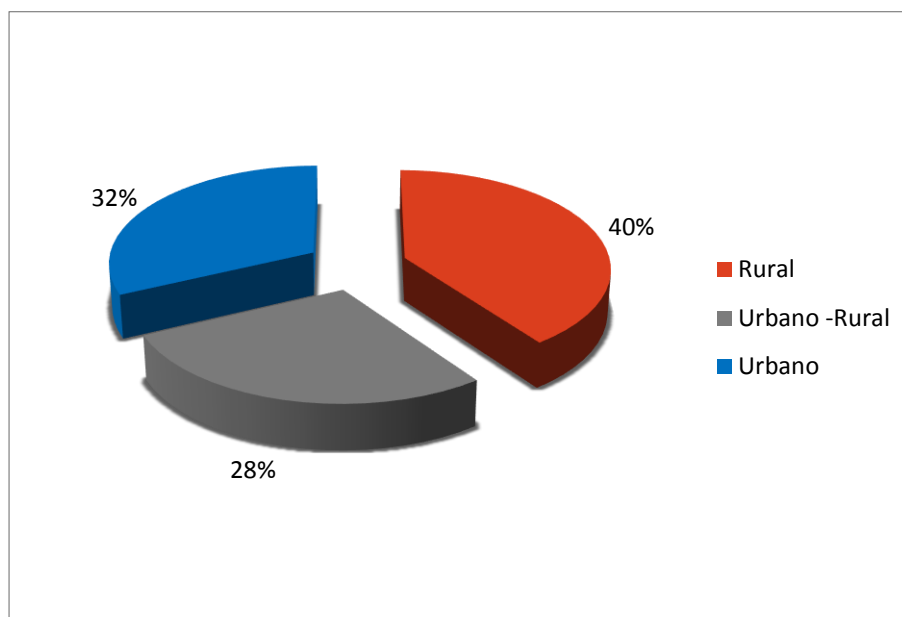
Gráfico N° 2
DISTRIBUCION SEGÚN EDAD



En el Gráfico N° 2 se observa que el mayor número de casos fluctúan entre los 31 a los 45 años: 20 casos (40%) seguidos por el grupo etario de 46 a 60 años en 13 (26 %), etapa de vida más productiva. Los pacientes más jóvenes entre 15 a 30 años fueron un 22% (11). Siendo menos frecuente a partir de los 61 años.

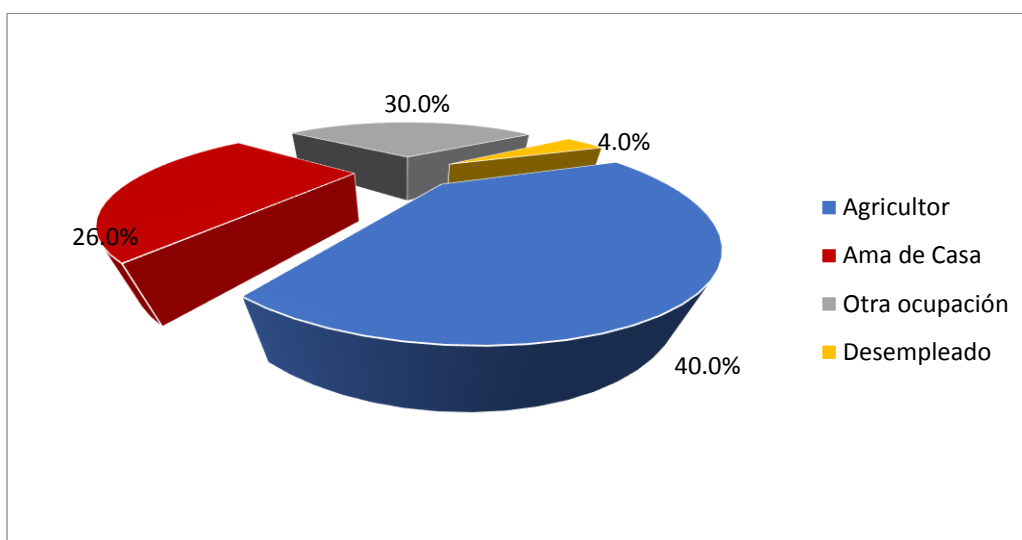
La edad promedio fue de 43,1 años.

Gráfico N° 3
PROCEDENCIA



La mayor parte de pacientes proceden de la región Rural 20 (40%) seguido por 16 (32%) urbano y 14 (28%) de zonas urbano-rural.

Gráfico N° 4
OCUPACION



Respecto a la ocupación: 20 (40%) se desempeñan en la agricultura; 13 (26%) como ama de casa, 15 (30%) pacientes en otros empleos como chofer, cobrador comerciante, estudiante.

ANTECEDENTES

Gráfico N° 5

DIAGNOSTICO PREVIO DE TUBERCULOSIS PULMONAR Y/O EXTRAPULMONAR



En este gráfico se observa que 13 pacientes (26%) tenían como diagnóstico previo de Tuberculosis al momento de su ingreso.

Tabla N° 1

PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS AL INGRESO

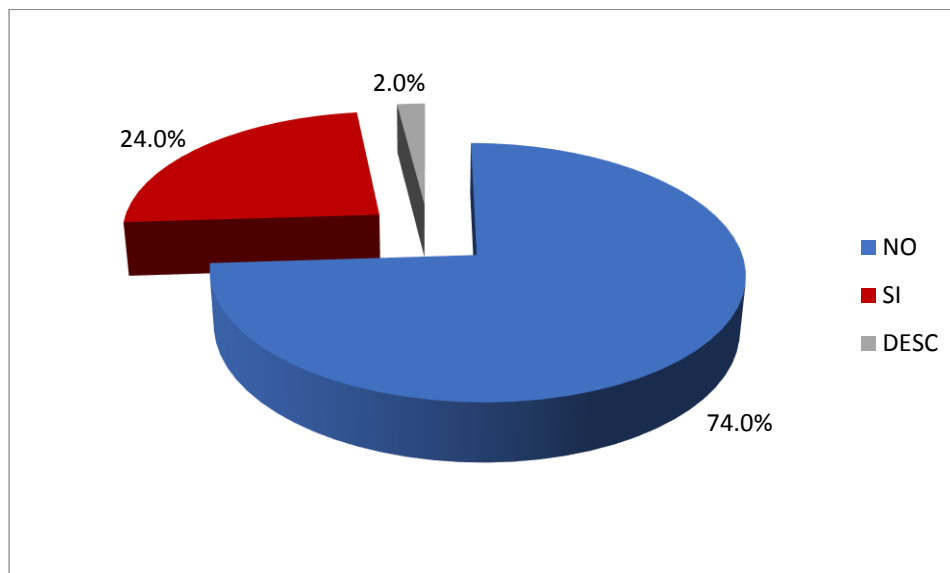
	n
En tratamiento	5
T incompleto/sin tto	5
T. Completo	3
Total	13

Fuente: Elaboración propia

De los 13 casos (26%) que tenían Tuberculosis pulmonar/extrapulmonar al ingreso; 5 (10%) estaban en tratamiento, otros 5 (10%) no completaron tratamiento y en 3 casos (6%) recibieron tratamiento completo.

Gráfico N° 6

**CONTACTO PREVIO CON UN PACIENTE CON TUBERCULOSIS
PULMONAR**



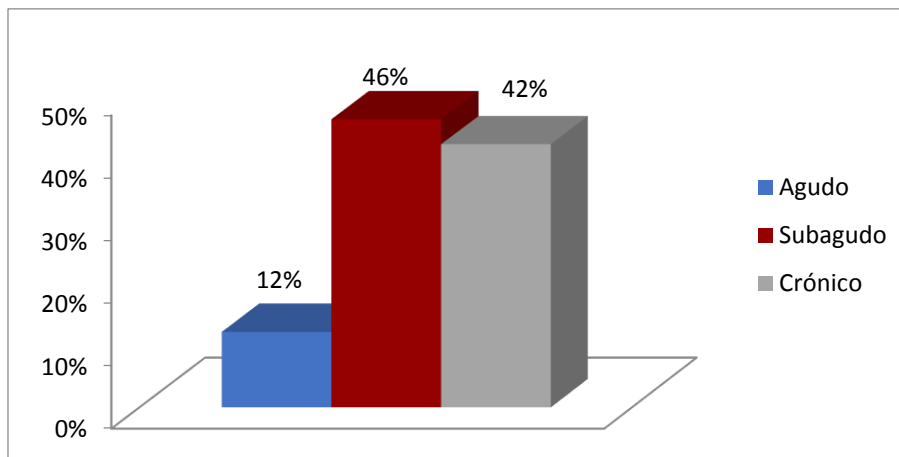
De los 50 casos, 12 (24%) tuvieron contacto directo con un paciente diagnosticado con Tuberculosis pulmonar.

Fuente: Elaboración propia

MANIFESTACIONES CLINICAS

Gráfico N° 7

TIEMPO DE ENFERMEDAD ANTES DEL INGRESO

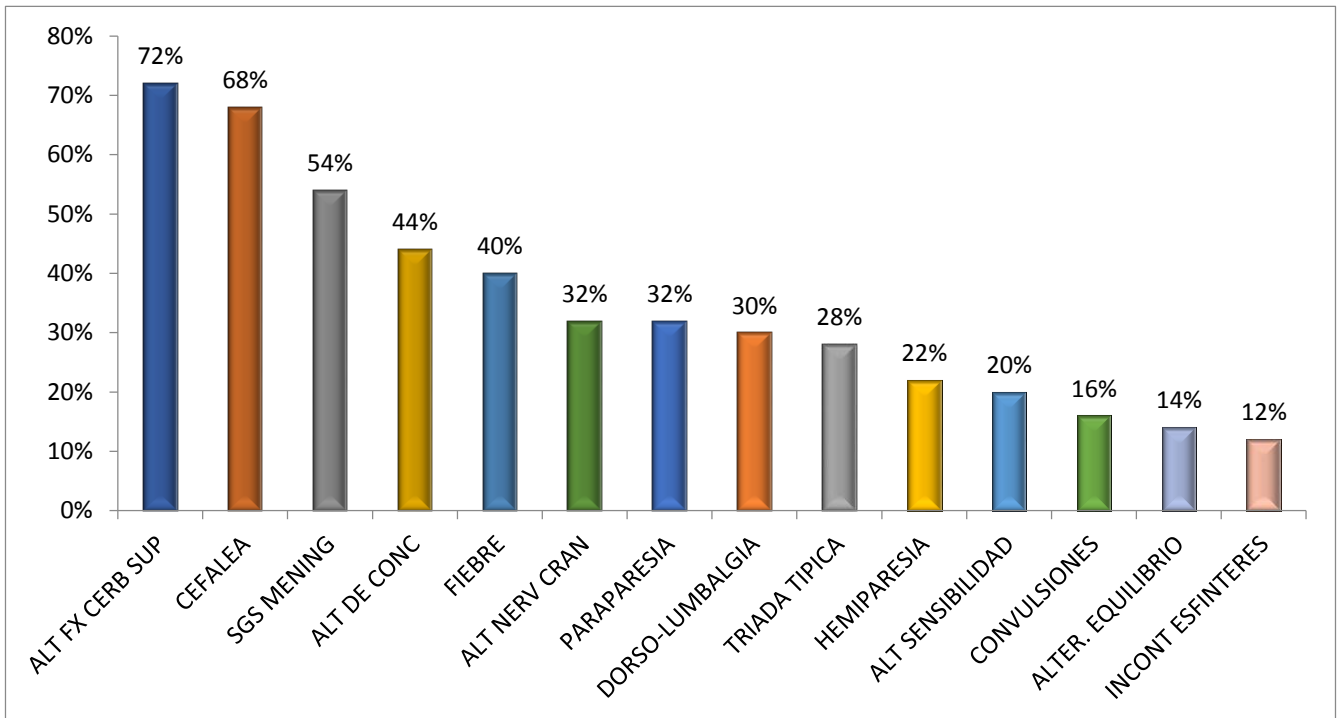


Referente al Tiempo de Enfermedad antes de su ingreso al Hosp. Regional de Cusco, 23 pacientes (46%) presentaron molestias 7 a 30 días (SUBAGUDO); 21 pacientes (42%) más de 30 días (CRÓNICO). Solo 6 pacientes indicaron cuadro menor a 7 días (AGUDO).

Fuente: Elaboración propia

Gráfico N° 8

**MANIFESTACIONES CLINICAS EN 50 PACIENTES CON TB-SNC
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO. 2015-2017**



De izquierda a derecha: Alteración Funciones Cerebrales Superiores, Cefalea, Signos Meníngeos, Alteración Nivel de Conciencia, Fiebre, Alteración Nervios Craneales, Paraparesia, Lumbalgia, Triada Típica, Hemiparesia, Alteración Sensibilidad (Medular), Convulsiones, Alteración Equilibrio, Disfunción Esfínteres

Fuente: Elaboración propia

En el Gráfico N° 8 se observa que la manifestación más frecuente es Alteración Funciones Cerebrales Superiores en 36 pacientes (72%), sobre todo en memoria y abstracción. La segunda más frecuente es Cefalea en 34 casos (68%), seguido por Signos meníngeos en 27 pacientes (54%). Mientras que la Fiebre, manifestación comúnmente considerada para diagnóstico de la TB-SNC se encontró en 20 (40%).

La Alteración del Nivel de Conciencia estuvo presente en 22 (44%) casos al momento del ingreso o apareció durante el curso de la evolución de la enfermedad.

La Alteración de los pares craneales se encontró en 16 pacientes (32%).

Menos frecuentes fueron Hemiparesia en 11 (22%), Convulsiones en 8 (16%) y Alteración del Equilibrio en 7 (14%) casos.

A nivel medular se describe la Paraparesia/Paraplejia como la más frecuente con un 32% (16), seguido por la Dorso-Lumbalgia con 30% (15), Alteración de la Sensibilidad 20% (10) e Disfunción de Esfínteres 12% (6) como la menos frecuente.

Tabla Nº 2

**MANIFESTACIONES CLINICAS EN 50 PACIENTES CON TB SNC
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO. 2015-2017**

MANIFESTACION CLINICA	n	%
Alteración Funciones Cerebrales Superiores	36	72%
Cefalea	34	68%
Signos Meníngeos	27	54%
Alteración Nivel de Conciencia	22	44%
Fiebre	20	40%
Alteración Nervios Craneales	16	32%
Paraparesia	16	32%
Lumbalgia	15	30%
Triada Típica	14	28%
Hemiparesia	11	22%
Alteración Sensibilidad (Medular)	10	20%
Convulsiones	8	16%
Alteración Equilibrio	7	14%
Disfunción Esfínteres	6	12%

Fuente: Elaboración propia

TRIADA TIPICA

La triada típica: Cefalea + Fiebre + Signos Meníngeos para Meningoencefalitis Tuberculosa, considerada la forma más frecuente de Neurotuberculosis, se presentó solo en 14 pacientes (28%) de los 50 evaluados (Tabla N° 2).

TRIADA INCOMPLETA

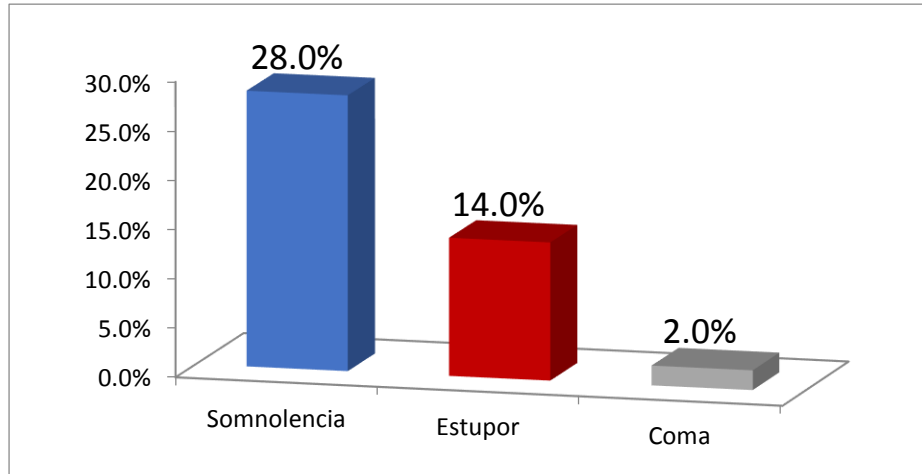
Tabla N° 3

	n	%
Triada Típica	14	28%
Cefalea + Signos Meníngeos	10	20%
Fiebre + Signos Meníngeos	3	6%
Cefalea + Fiebre	1	2%
	28	56%

De los 50 casos, solo en 14 (28%) se encontró la Triada Típica (con los 3 criterios); considerando 2 de las tres manifestaciones tenemos: Cefalea + Signos meníngeos en 10 de las historias descritas (20%), Fiebre más Signos Meníngeos en 3 (6%) o Cefalea + Fiebre en 1 (2%). En total 28 pacientes (56%) presentaron la “triada típica” incluyendo la incompleta.

ALTERACION DE CONCIENCIA

Gráfico N° 9



En 22 pacientes se encontró Alteración del Nivel Conciencia (Tabla N° 2), predominó somnolencia en 14 casos (28%), seguido por Estupor con 7 (14%) y 1 caso de Coma (2%). (Gráfico N° 9).

TUBERCULOSIS MEDULAR

Tabla N° 4

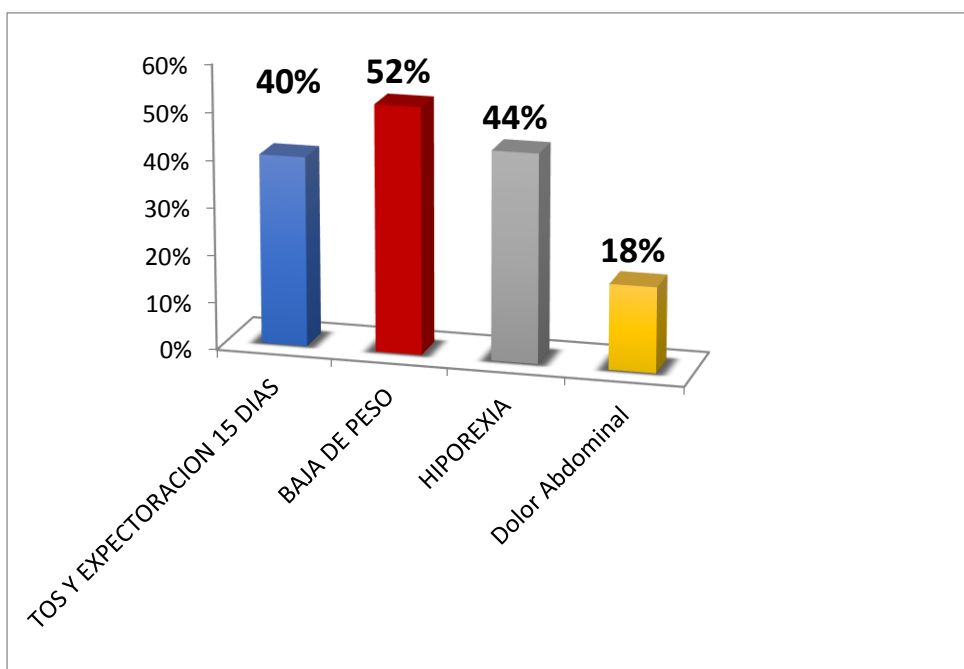
	n	%
TB-SNC-MEDULAR	17	34%
TB Cerebral+ Medular	12	24%
Solo TB-Medular	5	10%

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N° 4, se describe que se encontró compromiso medular TB-SNC en 17 pacientes (34%). 12 casos (24%) asociado a alteraciones cerebrales y 5 pacientes (10%) solo medulares.

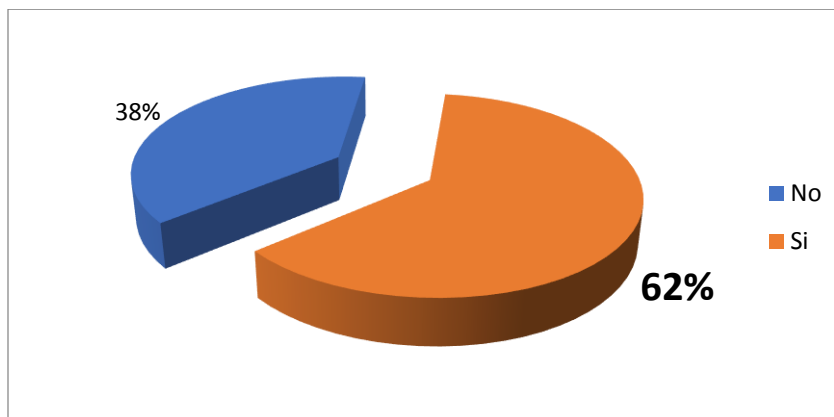
Gráfico N° 10

SINTOMAS GENERALES



Como síntomas generales antes de su ingreso: 26 pacientes (52%) refirieron Baja de peso, 22 (44%) Hiporexia y 20 (40%) Tos y expectoración > 15 días.

Gráfico N° 11
DIAGNOSTICO TUBERCULOSIS OTRO ORGANO



En el gráfico N° 11 se observa que 31 pacientes presentaron manifestaciones de Tuberculosis en otro órgano y en el Sistema Nervioso Central.

Tabla N° 5

	n	%
TB otro Órgano		
Más de 2 órganos	12	24%
Miliar	10	20%
Pulmonar	5	10%
Óseo/Vertebral	3	6%
Renal	1	2%
Total	31	62%

Fuente: *Elaboración propia*

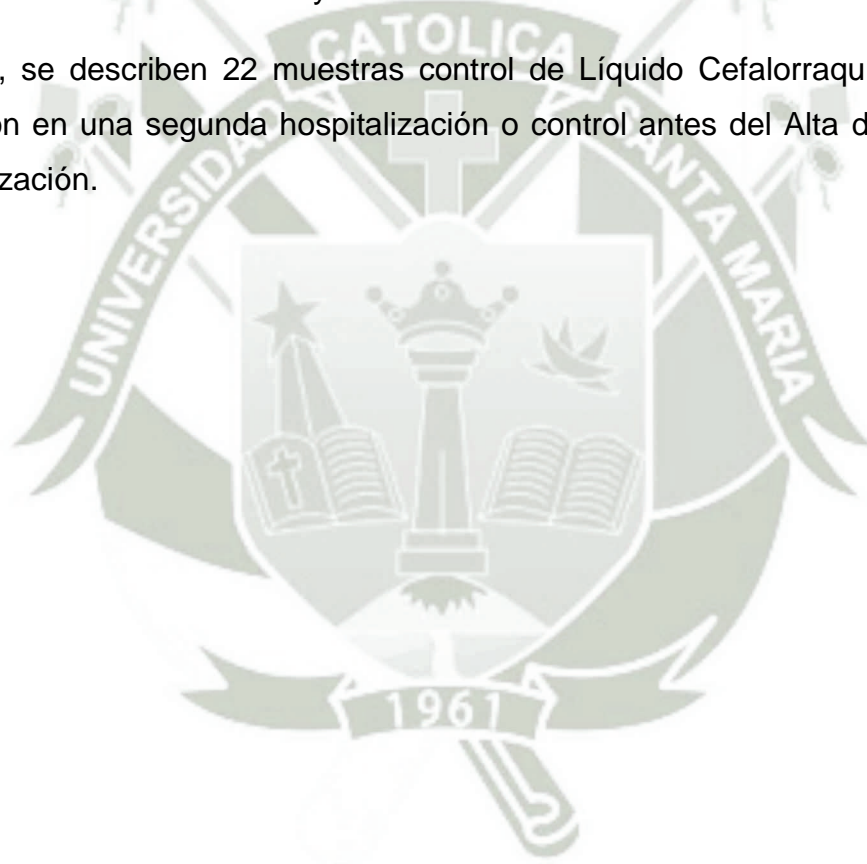
De los 31 pacientes (62%) que presentaron TB en otros órganos se observó: TB en más de 2 órganos 12 pacientes (24%), TB Miliar en 10 (20%), Pulmonar en 5(10%),

LABORATORIO

Se revisaron 50 resultados de Líquido Cefalorraquídeo tomados al ingreso de cada paciente. Conjuntamente se buscaron los Cultivos para Mycobacterium tuberculosis en otras muestras (Esputo, Heces, Orina, Líquido Sinovial, etc) que apoyaron a confirmar el diagnóstico.

En las muestras de Líquido Cefalorraquídeo se consideraron la pleocitosis, bioquímica (Glucosa, proteínas), Baciloscopia directa (Tinción Ziehl-Neelsen), el valor de Adenosín deaminasa y el resultado del Cultivo del Bacilo de Koch

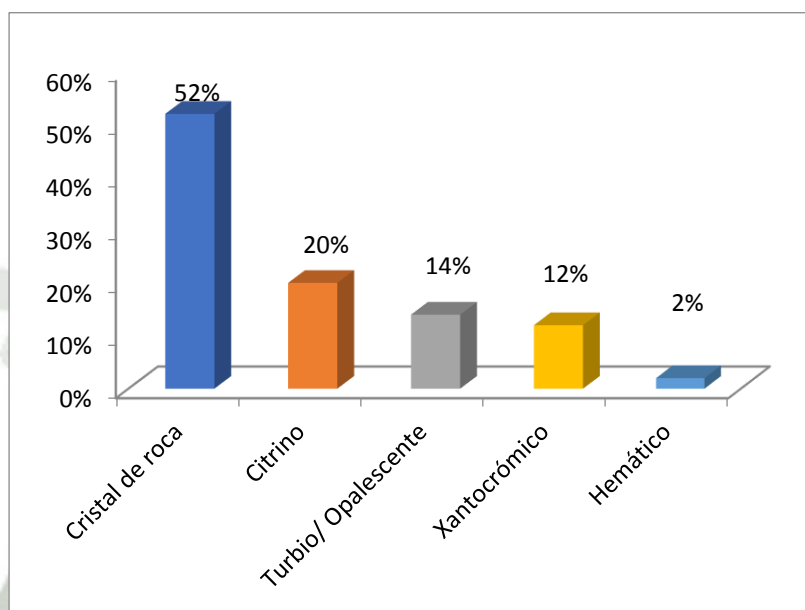
Además, se describen 22 muestras control de Líquido Cefalorraquídeo que se realizaron en una segunda hospitalización o control antes del Alta de la primera hospitalización.



LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

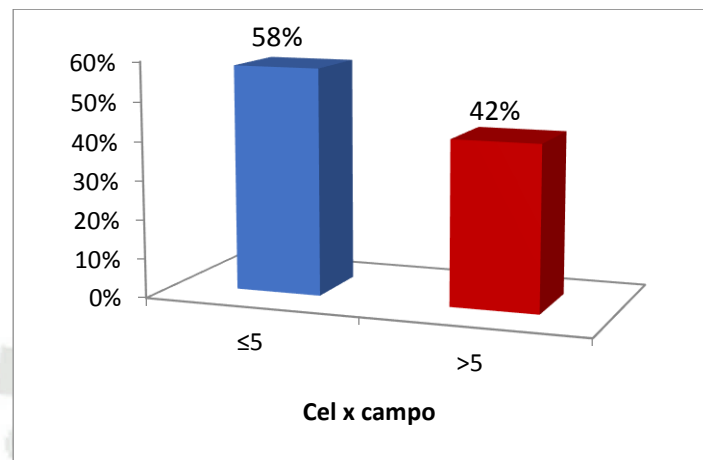
Gráfico N° 12

ASPECTO



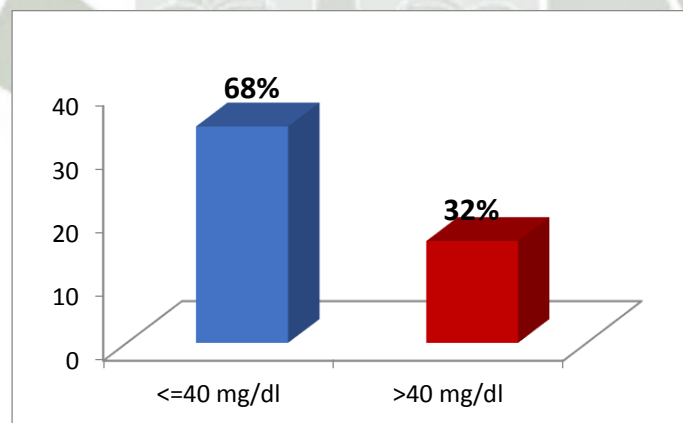
De las 50 muestras predominó el Aspecto Cristal de Roca 52% (46 muestras), seguido por Citrino 20%(10), Opalescente en 14% (7), menos frecuente el xantocrómico (12%) y hemático (2%)

Gráfico N° 13
PLEOCITOSIS



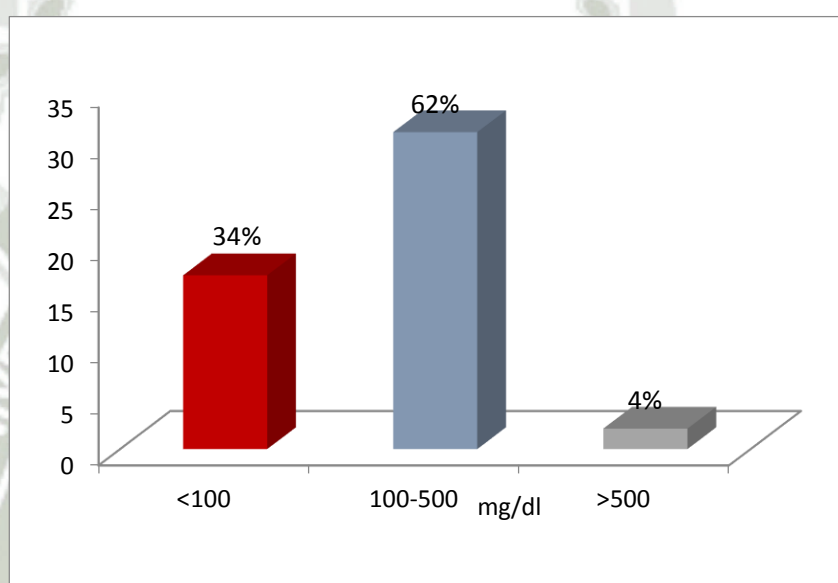
El 58% de muestras presentaron ≤ 5 células por campo.

Gráfico N° 14
GLUCORRAQUIA



En el Gráfico N° 13 se observa que en las muestras de LCR tomadas al ingreso del paciente, 34 (68%) presentaron hipoglucorraquia, mientras que **16 (32%) glucorraquia fue normal.**

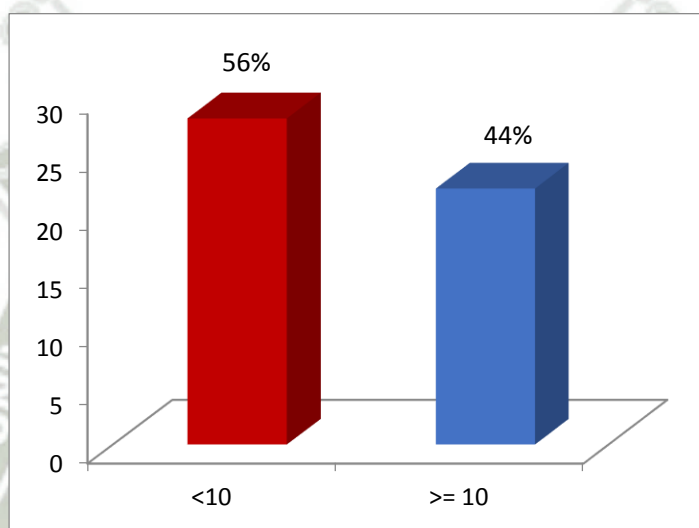
Gráfico N° 15
PROTEINORRAQUIA



En el Gráfico N° 14 se observa que 17 muestras (34%) presentaron proteína <100mg/dl, mientras que 33 pacientes (66%) presentaron hiperproteinorrea ≥ 100 mg/d.

Gráfico N° 16

**ADENOSÍN DEAMINASA (ADA) EN EL LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO**

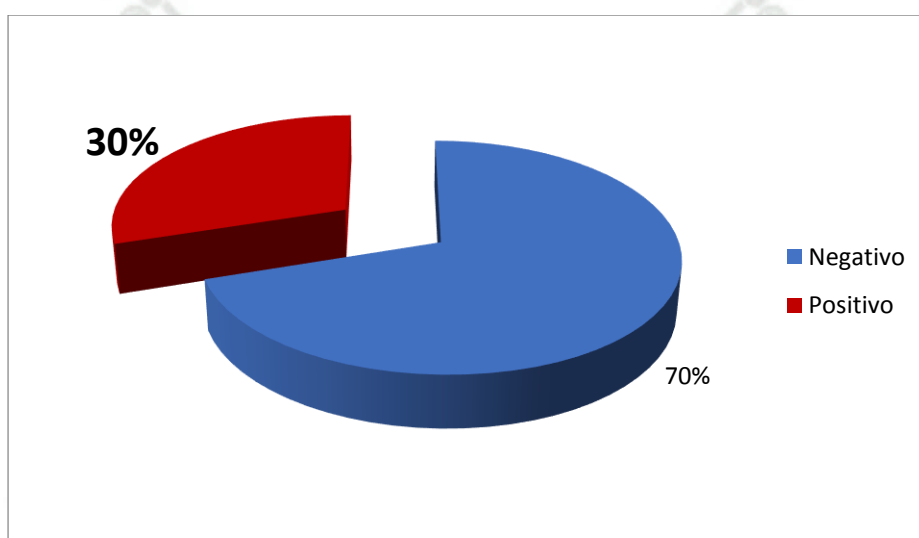


La Adenosín deaminasa (ADA) en el LCR fue negativa (<10U/L) en 28 muestras (56%) de la primera toma y 22 fueron positivas (\geq 10U/L).

CULTIVOS

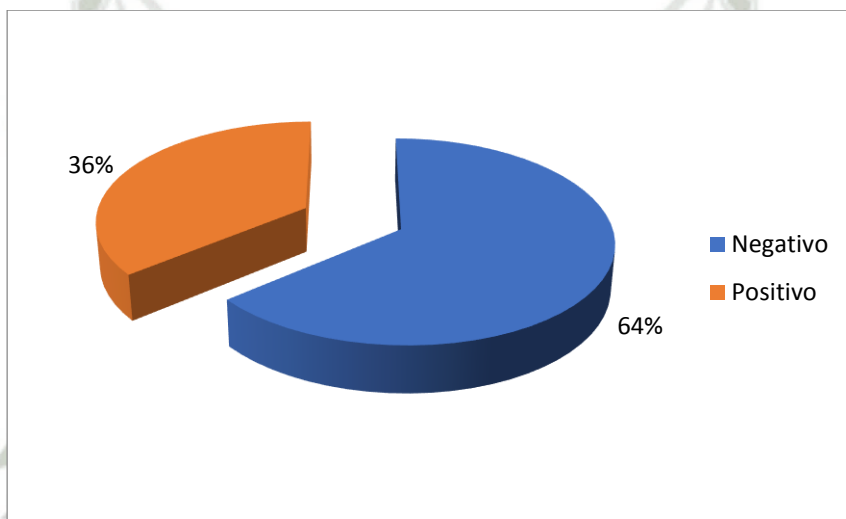
Gráfico N° 17

CULTIVO BK en LCR



De los 50 casos revisados **15 (30%)** presentaron **Cultivo Positivo** para Mycobacterium Tuberculosis.

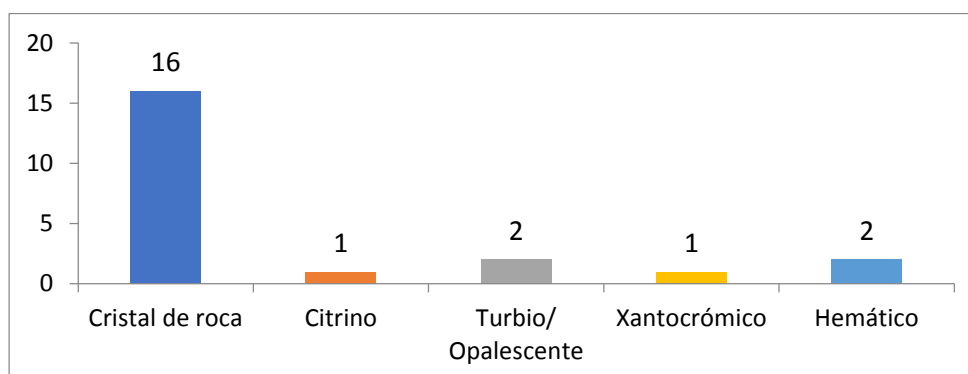
Gráfico N° 18
CULTIVO BK en OTRAS MUESTRAS



En busca de confirmación etiológica, se realizaron Cultivos para *Mycobacterium Tuberculosis* de otros órganos resultando positivas en 18 pacientes (36%).

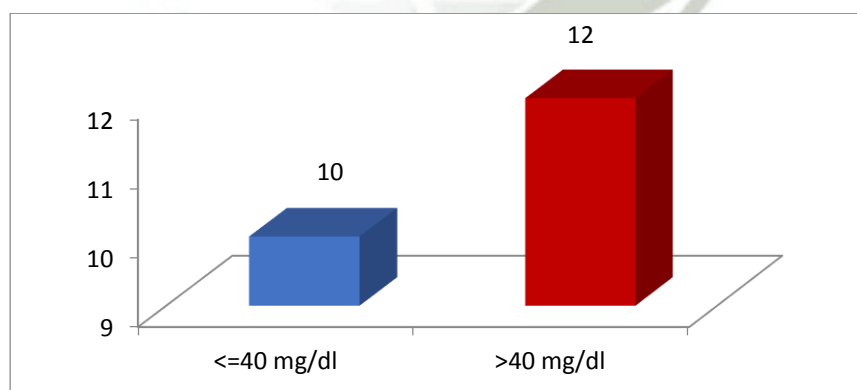
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO: SEGUIMIENTO (2º MUESTRA)

Gráfico N° 19
ASPECTO LCR



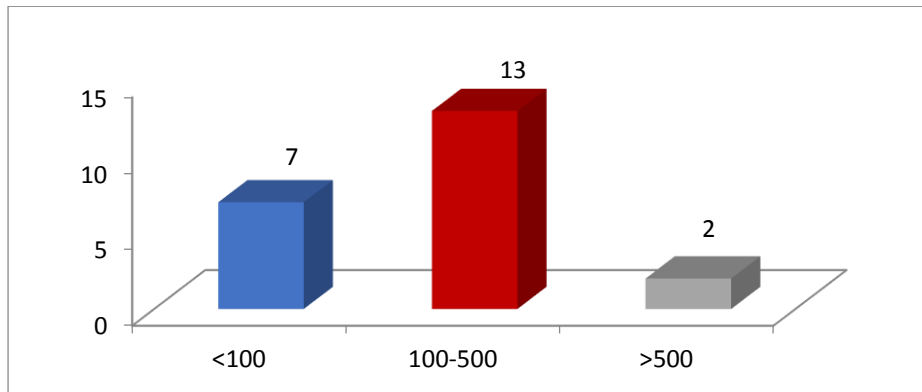
En la segunda muestra, tomada entre el primer o tercer mes del diagnóstico, 16 de las 22 muestras controles, tuvieron Aspecto Cristal de Roca.

Gráfico N° 20
GLUCORRAQUIA



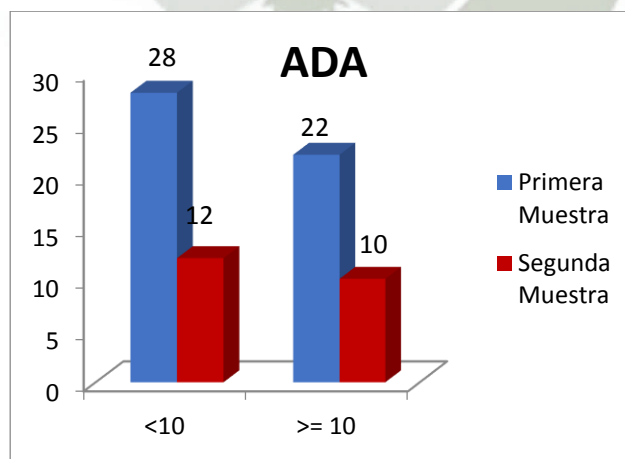
En la segunda muestra, 10 de las 22 muestras controles, presentaron hipoglucorraquia.

Gráfico N° 21
PROTEINORRAQUIA



En la segunda muestra, tomada entre el primer o tercer mes del diagnóstico, **15 de las 22 muestras** controles, presentaron **hiperproteinorrea**.

Gráfico N° 22
ADA Seguimiento LCR

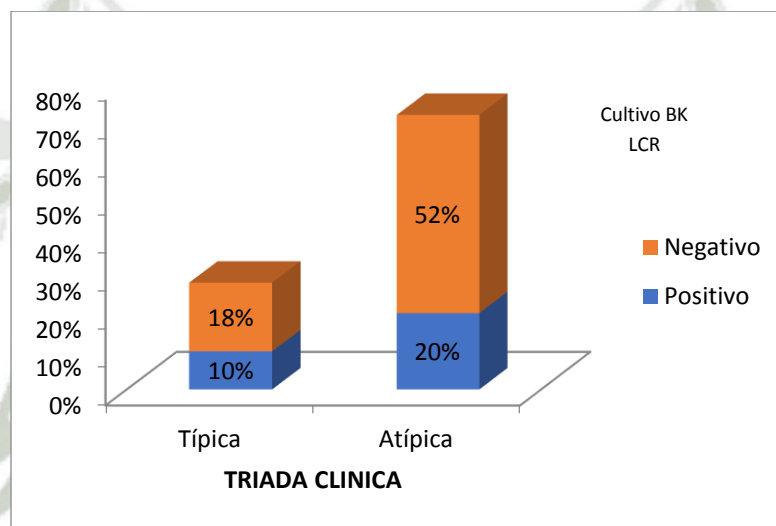


El ADA control, realizado entre el primer a tercer mes del diagnóstico, se observó 10 muestras \geq a 10 U/l.

ASOCIACIONES

Se realizaron asociaciones entre: manifestaciones clínicas, diagnóstico en otro órgano, estudios del LCR (pleocitosis, glucorraquia, proteinorraquia, ADA), cultivos en otras muestras y el Gold Standard: Cultivo de LCR para BK. Se describen las más relevantes.

Gráfico N° 23: TRIADA TIPICA * CULTIVO BK LCR

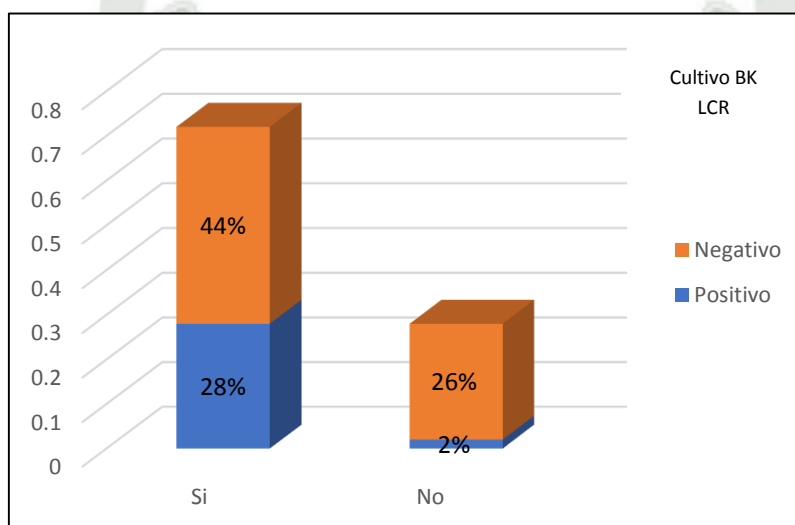


$$\chi^2 = 0.302$$

$$p = 0,582$$

Como $p > 0,05$, aceptamos la hipótesis nula. Se concluye que **no existe asociación** entre la Triada Típica y Cultivo del LCR para BK.

Gráfico N° 24: ALTERACIÓN FUNCIONES CEREBRALES SUPERIORES * GOLD STANDARD

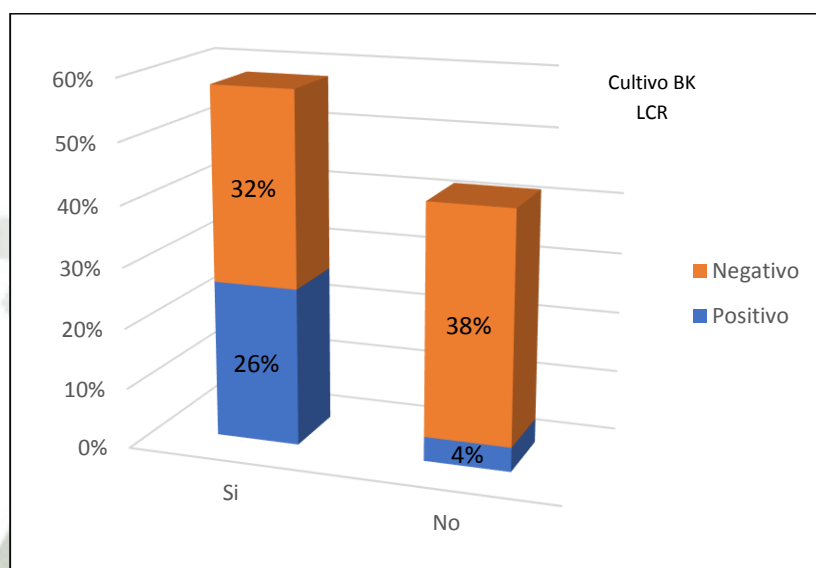


$$\chi^2 = 4,837$$

$$p = 0,028$$

Como $p < 0,05$, rechazamos la hipótesis nula. Se concluye que **existe asociación entre la Alteración de Funciones Cerebrales superiores y Cultivo del LCR para BK.**

Gráfico N° 25: Dx TB OTRO ORG * CULTIVO BK LCR

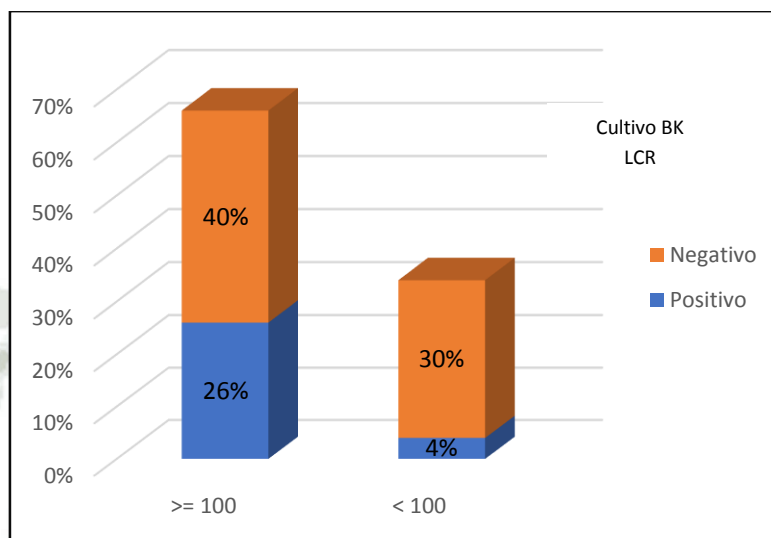


$$\chi^2 = 7,229$$

$$p = 0,007$$

Como $p < 0,05$, rechazamos la hipótesis nula. Se concluye que **existe asociación entre el Diagnóstico de Tuberculosis en otro órgano y Cultivo del LCR para BK.**

Gráfico N° 26: PROTEINORRAQUIA * CULTIVO BK LCR

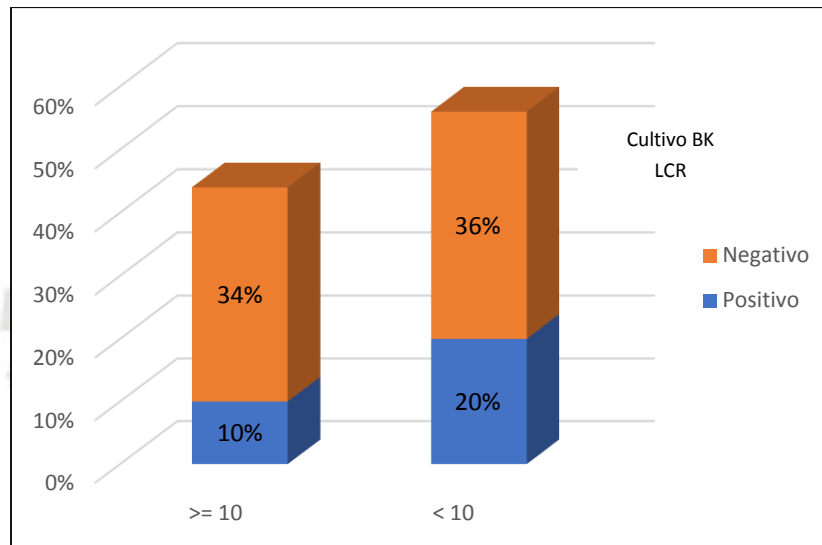


$$\chi^2 = 4,079$$

$$p = 0,043$$

Como $p < 0,05$, rechazamos la hipótesis nula. Se concluye **que existe asociación entre la Proteinorrachia y Cultivo del LCR para BK.**

Gráfico N° 27: ADA en LCR * CULTIVO BK LCR

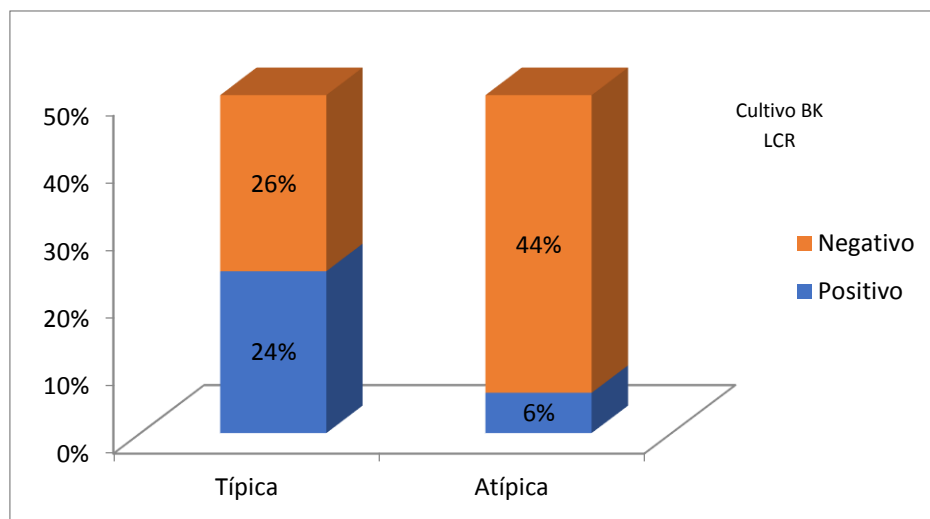


$$\chi^2 = 0,989$$

$$p = 0,320$$

Como $p > 0,05$, aceptamos la hipótesis nula. Se concluye que **no existe asociación** entre el ADA en LCR y Cultivo del LCR para BK.

Gráfico N° 28: LCR: Gluc \leq 40mg/dl + Prot \geq 100 * CULTIVO BK LCR

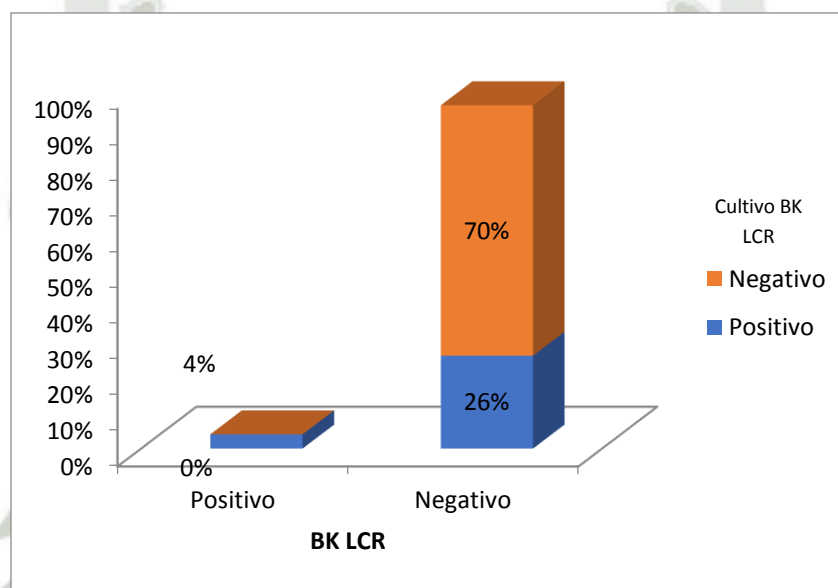


$$\chi^2 = 7,714$$

$$p = 0,005$$

Como $p < 0,05$, rechazamos la hipótesis nula. Concluimos que **existe asociación entre LCR: Gluc \leq 40mg/dl + Prot \geq 100 y Cultivo del LCR para BK.**

Gráfico N° 29: BACILOSCOPIA DIRECTA LCR * CULTIVO BK LCR

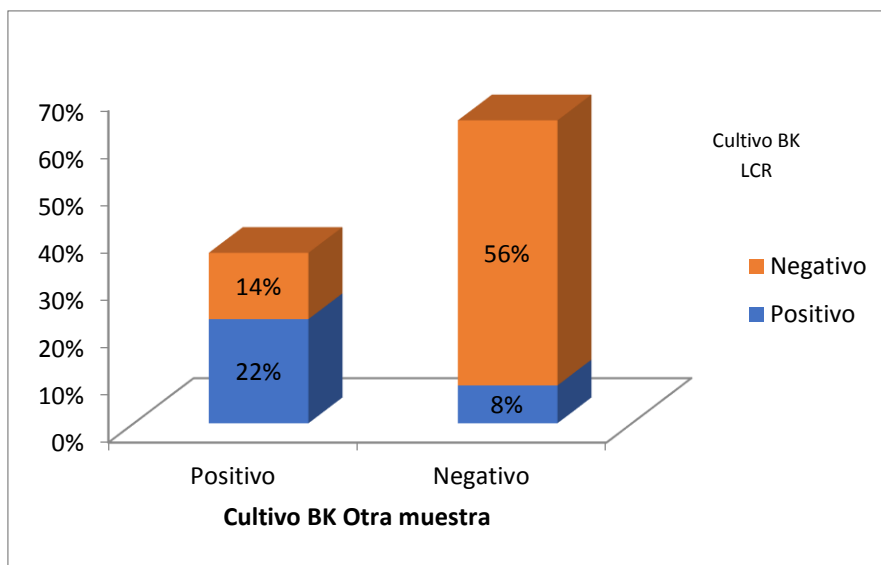


$$\chi^2 = 4,861$$

$$p = 0,027$$

Como $p < 0,05$ rechazamos la hipótesis nula. Concluimos que **existe asociación entre Baciloscopia directa y Cultivo del LCR para BK.**

Gráfico N° 30: CULTIVO BK Otra muestra * CULTIVO BK LCR



$$\chi^2 = 12,963$$

$$p = 0,000$$

Como $p < 0,05$ rechazamos la hipótesis nula. Concluimos que **existe asociación entre Cultivo BK en otra muestra y Cultivo del LCR para BK.**

Tabla N° 6

ANÁLISIS UNIVARIADO DE LAS VARIABLES CLÍNICO-LABORATORIAL Y EL GOLD STANDARD: CULTIVO BK-LCR

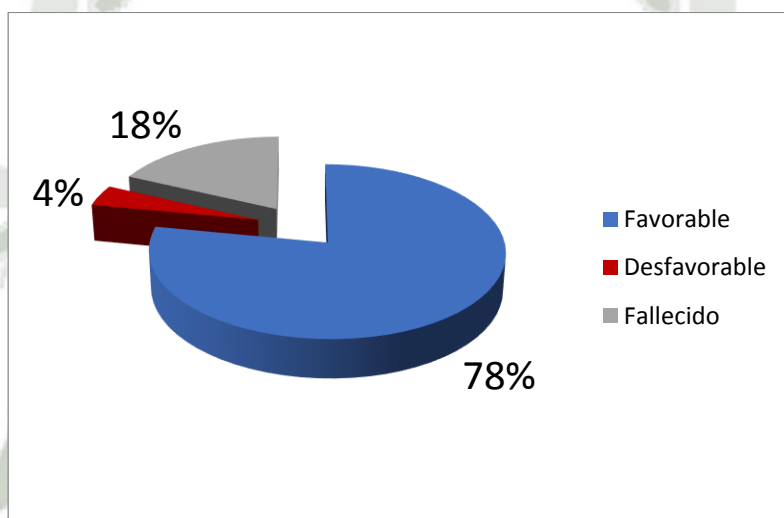
	Cultivo de LCR para BK		p
	Positivo	Negativo	
Triada Típica: Cefalea + Fiebre + Signos meníngeos	20%	52%	0,582
Alteraciones en Funciones Cerebrales Superiores	28%	44%	0,028
Alteración en el Nivel de Conciencia	18%	26%	0,136
Diagnóstico TB en otro órgano	26%	32%	0,007
Hipoglucorraquia (≤ 40mg/ml)	26%	42%	0,064
Hiperproteíorraquia (≥ 100mg/dl)	26%	40%	0,043
Adenosin deaminada: ADA (≥ 10U/l)	10%	34%	0,320
Hipoglucorraquia (≤ 40mg/ml) + Hiperproteíorraquia (≥ 100mg/dl)	24%	26%	0,005
Baciloscopia directa	4%	0%	0,027
Cultivo de BK de otras muestras	22%	14%	0,000

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla N° 6 se detalla el análisis de las diversas manifestaciones clínicas y laboratoriales observadas en este estudio y su asociación con el Cultivo Bk del LCR. **Los factores asociados a la positividad del Gold Standard fueron Alteración Funciones Cerebrales Superiores ($p= 0,028$), Diagnóstico TB en otro órgano ($p=0,007$), Hiperproteíorraquia ($p=0,043$), el LCR con hipoglucorraquia + hiperproteíorraquia ($p=0,005$), Baciloscopia directa ($p= 0,027$) y Cultivo para Bk de otras muestras ($p=0,000$).**

EVOLUCION

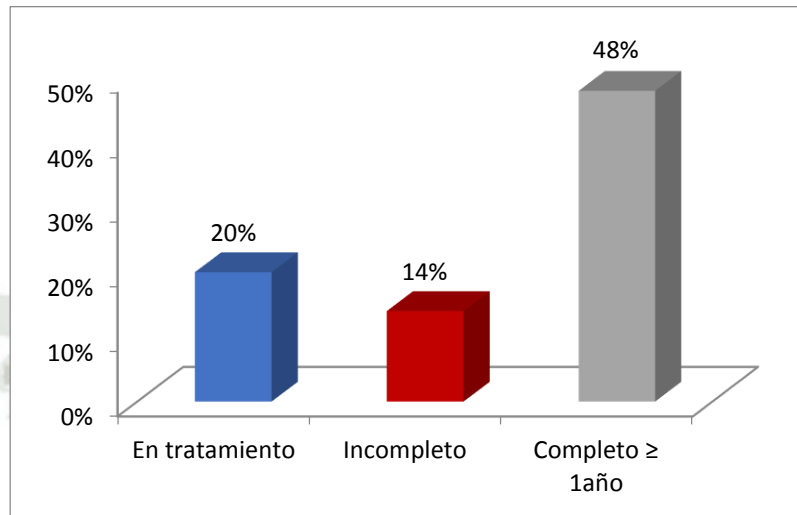
Gráfico N° 31



Respecto a la Evolución de la enfermedad con el tratamiento antituberculoso, el 78% (39) de pacientes tuvieron una respuesta favorable, 18% (9) fallecieron y 4% (2) desfavorable.

DURACION TRAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Gráfico N° 32



Todos los pacientes iniciaron tratamiento para Tuberculosis, 24 (48%) completaron tratamiento mayor o igual a un año; 10 (20%) están en tratamiento y en 7 pacientes (14%) no se pudo confirmar la duración del tratamiento post-alta.

Tabla N° 7

	n	
SECUELAS		
Paresia Facial	1	
Monoparesia MMII	2	
Hemiparesia	1	
Paraparesia	4	
Paraplejía	3	
Hipoestesia MMII	1	
ERC	1	
Total	13	26%

Fuente: Elaboración propia

De los pacientes que concluyeron tratamiento 13 quedaron (26%) con secuelas, las más frecuentes fueron: Paraparesia/paraplejía (14%), seguido por Monoparesia MMII (4%).

Tabla Nº 8

FORMAS DE DIAGNOSTICO NEUROTUBERCULOSIS

FORMAS DE DIAGNOSTICO NEUROTUBERCULOSIS	n	%
Clínica neurológica + Alteración LCR	8	16%
Clínica neurológica + Imagenológico (TAC/RM)	8	16%
Clínica neurológica + Alteración LCR + Imagenológico (TAC/RM)	19	38%
Clínica neurológica + Alteración LCR + Baciloscopia directa LCR	2	4%
Clínica neurológica + Baciloscopia Directa Otra muestra	5	10%
Clínica neurológica + Alteración LCR + Baciloscopia directa Otra muestra	5	10%
Clínica neurológica + Alteración LCR + Baciloscopia directa Otra muestra + Imagenológico	3	6%
Total	50	

Fuente: Elaboración propia

La forma más frecuente de diagnóstico de Neurotuberculosis al ingreso fue la Asociación Clínica+ Alteración LCR + Alteraciones en TAC/RM (38%)



CAPITULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

CAPITULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

CARACTERISTICAS MUESTRALES

El sexo masculino predominó en 66% de los casos revisados. El mayor grupo de personas afectadas tenían entre los 31 a 60 años de edad (66%), etapa de vida más productiva. Un 40% provino de área rural, 32% urbano y 28% urbano-rural. 40% eran agricultores y un 30% tenía otra ocupación. Características epidemiológicas que coinciden con lo descrito en la bibliografía, sin embargo un tercio fueron de origen Urbano y no eran de estratos pobres.

ANTECEDENTES

En esta revisión se consideraron 13 pacientes con Diagnóstico previo de Tuberculosis en cualquiera de sus formas; 5 en tratamiento antituberculoso -al momento de su ingreso- con condición baciloscopia previa de +++ y/o contacto previo. Otros 5 iniciaron tratamiento para alguna forma de tuberculosis en otro nosocomio, pero lo abandonaron. De este subgrupo (que iniciaron tratamiento previo) resalta que 4 tuvieron cultivo positivo del BK en LCR, lo que podría indicar la agresividad de esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Es evidente que esta enfermedad se presenta de manera insidiosa y progresiva, como se demostró en el 88% de casos de esta revisión.

En esta investigación se concluye que la clínica “típica” no es la única forma de presentación de Neurotuberculosis, sino que existen otras alteraciones clínicas que asociado a los antecedentes, el laboratorio y la imagenología nos demuestran el polimorfismo de esta enfermedad.

En la presente investigación las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: Alteración Funciones Cerebrales Superiores (sobre todo la memoria y abstracción) en 36 (72%) y la Cefalea en 34 casos (68%), porcentajes que coinciden con el trabajo de Navarro en México. Las Funciones Cerebrales Superiores a menudo no son evaluadas ni registradas adecuadamente por muchos internos de medicina o

médicos y generalmente el especialista es quien consigna el estado de esas funciones mentales, demorando el diagnóstico.

La Cefalea no tiene un carácter continuo - que llamaría la atención más pronto-, generalmente tiene un carácter intermitente y de moderada intensidad, lo que retrasa el diagnóstico hasta la aparición de otro síntoma/signo.

Los Signos meníngeos fueron la tercera manifestación más frecuente (54%), parecido al 58% de Navarro en México. Se observó que no siempre está presente al ingreso del paciente e incluso es de curso ondulante, lo que no es descrito en la bibliografía, por lo que es importante una conducta expectante en su búsqueda.

La Fiebre, manifestación comúnmente considerada para diagnóstico de la TB-SNC, solo estuvo presente en 20 casos (40%). Casuística diferente a Navarro (71%) y Jerí (75%). Esta fue de carácter intermitente y vespertino, que puede presentarse al inicio del cuadro clínico o durante la evolución, de ahí la importancia de registrarla continuamente y no descartar la NeuroTB si no está presente.

En los textos de Medicina, como en múltiples estudios de Thwaites G., la meningitis tuberculosa es conocida como la manifestación "típica" de la tuberculosis del Sistema Nervioso Central, compuesta por la Triada: cefalea, fiebre y signos meníngeos. En esta revisión, la Meningitis Tuberculosa estuvo presente solo en 14 pacientes (28%) y la triada incompleta en otros 14 casos (28%), lo que demuestra que la ausencia de la triada no descarta el diagnóstico de Neurotuberculosis.

La Alteración del Nivel de Conciencia categorizado en Somnolencia, Estupor y Coma se observó en 22 de casos (44%) al momento del ingreso durante el curso de la evolución de la enfermedad.

Las Manifestaciones menos frecuentes fueron: Alteración de los pares craneales (32%); Hemiparesia (22%), Convulsiones (16%) y Alteración del Equilibrio (14%) casos.

Respecto a las alteraciones motoras, 11 pacientes (22%) cursaron con hemiparesia, clínica que indica una causa cerebral de focalización cerebral y la imagenología demostró imágenes compatibles con granulomas únicos (1 caso) y múltiples (9 casos).

17 pacientes presentaron insidiosamente compromiso medular y en 12 de ellos la Tuberculosis estuvo presente a nivel intracraneal e intrarraquídeo. En bibliografía de regiones endémicas de Tuberculosis por ejemplo Asia o África, se describe que la Neurotuberculosis puede iniciarse clínicamente con manifestaciones medulares y progresivamente evidenciarse compromiso cerebral.

La Paraparesia/Paraplejia fue la manifestación más frecuente a nivel medular (32%), seguido por alteración de la Sensibilidad 20% e Disfunción de esfínteres 12%. Un paciente acudió por lumbalgia y al examen se encontró hipoestesia desde D1 sin alteración motora.

El estudio de Navarro, 2000 en México coincide con este estudio Alteración Funciones Cerebrales Superiores (62%), Cefalea (68%), Fiebre (71%), Alteración Motora (45%) y Alteración en la Sensibilidad (29%)

Los síntomas generales como Tos y expectoración mayor a 15 días, hiporexia y baja de peso se presentaron en menos de la mitad de pacientes, otro motivo que retrasa el diagnóstico, porque en el Perú la Tuberculosis más frecuentemente buscada es la pulmonar en el sintomático respiratorio.

Se diagnosticó Tuberculosis en otro órgano en 31 pacientes, lo que influyó en el curso y pronóstico de la enfermedad. 12 de ellos en más de 2 órganos lo que demuestra la agresividad de esta enfermedad y la demora en el diagnóstico de TB-SNC, ya que "predomina" manifestaciones de otro órganos.

En la bibliografía mencionan que la TB miliar se encuentra en pacientes con NeuroTB, en este estudio se encontró en 10 pacientes.

Solo se encontró 3 pacientes con compromiso óseo/vertebral de TB y 16 pacientes con paraparesia, en estos pacientes se puede explicar el compromiso medular por la espondilodiscitis que solo se observa en RM.

LABORATORIO

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

De las 50 muestras descritas al ingreso del paciente el aspecto que predominó fue Cristal de Roca (52%), el otro 48% se presentó como citrino, opalescente, xantocrómico u hemático, aspecto diferente al comúnmente referido en la bibliografía. Esta característica lleva frecuentemente a la confusión y búsqueda de otra etiología. No se realizó la descripción de la presión, ya que no cuentan con el manómetro necesario para su medición en la Punción Lumbar.

En este trabajo se encontró un amplio rango de celularidad: desde acelular hasta 560 cel/campo. Se encontró el tipo celular solo en 17 muestras, 6 de predominio Polimorfonuclear y 11 mononuclear, similar a la pleocitosis clásica descrita en la Neurotuberculosis de 200cel/ml, predominio mononuclear, pero puede variar a polimorfonuclear o acelular según la fase de la enfermedad.

La Hipoglucorraquia es la característica esperada en LCR de la NeuroTB, encontrada en 68% de pacientes del presente trabajo, quedando un 32% con Glucosa en valores normales y la Proteinorraquia por encima de 100mg/dl, encontrado en 66% en este estudio.

La adenosin deaminasa en líquido cefalorraquídeo, análisis frecuentemente solicitado para diagnosticar o descartar la enfermedad, fue < 10 U/l (negativo) en 56% de pacientes, a diferencia del estudio de Jerí solo en 26,1%.

La hipoglucorraquia + hiperproteíorraquia + ADA elevado, es la triada laboratorial buscada para la Meningitis tuberculosa en este estudio se encontró esa triada en 24% pacientes.

Considerando hipoglucorraquia + hiperproteíorraquia estuvo presente en 50% de muestras al ingreso. En este estudio el ADA no fue ayuda para el diagnóstico de Neurotuberculosis porque el LCR típico está asociada a Meningitis Tuberculosa clínica no tan frecuente en este estudio.

CULTIVOS

Para ayudar en el diagnóstico se buscó al *Mycobacterium tuberculosis* en otras muestras dando cultivos positivos en 32 %.

Se encontró 30% (15) de Cultivos Positivos para el Bacilo de Koch en LCR, de éstos solo 4% (2) tuvieron baciloscopia directa positiva, demostrando que todo LCR de un paciente con sospecha de Neurotuberculosis tiene que cultivarse a pesar de un Bk directo negativo. Además 22% coincidieron con Cultivo positivo de otro órgano y 28% diagnosticados de TB en otro órgano (Diagnóstico por clínica, imagenología y/o baciloscopia), evidenciando el compromiso multisistémico de la enfermedad. Fallecieron 4 pacientes con cultivo en LCR positivo y 6 quedaron con secuelas.

No se realizó PCR para *Mycobacterium tuberculosis*, para confirmar la enfermedad, por su alto costo y disponibilidad. Por eso deben considerarse la clínica y el laboratorio que es lo más accesible.

Un cultivo positivo es el Gold Standard, pero la demora en el crecimiento del BK en el cultivo (de uno a dos meses) sugiere que tomemos en cuentas los síntomas y hallazgo laboratoriales para su diagnóstico oportuno.

ASOCIACIONES

Se realizaron asociaciones entre todas las variables estudiadas en este trabajo y se relacionaron con el Cultivo de LCR para BK en busca de las estadísticamente significativas.

La Triada Clínica Típica descrita como la más frecuente, no está relacionada con el Gold Standard ($p=0,582$), porque la MEC TB es solo una de las formas clínicas de la enfermedad. La manifestación clínica **que si tuvo asociación fue** Alteración de Funciones Cerebrales Superiores ($p=0,028$) que se pueden detectar antes del ingreso como fallas de memoria leves, desorientación, conducta alterada, sin embargo no es adecuadamente evaluada por médicos que no conocen de su importancia.

Otra **asociación significativa** fue con el Diagnóstico de TB en otro órgano (0,007) confirmando el compromiso sistémico de la NeuroTB, lo que justifica la necesidad de buscarla en diversas muestras, ya que también el cultivo de otros órganos presentaron asociación ($p=0,000$).

Del Líquido cefalorraquídeo se encontró asociación entre el Gold Standard con las proteínas \geq a 100mg/dl ($p=0,043$) y el conjunto de Hipoglucorraquia (≤ 40 mg/dl) + Hiperprotritorraquia (≥ 100 mg/dl) ($p=0,005$)

Por el contrario el ADA ≥ 10 U/l no está asociada al Gold Standard. Esto porque el ADA se eleva con la evolución de la enfermedad y está relacionada con el compromiso meníngeo, pudiendo ser normal en una primera muestra pero elevarse en una siguiente o siempre ser normal en TB- SNC con tuberculomas.

La baciloscopia directa que fue negativa en 46% de las muestras tuvo asociación estadística ($p=0,027$) con el Cultivo de Bk del LCR, pero no es clínicamente relevante porque un Bk negativo en LCR no descarta el diagnóstico.

El Cultivo de Bk en LCR y en otras muestras también mostró una asociación estadística ($p=0,000$).

TRATAMIENTO y EVOLUCION

Todos los pacientes del estudio iniciaron tratamiento antituberculoso, 48% completaron la duración del tratamiento indicada por Norma del Ministerio de Salud; 28% por 12 meses y 18% por más de 14 meses, siendo un máximo 24 meses. No se pudo confirmar si completaron el tratamiento en 14%, porque no regresaron por consultorio externo y/o pidieron alta voluntaria.

Se observó que todos los pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico por otras sospechas diagnósticas y que al no existir mejoría clínica ni de LCR, recién la consideran como probabilidad diagnóstica, retrasando el diagnóstico oportuno de la TB-SNC para evitar secuelas.

Entre los pacientes con evolución favorable, al inicio muchos llegaron a con severas alteraciones en funciones cerebrales superiores que con el tratamiento

mejoraron, otros con paraplejía evidente se recuperaron completamente. Sin embargo, de los pacientes con evolución favorable que concluyeron tratamiento antituberculoso, 13 quedaron (26%) con secuelas, las más frecuentes fueron: Paraparesia/paraplejía (14%), seguido por Monoparesia MMII (4%).

Los casos de esta investigación que presentaron evolución desfavorable fueron dos: uno por reacción adversa medicamentosa y otro por resistencia a Isoniacida y Rifampicina.

Del 18% (9) que fallecieron, 2 presentaron la triada completa, 6 la triada incompleta y 1 no presentó la triada. Destaca que todos presentaron Alteración de Funciones cerebrales superiores antes de su ingreso, 5 alteración del nivel de Conciencia al ingreso, 6 tuvieron tuberculosis en otro órgano y en 4 se encontró el Mycobacterium tuberculosis en el Cultivo de LCR.

A nivel mundial, se ha tratado de crear Criterios Diagnóstico para esta patología, englobando solo algunas de las manifestaciones de esta enfermedad, sin embargo su polimorfismo clínico, laboratorial e imagenológico dificulta su diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para evitar secuelas o muerte.

Se tuvo varias limitaciones para la ejecución de esta investigación: Historias clínicas incompletas y/o desordenadas, Anamnesis deficiente. Resultados de Líquido Cefalorraquídeo incompletos. **Falta de Notificación de Cultivos positivos.** Estas limitaciones redujeron el número de casos a describir. Muchas de estas deficiencias se relacionan al poco interés que se pone al compromiso de la Tuberculosis en el SNC comparado a la Tuberculosis Pulmonar, incluso tanto en la normatividad del Ministerio de Salud como en la formación del médico.



CAPITULO IV: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

CAPITULO IV: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Primera.

Las manifestaciones clínicas son variadas, según las diversas estructuras que afecta la Neurotuberculosis. Si bien la forma meníngea “aguda”, es la más clásica, existen otras formas de presentación que generalmente no son reportadas o analizadas en la revisiones bibliográficas.

Segunda.

La cefalea progresiva y la presentación insidiosa de las alteraciones en las funciones mentales -incluso sin signos meníngeos, pero con alteraciones en el LCR- destacan en esta investigación.

Tercera

El análisis del LCR del presente trabajo, ha demostrado que existen pacientes que no presentan las clásicas alteraciones en su aspecto y estudio citoquímico, por lo que es aconsejable repetir la punción lumbar los siguientes días y podría evidenciarse hipogluorraquia y/o incremento significativo de las proteínas. El LCR puede ser normal en caso predominen lesiones granulomatosas alejadas de áreas subaracnoideo. Un nivel de Adenosin deaminasa negativo en Líquido Cefalorraquídeo de un paciente con sospecha de TB-SNC, no descarta la patología.

Cuarta.

En esta investigación se demuestra la importancia del Cultivo del LCR o de otro tipo de muestras ante la sospecha de tuberculosis y la busca de su resultado.

Quinta.

Las manifestaciones estadísticamente significativas fueron: Alteración Funciones Cerebrales Superiores, Diagnóstico TB en otro órgano (laboratorial o imagenológicamente), la Hiperproteíorraquia, el LCR con hipogluorraquia + hiperproteíorraquia, Baciloscopia directa.

RECOMENDACIONES

1. Al Ministerio de Salud, en un país endémico de Tuberculosis, donde es considerada como Prioridad Sanitaria Nacional, debe tenerse en cuenta el polimorfismo clínico y laboratorial de la Neurotuberculosis y considerarla como diagnóstico diferencial en infecciones del SNC.
2. Al Hospital Regional del Cusco, La TB- SNC es una urgencia médica y ante su sospecha se debe iniciar su tratamiento lo más pronto posible previa toma de muestra de LCR y otros órganos, para evitar secuelas o la muerte.
3. Al Hospital Regional del Cusco, Una sola punción lumbar no es diagnóstica, se debe repetirla antes de iniciar el tratamiento o considerar otra forma de TB-SNC sin compromiso meníngeo como granulomas.
4. A los médicos de periferie, realizar una buena anamnesis en busca de antecedentes, contactos previos y considerar la evaluación de funciones cerebrales superiores, características de cefalea.
5. A lo médicos de periferie, por demora en la confirmación bacteriológica y el bajo porcentaje de encontrar el BK en el LCR, y ante la sospecha de TBC del SNC iniciar tratamiento con 4 fármacos en la mayoría de pacientes, evidenciándose mejoría progresiva y se continuó Tx mínimo un año.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

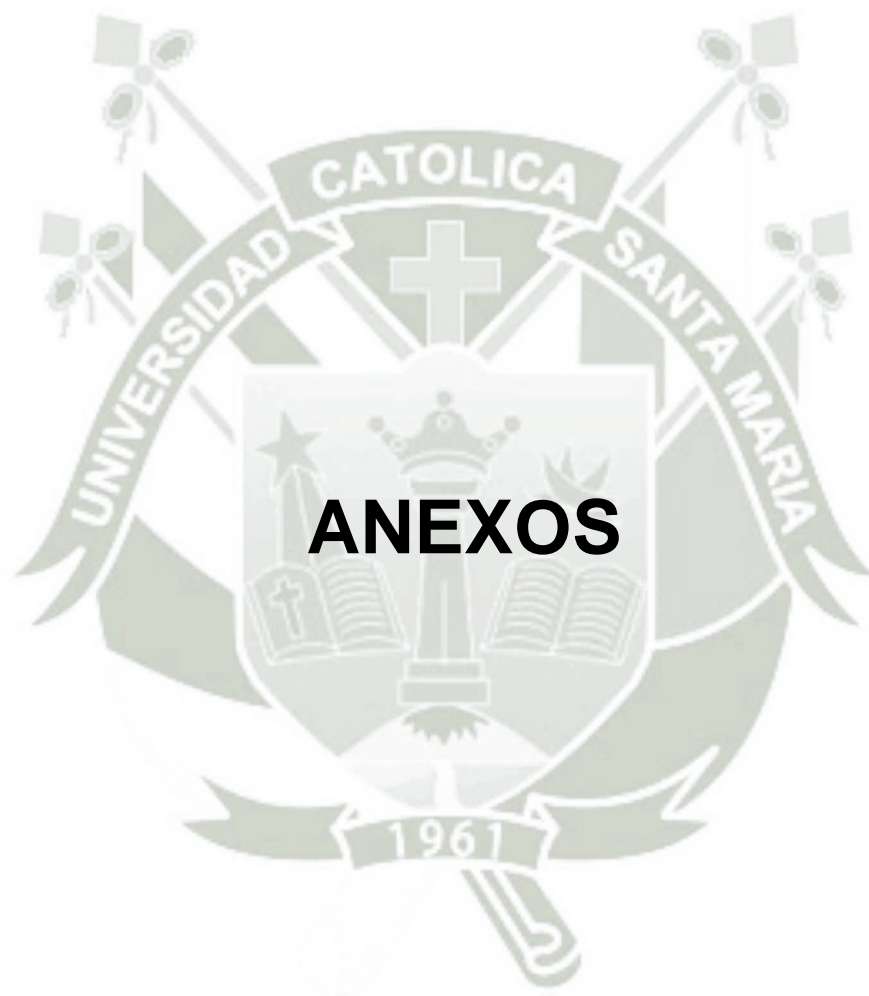
1. Mitchell R. Kumar V., Abbas A., Fausto N. **Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional**. 7ma Ed. Madrid: Elsevier; 2007.
2. Turgut M., Akhaddar A., Turgut A., Garg R. (Ed). **Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Imaging, and Management**. Suiza: Springer; 2017. Disponible en:
https://books.google.com.pe/books?id=R_4nDwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false
3. Glasrroth J. Clinical **Consideration in Designing Trials of Vaccines for Tuberculosis**. CID. 2000;30 (3). pp 229-32
4. Khandelwal B. **Challenges in the Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis**. . [Internet] En: Bansode B.R. (ed) The Association of Physicians of India: Medicine Update 2017. Vol 2, Sect.2. India; 2017. pp 102-104. Disponible en: http://www.apiindia.org/content_mu_2017.html
5. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú. **Guía de Práctica Clínica de Neurotuberculosis**. Lima; 2015. Disponible en:
http://www.incn.gob.pe/images/Resoluciones_2016/RD._068-2016_Guia_de_practica_clinica_de_Neurotuberculosis.pdf
- 6.. Wetzel S., Kollmann T. **Neurotuberculosis**. En: Hähnel S. (ed) Inflammatory Diseases of the Brain. 2da Ed. Springer, Berlin: Heidelberg; 2012. pp 55-66.
7. Organización Mundial de la Salud. **Global Tuberculosis Report 2017**. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en:
http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. Ministerio de Salud del Perú. **Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú-2015**. Lima: MINSA; 2016.
9. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú. Artículos: **20% de personas con TBC tiene complicaciones neurológicas**. Lima; 2016
Disponible en:
<http://www.incn.gob.pe/index.php/component/content/article/40-noticias-actuales/397-20-de-personas-con-tbc-tiene-complicaciones-neurológicas>
10. Datos Diresa Cusco
11. Donald P., Schoeman J. **Tuberculous Meningitis**. Nejm. 2004; 351(17). p1719-20.

12. Garg R K. Tuberculosis of the central nervous system. Postgrad Med J. 1999; 75: 133-140.
13. Virendra Kr G. **Approach to Neurotuberculosis.** [Internet] En: Bansode B.R. (ed) The Association of Physicians of India: Medicine Update 2017. Vol 2, Sect.2. India; 2017. pp105-109. Disponible en:
http://www.apiindia.org/content_mu_2017.html
14. Romero S., Llambi L., Fernandez I., Alvarez A. **Tuberculoma cerebral en paciente inmunocompetente.** Arch Med Interna 2011; XXXIII (2):45-48.
15. Index-TB Guidelines: **Guidelines on extra-pulmonary tuberculosis for India.** Central TB Division: World Health Organization Country Office for India, 2016.
16. **Encefalopatía tuberculosa subaguda/crónica**
17. Varghese P., Abdul M., Chacko J., Leekha I. **Spinal Intramedullary Tuberculosis.** Surg J (N Y). 2017 Apr; 3(2): e53–e57. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5553513/>
18. Sabria M., Tor J. **Infecciones del Sistema Nervioso Central.** Barcelona: Ed. Mosby-Doyma Libros; 1996.
19. Garcia JC. **Tuberculosis del SNC.** En: Biller J., Ferro J. Handbook of Clinical Neurology: Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III. Amsterdam: Elsevier; 2014; Vol. 121 (3): 1485-99.
- 20.. Barrón H., Cisneros R., Marcelo A. **Isoenzimas de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meníngea.** An Fac med. 2012;73(3):199-203.
21. H-B. Xu, R-H. Jiang, L. Li, W. Sha, H-P. Xiao. **Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis.** Int J Tuberc Lung Dis 14(11):1382–1387
22. Rock B., Olin M, Baker C, Molitor T, Peterson P. **Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects.** Clin. Microbiol. Rev, Apr. 2008: Vol 21(2): 243–261.
23. Alvarado M. et al. Protocolo de Investigación: PCR en Tuberculosis del Sistema Nervioso. Actuali en Ciencias Neurológicas. Lima, 2000
24. González J. **Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis.** Arch Bronconeumol. 2010;46(5):255–274

25. Thwaites G., Toorn V., Schoeman J. **Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers.** The Lancet. 2013. 1-12
26. Organización Mundial de la Salud. **Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes.** Ginebra: OMS. 2007. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69488/1/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf?ua=1&ua=1
27. MINSA. **Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis.** En: NTS N°104-MINSA/DGSP-V.01. Lima: MINSA; 2013.
28. Index-TB Guidelines: **Evidence Summaries and Guideline Panel Decision Tables Core Group Guideline Meeting 14-18 July 2015.** India: OMS. 2016. p23-33, p83-94.
29. Moreano M. Rios S. **Características Clínicas y laboratoriales de la Tuberculosis del SNC en Hospital de apoyo departamental Cusco:** Enero 1990 a Enero 2006. Tesis para optar Título Medico Cirujano. 2006.
30. Jerí F., Castañeda M., Yalán F., Heinicke H. **Tuberculosis del Sistema Nervioso. Observaciones sobre 1360 pacientes estudiados en tres centros asistenciales de Lima.** Rev Neuropsiquiatr; 1999; 62(1): 28-50.
31. Montiel J., Lázaro E. et al. **Meningoencefalitis tuberculosa en niños.** Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 – 2013. Rev Neuropsiquiatr. 2015; 78 (1):14-21.
32. Sante G., Vargas A. **Perfil Clínico- Epidemiológico y Evolución Clínica de la Meningitis Tuberculosa en II Hospital Nacional de Tacna.** Rev Soc Peruana Med. Interna. 2016;Vol 29(3): 89-95.
33. Romero W., Pamo O., Cordero L. **Morbimortalidad en meningoencefalitis tuberculosa.** Rev. méd. Hered. 1992; 3(4):157-65.
34. Chengal G., Suvarnakumari G., Jawad M. Bhakra D. **Neurotuberculosis – Histopathological Study Of 90 Cases.** Ind. J. Tub, 1975; 12(3): 111-113.
https://www.researchgate.net/publication/36447086_Neurotuberculosis_histopathological_study_of_90_cases [accessed Jan 16 2018].

35. Enberg M., De la Luz Quezada M., De Toro C., Fuenzalida L. **Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos.** Rev Chil Infect 2006; 23 (2): 134-139
36. Navarro G., Rodríguez I., Madrigal K. **Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Experiencia de 3 Años en su Diagnóstico y Tratamiento en El Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto De San Luis Potosí.** Rev Mex Neuroci 2000; 1(3): 13-21.
37. Raberahona M., Andry Rakotoarivelo R., Razafinambinintsoa T., Lazasoa Andrianasolo R., Jean de Dieu Randria M. **Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar.** BioMed Research International 2017.





ANEXOS NEUROTUBERCULOSIS

1. FICHA DE REGISTRO					N°
				N° HC	
Nombre					
Edad		Sexo	F	M	
Procedencia	Rural Urbano Urbano-Rural	Ocupación Desempleado		Otros datos	
Fecha Ingreso		Fecha de Alta		Tiempo de Hospitalización	
ANTECEDENTES					
Dx previo TBC pulmonar y/o extrapulmonar	No	Con tto Completo	Sin tto o tto incompleto	En tratamiento	
Condición baciloscópica					
Contacto TBC	No	Si			
Infección VIH	No	Si	No datos	(Criterio exclusión)	
Otros:					
CUADRO CLINICO					
Tiempo de Enfermedad				2da Hospitalización	
	NO	SI			
Cefalea					
Fiebre					
Signos meníngeos					
Triada típica					
Náuseas/ Vómitos					
Convulsiones					
Alter Nerv. Craneales		PC:			
Alter Conciencia		Coma	Estupor	Somolencia	
Alter Fx Cer Sup					
Hemiparesia					
Paraparesia					
Tos y expectoración > 15d					
Baja de Peso					
Hiporexia					
Lumbalgia					
TBC OTRO ÓRGANO					
TRATAMIENTO AntiTB				RAM	
Fecha Inicio					
Duración					
Completo tto					

EVOLUCION	Favorable	Desfavorable	Estacionario	Fallecido	Alta Volunt
-----------	-----------	--------------	--------------	-----------	-------------

LABORATORIO						
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO						No PL
Fecha						
Presión						
Aspecto	Cristal de roca					
	Hemático					
	Xantocrómico					
	Opalescente/tur bio					
Citológico	Leucocitos					
	Linf/PMN					
	Hematíes					
Bioquímico	Glucosa					
	Proteínas					
	LCR típico					
Microbiología	Gram					
	Tinta China					
	Tinción Ziehl Nielsen					
	Cultivo - LCR					
ADA						
OTROS EXAMENES						
BK otras muestras						
Otros:						

2. TABLAS DE CONTIGENCIA

2.1. TIEMPO ENFERMEDAD * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	F	%	f	%
Aguda	5	10,0%	1	2,0%	6	12,0%
Subaguda	14	28,0%	9	18,0%	23	46,0%
Crónica	16	32,0%	5	10,0%	21	42,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 1,844$$

$$p = 0,406$$

2.2. TRIADA TIPICA * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	f	%	f	%
Atípica	26	52,0%	10	20,0%	36	72,0%
Típica	9	18,0%	5	10,0%	14	28,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 0,302$$

$$p = 0,582$$

2.3. ALTERACION DE CONCIENCIA Y CULTIVO BK LCR

		CULTIVO_BK_LCR				Total	
		Negativo		Positivo			
		f	%	f	%	f	%
Alt	No	22	44.0%	6	12.0%	28	56.0%
Conciencia	Si	13	26.0%	9	18.0%	22	44.0%
Total		35	70.0%	15	30.0%	50	100.0%

$$\chi^2 = 2,226$$

$$p = 0,136$$

Fuente: Elaboración propia

		Cultivo_BK_LCR				Total	
		Negativo		Positivo			
		f	%	f	%	f	%
Alt Conciencia	No	22	44.0%	6	12.0%	28	56.0%
	Somnoliento	8	16.0%	6	12.0%	14	28.0%
	Estupor	5	10.0%	2	4.0%	7	14.0%
	Coma	0	0.0%	1	2.0%	1	2.0%
Total		35	70.0%	15	30.0%	50	100.0%

$$\chi^2 = 4,422$$

$$p = 0,219$$

2.4 ALTERACION FUNCIONES CEREBRALES SUPERIORES y CULTIVO BK EN LCR

		Cultivo_BK_LCR				Total	
		Negativo		Positivo		f	%
		f	%	f	%		
Alterac. FCS	No	13	26.0%	1	2.0%	14	28.0%
	Si	22	44.0%	14	28.0%	36	72.0%
Total		35	70.0%	15	30.0%	50	100.0%

$$\chi^2 = 4,837$$

$$p = 0,028$$

2.5 GLUCOSA LCR * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	f	%	f	%
≤40	21	42,0%	13	26,0%	34	68,0%
>40	14	28,0%	2	4,0%	16	32,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 3,431$$

$$p = 0,064$$

Fuente: Elaboración propia

2.6. PROTEINAS LCR * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	F	%	f	%	f	%
<100	15	30,0%	2	4,0%	17	34,0%
>=100	20	40,0%	13	26,0%	33	66,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 4,079$$

$$p = 0,043$$

2.7. LCR ADA * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	f	%	f	%
<10	18	36,0%	10	20,0%	28	56,0%
>=10	17	34,0%	5	10,0%	22	44,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 0,989$$

$$p = 0,320$$

2.8. LCR: Gluc \leq 40mg/dl + Prot \geq 100 * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	f	%	f	%
Típica	13	26,0%	12	24,0%	25	50,0%
Atípica	22	44,0%	3	6,0%	25	50,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 7,714$$

$$p = 0,005$$

Fuente: Elaboración propia

2.9. BACILOSCOPIA DIRECTA LCR * CULTIVO BK LCR

		CULTIVO BK LCR				Total	
		Negativo		Positivo			
		f	%	f	%	f	%
Baciloscopia Directa LCR	No	35	70.0%	13	26.0%	48	96.0%
	Si	0	0.0%	2	4.0%	2	4.0%
Total		35	70.0%	15	30.0%	50	100.0%

$$\chi^2 = 4,861$$

$$p = 0,027$$

2.10. CULTIVO BK Otra muestra * CULTIVO BK LCR

	CULTIVO BK LCR				Total	
	Negativo		Positivo			
	f	%	f	%	f	%
Negativo	28	56,0%	4	8,0%	32	64,0%
Positivo	7	14,0%	11	22,0%	18	36,0%
Total	35	70,0%	15	30,0%	50	100,0%

$$\chi^2 = 12,963$$

$$p = 0,000$$

Fuente: Elaboración propia

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



PROYECTO DE TESIS

***MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIALES
(LCR) ATÍPICAS EN PACIENTES CON
NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL
CUSCO. 2015 – 2017.***

Presentado por:

PATRICIA BEJAR DIAZ

Asesora:

Dra. MELVIN RICALDE CASTRO PIETRO

Arequipa – Perú

2018

INDICE DE CONTENIDOS

I. PREÁMBULO.....	67
II. PLANTEAMIENTO TEORICO	68
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	68
1.1. Enunciado del trabajo o problema:	68
1.2. Descripción del problema	68
b. Operacionalización de variables.....	69
1.3. Justificación del problema	72
2. MARCO CONCEPTUAL	74
ETIOLOGIA	74
EPIDEMIOLOGIA	74
FISIOPATOLOGIA	75
MANIFESTACIONES CLINICAS	79
LABORATORIAL	80
IMAGENOLOGIA.....	84
DIAGNOSTICO.....	85
TRATAMIENTO:.....	87
3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	90
A NIVEL LOCAL	90
A NIVEL NACIONAL.....	90
A NIVEL INTERNACIONAL.....	93
4. OBJETIVOS.....	97
III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	98
IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO.....	101
V. ANEXOS DE PROYECTO DE TESIS
VI. BIBLIOGRAFIA

I. PREÁMBULO

La medicina humana no solo trata “enfermedades”, trata pacientes con enfermedades y la salud abarca más que una característica biológica, también otros aspectos como el social, emocional y espiritual, cada uno muy diferente al otro.

Así como cada persona es diferente, cada paciente es diferente en sus manifestaciones clínicas, y entre las más variables son las manifestaciones de las enfermedades neurológicas y las enfermedades infecciosas. Características que se describen en la teoría, pero en la práctica pueden variar continuamente. Entre las enfermedades polimórficas frecuentes en nuestro país la que me llamó la atención es la Tuberculosis en el SNC que presenta manifestaciones neurológicas complejas.

Es necesario precisar que por más variabilidad clínica que tenga una enfermedad, la demora en su diagnóstico lleva a la presencia de secuelas, resistencia al tratamiento e incluso la muerte. Realidad que no es ajena en la Neurotuberculosis, enfermedad infecciosa que se presenta de diversas maneras y que si no es diagnosticada ni tratada a tiempo, conlleva a gran morbi-mortalidad.

Por otro lado, en medicina nos apoyamos en diversos exámenes auxiliares para orientar y/o confirmar el diagnóstico, sin embargo en muchos pacientes la clínica y el laboratorio son variables y no concordantes. Realidad que he observado en la Neurotuberculosis, que nos lleva a confundir, dudar y/o demorar el diagnóstico. Es por todo esto que me nace el interés de analizar en la práctica cuan variables son las manifestaciones clínicas y laboratoriales de esta enfermedad, frecuente en nuestro país; para contribuir a ampliar el conocimiento de esta enfermedad y su manejo oportuno.

II. PLANTEAMIENTO TEORICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Enunciado del trabajo o problema:

Manifestaciones clínicas y laboratoriales (LCR) atípicas en pacientes con Neurotuberculosis en el Hospital Regional Cusco. 2015 – 2017.

1.2. Descripción del problema

a. Área del conocimiento:

- **General:** Ciencias de la Salud
- **Específica:** Medicina Humana
- **Especialidad:** Neurología e Infectología
- **Línea:** Infecciones neurológicas



b. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

CARACTERISTICAS MUESTRALES

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD O CATEGORIA	ESCALA
Edad	Fecha de Nacimiento	15-30 años 30-45 años 45-60 años 60-75 años >75 años	Cuantitativa discreta
Sexo	Caracteres sexuales secundarios	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Procedencia	Según HC	Urbano Rural Urbano-rural	Cualitativa Nominal
Ocupación	Según HC	Agricultor Ama de Casa Otra ocupación Desempleado	Cualitativa Nominal

VARIABLES INTERVINIENTES

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD O CATEGORIA	ESCALA
Antecedente Dx previo TBC pulmonar y/o extrapulmonar	Baciloscopia positiva previa y/o Tratamiento previo con antituberculosos	No En tratamiento Sin tratamiento Tratamiento Completo	Cualitativa Nominal
Contacto con TBC	Según HC	Si / No	Cualitativa Nominal
Tiempo de Enfermedad	Días desde inicio de síntomas	Agudo Subagudo Crónico	Cualitativa Nominal
Evolución	Según HC	Favorable Desfavorable Fallecido	Cualitativa Nominal
Tratamiento	Según HC	En tratamiento Tratamiento Completo Tratamiento Incompleto	Cualitativa Nominal

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD O CATEGORIA	ESCALA
Manifestaciones clínicas	Cefalea Fiebre Signos meníngeos Triada típica:	Si/No	Cualitativa Nominal
	Convulsiones Alter Nerv. Craneales Alter Conciencia Alter Fun. Cereb Sup. Hemiparesia Paraparesia Tos y expectoración > 15 días Baja de Peso Lumbalgia	Si/No	

EXAMENES DE LABORATORIO

VARIABLE	INDICADOR	UNIDAD O CATEGORIA	ESCALA
LCR	Aspecto Presión Citológico Bioquímico: - Glucosa - Proteínas	Típico Atípico	Cualitativa Nominal
LCR: ADA	ADA > 10mg/dl ^{8,17}	Positivo Negativo	Cualitativa Nominal
LCR: Baciloscopia directa	Según resultado de BK en HC	Positivo: Negativo	Cualitativa Nominal
Cultivo LCR para BK	Crecimiento de bacilos de Koch	Positivo Negativo	Cualitativa Nominal
Baciloscopía de otras muestras	Presencia de BAAR	Positivo Negativa	Cualitativa Nominal

Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas “atípicas” de la Neurotuberculosis?
2. ¿Cuáles son las manifestaciones laboratoriales “atípicas” de la neurotuberculosis?

Tipo de investigación:

Descriptivo

Diseño de investigación:

Observacional, Retrospectivo, Longitudinal

Nivel de investigación:

Nivel Descriptivo



1.3. Justificación del problema

A pesar de ser una enfermedad tratable, la Neurotuberculosis es la forma más severa de infección por el *Mycobacterium tuberculosis*, teniendo una alta tasa de morbilidad y mortalidad en comparación con otras formas de tuberculosis. Diversos aspectos clínico-patológicos condicionan trastornos tan variados y complejos. Por el poco conocimiento de las manifestaciones de la neurotuberculosis no es considerada como diagnóstico diferencial de trastornos neurológicos.

Una clínica tan variada lleva a un retraso del diagnóstico y éste conlleva a un tratamiento tardío, empeorando aún más el pronóstico.

La Tuberculosis en general es llamada “la gran simuladora” por la variedad de manifestaciones clínicas que tiene según el órgano afectado; la neurotuberculosis tampoco tiene un cuadro clínico definido. Según la bibliografía, en la TBC del SNC podemos encontrar un cuadro de meningoencefalitis con fiebre, cefalea, rigidez de nuca, vómitos, con o sin alteración de conciencia y el diagnóstico se confirma con estudio del LCR. Sin embargo, muchos pacientes presentan otras formas de Neurotuberculosis: granulomas-tuberculomas cerebrales, encefalopatía tuberculosa, simulan enfermedad aguda como un ACV, mielopatías, etc. Estos trastornos están asociados a un Líquido cefalorraquídeo con alteraciones atípicas o incluso LCR normal y pueden ser confirmadas con TAC, RM, Anatomía Patológica.

En pacientes con manifestaciones neurológicas subagudas o crónicas, con cefalea, náuseas, vómitos, paresias, convulsiones, parálisis de nervios craneales, etc, pueden o no presentar fiebre o la curva febril es atípica. Es decir, la clínica es inespecífica para sospechar de una “meningoencefalitis” tuberculosa. Por lo que tardíamente se les solicitan diversos exámenes auxiliares (LCR, TAC, RM); que orientan a la sospecha de la TBC del Sistema Nervioso Central.

Debido al bajo número de bacilos presentes en LCR, no se evidencia el microorganismo con los métodos comunes, es decir la probabilidad de encontrar el BK en LCR es muy baja y los métodos más específicos demoran o son costosos; por lo que el diagnóstico se basa en el cuadro clínico asociado a alteraciones del LCR y/o imagenológico y/o respuesta al tratamiento antituberculoso.

En el Perú, al ser la Tuberculosis una enfermedad prevalente existe un programa específico para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, sin embargo el MINSA (Guía 2013) solo exige la notificación de Tuberculosis extrapulmonar en general, a pesar de que en la bibliografía se considera a la Neurotuberculosis como una urgencia por la rápida evolución desfavorable.

A pesar de la promoción y mayor preocupación por la tuberculosis, ésta continua siendo una enfermedad endémica y de salud pública, por la persistencia de diversos factores de riesgo: desconocimiento, falta de conciencia de enfermedad, nutricional, inmune, hacinamiento.

Es necesario evaluar y analizar las manifestaciones “atípicas” de la TBC del SNC para considerarla en el diagnóstico diferencial e iniciar el tratamiento oportuno, evitando secuelas o la muerte.



2. MARCO CONCEPTUAL

NEUROTUBERCULOSIS

La Neurotuberculosis es la infección más severa de la tuberculosis extrapulmonar y es considerada una urgencia por los órganos que compromete: meninges, cerebro, cerebelo, médula espinal.

ETIOLOGIA

Infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*: bacilo aerobio, no esporulado, ácido-alcohol-resistente porque tiene una pared celular compuesta por ácidos micólicos hidrofóbicos que retienen ciertos colorantes (p. ej., fucsina fenicada) a pesar de ser tratadas en medio ácido. El único reservorio es el humano, siendo un bacilo de crecimiento lento (aproximadamente 22-24 horas) por lo que demora en crecer en el medio de Cultivo de Lowenstein y tiene mecanismos que le permiten sobrevivir en el medio intracelular (enzimas lisosomales), factores que condicionan su cronicidad y necesidad de tratamiento prologado. Es susceptible a la luz solar, al calor y a la desecación.^{1, 2}

EPIDEMIOLOGIA

La vía de contagio es aérea por las gotitas de flugge, en la teoría se describe que de las personas expuestas al *M. tuberculosis*, un 30% tendrá la infección pero de este grupo solo un 10% tendrá la enfermedad³. La tuberculosis se clasifica en pulmonar y extrapulmonar (15-20% de todos los casos de tuberculosis⁴), la neurotuberculosis representa el 1% de todos los caso de TB y el 5% de extrapulmonar², está cifra aumenta a 10% si se asocia a una co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de neurotuberculosis en países en vías de desarrollo son la malnutrición, inmunosupresión, hacinamiento, antecedente de Tuberculosis ⁵ en todas sus formas, corticoterapia, diabetes; otros descritos en general son la infección con VIH y la menor edad. Esta patología se encuentra en todas las edades, predomina en los niños en los países en vías de desarrollo, de lo contrario en países desarrollo predomina en los adultos⁶.

A nivel mundial, no existen datos precisos de la prevalencia de Neurotuberculosis, la OMS solo menciona la prevalencia de tuberculosis: 10, 4 millones de personas,

con un estimado de 1,3 millón de muertes en personas VIH negativas y 374000 en VIH positivos.⁷

En el Perú para el año 2014 se reportaron 27350 casos nuevos de TB con una incidencia de 88.8 casos nuevos por cada 100 mil habitantes, de los cuales el 18% de casos se reportaron como tuberculosis extra pulmonar y las localizaciones más frecuentes fueron: pleural (54%), ganglionar (11.1%) y meníngea/sistema nervioso (9%).⁸

En el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú (INCN) durante el 2015, *“registró un total de 180 casos de neurotuberculosis, que, además de la meningitis, según su naturaleza o localización en el sistema nervioso pueden tomar el nombre de encefalitis, granuloma, meningoencefalitis, mal del Pott, entre otros.”*⁹

Durante los años 2015 al 2017 el Hospital Regional del Cusco registró 43 casos de Neurotuberculosis, pero el registro está incompleto porque se basan en el diagnóstico de egreso que no está correctamente llenado.¹⁰

FISIOPATOLOGIA

El M. tuberculosis ingresa por inhalación de las gotitas de Flugge infectadas, alcanza el alveolo donde es fagocitado por los macrófagos y células dendríticas a través de diversos receptores (TLR2, TLR4, TLR9) que reconocen antígenos específicos de su pared bacteriana, comenzando la respuesta inmune innata que libera citoquinas para la respuesta celular mediada por LTh1. En el interior de los macrófagos, el bacilo logra multiplicarse al bloquear la fusión del fagosoma con el lisosoma (por acidificación lisosomal), permitiendo su latencia celular.²

Las células dendríticas estimulan la proliferación y activación de los linfocitos y monocitos a través de citocinas como TNF α , IL1, IL2 que producen inflamación y daño tisular. A las 2 a 4 semanas de la infección los LTh1 producen interferón-gamma (IFN γ) que activa a los macrófagos para destruir bacterias por medio del óxido nítrico bactericida, siendo esto una hipersensibilidad de tipo tardío.

Al estar infectado por primera vez se produce una tuberculosis primaria que a nivel pulmonar el 95% de casos suelen ser asintomáticos y un 5%, sintomático: consolidación lobular, adenopatía hiliar y derrame pleural. Raramente, puede haber una diseminación linfohemática que llega a dar meningitis tuberculosa, frecuente en niños, y tuberculosis miliar.¹

La neurotuberculosis es casi siempre una tuberculosis secundaria -paciente previamente expuesto - como lo demostraron hace más de 80 años Arnold Rich y Howard McCordock, el bacilo no llega directamente al espacio subaracnoideo por vía hematógica, sino que existen focos meníngeos, subpiales, subependimarios (Focos de Richi) cerebral o espinal que al romperse alcanzan el espacio subaracnoideo^{11,12}. Estos focos pueden permanecer inactivos por años; el estímulo que produce su ruptura se desconoce, pero cuando esto pasa la micobacteria alcanza en espacio subaracnoideo generando *meningitis*. La diseminación del M. tuberculosis en el cerebro o en la médula, puede generar: *tuberculomas*, *abscesos*, *vasculitis*, *encefalitis*.²

DIVERSAS MANIFESTACIONES
TUBERCULOSIS CEREBRAL
Meningoencefalitis tuberculosa
Tuberculoma cerebral
Absceso tuberculoso
Tuberculosis cerebral miliar
Encefalopatía tuberculosa
Vasculopatía tuberculosa
TUBERCULOSIS ESPINAL
Mal de Pott
Tuberculoma espinal no óseo
Meningitis Espinal

Del libro "Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Imaging, and Management"^{2, 13}

Meningoencefalitis Tuberculosa

La ruptura del foco libera bacilos al espacio subaracnoideo generando un exudado fibroso o gelatinoso (Microscopia: PMN, macrófagos, linfocitos, eritrocitos, bacilos rodeados de fibrina; con evolución de la enfermedad predominan linfocitos y tejido conectivo) predominantemente en la base del cerebro que oblitera las cisterna y atrapa los pares craneales. Puede haber gránulos definidos dispersos en las leptomeninges. El patrón de afectación más frecuente es una **meningoencefalitis difusa**.¹ El exudado alcanza los vasos sanguíneos de mediano y pequeño, produciendo una vasculitis que lleva la oclusión vascular y en consecuencia isquemia cerebral. La inflamación crónica genera hidrocefalia de tipo comunicante, por el bloqueo en la circulación del LCR a nivel de las cisternas basales –plexos

coroideos y superficie endotelial- ocasionado por el exudado a nivel de la salida del 4to ventrículo y del acueducto. Se describe una «encefalitis de la zona marginal» como una zona con edema, infiltración perivascular y reacción microglial que rodea regiones de exudado.^{2, 13}

Tuberculoma intracraneal

Es una lesión inflamatoria circunscrita del parénquima infectado por el bacilo, está rodeada de una cápsula colágena- con un centro granulomatoso que puede caseificarse (Microsc: centro de necrosis caseosa rodeado por una reacción granulomatosa¹). Es avascular y está rodeado de edema.⁶ El tuberculoma cerebral es una entidad de baja frecuencia en adultos inmunocompetentes, representando 0,15% de las lesiones ocupantes de espacio. Habitualmente se presentan como lesiones únicas, de tamaño variable ubicándose mayormente en fosa posterior y en la zona cortical de los hemisferios, a predominio de lóbulos frontal y parietal .¹⁴

Tuberculosis miliar cerebral

Son lesiones redondeadas pequeñas dispersas en el parénquima cerebral, que resaltan con el contraste. ⁶

Absceso tuberculoso

Presentación rara. Se forma a partir de un tuberculoma parenquimal o por propagación del bacilo a través de las meninges en pacientes con meningitis tuberculosa. A diferencia del tuberculoma, el absceso tuberculoso es una colección de pus con bacilos viables, sin reacción granulomatosa periférica. Generalmente solitario, uni o multiloculado, generalmente de mayor tamaño –mayor efecto de masa-.^{2,6,13}

Encefalopatía tuberculosa

Fue descrito por Dastur y Udani en niños, existe una hipersensibilidad retardada de tipo IV gracias a la inmunidad celular contra la proteína de la tuberculina. Entidad rara, que consiste en edema cerebral difuso a predominio de la sustancia blanca y se desarrolla como una complicación de TB pulmonar.^{2,13}

Espondilitis tuberculosa (Enfermedad de Pott)

Generalmente es secundaria a un foco infeccioso extraespinal y representa una combinación de osteomielitis y artritis que involucra varias vértebras. Los microorganismos se diseminan por vía hemática –arterial o venosa- o por extensión directa (Ej.: foco pulmonar a una costilla o de ganglios traqueobronquiales a vértebras adyacentes) o diseminarse por vía linfática. Las vértebras dorsales (65%) y lumbares (20%) son las más afectadas. La infección se propaga por grandes áreas de la cavidad medular y produce una necrosis extensa, irrumpe los discos vertebrales destruye vértebras adyacentes y se extiende hacia las partes blandas formando abscesos -retrofaríngeos a nivel cervical, en forma de huso a nivel torácico y toracolumbar-.^{2,13}

Tuberculosis Medular

Puede presentarse como tuberculoma extradural e intradural, siendo el primero el más frecuente.² En la TBC intraespinal se comprometen diversos elementos que pueden manifestarse como: radiculomielitis, tuberculoma mielítico, flemón epidural y abscesos. La enfermedad medular se produce por diversos mecanismos: Progresión por TB encefálica, TB intrarraquídea, sin afectación cerebral, Síndrome compresivo por Mal de Pott

Aracnoiditis tuberculosa

Es una causa de mieloradiculopatía en países con Tuberculosis endémica. El exudado inflamatorio rodea la médula espinal y las raíces nerviosas, sin infiltrarlos, compromete también los vasos generando periarteritis y oclusión de los vasos pequeños. Entonces las estructuras neurológicas se comprometen por compresión e isquemia.²

La Guía de Práctica Clínica sobre la Tuberculosis del SNC del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú (2015) considera la “*Meningitis tuberculosa, el*

*Granuloma tuberculoso, la Espondilodiscitis tuberculosa, Formas mixtas de NeuroTB” como manifestaciones de la Neurotuberculosis.*⁵

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas iniciales de la TBC-SNC son inespecíficos: apatía, náuseas, decaimiento, anorexia, fatiga, cefalea; lo que retarda el diagnóstico y el tratamiento, llegando al establecimiento de salud en estadios clínicos neurológicos avanzados, lo que agrava el pronóstico.^{6, 11}

Conforme avanza la enfermedad los síntomas y signos continúan siendo muy variados según el componente que lo genere meningoencefalitis, absceso, tuberculoma, encefalopatía; el tiempo de enfermedad; la edad de presentación; el estado inmunitario; la asociación con VIH; entre otros.

- Convulsiones son frecuentes en los niños
- Alteración de los pares craneales se presenta por inflamación basal y alteración vascular, siendo los más frecuentes los pares II, III, IV, VI y VII.
- Focalización neurológica como hemiparesia, tetraparesia, afasia, se asocia a cambios vasculares isquémicos³ o a la presencia de tuberculomas.

Meningoencefalitis tuberculosa

Es la forma clásica de neurotuberculosis (Frecuencia de 70-80%); se presenta como meningitis subaguda o crónica con síntomas desarrollándose durante días o semanas. La evidencia sugiere que los pacientes que presentan con menos de 5 días de síntomas es más probable que tengan bacterias o virus meningitis que TBM. Sin embargo, la TBM puede ser aguda.

La Guía de TB extrapulmonar de la India¹⁵ clasifica los síntomas según frecuencia:

- Comunes: Cefalea + fiebre + rigidez de nuca (Triada Clásica) pérdida de peso, vómitos
- Menos frecuentes: confusión, parálisis de nervio craneal, hemiparesia, coma.
- No comunes: fotofobia, paraparesia, convulsiones.

Tuberculoma

No tiene una manifestación patognomónica, éstos están relacionados a su localización y tamaño: asintomático, cefalea, fiebre, focalización: hemiparesia, convulsiones, hipertensión endocraneana, etc; pudiendo confundirse con otras

etiologías de lesiones ocupantes del espacio subaracnoideo. Su presencia no se asocia con compromiso meníngeo, el líquido cefalorraquídeo no se encuentra alterado, siendo éste de bajo rendimiento para el diagnóstico.¹⁴

Absceso tuberculoso

Se describe muy poco sobre su clínica, más severa que la del tuberculoma: convulsiones focales, déficit focal, signos de hipertensión endocraneana.¹⁴

Encefalopatía tuberculosa subaguda/crónica

Es la forma menos descrita en la bibliografía. De presentación insidiosa, generalmente con cefalea inicialmente tolerable y episódica, asociada a alteraciones en funciones mentales, convulsiones, trastorno de conciencia: somnolencia, estupor, coma; sin signos meníngeos ni focalización, generalmente sin fiebre; con un LCR normal.

Espondilitis tuberculosa (Enfermedad de Pott)

Se observa en menos del 1% de pacientes, la clínica puede ser aguda, subaguda o crónica caracterizado por dorsalgia, lumbalgia, hipersensibilidad, contractura muscular, un absceso paravertebral palpable o paraparesia.¹⁷

Tuberculosis Espinal

Puede cursar con dolor dorso-lumbar, dolor radicular, parestesias, paraparesia/paraplejía y disfunción de esfínteres, de forma subaguda que puede simular un tumor intrarraquídeo. Su diagnóstico se basa en neuroimagen (RM) con pobre paso del contraste con múltiples defectos en la imagen.^{2,13}

LABORATORIAL

Dentro de los exámenes auxiliares para el diagnóstico y seguimiento de la TBC del SNC tenemos: análisis del LCR que puede o no mostrar alteraciones que indiquen una infección; los métodos para detectar el bacilo o sus antígenos de manera directa o indirecta y las pruebas para detectar la resistencia a los medicamentos.

LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO (LCR)

El LCR clásico que se describe en la neurotuberculosis es el que está asociado a Meningoencefalitis tuberculosa; “muestra pleocitosis a predominio linfocítica con un promedio recuento celular -alrededor de 200 células/ ml-, aumento de proteínas -alrededor de 200 mg / dL- y niveles bajos de glucosa.”^{18, 19}. Sin embargo la MEC Tuberculosa no es la única forma de manifestación de la TBC del SNC, en consecuencia hay otras formas de presentación en LCR.

En la bibliografía se describe diferentes características del LCR en la neurotuberculosis:

- **Aspecto:** variado, desde cristal de roca a opalescente.
- **Presión:** elevada.
- **Pleocitosis:** Depende de la fase de la enfermedad. En fases iniciales se puede encontrar poca respuesta celular o celularidad a predominio de polimorfonucleares; luego de 24-48h predominan linfocitos. En otros casos, la respuesta suele ser mixta: mono y polimorfonucleares o predominar polimorfonucleares (27%) o normal (6%). En cuanto a la cantidad se describe una pleocitosis moderada - alrededor de 200cel/cc-¹⁹, en 15% de casos <99cel/cc.

Por otro lado, una pleocitosis mononuclear inicial puede cambiar brevemente predominio PMN cuando se inicia la terapia antituberculosa, y esto puede ser asociado con el deterioro clínico, a esto se le conoce como “paradoja terapéutica” que ha sido considerado por algunos autores como patognomónico de la meningitis tuberculosa. Se cree que este síndrome es una hipersensibilidad relacionado con la liberación de la tuberculina en LCR del espacio subaracnoideo.

El LCR es acelular en hasta el 16% de los pacientes con VIH en comparación con 3-6% en pacientes no infectados por el VIH, en estas muestras -acelulares- se puede observar pleocitosis 24-48 horas más tarde si se repite una punción espinal.

- **Proteínas:** Generalmente entre 100 a 500mg/dl (alrededor de 200mg/dl) y se incrementa gradualmente a medida que progresa la enfermedad: 0.8 a 4 mg/dl². Puede cursar con valores normales 5-15% de casos.¹⁹ Se reporta una sensibilidad de 82% y especificidad 98%.

- **Glucorraquia:** Disminuye en el rango de 20-40mg/dl (60% de la glicemia¹⁵). Puede cursar con valores normales en un tercio de casos.

Los tuberculomas están asociados a un LCR normal ¹³

Test de Adenosina Deaminasa (ADA)

La adenosina deaminasa es una enzima que cataliza la desaminación de adenosina monofosfato - nucleótido que tiene rol central en el desarrollo del sistema inmune - y desoxiadenosina en inosina y desoxiinosina. Esta enzima es expresada prácticamente en todas las células y tejidos de los mamíferos; su actividad puede variar de acuerdo al tejido y las especies. Se relaciona con la proliferación y diferenciación de los linfocitos. El incremento de ADA en LCR de pacientes con Meningotuberculosis es debido al predominio celular mononuclear, los linfocitos y monocitos tienen mayor actividad ADA que otros tipos celulares y tejidos.²⁰

Se describe niveles elevados de ADA en otras enfermedades del SNC: criptococosis meníngea, toxoplasmosis cerebral, meningitis bacteriana, no infecciosas: hemorragia subaracnoidea, y en otro tipo de enfermedades: tifoidea, mononucleosis infecciosa y ciertas neoplasias, especialmente las de origen hematopoyético. Sin embargo en diversos estudios se reportan niveles mayores de ADA para la MT, aunque no se ha llegado a un consenso universal, se han realizado diversos estudios para diferenciar la Meningitis tuberculosa de la no tuberculosa. En un metanálisis con 10 estudios, evaluaron estos puntos de corte entre 9 a 10.²¹

Baciloscopía directa: Tinción Ziehl Nielsen: La identificación del bacilo mediante esta técnica requiere a menudo del examen de grandes volúmenes de LCR, de punciones lumbares repetidas, de la habilidad del laboratorista y persistencia en búsqueda del BK. Se reporta una sensibilidad variable, lo que explica su baja utilidad en el diagnóstico²².

Interpretación de técnicas de tinción y cultivo del BK¹⁸

Technique ^a	Population	% Sensitivity
AFB staining		
Ziehl-Neelson with large vol (10-20 ml) and centrifugation (30 min)	100 English pediatric TBM cases	91
Ziehl-Neelson with multiple samples	52 American TBM cases	87
Not indicated	45 American TBM cases	10
Cisternal/ventricular CSF	12 French adult TBM cases	42
Ziehl-Neelson	61 Turkish adult TBM cases	19.6
Ziehl-Neelson with large vol (6 ml) and 30 min examination	132 Vietnamese adult TBM cases	58
AFB culture		
Ziehl-Neelson with multiple samples	52 American adult and pediatric TBM cases	83
Not indicated	45 American TBM cases	40
Cisternal/ventricular CSF	12 French adult TBM cases	50
Löwenstein-Jensen medium	61 Turkish adult TBM cases	11
Large vol (6 ml) and 30 min examination	132 Vietnamese adult TBM cases	71

^a Listed from oldest to newest.

Cultivo de LCR para *Mycobacterium tuberculosis*

El método de cultivo más conocido es el que se realiza en medio sólido de Löwenstein-Jensen (disponible en Perú), que permite el crecimiento de tuberculosis dentro de 3 a 6 semanas. Cuanto más cantidad de LCR, mayores posibilidades de recuperar el bacilo. Según series diferentes, la positividad es variable 25 a 80%. Se considera una sensibilidad de 60-80% y una especificidad de 100%. Otra técnica de cultivo más rápida es la BACTEC

La importancia de obtener un cultivo es que el crecimiento de *M. tuberculosis* permite la prueba de sensibilidad a los medicamentos, que puede tener un gran impacto en la selección fármacos apropiados y el pronóstico de la enfermedad.

REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA (PCR)

Es un método desarrollado por Brisson-Noel y colaboradores, que permite ampliar secuencias específicas del ADN del germen. Requiere menos bacilos en la muestra que la baciloscopía (500 bacilos por mililitro de muestra), incluso es capaz de detectar menos de 10 bacilos en una muestra, obteniéndose resultados en 2 a 24 hrs. Además Permite diferenciar *Mycobacterium tuberculosis* de otras micobacterias. En adultos con TBC pulmonar se ha reportado sensibilidad 70- 95% y especificidad 90%. En TBC extrapulmonar, 70- 90% y 90 -100% , respectivamente. PCR detecta el agente infeccioso en muestras de LCR, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido peritoneal, líquido articular, orina, heces, ganglios, biopsias o en tejidos.²³

PPD o Prueba de la tuberculina

Se considera como la prueba estándar para el diagnóstico de la *infección* tuberculosa. Se realiza por intradermorreacción, conocida como técnica de Mantoux; en la que se utiliza un extracto obtenido del filtrado del cultivo de bacilos tuberculosos, esterilizado y concentrado. Actualmente el tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD (purified protein derivative) que contiene proteínas que son comunes a *Mycobacterium tuberculosis*, al bacilo de la vacuna BCG y a algunas micobacterias ambientales, lo que resta especificidad a la PT. Para considerar una PT como positiva e indicativa de infección tuberculosa se debe tener en cuenta la probabilidad de que el individuo se haya infectado por el bacilo tuberculoso y el riesgo que tenga para desarrollar la enfermedad. ²²

IMAGENOLOGIA

Hallazgos típicos en la Neurotuberculosis⁶:

- Reforzamiento de meninges basales: alrededor del tronco cerebral y la cisura de Silvio por la presencia de exudado y fibrina, que resaltan con el contraste en TAC y RM.
- Hidrocefalia: el tipo comunicante es más frecuente por la menor reabsorción del LCR en las cisternas subaracnoideas. El tipo obstructivo en estadios más tardíos por tejidos fibrosos en las leptomeninges.
- Tuberculoma: lesión inflamatoria en el parénquima cerebral, rodeada por una capa de células epiteloideas, linfocitos y células de Langerhans; el centro puede ser caseoso -hipointenso en T1 y T2- o licuado por tejido necrótico -hipodenso o no diferenciable en TAC, hipointenso en T1, hiperintenso en T2-; todo esto rodeado por edema peritucapsular. La localización en los adultos es más frecuente en lóbulos frontal o parietal por la unión corticomedular, mientras que los niños son infratentoriales.⁶ Se puede apreciar como el “Signo del Objetivo” que puede confundirse con un absceso piógeno, adenocarcinoma metastásico.
- Absceso tuberculoso: aparece en 10% con neuroTBC. Imagenologicamente no difiere mucho del tuberculoma con centro caseoso - centro hipertintenso en T2-, pared más delgada y mayor tamaño podrían ser algunas diferencias.

Signos imagenológicos característicos en Meningitis Tuberculosa⁶

Basal meningeal enhancement	Hydrocephalus	Infarctions
Around brain stem and Sylvian fissure	Communicating > obstructive; consider early shunting	Basal ganglia and thalami predominantly affected

DIAGNOSTICO

El aspecto más importante de la Neurotuberculosis es sospecharla considerando los criterios clínicos, laboratoriales -cambios en el LCR- e imagenológicos: TAC, RM.

En la literatura no existe un Score estándar válido para el diagnóstico de la neurotuberculosis. Existen Scores para algunos aspectos de la enfermedad como:

- El British Medical Council (BMC) propuso en 1947 una clasificación evolutiva de la enfermedad:

ESTADIOS CLINICOS DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA⁶

Stage	Characteristics
I	Non-specific symptoms (fever, headache, irritability, anorexia, nausea) No alterations in consciousness
II	Altered consciousness (coma or delirium) Meningism, cranial nerve dysfunction, minor focal neurological signs
III	Stupor or coma Severe neurological disorders

- “The Vietnam diagnostic rule (2002)”

THE VIETNAM DIAGNOSTIC RULE (2002)²⁵

Panel: The Vietnam diagnostic rule²⁵

Entry criteria

- Adult (age >15 years) with meningitis and ratio of CSF to plasma glucose <0.5

Clinical features and scores

- Age ≥36 years (score +2)
- Age <36 years (score 0)
- Blood white cell count ≥15×10⁹/L (score +4)
- Blood white cell count <15×10⁹/L (score 0)
- History of illness ≥6 days (score -5)
- History of illness <6 days (score 0)
- CSF white cell count ≥0.75×10⁹/L (score +3)
- CSF white cell count <0.75×10⁹/L (score 0)
- CSF neutrophils ≥90% of total white cells (score +4)
- CSF neutrophils <90% of total white cells (score 0)

Interpretation

- Total score ≤4 = tuberculous meningitis
- Total score >4 = alternative diagnosis

En la guía de la OMS para el manejo de Tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, refiere que: “El diagnóstico exacto de una tuberculosis extrapulmonar es complejo y difícil, sobre todo en establecimientos sanitarios periféricos que cuentan con un apoyo y unas infraestructuras diagnósticas limitados.” Teniendo en cuenta su gran asociación con VIH recomiendan: “En los establecimientos de salud periféricos de entornos con alta prevalencia del VIH, los profesionales sanitarios deben instaurar tempranamente un tratamiento antituberculoso empírico en los pacientes con un cuadro grave que se considere debido a una tuberculosis extrapulmonar. Debe hacerse todo lo posible por confirmar el diagnóstico de tuberculosis, incluida la vigilancia de la respuesta clínica del paciente, para garantizar que la enfermedad se trate correctamente. Si no se dispone de más pruebas ni se puede remitir al paciente a un establecimiento de nivel superior para confirmar el diagnóstico, se debe continuar con el tratamiento antituberculoso hasta terminarlo (Fuerza de la recomendación: B–IV).²⁶

Diagnóstico Diferencial:

- Meningitis o encefalitis bacteriana, viral, micótica
- Absceso cerebral
- Infección sistémica con compromiso cerebral
- Vasculitis, LES y otras enfermedades del colágeno con afectación cerebral.
- ACV (Ictus)
- Encefalopatía metabólica
- Neoplasias intracraneanas
- Neurosífilis
- Brucelosis
- Sarcoidosis

TRATAMIENTO:**ANTITUBERCULOSOS**

El tratamiento farmacológico de la Tuberculosis en general, se basa en regímenes de terapia combinada (varios medicamentos) de corta duración, formulados en los decenios 1970, 1980, y que han ido mejorando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosis: capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad para prevenir la resistencia. Los antituberculosos se clasifican en de primera línea y segunda línea, según el antecedente de tratamiento para TBC y la resistencia a los AntiTB. Estos medicamentos se administran en 2 fases.

Medicamentos de primera línea: Se utilizan en pacientes nuevos, recaídas y abandonos recuperados, son altamente eficaces y de buena tolerancia para el paciente:

- Isoniazida (H) tiene acción bactericida intra y extracelular, penetración LCR: 100%
- Rifampicina (R) es bactericida intra y extracelular, penetración al LCR: 10-30%
- Pirazidamida (Z), bactericida en medio ácido, no previene la resistencia, penetración al LCR: 100%
- Etambutol (E) es bacteriostático, pero bactericida a dosis elevadas, penetración al LCR: 25-50%

- Estreptomina (S) es bactericida en medio extracelular. Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales. Pobre penetración en BHE: 20%¹⁸

En cualquier mes de embarazo y lactancia, uso seguro: rifampicina, isoniazida y pirazinamida. Los efectos adversos que producen estas drogas son fundamentalmente: hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad periférica, reacciones de hipersensibilidad.

Medicamentos antituberculosis de segunda línea: Se utilizan en pacientes con tuberculosis resistente a antibióticos. Estos fármacos suelen tener efectos más tóxicos, y su acción terapéutica requiere de uso prolongado para alcanzar la curación. Algunos son: kanamicina, Amikacina, Capreomicina, Moxifloxacino, Levofloxacino, entre otros.

En el **Perú** el manejo de la Neurotuberculosis está basada en Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis en la Sección de Esquema para TB extrapulmonar con compromiso del SNC u osteoarticular que indica la duración del tratamiento de 12 meses: 2 meses la primera fase (HRZE) diario en 50 dosis y 10 meses la segunda fase (HR) diario en 250 dosis. Cabe resaltar que esta duración de tratamiento-12 meses -en Perú, recién es vigente desde el año 2013 basado en el esquema planteado por la OMS (2010). Además también mencionan que en casos de meningitis, pericarditis y formas miliares de la TB en niños y adultos debe añadirse corticoterapia sistémica por 2 a 4 semanas. ²⁷

El tratamiento de la *tuberculosis espinal*, es el mismo que para la forma encefálica. Si bien el diagnóstico de tuberculosis multiresistente, es un diagnóstico bacteriológico, en neurotuberculosis esta situación muchas veces se sustenta en la clínica y alteraciones en LCR.

CORTICOIDES

Existen diversos estudios sobre el uso de los corticoides como complemento al tratamiento antiTB, porque dentro de la fisiopatología de la neurotuberculosis está la vasculitis del espacio subaracnoideo que lleva a infarto cerebral donde los corticoides actúan reduciendo la inflamación, mejorando el flujo sanguíneo, disminuyendo el edema y la presión intracraneal. La controversia de su uso radica

en sus efectos adversos: inmunosupresión que empeoraría la evolución de la enfermedad y otros concomitantes como VIH; hemorragia gastrointestinal; hiperglicemia; hipertensión arterial.

En el último Panel de Revisión de Evidencia sobre Tuberculosis de la India- 2015, realizaron un metanálisis sobre uso de corticoides en el tratamiento de meningitis tuberculosa concluyendo que recomiendan su uso en pacientes VIH negativos durante un mínimo de 4 semanas - nivel recomendación: fuerte- pues su uso se asocia a una reducción de la morbi-mortalidad. Por otro lado, a pesar de que los pacientes VIH positivos con meningitis tuberculosa tienen un mayor riesgo de infecciones oportunistas y cáncer, patologías que pueden ser agravadas por el uso de corticoides, el Panel concluyó que los corticoides si deben ser usados cuando se comprueba que no exista una infección oportunista que amenace la vida –nivel de recomendación: condicional-.²⁸

QUIRURGICO

En pacientes con hidrocefalia la intervención neuroquirúrgica consiste principalmente en la colocación de un drenaje ventricular. La derivación ventricular debe discutirse antes, ya que los estudios han demostrado que una derivación temprana mejora significativamente el resultado de los pacientes. El tratamiento quirúrgico puede parecer aún más necesario cuando los tuberculomas tienen un efecto masivo sobre las estructuras vitales, pero por lo general los tuberculomas no son una indicación quirúrgica.

3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

A NIVEL LOCAL

* **Autor:** Moreano M. Rios S

Título: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES DE LA TUBERCULOSIS DEL SNC EN HOSPITAL DE APOYO DEPARTAMENTAL CUSCO: ENERO 1990 A ENERO 2006.

Lugar y año de publicación: Cusco, 2006

Resumen:

Se revisó 152 historias clínicas de pacientes mayores de 1 año de edad, hospitalizados y manejados con diagnóstico de Neurotuberculosis. El grupo etario más afectado estuvo entre los 15 a 30 años. Las dificultades diagnósticas destacables fueron: Anamnesis deficiente, variada sintomatología, información incompleta de resultados de examen del LCR, no contar con neuroimágenes. Los trastornos encontrados fueron: Fiebre en 76%, Cefalea 76%, alteraciones en Funciones Cerebrales Superiores 68%, Alteraciones de Conciencia 57% y Signos Meníngeos 56%. Se realizó punción lumbar a 137 pacientes. En el LCR el aspecto fue muy variable, destacó hiperproteínorraquia (85%) e hipogluorraquia (73%). No se encontró BK en el examen directo de 57 muestras, no consta resultado de BK en resto de muestras. En cultivo de LCR sólo se logró identificar al BK en 6% de muestras. Test de ADA se realizó en 63 pacientes, siendo positivo en 78%. El 90% de pacientes presentó Dx de meningoencefalitis y el 9% Mal de Pott. 35 pacientes presentaron tuberculosis en otro órgano (9%). 47% de los pacientes ingresaron en etapa II, 44% etapa I, 9% en etapa III. 60% de pacientes cursaron con mejoría clínica, 30% fallecieron y 8% cursaron estacionarios.

Cita en Vancouver: Moreano M. Rios S. Características Clínicas y laboratoriales de la Tuberculosis del SNC en Hospital de apoyo departamental Cusco: Enero 1990 a Enero 2006. Tesis para optar Título Médico Cirujano. 2006.²⁹

A NIVEL NACIONAL

* **Autor:** Jerí F., Castañeda M., Yalán F., Heinicke H.

Título: TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO. OBSERVACIONES SOBRE 1360 PACIENTES ESTUDIADOS EN TRES CENTROS ASISTENCIALES DE LIMA.

Lugar y año de publicación: Lima, 1999.

Resumen:

“Objetivo: Relacionar la prevalencia de tuberculosis, durante catorce años consecutivos (1984-1997) con los casos de neurotuberculosis registrados durante dicho lapso, especificando las características clínicas de estos últimos. **Método:** Se recogió información en el Ministerio de Salud (MS), el Hospital Nacional Dos de Mayo (HN2M), el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) y el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Luego se analizaron las historias clínicas de 1360 casos de neurotuberculosis, examinados personalmente por los autores, durante los 14 años, siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS). **Resultados:** Se comprobó incremento progresivo de la tuberculosis durante el período de observación. La tuberculosis del sistema nervioso reveló sintomatología proteiforme y muchos casos atípicos. Sin embargo, pudo dividirse en tres grupos principales: meningoencefalitis tuberculosa (1124 pacientes, 439 adultos y 685 niños); tuberculosis espinal con comprensión radicular o medular (98 enfermos, 62 adultos y 36 niños); y tuberculomas (138 pacientes, 81 adultos y 57 niños). **Conclusiones:** El aumento de la prevalencia de tuberculosis se debe probablemente a recidivas por abandono o interrupción del tratamiento, agravación de los problemas sociales de la población y aparición de la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La elevada mortalidad y morbilidad de los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso posiblemente obedece a que el paciente llega al médico en fase avanzada de la enfermedad y a la aparición de cepas farmacorresistentes de m. tuberculosis.”

Cita en Vancouver: Jerí F., Castañeda M., Yalán F., Heinicke H. Tuberculosis del Sistema Nervioso. Observaciones sobre 1360 pacientes estudiados en tres centros asistenciales de lima. Rev Neuropsiquiatr; 1999: 62(1): 28-50. ³⁰

* **Autor:** Montiel J., Lázaro E., Granados V., Muñoz P., Caro I., Flores J., Del Castillo H., Ramos N., Koc D.

Título: MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA EN NIÑOS. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE LIMA, 2009 – 2013

Lugar y año de publicación: Lima, 2015.

Resumen:

Objetivos: Describir las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y neuroimagen en los niños diagnosticados de meningoencefalitis tuberculosa (MEC TBC) en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima – Perú. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de casos entre enero del 2009 a setiembre

del 2013. **Resultados:** Se seleccionaron 31 casos con diagnóstico de MEC TBC, con una frecuencia de 7,4 casos por año, edad promedio de 7,3 años, la relación varón/ mujer fue 1,2. Las características más frecuentes fueron la desnutrición, el contacto TBC y la TBC pulmonar. Los síntomas más frecuentes fueron la fiebre, vómitos, y somnolencia. El trastorno de la conciencia y el síndrome meníngeo fueron los síndromes neurológicos más comunes. La mayoría ingresaron en estadio II (83,9 %) y egresaron con secuelas mayores (51,6%). Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR): pleocitosis promedio de 275,6 células/mm³ y mediana de 184 células/mm³ (rango entre 15-1364 células/mm³), el Bacilo de Koch fue aislado por cultivo en el 19,5% de los casos. Los hallazgos más frecuentes de neuroimagen fueron la hidrocefalia (58%), infarto y granuloma. Seis pacientes con hidrocefalia requirieron derivación ventricular. Cinco de los pacientes desarrollaron reacción paradójica. La letalidad fue 12,9%. **Conclusiones:** La incidencia hospitalaria de MEC TBC fue 7,4 casos por año, la mayoría ingresó en estadio II y egresó con secuelas mayores, en la neuroimagen la hidrocefalia fue el hallazgo más observado, la letalidad fue 12,9%.

Cita en Vancouver: Montiel J., Lázaro E. et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 – 2013. Rev Neuropsiquiatr. 2015; 78 (1):14-21.³¹

* **Autor:** Sante G., Vargas A.

Título: PERFIL CLÍNICO- EPIDEMIOLÓGICO Y EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE TACNA.

Lugar y año de publicación: Tacna, 2016.

Resumen: “**Objetivo:** Determinar las características clínico-epidemiológicas y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Tacna, periodo 2003-2013.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo. Institución Hospital Hipólito Unanue Tacna, Perú. **Participantes:** Pacientes con meningitis tuberculosa mayores de 14 años. La información se obtuvo de las historias clínicas.

Resultados: Se estudió 31 casos de meningitis tuberculosa, con edad entre 12 y 29 años. Al ingreso 74,2% presentó algún grado de compromiso de conciencia o déficit neurológico, un 41,9% tuvo la triada clásica (Fiebre, cefalea, rigidez de nuca). En el LCR se encontró aumento de proteínas, descenso de glucosa y pleocitosis a predominio mononuclear, en la mayoría de los casos. Dos pacientes tenían coinfección por VIH. La letalidad fue de 22,6%.

Conclusiones: El diagnóstico certero es difícil, lo que lleva a actuar de manera empírica ante la sospecha de esta enfermedad, ya que la actuación terapéutica temprana es la clave

de un mejor resultado es estos pacientes. A pesar de la aparición de nuevos métodos diagnósticos, la clínica y el estudio de LCR siguen siendo pilares del diagnóstico.”

Cita Vancouver: Sante G., Vargas A. Perfil Clínico- Epidemiológico y Evolución Clínica de la Meningitis Tuberculosa en el Hospital Nacional De Tacna. Rev Soc Peruana Med. Interna. 2016;Vol 29(3): 89-95.³²

* **Autor:** Romero Walter, Pamo Oscar, Cordero Luis

Título: MORBIMORTALIDAD EN MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA

Lugar y año de publicación: Lima 1992

Resumen:

“Se realizó un estudio retrospectivo-prospectivo para conocer las características clínicas y la morbilidad de la meningoencefalitis tuberculosa (MEC TBC) del adulto. De 124 historias clínicas con ese diagnóstico en el Hospital Dos de Mayo de Lima entre 1985-1989, 97 cumplieron los criterios de inclusión. Se halló que la población más afectada fue de jóvenes, solteros, migrantes, de baja escolaridad y remuneración. La forma de presentación más frecuente fue de inicio insidioso (91.1%) y curso subagudo (59.4%); con contactos TBC, (29.1%); con antecedentes de TBC (42.5%); hipoglucorraquia (53.6%), hiperproteorraquia (95.2%), pleocitosis (98.9%); BK directo, 0%; con TBC pulmonar, 70.5%; PPD positivo, 36.0% estadio moderado de enfermedad, 67.0%; tratamiento adecuado, 94.8%; corticoterapia, 79.4%; hospitalización mayor de 30 días, 42.2%; fallecidos, 30.9%; seguimiento ambulatorio, 59.7%; recaídas, 11.9%. Después del alta fueron ubicados 41 pacientes (61.2%), de los cuales 22 (53.7%), 9 (21.9%), y 2 (4.8%) con categorías 1,2 y 3 respectivamente, más 8 (19.5%) fallecidos. Se concluye que la MEC TBC afecta a la población joven, de bajo nivel socioeconómico, que la mortalidad es alta, que la mortalidad al alta correlacionó con la edad y la condición clínica al ingreso, no correlacionó con otros factores. La morbilidad al seguimiento correlacionó con la edad y el tratamiento ambulatorio irregular.”

Cita en Vancouver: Romero W., Pamo O., Cordero L. **Morbimortalidad en meningoencefalitis tuberculosa.** Rev. méd. Hered. 1992; 3(4):157-65.³³

A NIVEL INTERNACIONAL

* **Autor :** Chengal G., Suvarnakumari G., Jawad M. Bhakra D.

Título: NEUROTUBERCULOSIS – HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF 90 CASES

Resumen: A histopathological review of 90 cases of tuberculous lesions of the central nervous system has been made. They comprised 59 cases of tuberculous meningitis, 19

cases of tuberculoma of the brain and 12 cases of spinal tuberculous granulomas. The histological features in the three types of lesions have been described. While tubercles were the main features in all the groups, caseation was seen most often in the tuberculoma and least in the spinal granuloma. The vascular changes were essentially inflammatory in nature in meningitis and spinal granulomas, while in the tuberculoma the changes were mainly occlusive in character.

Cita de Vancouver: Chengal G., Suvarnakumari G., Jawad M. Bhakra D. Neurotuberculosis – Histopathological Study Of 90 Cases. *Ind. J. Tub*, 1975; 12(3): 111-113. ³⁴

* **Autor:** Margarita Enberg , M. De la Luz Quezada, Carolina de Toro y Luzmaría Fuenzalida

Título: MENINGITIS TUBERCULOSA EN ADULTOS: ANÁLISIS DE 53 CASOS

Lugar y año de publicación: Santiago de Chile, 2006.

Resumen:

"La meningitis tuberculosa (MTBC) es la forma más grave de tuberculosis extrapulmonar. El amplio espectro del cuadro clínico y su poca especificidad dificultan su diagnóstico precoz, relacionándose directamente con mayor letalidad. El objetivo de este estudio es analizar las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de MTBC en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Lucio Córdova, de Santiago, Chile, entre 1995 y 2002. Se estudiaron 53 casos de MTBC en adultos, con una edad mediana de 39 años. Al ingreso 66% de los pacientes presentaba algún grado de compromiso de conciencia, pero sólo 30% la tríada sintomática clásica. El LCR mostró aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis, en la mayoría de los casos. Treinta por ciento de los pacientes presentó co-infección con VIH; la letalidad en este grupo de pacientes fue mayor, 31 vs 17% del total de la muestra. La MTBC continúa siendo una enfermedad vigente. El diagnóstico de certeza precoz de esta patología no es posible con los métodos actuales, por lo que la sospecha clínica es importante."

Cita en Vancouver:

Enberg M., De la Luz Quezada M., De Toro C., Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 134-139³⁵

* **Autor:** Navarro G., Rodríguez I., Madrigal K.

**Título: TUBERCULOSIS (TB) DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)
EXPERIENCIA DE 3 AÑOS EN SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN EL
HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO DE SAN LUIS POTOSÍ,
S.L.P.**

Lugar y año de publicación: México, 2000

Resumen:

“Introducción: La TB de sistema nervioso (TB de SN) es en ocasiones un gran simulador sindromático; su frecuencia cada día va en aumento aun en países desarrollados por su asociación con el SIDA. Desde la antigüedad se describen y se han encontrado hallazgos antropológicos compatibles con TB de sistema nervioso central. **Objetivo:** Determinar la frecuencia, las principales manifestaciones clínicas; el abordaje diagnóstico, tratamiento, pronóstico y complicaciones de la TB de SNC en un hospital de concentración regional y comparar nuestros resultados con la literatura. **Métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes con diagnóstico de egresos de TB de SNC de nuestro hospital de enero de 1996 a diciembre de 1999. **RESULTADOS:** Encontramos 31 pacientes, siendo el 55% varones, 68% sin BCG; el 51% con Combe +, el 61% procedente de medio rural, 6% con HIV positivo, 10% padecía diabetes mellitus, 10% con historia previa de TB pulmonar y 39% de alcoholismo. 68% refirió cefalea siendo de 27 días de evolución en promedio al momento del ingreso. Fiebre en 71%, crisis convulsivas en 29%, alteración de la conducta en 61%, afasia en 43%, disartria 36% y otros síntomas que también se presentaron frecuentemente fueron: tos crónica en 39%, vómito en 32% y pérdida del estado de conciencia en 16%. A la exploración física destacó lo siguiente: funciones cerebrales superiores alteradas en 62%, alteración motora 45%, alteración sensitiva 29%, signos meníngeos positivos en 58%, Babinski en 35% y papiledema en 32% de los casos. El LCR fue anormal en todos los casos, el cultivo fue positivo en 13% y se realizó algún abordaje quirúrgico en 26% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron esteroides en terapia conjunta con antifímicos. Hubo 2 defunciones, y 28 presentaron mejoría.

Cita en Vancouver: Navarro G., Rodríguez I., Madrigal K. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Experiencia de 3 Años en su Diagnóstico y Tratamiento en El Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto De San Luis Potosí, S.L.P. Rev Mex Neuroci 2000; 1(3): 13-21. ³⁶

* **Autor:** Raberahona M., Andry Rakotoarivelo R., Razafinambinintsoa T., Lazasoa Andrianasolo R., Jean de Dieu Randria M.

Título: Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar

Lugar y año de publicación: Madagascar, 2017

Resumen: Purpose. We aimed to describe and to assess prognosis factors in tuberculous meningitis in adult patients. **Methods.** We performed a retrospective study of case records of adult patients. Patients classified as definite, probable, or possible tuberculous meningitis according to standardized definition criteria were included and assessed in the study. **Results.** Seventy-five patients were included in the study. Tuberculous meningitis was classified as definite in 8 (10.7%), probable in 44 (58.7%), and possible in 23 patients (30.6%). HIV was found in 3% of patients. Patients were in advanced stages at admission in 82.7%. Median duration of symptoms prior to admission was 3 weeks (IQR: 2–5). Median time to diagnosis following admission was 5 days (IQR: 3–8). Median CSF WCC was 75 per mm³ with lymphocytic predominance in 38 cases (52.8%). Median CSF glucose level was 1.48mmol/L and median CSF protein level was 1 g/L. Mortality rate was 28%. Age \geq 35 years (aOR: 4.06; 95% CI: 1.16–14.26) and coma (aOR: 12.98; 95% CI: 1.13–149.16) predicted inpatient mortality. **Conclusion.** Most of the patients experienced more than 3 weeks of diagnostic delay prior to admission. Mortality was high and occurred early after admission. Age and coma were identified as independent prognosis factors.

Cita en Vancouver: Raberahona M., Andry Rakotoarivelo R., Razafinambinintsoa T., Lazasoa Andrianasolo R., Jean de Dieu Randria M. Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. *BioMed Research International* 2017. ³⁷

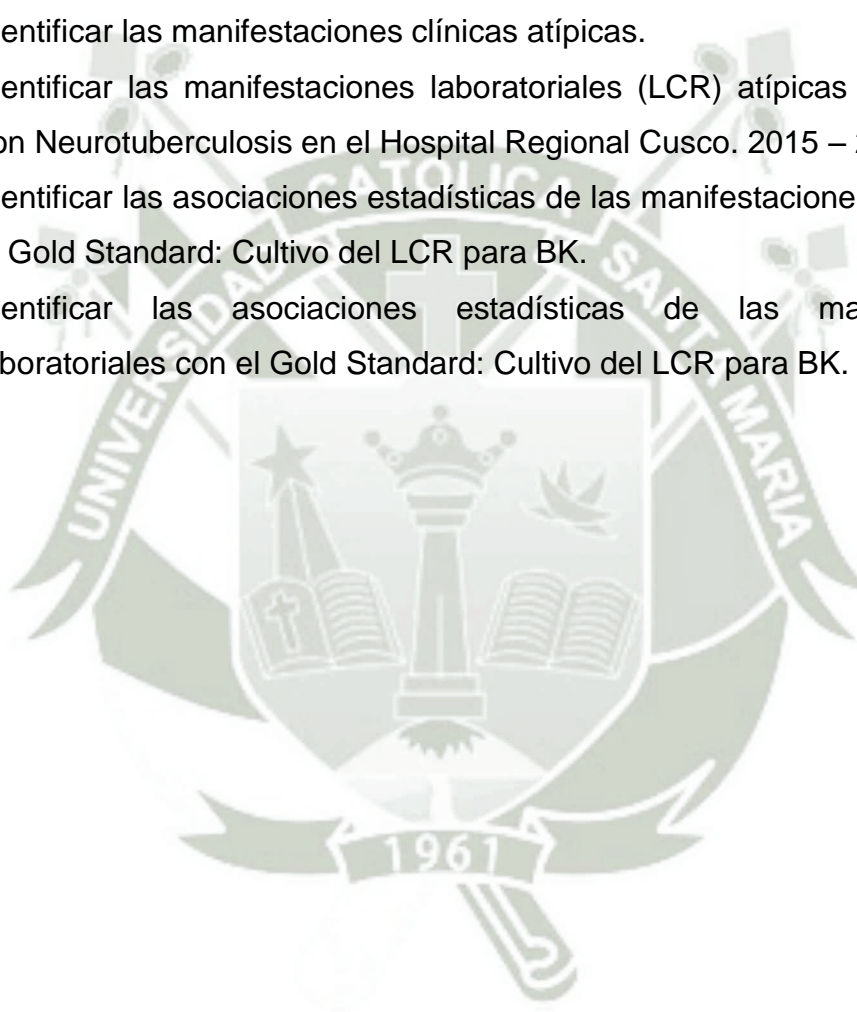
4. OBJETIVOS

General

Evaluar las manifestaciones clínicas y Laboratoriales (LCR) atípicas en pacientes con Neurotuberculosis en el Hospital Regional Cusco. 2015 – 2017

Específicos

- 1) Describir las manifestaciones clínicas y laboratoriales en pacientes con Neurotuberculosis en el Hospital Regional Cusco. 2015 – 2017.
- 2) Identificar las manifestaciones clínicas atípicas.
- 3) Identificar las manifestaciones laboratoriales (LCR) atípicas en pacientes con Neurotuberculosis en el Hospital Regional Cusco. 2015 – 2017.
- 4) Identificar las asociaciones estadísticas de las manifestaciones clínicas con el Gold Standard: Cultivo del LCR para BK.
- 5) Identificar las asociaciones estadísticas de las manifestaciones laboratoriales con el Gold Standard: Cultivo del LCR para BK.



III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas: Observación documental

Instrumentos: Tablas en Anexos

Materiales:

Tabla recolección de datos

Lapiceros

Calculadora

Laptop con programa Excel

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: Hospital Regional Cusco, a 3360 msnm

2.2. Ubicación temporal: Periodo 2015 - 2017

2.3. Unidades de estudio: Resultados en Historias Clínicas de pacientes con diagnóstico de Neurotuberculosis

2.4. Población:

Muestra: Pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de TBC del Sistema Nervioso Central que recibieron tratamiento antituberculoso, en base a:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de TBC del Sistema Nervioso Central que recibieron tratamiento antituberculoso.
- Síntomas y signos: Cefalea, Fiebre, signos meníngeos, trastorno de conciencia, Alteraciones en funciones cerebrales superiores, Trastornos motores/sensitivos, convulsiones, que recibieron tratamiento antituberculoso.
- LCR: Alteraciones en aspecto-presión, estudio citológico y bioquímico.
Test ADA positivo y/o Examen BK directo/ cultivo en LCR
- Microscopía y/o cultivos positivos para BK en muestras extrapulmonares
- Demostración imagenológica de manifestaciones sospechosa de neuroTBC.

- Evidencia histopatológica de TBC.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección del SNC bacteriana, viral u hongos según criterio clínico y resultados de pruebas laboratoriales.
- Pacientes con diagnóstico final definitivo de otra etiología que afecte el SNC.
- Paciente VIH positivo
- Datos para la ficha de registro incompletos en la Historia clínica.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1. Organización

1. Se solicitará autorización al Director del Hospital Regional del Cusco y al Jefe del Departamento de Medicina para revisar Historias Clínicas de pacientes diagnosticados y tratados por TBC del SNC.
2. Una vez obtenida dicha autorización para la ejecución del proyecto, se procederá con tal.
3. En la Unidad de Estadística se solicitará el número de registro de las Historias Clínicas con diagnóstico de “Neurotuberculosis” o “Tuberculosis del Sistema Nervioso Central”.
4. Se procederá a la recolección de casos con diagnóstico de “Neurotuberculosis” o “Tuberculosis del Sistema Nervioso Central”, haciendo uso de la Ficha de Registro.
5. En cada caso se anotará si cumplen o no con las variables clínicas o laboratoriales que llevaron al diagnóstico de Neurotuberculosis o Tuberculosis del Sistema Nervioso Central.
6. Seguimiento de los resultados de Cultivo LCR en la ESPCTB HRC en los que falte en la HC.
7. Se anotará en cuántos casos se llegó al diagnóstico solo con la sospecha clínica y respuesta al tratamiento y/o cuántos casos se llegó al diagnóstico con Baciloscopia en LCR y/o cuántos casos se llegó al diagnóstico con la imagenología y respuesta al tratamiento.
8. El análisis y procesamiento de datos se realizará tomando en cuenta las variables de interés, para la información estadística y elaborar el informe final.

3.2. Recursos

- a) Humanos: Investigador, asesor.

3.3. Criterios para manejo de resultados

a) Plan de Procesamiento

Se realizará la tabulación de los datos para luego crear una base de datos en el programa Excel 2003 para Windows XP. Las tablas estadísticas de distribución de frecuencias y porcentajes se obtendrán con el mismo programa.

La presentación de los resultados está en función de su claridad y suficiencia. Para ello nos remitiremos a los objetivos propuestos. La forma será mediante tablas con su comentario respectivo.

Forma del PROPOSITO ESTADISTICO: Medición de Frecuencias.



IV. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo en meses Actividades	2017				2018		
	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo
	Búsqueda bibliográfica problema de investigación						
Sistematización de bibliografía sobre Neurotuberculosis							
Redacción de proyecto							
Aprobación proyecto de tesis por Asesor y profesores de curso taller de tesis							
Dictamen de comité de ética de investigación							
Ejecución de proyecto							
Recolección de datos							
Estructuración de resultados							
Informe final							

Fecha de inicio: Noviembre 2017

Fecha probable de término: Marzo 2018