

UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUAN BAUTISTA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN
PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL
PERIODO 2010 – 2018**

TESIS

PRESENTADA POR BACHILLER

CABRERA CENTURION MARIA LIZBETH

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO**

LIMA – PERÚ

2020

ASESOR

JOSEPH ARTURO PINTO OBLITAS

AGRADECIMIENTO

A mi asesor de esta ardua investigación, al Dr. Juan C. Lazo por todo el conocimiento brindado y a todo el servicio de Neurología del HNAL, por respaldar esta investigación

Así como también al personal de archivo del HNAL por los favores brindados para la finalización de este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios, por alcanzar esta ocasión tan importante en mi vida. Por los éxitos y adversidades que me han permitido persistir en mis metas.

A mis padres, María Elena y Augusto, por su tiempo y comprensión, y sobre todo por haberme apoyado en esta nueva meta que me tracé.

A mi familia, quienes han sido mi inspiración para ser mejor cada día. Por todo su amor, apoyo y sacrificios.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, analítico, de tipo caso y control, retrospectivo, transversal. La población estuvo conformada por 90 pacientes de los cuales se tomó como muestra un total de 80 pacientes a través de un muestreo no probabilístico. Se incluyeron 40 casos y 40 controles. Los datos fueron recolectados a través de la revisión de historias clínicas y la aplicación de una ficha de recolección de datos, luego fueron registrados en el programa Excel 2013 y analizados posteriormente en el SPSS 23, donde se utilizó para calcular la frecuencia de los datos, la asociación entre las variables cualitativas por medio de la prueba de Chi-cuadrado, la comparación de muestras independientes a través de la prueba de Mann-Whitney y para estimar el riesgo se usó el Odds Ratio.

Resultados: Se encontró en cuanto a las características sociodemográficas, que la edad ($p=0,319$) y el género ($p=0,626$) no fueron factores asociados significativamente a complicaciones neurológicas por MECTB. Los antecedentes personales no fueron considerados factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB, entre ellos se tiene el alcoholismo ($p=0,116$), el antecedente de TB ($p=0,617$), la resistencia a antibióticos ($p=1,000$), la infección por VIH ($p=0,491$), DM tipo 2 ($p=0,456$) y el uso de corticoides ($p=0,396$). Entre las características clínico-diagnósticas que resultaron factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB, fueron el tiempo de enfermedad ($p=0,009$), el estadio clínico ($p=0,005$) el recuento de leucocitos en LCR ($p<0,001$) y proteínas en LCR ($p=0,027$) y hallazgos tomográficos ($p<0,001$), pero no fueron factores asociados a

complicaciones neurológicas por MECTB, la desnutrición ($p=0,592$), la glucosa en LCR ($p=0,258$) y el ADA en LCR ($p=0,629$). El tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico no fue un factor asociado significativamente a complicaciones neurológicas por MECTB ($p=0,465$). Las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron las convulsiones con un 40% (16/40) y las menos frecuentes fueron hidrocefalia (1/40) y vasculitis (1/40), ambas con un 5% de frecuencia.

Conclusiones: Existen factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB y son principalmente el tiempo de enfermedad, el estadio clínico, el recuento de leucocitos y proteínas en LCR, y los hallazgos tomográficos.

Palabras claves: Complicaciones neurológicas, meningoencefalitis tuberculosa.

ABSTRACT

Objective: To determine the factors associated with neurological disorders in patients with tuberculous meningoencephalitis treated at the National Hospital Arzobispo Loayza during the period 2010 - 2018.

Materials and methods: A quantitative, observational, analytical, case-control, retrospective, cross-sectional study was conducted. The population was made up of 90 patients of which a total of 80 patients were taken as a sample through a non-probabilistic sampling. 40 cases and 40 controls were included. The data was collected through the review of medical records and the application of a data collection form, then they were recorded in the Excel 2013 program and subsequently analyzed in SPSS 23, where they were selected to calculate the frequency of the data, the association between the qualitative variables by means of the Chi-square test, the comparison of independent samples through the Mann-Whitney test and to estimate the risk the Odds Ratio was used.

Results: It was found in terms of sociodemographic characteristics that age ($p = 0.319$) and gender ($p = 0.626$) were not factors significantly associated with neurological complications due to MECTB. Personal history was not considered factors associated with neurological complications due to MECTB, including alcoholism ($p = 0.116$), a history of TB ($p = 0.617$), antibiotic resistance ($p = 1,000$), HIV infection ($p = 0.491$), type 2 DM ($p = 0.456$) and the use of corticosteroids ($p = 0.396$). Among the clinical-diagnostic characteristics that resulted in factors associated with neurological complications due to MECTB, were the time of illness ($p = 0.009$), the clinical stage ($p = 0.005$), the white blood cell count in CSF ($p < 0.001$) and proteins in CSF, ($p = 0.027$) and tomographic findings ($p < 0.001$), but they were not factors associated with neurological complications due to MECTB, malnutrition ($p = 0.592$), glucose in CSF ($p = 0.258$) and ADA in CSF ($p = 0.629$). The start

time of the administration of the specific treatment was not a factor significantly associated with neurological complications due to MECTB ($p = 0.465$). The most frequent neurological complications were seizures with 40% (16/40) and the least frequent were hydrocephalus (1/40) and vasculitis (1/40), both with a 5% frequency.

Conclusions: There are factors associated with neurological complications by MECTB and they are mainly the time of illness, the clinical stage, the count of leukocytes and proteins in CSF, and tomographic findings.

Key words: Neurological disorders, tuberculous meningoencephalitis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de importancia en la salud pública, cuya incidencia y prevalencia ha ido en aumento en nuestro país. La tuberculosis del sistema nervioso central representa aproximadamente el 5% de los casos TB extrapulmonares y cerca del 1% de todos los casos de TB. La meningoencefalitis tuberculosa (MECTB) es una enfermedad infectocontagiosa común del SNC principalmente en los países en vías de desarrollo, sin embargo, este tipo de TB puede causar graves daños sino se detecta a tiempo, debido a que presenta una sintomatología variable y difícil de diagnosticar por lo que es importante su diagnóstico temprano y el tratamiento con fármacos antituberculosos para prevenir complicaciones que resulten en secuelas neurológicas irreversibles e inclusive la muerte.

Estudios previos han demostrado que existen factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB, entre ellas se pueden mencionar a la edad, el sexo, el alcoholismo, el antecedente de TB, comorbilidades, las características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo (LCR), entre otros; pero en el Perú hay pocos estudios relacionados a este tema, por lo que este trabajo permite ampliar el conocimiento acerca del comportamiento de esta enfermedad para poder evitar la aparición de estas complicaciones.

En el capítulo I, se presenta todo lo relacionado a la identificación del problema, la justificación y objetivos de la investigación. En el capítulo II, se menciona sobre los antecedentes y marco teórico del estudio, las hipótesis planteadas y se señala las variables utilizadas. En capítulo III, se refiere al tipo de investigación, la población y muestra de estudio, las técnicas para la recolección de datos, el diseño y procesamiento de las variables más los aspectos éticos indicados. En el capítulo IV, se describen los resultados obtenidos y la discusión del estudio. En el capítulo V, se presentan las conclusiones y recomendaciones respectivas.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	i
ASESOR.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	ix
ÍNDICE.....	x
LISTA DE TABLAS.....	xiii
LISTA DE ANEXOS.....	xv
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA.....	1
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	1
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	3
1.2.1.GENERAL.....	3
1.2.2.ESPECÍFICOS	3
1.3. JUSTIFICACIÓN.....	4
1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO.....	5
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.6. OBJETIVOS.....	6

1.6.1.GENERAL.....	6
1.6.2.ESPECÍFICOS.....	6
1.7. PROPÓSITO	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	8
2.2. BASES TEÓRICAS	18
2.3. MARCO CONCEPTUAL.....	45
2.4. HIPÓTESIS.....	46
2.4.1.GENERAL.....	46
2.4.2.ESPECÍFICAS.....	47
2.5. VARIABLES.....	48
2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS	49
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	52
3.1. DISEÑO METODOLÓGICO	52
3.1.1.TIPO DE INVESTIGACIÓN	52
3.1.2.NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	52
3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	53
3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .	54
3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	55
3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	55
3.6. ASPECTOS ÉTICOS	56
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	57
4.1. RESULTADOS	57

4.2. DISCUSIÓN.....	69
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	75
5.1. CONCLUSIONES.....	75
5.2. RECOMENDACIONES.....	76
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	78
ANEXOS	86

LISTA DE TABLAS

TABLA N°1: DISTRIBUCIÓN DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.....	57
TABLA N°2: DISTRIBUCIÓN DE ANTECEDENTES PERSONALES EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....	58
TABLA N°3: DISTRIBUCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.....	60
TABLA N°4: DISTRIBUCIÓN DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO (DÍAS) EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.....	62
TABLA N°5: COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....	63
TABLA N°6: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL	

NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....64

TABLA N°7: ANTECEDENTES PEPRSONALES ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....65

TABLA N°8: CARACTERÍSTICAS CLINICO-DIAGNÓSTICAS ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....66

TABLA N°9: TIEMPO DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO ASOCIADA A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....67

TABLA N°10: FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.....68

LISTA DE ANEXOS

ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	87
ANEXO N°2: INSTRUMENTO.....	89
ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO – CONSULTA DE EXPERTOS.....	90
ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	93

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infectocontagiosas más conocidas y presente fundamentalmente en países en vías de desarrollo, en donde es una de las principales causas de mortalidad.¹ El último reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), informa que en el 2018, 10 millones de personas fueron diagnosticadas de esta enfermedad y 1,5 millones murieron a causa de la TB. Representa el 87% de casos nuevos en todo el mundo, principalmente en siete países que comprenden el continente asiático y africano. Entre el 5 y 15% existe un alto riesgo de enfermar por TB en personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* pero este porcentaje es mucho mayor en personas inmunodeprimidas, constituyendo el 40% de muertes en pacientes infectados con VIH. Puede producir el 45% de muertes sino recibe un tratamiento adecuado en personas VIH negativas.²

El Perú tiene una alta tasa de incidencia de TB, ocupando el tercer lugar entre los países del continente de América luego de Haití y Bolivia. También es uno de los primeros países en donde se ha reportado resistencia a fármacos, representando el 30 y 50% de los casos con TB multidrogo resistente (TBMDR) y TB extremadamente resistente (TBXDR), respectivamente.³ El Perú ocupa el décimo quinto lugar de mortalidad y el vigésimo séptimo lugar de morbilidad. En el 2016, se reportó 31,079 nuevos casos de TB en comparación de lo que se registró en el 2017, con 31,087 personas con TB, observando el aumento del número de casos por TB en sus diferentes formas.^{3,4} El 84% de los casos registrados se concentran en nueve departamentos,

donde la mayor parte se encuentran en Lima Metropolitana y el Callao, constituyendo el 64% de la carga de enfermedad.³

La Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (TBSNC) ocupa el tercer lugar (5-10%), dentro de las afectaciones extrapulmonares^{5,6} y puede presentarse de diferentes formas entre las principales incluye la meningoencefalitis, el tuberculoma, el absceso tuberculoso y raramente la mieloradiculopatía.⁷ La meningoencefalitis tuberculosa (MECTB o MTB), es la presentación más común de la neurotuberculosis (70-80%) y una enfermedad letal de importancia mundial.^{6,7} Dentro de las formas de tuberculosis, la TBSNC representa el 1%, siendo la manifestación más grave y causando efectos perjudiciales como la formación de exudados granulomatosos y periarteritis de los vasos sanguíneos cerebrales. El 25% de las afecciones al SNC puede producir ceguera, sordera, parálisis de nervios craneales como del III, IV, VI y VII pares, el 40% puede ocasionar déficit motor y el 10% puede presentarse con convulsiones. En algunas ocasiones los pacientes mueren a pesar de recibir el tratamiento oportuno representando aproximadamente el 30%, por lo tanto la evolución clínica se encuentra relacionada con el diagnóstico precoz y tratamiento temprano de la enfermedad.⁷⁻¹³

En nuestro país existen pocos estudios publicados sobre factores asociados a complicaciones neurológicas por meningoencefalitis tuberculosa, es por ello la importancia de realizar este tipo de trabajo para tener conocimiento de aquellos factores para evitar complicaciones como la edad, el género, el alcoholismo, el antecedente de TB, la resistencia a fármacos, la infección por VIH, DM tipo 2, el uso de corticoides, la desnutrición, el tiempo de enfermedad, el estadio clínico, las características citoquímicas del LCR, los hallazgos tomográficos y el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. GENERAL

¿Cuáles son los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?

1.2.2. ESPECÍFICOS

¿Las características sociodemográficas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?

¿Los antecedentes personales son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?

¿Las características clínico-diagnósticas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?

¿El tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico es un factor asociado a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018?

¿Cuáles son las complicaciones neurológicas más frecuentes de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018?

1.3. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN TEÓRICA

La presente investigación se enfocó a determinar los factores que se asocian a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa, con el fin de aportar tanto en el campo clínico como en la comunidad, información relevante sobre dicha asociación, debido a que se han realizado escasos estudios sobre MECTB en nuestra realidad nacional y local.

JUSTIFICACIÓN PRÁCTICA

Las complicaciones neurológicas como son el deterioro motor y cognitivo ocasionan cerca del 50% de incapacidad, afectando la calidad de vida del paciente, impidiéndole que pueda ejecutar diferentes actividades de la vida diaria¹¹, por lo que a través de este trabajo de investigación permitió conocer el comportamiento de esta enfermedad en nuestros hospitales del primer nivel de atención, así como para un mejor diagnóstico y tratamiento oportuno de la MECTB que es una de las causas más severas de Tuberculosis.

JUSTIFICACIÓN METODOLÓGICA

Este estudio analítico permitió brindar una mejor proyección de las complicaciones neurológicas en pacientes con MECTB, mostrando mediante las variables estudiadas una realidad nacional preocupante, por lo cual pretende ayudar a mejorar el diagnóstico y así evitar que los pacientes afectados por esta enfermedad se agrave su calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA SOCIAL

La TB es una de las enfermedades infectocontagiosas más conocidas y que ataca a la población a nivel mundial, nacional y local, provocando la mortalidad y morbilidad, especialmente en países de bajos ingresos. Produce un gran impacto en la salud pública ya que genera elevados costos al estado, representando una alta carga socioeconómica para el país. Por lo que permitió identificar dichos factores para intervenir y disminuir los gastos de esta enfermedad.

1.4. DELIMITACIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO

Delimitación espacial: Este estudio de investigación se realizó en el Servicio de Neurología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima – Perú.

Delimitación temporal: Los datos de este trabajo fueron tomados desde Enero de 2010 hasta Diciembre de 2018.

Delimitación conceptual: Se recogió información sobre los factores que se asocian a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

La recopilación de información, porque no se contó con todas las historias clínicas solicitadas debido a que son depuradas cada 5 años y otras historias no contenían los datos estudiados.

El tamaño de la población, porque estuvo constituida por un número reducido de pacientes.

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. GENERAL

Determinar los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

1.6.2. ESPECÍFICOS

Determinar las características sociodemográficas como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

Verificar los antecedentes personales como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Analizar las características clínico-diagnósticas como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Establecer la asociación entre el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Identificar las complicaciones neurológicas más frecuentes de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

1.7. PROPÓSITO

El propósito de este trabajo fue determinar los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018, el contenido del mismo se basó en el estudio de las variables más importantes que se obtuvieron a partir de los datos recolectados, para brindar información relevante que permita reducir la incidencia de nuevos enfermos a causa de la MTB y que afecta a la población principalmente de países de bajos ingresos, a través del diagnóstico y tratamiento precoz, evitando la aparición de nuevos casos y complicaciones que interfieran en la vida diaria del paciente y en casos más graves el fallecimiento por dicha enfermedad.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Mumtaz *et al.* (2018), realizaron una investigación transversal, en el Departamento de Neurología de un Hospital de Pakistán, determinaron la frecuencia de hidrocefalia en casos de meningitis tuberculosa (MTB). Se incluyeron 100 casos de MTB, de los cuales 60 (60%) fueron hombres y 40 (40%) mujeres; en cuanto a la edad, obtuvieron una media de $47,23 \pm 10,39$ años. Hubo 6 (6%) casos en estadio I, 65 (65%) en II y 29 (29%) en estadio III de MTB. Se observó hidrocefalia en 48 (48%) de los casos. No hubo diferencias significativas en términos de sexo y grupos de edad con valores $p=0,67$ y $0,58$, respectivamente. Los resultados fueron significativamente más altos en aquellos que tenían estadio III de MTB, donde se observó en 19 (65,52%) de 29 casos en comparación con 27 (41,54%) casos en estadio II y 2 (33,33%) en estadio I de su grupos respectivos, con un valor de $p=0,02$.¹⁴

Haider *et al.* (2017), a través de su estudio transversal realizado en un Hospital de Pakistán, determinaron la frecuencia de hidrocefalia en casos de MTB. En este estudio hubo 186 casos, de los cuales 108 fueron varones y 78 mujeres, con una media de $35,29 \pm 11,17$ años. La hidrocefalia se observó en 122 (65,59%) casos y se presentó en 80 de 108 hombres (74,1%) con un valor $p=0,04$. En el contexto de los grupos de edad con respecto a la hidrocefalia, se presentó entre los 31 a 40 años, afectando a 24 (80%) de 30 de su grupo respectivo, con un valor de $p=0,24$. La hidrocefalia se observó como máximo en la etapa I de la MTB, donde afectó a 1 de cada 5 casos, seguido de la etapa II con 36 de 52 casos con $p=0,44$.¹⁵

Gupta *et al.* (2017), en un estudio prospectivo realizado en cuatro hospitales de la India, siguieron a 391 pacientes durante un año para determinar predictores adversos a MTB; donde el 16,3% (74 pacientes) murieron y el 39% (150 pacientes) sobrevivieron con una o más discapacidades neurológicas. La alteración del sensorio, el déficit motor, la parálisis de nervios craneales, las convulsiones, la presencia de resistencia a múltiples medicamentos y el aislamiento de *M. tuberculosis*, se asociaron con un $p < 0,001$ independientemente con cualquier resultado adverso (muerte o discapacidad); pero por análisis multivariante, el déficit motor, alteración del sensorio y aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo, produjo una tasa de predicción de 60,4%. Estas tres variables predijeron la muerte con un OR de 39,2; 6,7 y 2,1 respectivamente; mientras que solo el déficit motor y el aislamiento de *M. tuberculosis* predijeron la discapacidad neurológica al año con un OR de 3,9 y 2,4, respectivamente.¹⁶

Merkler *et al.* (2017), mediante el uso de la muestra nacional de pacientes internados, se identificó a todos los pacientes adultos hospitalizados con MTB para describir la incidencia, mortalidad y complicaciones neurológicas de la MTB en EE.UU entre 1993 y 2013. Se identificó 16,196 casos nuevos de MTB. La incidencia de MTB disminuyó de 6,2 a 1,9 hospitalizaciones por millón de personas en riesgo (diferencia de tasas: 4,3; IC 95%= 2,1 a 6,5; $p < 0,001$), disminuyendo en promedio, 4,6% cada año ($p < 0,001$). La tasa de mortalidad durante el índice de hospitalización por MTB disminuyó del 17,6% (IC 95%= 12,0 – 23,2%) al 7,6% (IC 95%= 2,2 – 13,0%). La tasa de hidrocefalia aumentó de 2,3% (IC 95= 0,5 a 4,2%) a 5,4% (IC 95%= 2,3 a 10,0%), la tasa de convulsiones aumentó de 2,9% (IC 95%= 0,3 a 5,4%) a 14,1% (IC 95%= 7,3 – 21,0%), y la tasa de apoplejía aumentó de 2,9% (IC 95%= 0,6 – 5,3%) a 13,0% (IC 95%= 6,3 – 19,8%). Las tasas de discapacidad visual y auditiva aumentaron del 8,2% (IC 95%=

4,8 - 11,6%) al 10,9% (IC 95%= 4,1 - 17,6%) y del 1,1% (IC 95%= 0,01 - 2,3%) a 3,3% (IC 95%= 0,01 - 6,9%), respectivamente.¹⁷

Merkler *et al.* (2017), ejecutaron un estudio de tipo cohorte y retrospectivo, en donde incluyeron pacientes > de 18 años, hospitalizados por MTB en California entre el 2005 y 2010, Nueva York entre el 2006 y 2012, y Florida entre el 2005 y 2012, para identificar la tasa de complicaciones neurológicas y la mortalidad después de la MTB en los Estados Unidos. Se identificaron 806 pacientes con MTB, entre los cuales la tasa acumulada de cualquier complicación o muerte fue del 55,4% (IC 95%= 51,5-59,3%). Más de dos tercios de las complicaciones ocurrieron durante la hospitalización inicial por MTB. Las complicaciones neurológicas individuales no fueron infrecuentes: la tasa acumulada de accidente cerebrovascular fue de 16,8% (IC 95%= 14,0-20,0%), la tasa de convulsiones fue de 18,8% (IC 95%= 15,4-22,8%) y la tasa de derivación ventriculoperitoneal fue de 8,4% (IC 95%= 6,4-10,9%). El deterioro de la visión ocurrió en 21,6% (IC 95%= 18,5-25,1%) de los pacientes y el déficit de audición se presentó en 6,8% (IC 95%= 4,9-9,4%). La tasa de mortalidad fue del 21,5% (IC 95%= 18,4-24,9%). Los pacientes con infección por VIH no tuvieron un mayor riesgo de complicaciones a diferencia de los pacientes sin VIH (cociente de riesgos instantáneos= 1,2; IC 95%= 0,9-1,6).¹⁸

Huang *et al.* (2017), a través de un estudio retrospectivo, incluyeron 45 pacientes de un Hospital de China, para evaluar los factores de riesgo relacionados con el pronóstico de los pacientes con MTB. Se definió el pronóstico bueno o malo en los pacientes, según la Escala de Coma de Glasgow (ECG) al momento del alta. Los pacientes con una puntuación de ECG < a 5 se definieron como "mal pronóstico". Donde 35 (77,8%) pacientes tuvieron un pronóstico bueno y 10 (22,2%) pacientes tuvieron un pronóstico malo. El análisis univariante determinó

que la vejez, la alteración de la conciencia, la anormalidad del electroencefalograma, la hidrocefalia, el aumento de proteínas (≥ 236 mg/dL) y los recuentos de leucocitos ($\geq 243 / \mu\text{L}$) en el LCR son factores de mal pronóstico y el análisis multivariado indicó que la vejez (OR= 18,395; $p= 0,036$) e hidrocefalia (OR= 32,995; $p=0,049$) son factores predictores de mal pronóstico de MTB.¹⁹

Badaoui *et al.* (2016), mediante un estudio retrospectivo incluyeron 68 pacientes de un Hospital de Marruecos, para estudiar los aspectos epidemiológicos, clínicos, evolutivos, complicaciones neurológicas y terapéutica en pacientes con VIH negativo pero confirmados con MTB. La edad promedio fue de 35 años con predominio femenino. El diagnóstico fue confirmado por el aislamiento del bacilo en LCR (64,70%). La hidrocefalia fue la anomalía más común (50%), siguieron los tuberculomas (10,2%) y la aracnoiditis (8,8%). Meningoencefalitis se encontró en el 7,35% de los casos, espondilodiscitis en el 7,35% y el absceso cerebral en el 5,88% de los casos. Mielitis y siringomielia representó el 1,4% en ambos casos. La terapia con corticosteroides se prescribió en el 88,2% e intratecal en 17,6% de los casos. En el 22% de los pacientes se realizó tratamiento quirúrgico. La evolución estuvo marcada por la recuperación en 89,7% de los casos, secuelas persistentes (27,9%), recaída (2 casos) y muerte (10,2%).²⁰

Kumar *et al.* (2016), realizaron un estudio prospectivo durante un año, integrado por 67 pacientes con MTB en un Hospital de la India para evaluar la función diagnóstica del ADA del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la MTB y su correlación con la etapa de la enfermedad, los hallazgos de neuroimagen y los resultados neurológicos adversos (mortalidad y morbilidad). La media del ADA en el LCR para la etapa I fue de $10,3 \pm 11,29$ y para la etapa III fue de $16,63 \pm 8,24$, siendo significativa estos resultados ($p < 0,01$). Los niveles de ADA en el LCR

se correlacionaron significativamente con el déficit neurológico. El nivel promedio de ADA en el LCR fue de $15,38 \pm 10,92$. El punto de corte que utilizaron en su estudio fue de 10 U/L, la sensibilidad y especificidad fue de 76% y 85%, respectivamente, para el diagnóstico de MTB. Los pacientes con valores medios más altos de ADA en el LCR en el momento de la admisión tenían una mala capacidad neurológica.¹⁰

Erdem *et al.* (2015), diseñaron un estudio multinacional, que proporcionó una serie de casos de MTB. 43 centros de 14 países (Albania, Croacia, Dinamarca, Egipto, Francia, Hungría, Iraq, Italia, Macedonia, Rumania, Serbia, Eslovenia, Siria, Turquía) presentaron datos de pacientes con MTB confirmados microbiológicamente hospitalizados entre el 2000 y 2012, para predecir el pronóstico de la enfermedad por MTB. El resultado desfavorable fue definido como supervivencia, secuela o muerte. Se presentaron un total de 507 datos de pacientes, de los cuales 165 tuvieron un resultado desfavorable, 86 pacientes murieron y 119 tuvieron diferentes secuelas. La alteración del conocimiento, la diabetes mellitus, la inmunosupresión, los déficits neurológicos, la hidrocefalia y la vasculitis predijeron el resultado desfavorable en la puntuación y la puntuación acumulada proporcionó una estimación lineal del pronóstico ($p < 0,001$).²¹

Chen *et al.* (2014), en una investigación analítica, caso - control, incluyeron 38 pacientes entre el 2002 y 2006 en China, para determinar la presentación clínica de la MTB y los factores de riesgo para el infarto cerebral. Se estudiaron las características clínicas, hallazgos radiológicos y el estudio de exámenes de laboratorio en los pacientes con infarto cerebral y se compararon con los pacientes sin infarto cerebral. Los pacientes con infarto cerebral eran significativamente mayores (65,1 frente a 52,1 años), tenían puntuaciones de evaluación

de riesgo más altas (3,7 frente a 2,2) y con mayor frecuencia se veía el realce de las meninges basales en las imágenes (92,3% frente a 60,0%), secuelas leves a moderadas (69,2% frente a 4%), la prescripción de aspirina (84% frente a 8%), y la intervención neuroquirúrgica para la hidrocefalia (54,0% frente a 16,0%). Los pacientes con infarto cerebral también fueron más propensos a experimentar retrasos relacionados con el tratamiento antituberculoso (61,5% frente a 36%) y corticosteroides (61,5% frente a 32%).²²

Lone *et al.* (2014), efectuaron un estudio correlacional en la India para evaluar el impacto de los parámetros clínico-radiológicos en el resultado del tratamiento en la tuberculosis cerebral. Estudiaron 61 pacientes < de 65 años y encontraron una edad promedio de $30,85 \pm 16,91$ años; 27 (44,3%) fueron hombres y 34 (55,7%) eran mujeres. Hubo una mayor incidencia de MTB en pacientes jóvenes (menores de 40 años) con un valor $p < 0.05$. El síntoma más frecuente fue cefalea encontrada en el 95,10%, seguida de vómitos con un 86,90%, fiebre en 78,70%, alteración del sensorio en 49,20%, convulsiones en 19,70% y diplopía en 18%. Se encontró afectación del nervio craneal en 34 (55,73%) y 11 tenían más de dos pares craneales involucrados. El nervio craneal más frecuente fue III y VI. El déficit focal se encontró en 14 (22,95%) y la rigidez del cuello en 35 (74,40%) pacientes. La tomografía cerebral fue anormal en 56 pacientes (91,8%) en la admisión. El hallazgo más común en la TC fue el realce meníngeo en 43 pacientes, la hidrocefalia en 37 y los tuberculomas en 14 pacientes. Se observó que los exudados basales se correlacionaban con las tres secuelas neurológicas, es decir; con déficit focal ($p=0,001$), deterioro cognitivo ($p=0,011$) y diplopía ($p=0,021$). La hidrocefalia se correlacionó bien con el deterioro cognitivo ($p=0,031$) y el tuberculoma se correlacionó con ninguna de estas características clínicas.²³

Kongbunkiat *et al.* (2014), describieron un estudio retrospectivo en 25 pacientes diagnosticados con MTB en un Hospital de Tailandia entre el 2002 y 2008, para estudiar los factores que se asocian con los resultados de recuperación en los pacientes con MTB, encontrando que 11 pacientes (44%) tuvieron un estado bueno o mejorado al alta y 14 pacientes (56%) tuvieron un mal estado o no mejorado al alta; entre los factores que estuvieron asociados con el estado de recuperación completa al alta fueron la duración de los síntomas de MTB durante más de 14 días (OR=0,281; IC 95%=0,052-1,536; $p<0,227$), la temperatura corporal (OR=1,869; IC 95%=0,409-8,540; $p<0,270$), el estado de gravedad (OR=0,713; IC 95%=0,284-1,793) y el recuento de linfocitos en LCR (OR=0,990; IC 95%=0,967-1,013; $p<0,267$).²⁴

Sher *et al.* (2013), en un trabajo de serie de casos, estudiaron a 93 pacientes con MTB, en un Hospital de Pakistán, para determinar las frecuencias y los porcentajes de diversas variables clinicoradiológicas de MTB con referencia a la estadificación de la enfermedad por el British Medical Research Council (BMRC). Los pacientes se dividieron en tres grupos según la etapa de MTB del BMRC. La mayoría de los pacientes se encontraron en estadio II en el momento de la admisión. La historia de la enfermedad en el momento de la admisión fue de más de 2 semanas en el 50% de los pacientes en etapa I, pero alrededor del 80% en los pacientes en etapa II y III. La rigidez del cuello fue el hallazgo más común en todas las etapas. Las parálisis de los nervios craneales fueron más altas en estadio III (75%) que en estadio II (43%) y en estadio I (24%). La hidrocefalia y el daño basal fueron las anomalías radiográficas informadas con mayor frecuencia. Por lo que determinaron que la duración de la enfermedad y neuropatía craneal son importantes en el diagnóstico de las etapas y sospecha de MTB, el tratamiento empírico debe iniciarse inmediatamente sin pruebas bacteriológicas para prevenir la morbilidad y mortalidad.²⁵

Raut *et al.* (2013), por medio de un estudio de cohorte prospectivo en la India; para evaluar la incidencia, los factores predictivos y el impacto de la hidrocefalia en el pronóstico general de la MTB. Identificaron 80 pacientes con MTB, de los cuales 52 (65%) tenían hidrocefalia en la presentación. Durante el seguimiento, 8 pacientes nuevos desarrollaron hidrocefalia. Los factores asociados con la hidrocefalia incluyen etapa avanzada de la enfermedad, discapacidad grave, duración de la enfermedad > 2 meses, diplopía, convulsiones, discapacidad visual, papiledema, parálisis del nervio craneal, hemiparesia, recuento total de células del LCR > 100/mm³, proteinorraquia > 2,5 g/L, todos con un $p < 0,05$. Los factores que significativamente se asociaron a la neuroimagen son la hidrocefalia incluyeron exudados basales, tuberculoma e infartos ($p < 0,05$). El análisis multivariado reveló deterioro visual, parálisis del nervio craneal y la presencia de exudados basales como importantes predictores de hidrocefalia. En 13 pacientes, con MTB temprana, hubo una resolución completa de la hidrocefalia.²⁶

Shaikh *et al.* (2012), a través de un estudio retrospectivo en una Unidad Médica de una Universidad de Pakistán, para elaborar un criterio que pueda indicar morbilidad en la MTB. Se incluyeron 50 casos, durante un período comprendido entre el 2006 y 2011. De los 50 pacientes, 26 (52%) eran varones y 24 (48%) mujeres. Sus edades variaron de 12 a 70 años. La edad promedio fue de $37,72 \pm 19,65$ años y la mediana de 35,54 años. Del total, 17 (34%) pacientes se recuperaron completamente sin complicaciones. Su edad media fue de $24 \pm 8,98$ años y su intervalo de tiempo medio desde el comienzo de la enfermedad hasta la admisión en el hospital fue de $21,75 \pm 9,75$ días. Además, 30 (60%) pacientes persistieron con secuelas neurológicas, incluyendo parálisis de nervios craneales, hemiplejía e hidrocefalia. Los pacientes con secuelas neurológicas tenían una edad media de $48 \pm$

17,48 años y su intervalo de tiempo medio desde el comienzo de los síntomas hasta la llegada al hospital fue de $41,33 \pm 14,14$ días. La hidrocefalia se observó en 10 (20%) pacientes. 3 (6%) pacientes murieron. Las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y el análisis de informes de imágenes mostraron que los criterios que indicaban morbilidad fueron la edad avanzada del paciente ($p=0,037$), el diagnóstico tardío ($p=0,044$), el avance de la enfermedad y el desarrollo de hidrocefalia.²⁷

Fernández *et al.* (2018), realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo y analítico, ejecutado en un Hospital de Guayaquil, incluyeron 162 pacientes infectados con VIH y diagnosticados de MECTB para estudiar las características epidemiológicas, comorbilidades y secuelas en estos pacientes, donde encontraron que la edad media fue de 41 años, predominó el género masculino (66,6%), 47 casos presentaron antecedentes de TBP o TBEXP. Entre las comorbilidades, las más representativas fueron, Diabetes mellitus en 38 pacientes (23,45%), Neumonía en 47 casos (28,01%), Hipertensión en 43 (25,4%), Candidiasis oral en 50 (30,86%), tuberculosis pulmonar en 32 (19,7%) y 45 no presentaron ningún tipo de comorbilidades (27,7%). Fueron diagnosticados en un cuadro agudo por MEC en el 47,53% paciente, en etapa subaguda el 28,39% y crónica el 24,7%. La fiebre representó el 69,75%, cefalea el 58,02%, vómitos el 57,53%, alteración del estado de conciencia 55,5%, fotofobia 26,54%, rigidez del cuello 40,12%, signos de focalización 9,25%. Según el grado de severidad, el 56% representó al Grado 2, el 41% al Grado 1 y el 4% al Grado 3. Solo el 20,3% llegaron a presentar secuelas neurológicas, como son la parálisis del VI par craneal (4,3%), plejía de extremidades inferiores (3,70%), paresia de extremidades (12,96%), afasia (6,17%), y parálisis del III par (3,08%).²⁸

Gray *et al.* (2016), por medio de una investigación descriptiva y retrospectiva; observaron tomografías computarizadas y resonancias magnéticas de 30 pacientes en un Hospital Mexicano, para describir la neuroimágenes de la afección tuberculosa en el SNC y poder ser consideradas como diagnóstico diferencial. Se encontró que en los pacientes diagnosticados con leptomeningitis, fueron afectados ambos géneros en la misma proporción, con edades comprendidas desde los 16-67 años, el sitio más afectado fue la base craneana, el 50 % presentó complicaciones como hidrocefalia, edema tanto cerebral como transependimario e hipertensión endocraneana. Los pacientes menores de 76 años presentaron tuberculomas, afectando mayormente al sexo femenino.²⁹

ANTECEDENTES NACIONALES

Garay *et al.* (2018), ejecutaron un trabajo descriptivo, retrospectivo, caso-control, en donde se revisaron 100 historias clínicas en un hospital del Perú, para describir la clínica, epidemiología y factores asociados a complicaciones por meningoencefalitis (MEC) infecciosa; en donde el 68% fueron varones presentando una promedio de edad $37,3 \pm 15,3$ años. El 12% presentaron la triada clásica. El 51% presentó inmunodepresión. El LCR se encontró anormal en el 96%. La tomografía fue anormal en el 54,7%. El 42% presentó complicaciones. El promedio de tiempo para el inicio del tratamiento empírico fue de $9,2 \pm 6,8$ horas. Se encontró que la MEC bacteriana fue de 57%, el 25% fue viral y el 24% fúngica. Se encontraron como factores asociados a las complicaciones, la triada clásica (OR=5; IC 95%=1,2-19,7; $p=0,009$), MECTB (OR=2,8; IC 95%=1,1-6,9; $p=0,009$), TEM anormal (OR=5,5; IC 95%=1,3-22,5; $p=0,008$), alcoholismo (OR=4,8; IC

95%=1,6-13,8; $p=0,001$) y desnutrición (OR=5,4; IC 95%=2-14,8; $p=0,0003$).³⁰

Vera *et al.* (2018), en un estudio transversal y analítico, participaron 1038 pacientes en un hospital peruano, para determinar factores asociados a neurotuberculosis (NTB), encontraron que el 65,9% fueron de género masculino, con una edad media de 38 años. El 29,8% presentaron NTB y pertenecieron al distrito de La Victoria. El 15,6% de toda la población y el 34% de las TBEXP tenían TBSNC. La presentación clínica principal fue la meningoencefalitis tuberculosa (96%). Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las convulsiones (22%), cefalea (20%) y trastorno del sensorio (16%). La presencia de tuberculosis en el SNC estuvo asociada a la coinfección con VIH/SIDA [Razón de prevalencia ajustada (RPa)=2,06; IC 95%=1,53-2,76; $p<0,001$], el alcoholismo (RPa=1,53; IC 95%=1,04-2,25; $p=0,030$) y el género femenino (RPa= 1,40; IC 95%=1,06-1,84; $p=0,019$).⁵

2.2. BASES TEÓRICAS

TUBERCULOSIS

La TB es una enfermedad infectocontagiosa que generalmente suele afectar al pulmón, aunque puede comprometer a otros órganos como los ganglios linfáticos, pleura, meninges, peritoneo, entre otros.³¹

El género *Mycobacterium*, presenta más de 100 especies productoras de la enfermedad tuberculosa, pero la principal es *Mycobacterium tuberculosis* y entre las menos frecuentes se encuentran *M. bovis*, *M. canetti* y *M. africanum*.³²

M. tuberculosis es un bacilo descubierto por el científico Roberto Koch en 1882. Es una bacteria aerobia estricta, no esporulada, que requiere de un tiempo prolongado para su multiplicación (12 horas o más), por lo que crece entre 3 a 5 semanas en el medio de cultivo Lowenstein Jensen (LJ), y puede sobrevivir en el medio intracelular con facilidad. Se caracteriza por tener una cubierta lipídica constituida por ácidos micólicos, por lo que necesitan de una coloración especial con ácido y alcohol, para que retengan colorantes como la fucsina, es por eso que también reciben la denominación de bacterias ácido-alcohol-resistentes (BAAR).³²

Se transmite de un individuo a otro, cuando se inhala las microgotitas de flügge, que son eliminados por personas bacilíferos en forma de aerosoles; a través del estornudo, al hablar y sobre todo al toser. Se produce la infección cuando se expulsa un mínimo de 10 a 200 microgotas.³³

Los núcleos de las microgotitas se dirigen al árbol tráqueobronquial y llegan a los alvéolos, en donde son ingeridos y destruidos por los macrófagos alveolares; desencadenando respuestas tanto tisulares como del sistema inmunológico (primoinfección tuberculosa). En el 85% de los casos, se puede evitar la infección a través de la reabsorción, dejando una cicatriz que luego se calcifica. Aproximadamente el 10% de los individuos infectados llegará a producir la enfermedad; mientras el 5% necesitará de un largo periodo de tiempo para que se reactive la lesión endógena previamente producida, ya que en su interior se albergan los bacilos. La infección, por lo tanto, va a depender de la virulencia del bacilo como de la capacidad microbicida del macrófago.⁵

El bacilo de la Koch tiene un crecimiento lento (25 horas o más) en el

macrófago, se desarrollan durante 2 - 12 semanas y alcanzan un número superior a 10^3 , cantidad necesaria para generar una respuesta celular y ser detectada a través de una reacción como es la prueba de la tuberculina. Esta reacción se produce por la destrucción de los macrófagos, liberando los bacilos y quimioquinas, produciendo la respuesta celular.³³

Antes de la respuesta celular, estos bacilos se propagan a través de los vasos linfáticos hiliares a los ganglios linfáticos y desde allí a diferentes lugares a través del torrente sanguíneo. Algunos órganos del cuerpo, pueden ser resistentes a la multiplicación de este *Mycobacterium* como son la médula ósea, el hígado y el bazo pero hay otras áreas que favorecen la multiplicación de estos bacilos como son los pulmones, los huesos, el cerebro y los riñones.³³

El Ministerio de Salud en el año 2013, otorgó la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por TB, en donde se tienen las siguientes definiciones³⁴:

Caso probable de TB: Persona con síntomas o signos sugestivos de TB, incluyendo los sintomáticos respiratorios. Caso de TB: Persona con diagnóstico de TB y que debe ser tratada con anti-TB. Caso de TB según ubicación de la infección³⁴:

Caso de TB pulmonar: Persona diagnosticada de TB con compromiso pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular). Caso de TB extra - pulmonar: Persona diagnosticada de TB en órganos diferentes a los pulmones. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva, evidencia histológica y/o clínica de enfermedad extra - pulmonar activa.³⁴

Cuando existe compromiso tanto pulmonar como extra - pulmonar el caso se define como TB Pulmonar. En los casos de TB miliar se definen como TB pulmonar.³⁴

El compromiso pleural o ganglionar intra – torácica, sin alteraciones en la placa de tórax, es un caso de TB extra –pulmonar.³⁴

Las definiciones de caso de TB extra – pulmonar son³⁴:

TB extra-pulmonar con confirmación bacteriológica: Presencia del bacilo por bacteriología en el tejido o fluido extra – pulmonar. TB extra-pulmonar con confirmación histopatológica: Demuestra una reacción inflamatoria compatible con TB o la presencia de bacilos en tejido o fluido extra-pulmonar mediante estudio histopatológico. TB extra-pulmonar sin confirmación: No se determina la presencia del bacilo por bacteriología ni por estudios histopatológicos. El diagnóstico se basa en criterios epidemiológicos, clínicos y/o estudios de imágenes.³⁴

Caso de TB según sensibilidad a medicamentos anti – TB por pruebas convencionales³⁴:

Caso de TB pan sensible: Sensibilidad a todos los fármacos de primera línea a través pruebas de sensibilidad convencional. Caso de TB multidrogorresistente (TBMDR): Resistencia simultánea a Isoniacida y Rifampicina por pruebas convencionales. Caso de TB extremadamente resistente (TBXDR): Resistencia simultánea a Isoniacida, Rifampicina, una Fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (Amikacina, Kanamicina o Capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales. Otros casos de TB drogo resistente: Resistencia a fármacos anti-TB sin cumplir criterio de TBMDR. Pueden ser³⁴:

TB mono resistente: Resistencia solamente a un fármaco anti-TB. TB poli resistente: Resistencia a más de un fármaco anti – TB sin cumplir criterio de TBMDR.³⁴

Condición de ingreso según antecedente de tratamiento³⁴:

Caso Nuevo: Persona diagnosticada de TB y que nunca ha recibido anti-TB o que ha recibido por lo menos 30 días consecutivos o 25 dosis continuas. Caso antes tratado: Persona diagnosticada de TB con antecedente de haber recibido anti-TB por 30 días o más. Se clasifica en: recaída, abandono recuperado, fracaso.³⁴

MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA

La meningoencefalitis tuberculosa es la inflamación de las leptomeninges y del parénquima cerebral. Es la más frecuente (70 a 80%) de TBSNC. Abarca el 1% de todos los casos anuales de TB y representa alta mortalidad, principalmente en países en desarrollo, llegando a ser el 30% en aquellos pacientes a pesar de haber recibido tratamiento óptimo.^{5,13}

La TB afecta mayormente a los pulmones, pero entre el 10 al 20% del total de casos también puede infectar otros órganos a través de la diseminación por vía sanguínea, y entre ellos se encuentra el SNC. La TBSNC es la forma más severa de TB, con una elevada morbimortalidad, puede producir algún tipo de secuela neurológica en el 25% de los pacientes o pueden morir a pesar del tratamiento anti-TB indicado entre el 15 al 40%.³⁵

A nivel mundial, no existen datos precisos de la prevalencia de TBSNC.

La OMS solo menciona la prevalencia de tuberculosis: 10 millones de personas con TB, con un estimado aproximado de 1,5 millones de fallecimientos en personas VIH seronegativas y 251 000 con VIH seropositivas.²

A nivel nacional, en el año 2014, se reportó 27350 nuevos casos de TB con una incidencia de 88.8 casos nuevos/100 mil habitantes, de los cuales el 18% se reportó como TBEXP y las localizaciones más frecuentes fueron a nivel pleural (54%), ganglios linfáticos (11.1%) y meníngea/sistema nervioso (9%).³⁵

En el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú (INCN) durante el 2015, se registró un total de 180 casos de neurotuberculosis, que además de la meningitis, fueron diagnosticados otros casos según su localización en el SNC como la meningoencefalitis, encefalitis, granuloma, entre otros.³²

TBSNC, representa casi siempre una TB secundaria, como lo explicaron Arnold Rich y Howard McCordock, quienes demostraron que el bacilo no se localiza directamente en el espacio subaracnoideo, sino que se desarrollan lesiones inflamatorias (focos de Rich) en el parénquima cerebral o en la médula espinal. Estos focos son capaces de alcanzar las meninges, la superficie pial o subependimaria del cerebro y permanecer latentes por un largo tiempo. Cuando crecen estas lesiones, se pueden romper y llegar al espacio subaracnoideo. El estímulo que produce esta ruptura no se conoce pero cuando se ocasiona, puede producir meningitis, siendo la presentación clínica más frecuente, como también puede producir abscesos en el cerebro o tuberculomas, periarteritis y trombosis vascular que pueden provocar infartos isquémicos, y aracnoiditis proliferativa, causando hidrocefalia obstructiva con hipertensión intracraneana.^{6,7}

La MTB es la inflamación meníngea y la formación de exudados en las partes basales del cerebro. El tejido cerebral subyacente a los exudados muestra grados variados de inflamación que se denomina "encefalitis de la zona fronteriza". Se desarrollan cambios en los vasos cerebrales mientras que las arterias del Polígono de Willis pasan a través de los exudados basilares y se estrangulan. Los cambios vasculares se caracterizan por inflamación, espasmo, constricción y, finalmente, trombosis de los vasos cerebrales. La oclusión de las arterias cerebrales provoca un infarto del parénquima cerebral. La obstrucción del flujo de LCR por exudados produce hidrocefalia. El quiasma óptico y las raíces de otros nervios craneales que surgen de la cara ventral del tallo cerebral generalmente están atrapados por estos exudados. Los exudados que rodean a la médula espinal y la cola de caballo en la parte inferior, dan lugar a una radiculomielopatía tuberculosa. Con poca frecuencia, la MTB puede dar como resultado la formación de tuberculomas que consisten en tejido necrótico caseoso, granuloma de células epitelioides e infiltración de células mononucleares. Se observan múltiples pequeños tuberculomas cerebrales y espinales cuando la MTB es una manifestación de tuberculosis miliar.³⁶

El proceso inflamatorio en el SNC, es limitado por la escasa expresión de moléculas del CMH tipo II (Complejo mayor de histocompatibilidad), la pobre cantidad de células dendríticas y de la microglía (menor presentación de antígenos) y la inducción de apoptosis por parte de las células efectoras.⁸

Algunos estudios han determinado la concentración de citocinas en el LCR de pacientes con MTB. Se han detectado altas concentraciones de interferón γ (IFN γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF α) en el LCR de pacientes con MTB en correlación con la gravedad de la

enfermedad, y aunque estos niveles disminuyen después del tratamiento, se mantienen altos niveles a los seis meses de tratamiento. Otros estudios que informaron altas concentraciones de citoquinas como IFN γ , TNF α , IL-1 β , IL6, IL-8 e IL10 después de mucho tiempo de iniciado el tratamiento no encontraron asociación con el estado de gravedad de la enfermedad, lo que implica que la inflamación cerebral persiste durante mucho tiempo. La susceptibilidad del individuo a la infección se ha relacionado, al gen LTA4H (Leukotrieno A4 hidrolasa) con la supervivencia, el reclutamiento celular y la respuesta a esteroides, así como el polimorfismo de las proteínas activadas por estos bacilos. Por otro parte, la TB diseminadas pueden producirse por la presencia de bacilos como la cepa Beijing (prevalente de Asia) está relacionada al desarrollo de meningitis tuberculosa, en comparación a la cepa Euro-Americana. De otra manera, para la diseminación extrapulmonar se han descrito factores patogénicos que intervienen en la expansión de la enfermedad como la adhesina hemaglutinina unida a heparina.^{8,37}

En cuanto al pronóstico de MTB se han identificado varios factores de riesgo que participan en el desarrollo de complicaciones en adultos, entre los principales se tienen las características sociodemográficas como la edad y el género, los antecedentes personales como el alcoholismo, el antecedente de TB en todas sus formas, la resistencia a fármacos y la presencia de comorbilidades como infección por VIH, diabetes y enfermedades que dependan el uso de corticoides; sin embargo hay ciertos factores que están más relacionados a los niños como son la presencia de anormalidades en la placa de tórax, historia de contacto con personas enfermas de TB, la falta de vacuna BCG, la prueba de tuberculina positiva, debido a que estos factores reflejan el corto periodo de tiempo entre el contagio y el desarrollo de meningitis tuberculosa.³⁸

En relación a la edad, se menciona que los extremos de la edad están directamente asociados con las consecuencias y el pronóstico (sobre todo en niños y ancianos)⁵. Se han estudiado algunos factores para mal pronóstico en menores de 4 años, y esto debido a la falta de desarrollo de su inmunidad y la dificultad para establecer su diagnóstico. En los mayores de 60 años, es un factor asociado a complicaciones y mortalidad por MTB debido probablemente a la poca respuesta del sistema inmunológico y a la posible coexistencia de otras patologías. Aunque la OMS ha señalado que la TB afecta principalmente a los adultos en los años más productivos de su vida, lo cual no significa que los demás grupos de edad estén exentos de riesgo. Así se tiene que en pacientes que presentan secuelas neurológicas, el pronóstico es pobre para pacientes jóvenes y con parálisis de nervios craneales al momento de la admisión. En el Perú, la TB afecta principalmente a la población que se encuentra económicamente activa (PEA) más joven (52% entre 15 y 35 años). Entre los años, 2013 y 2014, el promedio de edad de las personas afectadas por TB a nivel nacional fue de 35 años con un rango intercuartil (RI) entre 21 y 48 años. Aunque algunos estudios reportan que la hidrocefalia causada por MTB puede presentarse entre los 31 a 40 años obteniendo un valor estadísticamente no significativo de $p=0.24$.^{2,8,15,35,39,40,41}

El género (femenino y masculino), según la OMS ha reportado que a nivel mundial hay más hombres que mujeres a quienes se diagnostica TB y que mueren a causa de ella. Este reporte acerca de TB sobre el número elevado mayor en los hombres infectados se debe en parte a la existencia de factores epidemiológicos (como la exposición, riesgo de infección y progresión desde el estadio de infección a la enfermedad). Sin embargo, por lo que se refiere a enfermedades infectocontagiosas, la TB es una de las enfermedades que más mortalidad femenina puede producir, ocasionando la muerte de 750

000 mujeres anualmente, y más de 3 millones pueden contagiarse por esta enfermedad, lo que representa 17 millones de años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD). Algunas investigaciones señalan que las mujeres al entrar a la edad reproductiva presentan mayores tasas de letalidad y de progresión de la infección a la enfermedad. En nuestro país, el mayor porcentaje de los casos notificados de TB, entre el 2013 y 2014, fueron hombres (63% y 64% respectivamente), sin embargo en algunos grupos de edad, como en los menores de 15 años, se observó una mayor proporción de casos en mujeres y, en el grupo de 20 a 25 años, la mayor proporción de casos fue en varones. En un estudio realizado en Pakistán observaron que la hidrocefalia causada por MTB tuvo un valor significativo, presentándose en 80 de 108 hombres (74,1%) con un valor $p=0,04$.^{15,35,42}

También es importante conocer los antecedentes personales del paciente, como son:

El consumo excesivo de alcohol se encuentra entre los cinco principales factores de riesgo de enfermedad, discapacidad y mortalidad, además de ser un factor causante a nivel mundial en más de 200 enfermedades y lesiones, incluida la TB. Se ha estimado que aproximadamente el 10% de todos los casos de TB son atribuibles al consumo de alcohol. La relación entre el uso nocivo de alcohol y la tuberculosis se conoce desde hace mucho tiempo, aunque no se han encontrado hallazgos concluyentes relacionados con diversos factores certeros, porque aún se desconoce si el mayor riesgo de tuberculosis se debe al uso de alcohol per se o debido a las secuelas de trastorno por consumo de alcohol (AUD), como daño hepático y deficiencia nutricional, o factores sociales, como hacinamiento, desnutrición, falta de vivienda y encarcelamiento, independientemente del consumo de

alcohol. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el consumo de alcohol interrumpe significativamente la respuesta inmune, aumentando la susceptibilidad a enfermarse por TB y tener una evolución clínica y resultado desfavorable.⁴³

En cuanto al antecedente de TB, porque al existir dos formas de infección tuberculosa: la TB primaria o primo-infección, que sucede con la infección inicial del bacilo de Koch, y la TB secundaria o de reactivación, que se produce por la reinfección exógena o de la reactivación de la primo-infección, y esto pueda deberse a la virulencia del bacilo o de la susceptibilidad del huésped. Los granulomas de origen tuberculoso tienden a ubicarse en el vértice de los pulmones, aunque también pueden estar diseminados en los mismos pulmones, meninges, peritoneo y otros tejidos. Alrededor del 95 % de las personas infectadas permanecen en fase de latencia, a partir de la cual existe el peligro de reactivación y el 5 % de los casos restantes, la infección primaria puede evolucionar al desarrollo de la enfermedad pulmonar o extrapulmonar. Sin recibir ningún tipo de tratamiento, la mitad de los enfermos mueren en un período de al menos 2 años, pero con tratamiento recibido por un corto período de tiempo (\leq a 3 semanas) el paciente deja de ser bacilífero y tiene una alta probabilidad de que se cure.⁴⁴

La resistencia a fármacos, es un desafío mayor en MTB que en otras formas de TB. Hasta el día de hoy, no existe ningún tratamiento que se encuentre a la disponibilidad de los recursos económicos en los países en vías de desarrollo contra algunos bacilos resistentes, las cuales se definen como resistentes a dos de las principales drogas más utilizadas a nivel mundial: Isoniacida y Rifampicina, dicha resistencia es producida principalmente por la incorrecta prescripción (en dosis y/o duración) y la mala adherencia al tratamiento o incumplimiento de los

tratamientos. Las consecuencias de la resistencia a fármacos suponen mayor complejidad e incomodidad para el paciente provocando que se extienda la duración del tratamiento, que el coste económico sea más elevado, múltiples efectos adversos que generen peor tolerancia y en situaciones más graves ocasionando la muerte de los pacientes.^{44,45,46}

Los pacientes con DM tipo 2 presentan un mayor riesgo de pasar de TB latente a TB activa o de una infección inicial a una tuberculosis activa. Algunas investigaciones de tipo caso - control han evidenciado que la Odds Ratio de TB en desarrollo es de 2,44 a 8,33 veces mayor en pacientes con DM que sin DM, y también son propensos a desarrollar TBMDR, aunque hasta ahora no hay ninguna explicación para esa asociación. Aproximadamente el 15% de los casos de TB en el mundo podrían estar relacionados con la DM. La OMS, en el marco de colaboración para la TB y DM, actualmente recomienda la detección selectiva bidireccional de la DM en todos los pacientes con TB y viceversa. La diabetes causa una mayor susceptibilidad a TB a través de varios mecanismos, incluyendo hiperglucemia e insulinopenia celular, que tienen efectos indirectos sobre los macrófagos y la función de los linfocitos. Sin embargo, la intolerancia a la glucosa, que es un factor de riesgo para desarrollar DM puede ser provocada por la TB de forma temporal. La probabilidad de que una persona con TB muera o recaiga es significativamente mayor si la persona también tiene DM.⁴³

La asociación más reconocida de la TB es con la coexistencia de infección por el VIH/SIDA. Las personas que se encuentran infectadas por el VIH son 29 veces más expuestas a desarrollar enfermedad tuberculosa; en el Perú, la complicación infecciosa principal para el VIH/SIDA es la TB. Tanto el VIH como las micobacterias son patógenos intracelulares. Su presencia estimula la liberación de citocinas por los macrófagos y células Th1 que a su vez regulan las células involucradas

en la respuesta inmune. La estabilidad del granuloma generalmente está garantizada por un gran número de linfocitos CD4 + T y CD8 + junto con un perfil de citocina Th1 representado por IFN- γ y TNF- α , ésta última es una citoquina proinflamatoria liberada en niveles altos por células T CD4 + y macrófagos coinfectados por micobacterias y VIH. El papel del TNF- α en el resultado clínico de las dos enfermedades es contradictorio. En cuanto a su participación en el control de la TB, un alto nivel de TNF- α estimula la apoptosis de los macrófagos infectados y la activación celular. Por otro lado, el uso de anticuerpos neutralizantes de TNF- α en enfermedades inflamatorias se ha asociado con un mayor riesgo de TBEXP que incluye MTB. En personas con diagnóstico de VIH, el 28% de los casos de TBEXP fue casi el doble en comparación con el grupo que tenía el diagnóstico de VIH-seronegativo. Además, el porcentaje de casos con localización ganglionar y meníngea fue mayor en pacientes con coinfección TB-VIH.^{35,47,48}

El uso permanente y a grandes dosis de corticosteroides, son necesarias en múltiples enfermedades en las que los medicamentos que se plantean puedan afectar de forma adversa la inmunidad del organismo en su lucha contra alguna infección que se presente. Estos fármacos pueden inhibir la liberación de citocinas y monocitos en el torrente sanguíneo, la quimiotaxis de los neutrófilos, también producen redistribución de los linfocitos e inhibición tanto del metabolismo celular como la liberación de enzimas liposomales de los macrófagos. Se produce una supresión o alteración de la inmunidad mediada por células, semejante a lo que sucede con la infección del VIH/SIDA y por lo tanto, existe la preocupación de que el uso prolongado de corticosteroides puede incrementar el riesgo de desarrollar una TB activa, con más probabilidad de que se presente de forma atípica o se disemine de manera más rápida, lo que implica que la detección

diagnóstica sea mucho más compleja. Se calcula que la glándula suprarrenal secreta unos 6 mg/m² de cortisol al día. Para reemplazar la producción fisiológica se suelen administrar unos de 10-12 mg/m² diarios de hidrocortisona oral, dado que se absorbe alrededor del 40%.^{49,50}

Dentro de las características clínico-diagnósticas que influyen en las complicaciones neurológicas se pueden encontrar:

La asociación entre la desnutrición y el riesgo de TB o viceversa, está bien informada; durante la desnutrición, la inmunidad celular se encuentra comprometida, incrementándose el riesgo de que la TB latente se active. Este asunto sigue siendo una problemática en países con falta de desarrollo y en comunidades con escasos recursos como ocurre en nuestro país por la deficiencia proteico-energética y de micronutrientes en la población. Aunque muchas veces determinar el estado nutricional de las personas con TB antes de la enfermedad es muy difícil, por lo que es complicado verificar si la malnutrición llevó al avance de la enfermedad o si la TB activa condujo a la desnutrición. Representan una carga metabólica física y nutricional, la coinfección VIH y TB, aumentando el gasto energético, la malabsorción y la deficiencia de micronutrientes, por lo que constituyen un grupo en alto riesgo de malnutrición, fracaso en el tratamiento y mortalidad.⁵¹

Según el tiempo de enfermedad, la MTB se presenta típicamente en forma sub-aguda después de un promedio de 5 a 30 días de síntomas neurológicos (dolor de cabeza, vómitos, rigidez de cuello, convulsiones, signos neurológicos focales y confusión) a diferencia de la meningitis bacteriana, que generalmente se presenta más de forma aguda, pero similar a la meningitis criptocócica (MC). Sin embargo, el tiempo de duración de los síntomas y/o signos neurológicos más cortos (días) o

más largos (> 1 mes) está bien descrita y no excluye el diagnóstico de MTB. Los síntomas sistémicos de la tuberculosis, como tos, sudoración nocturna y pérdida de peso, pueden ser indicativos de TB, pero también pueden estar presentes con otras causas de meningitis. Algunos estudios han demostrado que una mayor duración de los síntomas de MTB es un factor independiente asociado negativamente con un buen estado en el momento del alta con un IC del 95% de la duración de los síntomas menor a 1 semana (IC 95%=0,005-0,945), indicando que los pacientes con MTB que tenían síntomas prolongados tendían a tener un estado de alta deficiente y también resultados pobres a largo plazo, concluyendo que los pacientes con MTB con síntomas de más de 14 días tuvieron reducidas las posibilidades de recuperación completa (92,2%) en comparación con aquellos que tenían síntomas menos de 14 días. Por lo tanto la prolongación de los síntomas puede aumentar el riesgo de tener complicaciones de MTB, como infarto cerebral, hidrocefalia o tuberculoma.²⁴

Se ha clasificado según el tiempo de desarrollo de los síntomas de MECTB para poder diferenciarlo de las demás meningitis:

Meningoencefalitis aguda: Tiempo de enfermedad menor a 2 días.

Meningoencefalitis subaguda: Tiempo de enfermedad entre 2 a 27 días.

Meningoencefalitis crónica: Tiempo de enfermedad mayor a 28 días.⁵²

El cuadro clínico inicial suele ser insidioso e inespecífico, habitualmente toma más de 7 días. La evidencia sugiere que los pacientes que presentan con menos de 5 días de síntomas es más probable que tengan meningitis bacteriana o viral que MTB.^{5,33}

La sintomatología se divide en 3 estadios:

Fase prodrómica: síntomas inespecíficos como el malestar general, febrículas, cefalea. Tiene una duración promedio de 2 a 3 semanas.

Fase meníngea: el cuadro clínico se exagera apareciendo vómitos, cefalea intensa, trastorno del sensorio, déficit focal, etc.

Fase patética: el paciente puede llegar al estupor y coma, presentar crisis convulsivas o hemiparesia.⁵²

La gravedad de la meningoencefalitis tuberculosa se clasifica en tres estadios según el British Medical Research Council (BMRC), utilizado para el diagnóstico y tratamiento temprano. El sistema de estadificación clásico es el siguiente: la etapa I el paciente está consciente y sin déficits focales; el estadio II el paciente está consciente pero con falta de atención, confusión, letargo y signos neurológicos focales, como parálisis de pares craneales; y el estadio III se encuentra estuporoso o comatoso, neuropatía craneal múltiple, hemiparesia o parálisis completa. Una modificación de este sistema de estadificación define el estadio I como alerta y orientado sin déficits neurológicos focales, estadio II paciente con puntuación de coma de Glasgow de 11-14 o 15 y con déficits neurológicos focales, y el estadio III con puntuación de coma de Glasgow de 10 o menos, con o sin déficits neurológicos focales.²⁸

Un estudio realizado en adultos en Vietnam identificó cinco variables clínicas predictivas del diagnóstico de MTB: edad (<36 años: 2; > 36 años: 0); recuento de glóbulos blancos en sangre (>15000 células/mm³: 4; <15000 células/mm³: 0); historial de enfermedad (> 6 días: 5; <6 días: 0); recuento de leucocitos en LCR (> 750 células/mm³: 3; <750 células/mm³: 0) y porcentaje de neutrófilos en LCR (>75%: 4; <75%: 0). Un máximo puntaje de cuatro o más en la admisión es diagnóstico de MTB, teniendo una sensibilidad que alcanza el 86% y una especificidad que abarca el 79%.⁵³

El retraso en el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento

específico, también son factores asociados que influyen en la aparición de complicaciones e inclusive de la mortalidad, sin embargo, existen estudios citoquímicos del LCR para un diagnóstico altamente probable. Estudio de neuroimágenes que contribuyen en la orientación y rápido diagnóstico en una población con alta prevalencia de TB como el Perú.⁵¹

Las características del estudio del LCR sirven para diferenciar la MTB de otros tipos de meningitis. Hasta en el 50% de los casos la presión de apertura está incrementada. El aspecto puede variar, desde cristal de roca, opalescente a xantocrómico, esta última debido al elevado número de proteínas (usualmente de 100 a 200 mg/dL, y puede elevarse a medida que progresa la enfermedad 1 a 2 g/dL). Presencia de pleocitosis < de 500 células/mm³, aunque el conteo puede ser desde normal hasta superior a las 4000 células y esto porque va a depender de la fase de la enfermedad. En fases iniciales se puede encontrar poca respuesta celular o celularidad a predominio de polimorfonucleares (PMN); luego de 24 a 48 horas predominarán los linfocitos. En otros casos, la respuesta suele ser mixta: mononucleares y PMN o predominar PMN (27%) o normal. Adicionalmente hay hipoglucorraquia (< 45 mg/dL o glucosa < 50% del valor de glucosa en sangre). En un estudio realizado en Madagascar, determinaron que no existió asociación con la mortalidad para MTB el recuento de leucocitos >150 células/mm³ en LCR (aOR=2,32; IC=0,61-8,68; p=0,217), la presencia de proteínas \geq 1 g/L en LCR (aOR=2,84; IC=0,72-11,14; p=0,135) y ni los niveles de glucosa \geq 1,1 mmol/L en el LCR (aOR=1,72; IC=0,38-7,69; p=0,478) pero pueden formar parte del pronóstico del paciente.^{8,54,55}

La tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), para el diagnóstico de MTB sigue siendo el método directo más relevante, sin embargo requiere de

mucho tiempo para su procedimiento. Este método puede alcanzar sensibilidades cercanas al 100%, aunque dependerá de la experiencia de cada laboratorio para realizar esta técnica. Para su proceso, se necesita de un volumen de 5 - 10 mL de LCR, esto se suma al tiempo de visualización en el microscopio, con un mínimo de 30 minutos. Tanto el examen bioquímico del LCR como la tinción de ZN aumentan la sensibilidad diagnóstica de MTB de 10% hasta el 70%.⁸

El cultivo de LCR es el Gold Standard para el diagnóstico de MECTB; pero se requiere de 3 a 6 semanas para crecer en el medio LJ. La sensibilidad varía entre el 45% y 90% con una especificidad de 100% y dependerá tanto de la cantidad de volumen del LCR y la carga bacteriana procesada. La sensibilidad es semejante a la coloración de ZN, además la capacidad de aislar el bacilo descende una vez iniciado el tratamiento anti - TB. Permanecerán sólo del 5% al 10% los cultivos positivos hasta las 72 horas después de iniciado el tratamiento; por otra parte, los bacilos muertos (visibles en la tinción) continuarán en el LCR durante varios días. Actualmente se está utilizando medios de cultivo líquidos, como el BACTEC, con resultados comparables a los convencionales en sensibilidad y resultados más rápidos.⁸

Para la identificación de cepas drogorresistentes se ha introducido pruebas de sensibilidad a fármacos que permite de manera rápida identificar estas cepas. La técnica MODS (Mycroscopic Observation Drug Susceptibility) fue evaluada en 156 pacientes, en donde encontraron una sensibilidad semejante a la del medio sólido (64,9% vs. 70,2%), y una especificidad del 100%. El tiempo promedio para la positividad fue de 6 días, comparado con 24 días para el medio LJ ($P < 0,01$).⁵⁶

La detección de ácidos nucleicos de MTB mediante el PCR, permite

ampliar secuencias específicas del ADN del bacilo. Requiere menos bacilos en la muestra de LCR que la baciloscopia (500 bacilos/mL de muestra), incluso es capaz de detectar menos de 10 bacilos en una muestra, obteniéndose resultados entre 2 a 24 horas. Además permite diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias. En adultos con TB pulmonar se ha reportado sensibilidad de 70 a 95% y una especificidad de 90%. En TBEXP 70- 90% y 90 - 100%, respectivamente. Algunos estudios han concluido que la tinción de ZN, el cultivo y el uso del PCR, tienen una sensibilidad similar entre estos tres métodos, y va a depender del análisis de volúmenes significativos de LCR. Después de haber iniciado el tratamiento anti – TB, el PCR tiene mayor utilidad, logrando detectarse el ADN del bacilo en el LCR hasta por un mes.⁵⁷

La Adenosina Deaminasa (ADA), es una enzima, producto del metabolismo de purinas de los linfocitos CD4+ y monocitos, y es un marcador de respuesta inmunológica mediada por células; su actividad está aumentada en MTB. El ADA tiene una sensibilidad que varía entre el 44% al 100%, dependiendo del valor asignado, y una especificidad que varía del 71% al 99%. En adultos, un valor de 11,3 U/L, representa una sensibilidad y especificidad de 82% y 83%, respectivamente, al compararla con valores en meningitis no TB y otras enfermedades infecciosas que afectan al sistema nervioso central. Otros estudios han demostrado que los niveles de ADA pueden ser útiles para tener un mejor diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, especialmente cuando se ha descartado otras causas de meningitis. Los niveles de ADA tienen poca significancia para el diagnóstico de MTB, en pacientes con coinfección por VIH, debido que en esta población se han documentado niveles elevados en pacientes con otras enfermedades como toxoplasmosis, sífilis, citomegalovirus, criptococosis y meningitis linfomatosa. Estudios realizados en la India correlacionaron el nivel de ADA con el estadio de la enfermedad en el momento de la

presentación, los resultados neurológicos y lo identificaron como un indicador de pronóstico.^{8,10}

Aumenta la sospecha de MTB, al confirmar del bacilo en otro órgano del cuerpo, pero ocurre solamente en el 10% de los pacientes con neuroinfección. En el 50% de los pacientes con MTB, la radiografía de tórax puede presentar alteraciones consistentes con TB pulmonar activa o previa. En áreas de alta incidencia de TB se debe considerar la alta probabilidad de estos cambios radiológicos. Las imágenes son compatibles con TB miliar en la radiografía de tórax entre el 5% a 10% de los pacientes.⁸

En cuanto al estudio de neuroimágenes, se reporta que tanto la resonancia magnética (RM) como la tomografía computarizada de contraste (TC), revelan la patología y las complicaciones de la MTB. Las características de la imagen son inespecíficas pero pueden ser útiles en el diagnóstico temprano e incluyen realce meníngeo basal, hidrocefalia, edema, granulomas, tuberculomas, e infartos, pero cuando se correlacionan con las características clínicas dadas, pueden dar una pista para el diagnóstico y comprobar la severidad de la enfermedad.⁸ La TC puede ser de ayuda diagnóstica para MTB y brindar información relevante sobre las intervenciones quirúrgicas como es el caso de la hidrocefalia causada por MTB. La RM también es útil para controlar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad. La RM es mejor que la TC para revelar la patología del tallo encefálico y el cerebelo, los tuberculomas, los accidentes cerebrovasculares y el grado de exudados inflamatorios.¹¹

Se realizó un consenso para definir el diagnóstico de MTB en una ciudad de Sudáfrica en el 2010, dirigido por los científicos Marais y Thwaites. Dicho consenso fue publicado en el 2010 en la revista The

Lancet, donde clasifica la MTB en tres tipos: definitiva, probable y posible. Esta categorización utilizó un sistema de puntuación basado en la clínica, características bioquímicas del LCR, estudios de neuroimágenes y evidencia de TB extraneural.⁵

El criterio clínico determina 4 puntos cuando los síntomas duran > 5 días (teniendo como criterios de ingreso: fiebre, signos meníngeos, dolor de cabeza, vómitos, convulsiones, déficit neurológico focal), 2 puntos para uno o más de los signos característicos de TB, sudoración nocturna, tos por > 15 días, pérdida de peso) o historia de contacto cercano en los últimos 12 meses con individuos con TBP o PPD(+), 1 punto si se encontrara déficit neurológico focal, neuropatía craneal o trastorno de conciencia; dando un puntaje máximo de 6 puntos.⁵

En el LCR se describe 1 punto cuando se observa de aspecto claro, con leucocitos de 10-500/ mm³, y linfocitos (> 50%), proteínas > de 1 g/L o concentración de glucosa < 40 mg/dL en LCR (relación glucosa en LCR/plasma < 50%), obteniendo un puntaje máximo de 4 puntos.⁵

En cuanto al estudio de neuroimagen, 1 punto cuando se observa ya sea hidrocefalia o infarto, y 2 puntos cuando hay presencia de realce meníngeo, tuberculoma o hiperdensidad basal pre-contraste, dando un puntaje máximo de 6 puntos.⁵

La evidencia de TB extraneural, considera placa de tórax característico de TB activa: clínica de TBP con 2 puntos o TB miliar con 4 puntos, 2 puntos para TAC/RM con evidencia TB extraneural, 4 puntos ya sea para BK o cultivos positivos para el bacilo de Koch fuera de SNC o PCR para el bacilo positiva fuera del SNC, con un puntaje máximo de 4 puntos.⁵

Esto permite clasificar la MTB en:

MTB definitiva:

Paciente que cumpla con el criterio A o B:

- A. Criterios de ingreso clínico, uno o más de los mencionados: BK positiva en el LCR; bacilo cultivado a partir del LCR; o un LCR positivo en PCR.
- B. BK positiva en estudios histológicos con TB en el parénquima cerebral o médula espinal con síntomas o signos y cambios en el LCR característicos de MTB.⁵

MTB probable:

Con un puntaje de 10 o más (si no se cuenta con neuroimágenes) o también con 12 o más (si se cuenta con neuroimágenes) excluyendo otros diagnósticos. Con al menos 2 puntos a partir del estudio del LCR o neuroimágenes.⁵

MTB posible:

Con un puntaje de 6-9 (si no se cuenta con neuroimágenes) o también de 6-11 (si se cuenta con neuroimágenes) excluyendo otros diagnósticos. Para MTB posible es necesario una punción lumbar o una neuroimagen.⁵

Meningitis no tuberculosa:

Cuando no se tiene un diagnóstico de MTB definitiva y se carece de signos sugestivos de enfermedad.⁵

Ante la clínica evidente de MTB y hasta la espera de resultados de laboratorio, se inicia tratamiento anti-tuberculoso.³² En un estudio realizado en China demostraron que el intervalo de tiempo entre la presencia de síntomas y el tratamiento antituberculoso fue de 12,6 días

en pacientes con MTB con un buen pronóstico, que fue 1 semana antes en comparación con los pacientes con MTB con un mal pronóstico (18,2 días). Esto sugiere que la terapia temprana es crucial para aumentar el resultado terapéutico y reducir la mortalidad y la discapacidad ($p = 0,044$).³⁹

Los medicamentos anti - TB se clasifican en primera y segunda línea, según el antecedente de tratamiento para TB y la resistencia a los anti - TB. Estos medicamentos se administran en 2 fases.

Medicamentos de primera línea: Se utilizan en casos nuevos, recaídas y abandonos recuperados, son eficaces y de buena tolerancia para el paciente y son: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazidamida (Z), Etambutol (E) y Estreptomina (S).³⁵

Medicamentos de segunda línea: Se utilizan en pacientes con TB drogorresistentes. 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.³⁵

El tratamiento en el Perú sobre la TBSNC está basada en la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas infectadas por TB en la Sección de Esquema para TBEXP 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 el 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 para reducir la morbimortalidad.³⁵

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR MTB

La alteración de la conciencia, la gravedad de la enfermedad al ingreso y el retraso en la terapia antituberculosa se relaciona con el mal pronóstico de los pacientes con MTB.¹¹

Una de cada cinco pacientes tienen recuperación neurológica completa en un año, pero solo el 50% de ellos son independientes para las actividades cotidianas. El resto de los pacientes pueden presentar secuelas neurológicas, como deterioro cognitivo, déficit motor, atrofia óptica y otras parálisis de pares craneales. El déficit motor en la admisión, como la hemiparesia, es el predictor más importante de déficits neurológicos en un año. La puntuación ECG es un buen predictor de secuelas cognitivas y motoras. Las secuelas son frecuentes en pacientes con debilidad motora focal, alteración del sensorio al ingreso y nivel ECG. El deterioro cognitivo se asocia de manera significativa con exudados y tuberculomas. Los déficits motores están significativamente correlacionados con los accidentes cerebrovasculares. El cultivo positivo de TB y el PCR del LCR son factores asociados con un mal pronóstico.¹¹

La TC seriada a los tres y seis meses es anormal en un gran porcentaje de las personas con MTB. A los seis meses, la hidrocefalia, los tuberculomas y los exudados desaparecen, pero los cambios de apoplejía siguen siendo los mismos.¹¹

Un tercio de los pacientes con MTB pueden evolucionar desfavorablemente dentro de las seis semanas posteriores al inicio del tratamiento. El empeoramiento en el tratamiento se relaciona con la

debilidad motora y la ECG al ingreso. La edad inferior a un año y la presencia de TB grave, son factores de riesgo de fracaso de la terapia antituberculosa.¹¹

La hidrocefalia es la complicación de la meningitis aguda, que generalmente se manifiesta más tarde como secuela posterior a la meningitis. Se asocia comúnmente con meningitis piógena no tratada o parcialmente tratada y meningitis tuberculosa. El tipo leve a moderado se puede tratar farmacológicamente, mientras que la hidrocefalia severa que comprime el parénquima cerebral se debe tratar quirúrgicamente con varios tipos de derivación.⁵⁸

Los pacientes con meningitis tuberculosa e hidrocefalia tendrán un peor pronóstico y una mayor mortalidad. Los factores que están asociados con la hidrocefalia son el estadio III, la duración de la enfermedad (≥ 2 meses) y la presencia de déficits neurológicos. La presencia de características clínicas, como visión doble, convulsiones, papiledema y parálisis de pares craneales también se asocian positivamente con la hidrocefalia. El recuento total de células en el LCR (más de 100 / mm³) y la proteína en LCR $> 2,5$ g / l también se asocian con la presencia de hidrocefalia. Los factores sobre estudio de imágenes que se asocian significativamente con la hidrocefalia son los exudados basales, el tuberculoma y los accidentes cerebrovasculares. Algunos pacientes con meningitis temprana por tuberculosis pueden tener una resolución completa de la hidrocefalia. La presencia de accidente cerebrovascular al ingreso, el ECG ≤ 8 al ingreso, la edad de ≥ 30 años y la presencia de hidrocefalia con derivación ventriculoperitoneal se asociaron significativamente con la mortalidad.¹¹

Las convulsiones en la meningitis bacteriana pueden desarrollarse en cualquier momento durante el curso de la enfermedad o más adelante.

Las convulsiones son generalizadas o parciales; las que ocurren temprano en el curso, son bastante fáciles de controlar con medicamentos anticonvulsivos, y raramente se asocian con un déficit neurológico permanente. Por el contrario, las convulsiones prolongadas y difíciles de controlar, o las convulsiones que comienzan después de las 72 horas de hospitalización tienen más probabilidades de estar asociadas con una secuela neurológica permanente. Las convulsiones prolongadas e intratables también pueden indicar la posibilidad de una complicación cerebrovascular. Los pacientes con otras enfermedades e infecciones intercurrentes, ECG bajo, déficit neurológico focal, leucocitos en el LCR y alto contenido de proteínas se asocian con un mayor riesgo de actividad convulsiva. Las convulsiones durante la etapa aguda de la enfermedad se asocian con un mayor riesgo de complicaciones neurológicas y muertes.⁵⁸

La meningitis con colección de exudado basal a menudo está relacionada con la afectación de nervios craneales (NC). Es probable que ocurran parálisis de CN cuando el nervio craneal está cubierto por exudados (perineuritis) dentro de la vaina araquioidea. Los NC también pueden verse afectados por la presión compresible del cerebro en general. Los nervios abducidos (VI) con su ruta intracraneal más larga adyacente al tronco encefálico son más propensos a la compresión relacionada con la PIC y los exudados (perineuritis). Otros NC como III, IV y VII también pueden verse afectados. El signo neurológico focal puede o no estar presente. Los déficits de NC relacionados con la meningitis suelen ser transitorios. El estrabismo puede ser la característica que se presenta temprano en el curso. La afectación del nervio óptico puede provocar una pérdida visual transitoria o permanente, mientras que la atrofia del nervio óptico puede dar lugar a una ceguera total irreversible, una complicación poco frecuente de la meningitis grave. Parálisis del nervio craneal puede ser el signo de

advertencia de la presión intracraneal elevada.⁵⁸

Los déficits neurológicos focales representan la mayoría de las complicaciones comunes de la meningitis y pueden representar hasta el 50% de todas las complicaciones neurológicas. Esto depende de múltiples factores como las edades extremas, la duración de la enfermedad previa al tratamiento, el organismo causal y la eficacia del tratamiento. La mayoría de las complicaciones neurológicas focales tienden a resolverse con el tratamiento apropiado, pero la discapacidad a largo plazo puede persistir.⁵⁸

Las patologías vasculares asociadas con MTB son arteritis, espasmo arterial, trombo intraluminal y compresión externa de los vasos proximales por los exudados en las cisternas basales, comprometen la perfusión cerebral y el suministro de oxígeno al cerebro. La arteritis involucra principalmente las ramas perforantes de las arterias principales en la base del cerebro.⁵⁹ Varios estudios han observado que aproximadamente el 20% de los pacientes con MTB desarrollan un accidente cerebrovascular durante la enfermedad. La infección representa el 16% de los primeros ictus isquémicos de causa inusual en una serie clínica. Las complicaciones vasculares son más comunes en la meningitis crónica que en la meningitis aguda. La duración de la MTB puede depender de la presentación clínica; la obstrucción de vasos pequeños ocurre comúnmente en la fase temprana de MTB causando monoplejía, mientras que los infartos cerebrales medios o carotídeos internos usualmente ocurren en etapas posteriores causando hemi o cuadriplejía. El accidente cerebrovascular causado por la enfermedad vascular asociada a la TB puede dar como resultado una mayor tasa de mortalidad y morbilidad, pero las etapas más progresivas de la enfermedad se asocian con un mayor riesgo de desarrollar accidente cerebrovascular. Los pacientes con MTB tienen

atributos que están estrechamente relacionados con el accidente cerebrovascular, que incluyen: leucocitosis polimorfonuclear en el LCR; crecimiento meníngeo en la tomografía computarizada (TC); y la etapa progresiva de la enfermedad.¹³

2.3. MARCO CONCEPTUAL

Edad: Años transcurridos desde el nacimiento.⁴¹

Género: Conjunto de seres humanos que tienen características comunes entre sí.⁴²

Alcoholismo: Trastorno crónico caracterizado por la dependencia excesiva de alcohol.⁴³

Antecedente de TB: Paciente diagnosticado de TB y que haya recibido tratamiento antituberculoso.⁴⁴

Resistencia a fármacos: Tratamiento ineficaz ante infecciones producidas por microorganismos resistentes.⁴⁴

Infección por VIH: Enfermedad causada por el VIH, que ataca principalmente al sistema inmunitario y que puede diagnosticarse mediante pruebas rápidas.⁴⁷

DM tipo 2: Enfermedad metabólica, caracterizada por hiperglucemia crónica.⁴³

Uso de corticoide: Terapia inmunosupresora y antiinflamatoria, que se utilizan para ciertas enfermedades.⁴⁹

Desnutrición: Afección del cuerpo cuando no se aporta los nutrientes esenciales.⁵¹

Tiempo de la enfermedad: Tiempo de inicio de los síntomas o signos de la enfermedad.²⁴

Estadio clínico: Periodo determinado en la evolución de MECTB.²⁸

LCR: Solución que se produce en los plexos coroideos y ventrículos laterales, se encuentra rodeando el encéfalo y médula espinal, protegiendo y amortiguando el SNC.⁸

Hallazgos tomográficos: Método de ayuda diagnóstica, para buscar indicios sobre una condición médica.⁸

Tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico: Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta la administración del tratamiento antituberculoso.³⁹

Complicaciones Neurológicas: Referido a la dificultad que surge en el proceso de infección del sistema nervioso central a causa de MECTB y que requiere de atención inmediata para resolver el problema.¹³

Meningoencefalitis tuberculosa: Enfermedad que afecta a las meninges y al encéfalo, causada por el microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*.¹³

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1. GENERAL

Hi: Existen factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

Ho: No existen factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

2.4.2. ESPECÍFICAS

Hi1: Las características sociodemográficas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

Ho1: Las características sociodemográficas no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.

Hi2: Los antecedentes personales son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Ho2: Los antecedentes personales no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Hi3: Las características clínico-diagnósticas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Ho3: Las características clínico-diagnósticas no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Hi4: Existe asociación entre el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

Ho4: No existe asociación entre el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.

2.5. VARIABLES

Variables independientes: Factores asociados a MECTB.

Características sociodemográficas:

Edad

Género

Antecedentes personales:

Alcoholismo

Antecedente de TB

Resistencia a fármacos

Infección por VIH

DM tipo 2

Uso de corticoide

Características clínico-diagnósticas:

Desnutrición

Tiempo de enfermedad

Estadio clínico

Características citoquímicas del LCR

Hallazgos tomográficos

Tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico.

Variable dependiente: Complicaciones neurológicas por MECTB.

2.6. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS

Edad: Años que transcurren desde el nacimiento hasta el desarrollo de la enfermedad de MECTB.

Género: Conjunto de características del género femenino o masculino que van a determinar su identificación en la ficha de datos.

Alcoholismo: Consumo diario de bebidas que contienen alcohol, > a 50 gramos en mujeres y > a 70 gramos en varones.

Antecedente de TB: Paciente con historia de infección de TB registrado en la historia clínica.

Resistencia a fármacos: Determinado a través de un antibiograma.

Infección por VIH: Paciente diagnosticado con VIH por medio de pruebas serológicas positivas.

DM tipo 2: Concentración elevada de glucosa en sangre. Presencia de glucosa en ayunas > 126 mg/dL o síntomas de DM más concentración de glucosa en sangre al azar \geq 200 mg/dL, tolerancia de glucosa en sangre postcarga \geq 200 mg/dL o HbA1C > 6.5%.

Uso de corticoide: Terapia con Prednisona > a 10 mg/día (o una dosis equivalente) registrada en la historia clínica.

Desnutrición: Identificado a través de un IMC < 18.5 del paciente.

Tiempo de la enfermedad: Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas y/o signos hasta la admisión del hospital.

Estadio clínico: Se describen tres estadios:

Estadio I: Escala de coma de Glasgow 15.

Estadio II: Escala de coma de Glasgow 10-14.

Estadio III: Escala de coma de Glasgow < 10.

Características citoquímicas del LCR: Líquido con características citoquímicas típica de MECTB:

Leucocitos: Niveles > a 200 células/uL con predominio linfocitario.

Proteínas: Niveles > a 100 mg/dL o entre 50 – 1000 mg/dL.

Glucosa: Niveles < a 45 mg/dL.

ADA: Niveles > a 9 U/L.

Hallazgos tomográficos: Presencia de alteraciones que se observan en la tomografía.

Tiempo de Inicio de la administración del tratamiento específico:

Tiempo transcurrido en días desde el ingreso al hospital hasta la indicación del tratamiento adecuado para MECTB señalado en la historia clínica.

Complicaciones Neurológicas: Pacientes con alguna complicación neurológica diagnosticada, como las siguientes:

Focalización: Pérdida motora o de la sensibilidad de una o ambas partes del cuerpo.

Neuropatía craneal: Pérdida funcional parcial o total de algún nervio craneal.

Déficit cognitivo: Alteración de las funciones cognitivas (memoria y atención).

Convulsiones: Contracción involuntaria de uno o varios músculos.

Hidrocefalia: Acumulación de LCR en el cerebro.

Vasculitis: Afectación de los vasos sanguíneos del cerebro.

Meningoencefalitis tuberculosa: Caso confirmado de MECTB en el paciente.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. DISEÑO METODOLÓGICO

3.1.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Cuantitativo, se brindó datos numéricos y cuantificables a través del análisis estadístico.

Observacional, porque no se manipularon las variables de estudio.

Analítico, permitió conocer los factores asociados a complicaciones neurológicas.

Caso y control, pretendió comparar estos grupos respecto a los factores estudiados.

Retrospectivo, puesto que registró datos de años anteriores.

Transversal, se recolectó y evaluó la información en una unidad de tiempo.

3.1.2. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Correlacional, demostró la asociación que existe entre los factores y las complicaciones neurológicas, por medio de los resultados obtenidos.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN

Estuvo conformada por todos los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2013 -2018 (N=90).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Grupo Casos

Criterios de Inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad, diagnosticados con MECTB, con alguna complicación neurológica, con historias clínicas completas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL).

Criterios de Exclusión: Historias clínicas con ausencia de variables estudiadas, con otros diagnósticos de TBSNC, que no han recibido atención en el HNAL.

Grupo Control

Criterios de Inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad, diagnosticados con MECTB, sin presencia de alguna complicación neurológica, con historias clínicas completas en el HNAL.

Criterios de Exclusión: Historias clínicas con ausencia de variables estudiadas, con otros diagnósticos de TBSNC, que no han recibido atención en el HNAL.

MUESTRA

Para este estudio de casos y controles, se consideró para el tamaño de muestra un $OR=2$, un 50% de controles expuestos, un nivel de confianza al 95%, constituida por 40 casos y 40 controles, por disponibilidad de población se obtuvo que la potencia de estudio fue de 32,5%.^{16,60}

TIPO DE MUESTREO

Se empleó un tipo de muestreo no aleatorizado para la obtención de la muestra, porque la población de estudio tuvo características similares.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se recolectaron los datos de las historias clínicas de los pacientes con MECTB atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010-2018, para lo cual se formuló un instrumento de recolección de datos que fue validado por un especialista, estadístico y un metodólogo.

El instrumento que se utilizó fue la ficha de recolección de datos, que consta de 2 partes. La primera parte se refiere a la clasificación de grupo caso y control, donde el grupo caso tiene respuestas politómicas. La segunda parte está constituida por las variables de estudio, las cuales están distribuidas en 4 ítems como las características sociodemográficas (edad y género), los antecedentes personales (alcoholismo, antecedente de TB, resistencia a fármacos, infección por VIH, DM 2 y uso de corticoide), las características clínico-diagnósticas (desnutrición, tiempo de enfermedad, estadio clínico, características citoquímicas del LCR, hallazgos tomográficos) y el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico (Anexo 2).

3.4. DISEÑO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó el permiso al Servicio de Estadística del HNAL a través de la oficina de Unidad Académica de Investigación, para la revisión de la lista de pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010-2018.

Luego del permiso aceptado, se solicitaron las historias clínicas y se registraron los datos sobre las variables de estudio en la ficha de recolección de datos (Anexo 2).

3.5. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

La recolección de la información en la ficha de datos se registró en una hoja de cálculo del programa de Microsoft Excel 2013 y luego fueron analizadas a través del programa estadístico SPSS 23.

Estadística descriptiva: Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron pruebas de tendencia central y de dispersión, como la mediana y la desviación estándar, respectivamente. Para las variables cualitativas la información se determinó a través de tablas de distribución de frecuencia con sus porcentajes.

Estadística Analítica: Para el análisis estadístico entre variables cualitativas se empleó la prueba estadística Chi cuadrado y para medir la relación entre cada factor con la variable dependiente se utilizó el OR. Para variables cuantitativas no distribuidas normalmente se analizaron con pruebas no paramétricas (prueba de Mann-Whitney). Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de confianza al 95% con un $p < 0,05$, cuyo valor representó diferencias estadísticamente significativas para el grupo de estudio.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

Para la aprobación de esta investigación se cumplió con los siguientes requisitos:

Se entregó el proyecto de investigación al Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Privada San Juan Bautista para su evaluación y aceptación, mediante la cual se remitió la constancia de aprobación del proyecto por medio del oficio CEPB-FCS 074-2018.

También se presentó a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del HNAL, la cual autorizó la realización del proyecto a través del Oficio expedido con N°2398-HNAL-DG-2018.

Durante toda la etapa de realización y ejecución de la investigación se cumplió con los requerimientos éticos establecidos por la normativa nacional e internacional, protegiendo la intimidad de las personas que formaron parte de la investigación y se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos que se utilizaron únicamente para este estudio.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

4.1. RESULTADOS

TABLA N°1: DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Edad (años)				
Promedio (\pm DE)	41,8 (\pm 19,1)		37,6 (\pm 18,1)	
Mediana (rango)	39,5 (18-87)		30 (18-81)	
Género				
Femenino	11	27,5	13	32,5
Masculino	29	72,5	27	67,5
Total	40	100	40	100

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la tabla N°1, se muestra la distribución de las características sociodemográficas, así se tiene que las edades en el grupo de los casos obtuvieron un promedio de 41,8 (\pm 19,1) con una mediana de 39,5 años (rango:18-87 años) y en el grupo de los controles se observa que el promedio fue de 37,6 (\pm 18,1) con una mediana de 30 años (rango:18-81 años). En cuanto al género se obtuvo que dentro del grupo de casos el 27,5% de los pacientes (n=11) fueron de sexo femenino y el 72,5% de sexo masculino (n=29), dentro del grupo control, se encontró que el 32,5% de los pacientes (n=13) fueron de sexo femenino y el 67,5% de sexo masculino (n=27).

TABLA N°2: DISTRIBUCIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.

ANTECEDENTES PERSONALES	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Alcoholismo				
Si	22	55,0	15	37,5
No	18	45,0	25	62,5
Antecedentes de TB				
Si	12	30,0	10	25,0
No	28	70,0	30	75,0
Resistencia a antibióticos				
Si	2	5,0	2	5,0
No	38	95,0	38	95,0
Infección por VIH				
Si	14	35,0	17	42,5
No	26	65,0	23	57,5
DM Tipo 2				
Si	3	7,5	5	12,5
No	37	92,5	35	87,5
Uso de corticoide				
Si	2	5,0	4	10,0
No	38	95,0	36	90,0
Total	40	100	40	100

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la tabla N°2, en lo que se refiere a los antecedentes personales, al alcoholismo estuvo presente en el grupo de casos por el 55,0% de los pacientes (n=22) mientras el 45,0% no fueron alcohólicos (n=18) y dentro del grupo control el 37,5% consumían alcohol (n=15) y el 62,5% no fueron alcohólicos (n=25). El antecedente de TB en el grupo de casos, estuvo representado por el 30,0% de los pacientes (n=12) y sin antecedente de TB el 70,0% de los pacientes (n=28), y en el grupo control sólo el 25,0% de los

pacientes (n=10) tuvieron algún antecedente de TB y el 75,0% no tuvieron ningún antecedente de TB (n=30). La resistencia a antibióticos fue la misma tanto para el grupo de casos y controles, sólo el 5,0% de los pacientes (n=2) presentaron resistencia a antibióticos y el 95,0% de los pacientes (n=38) no presentaron ningún tipo de resistencia. La infección por VIH en el grupo de los casos estuvo presente en el 35% de los pacientes (n=14) y el 65% no presentaron VIH (n=26), dentro del grupo control el 42,5% estuvieron infectados por el virus del VIH (n=17) y el 57,5% no estuvieron infectados (n=23). La DM tipo 2 en el grupo de casos estuvo conformada por sólo el 7,5% de los pacientes (n=3) y el 92,5% no tuvieron la enfermedad (n=37), dentro del grupo control se observó que el 12,5% de los pacientes (n=5) presentaron DM tipo 2 y el 87,5% no tenían DM (n=35). El uso de corticoide en el grupo de los casos estuvo presente en el 5,0% de los pacientes (n=2) y el 95,0% no referían el uso de corticoides (n=38), dentro del grupo control el 10,0% de los pacientes (n=4) consumían corticoides y el 90,0% negaban el uso de corticoides (n=36).

TABLA N°3: DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Desnutrición				
Si	8	20,0	10	25,0
No	32	80,0	30	75,0
Tiempo de enfermedad (días)				
Promedio (±DE)	24,5 (±18,9)		15,4 (±12,5)	
Mediana (rango)	18,5 (5-90)		10,0 (3-60)	
Estadio clínico				
Estadio I	14	35,0	27	67,5
Estadio II	18	45,0	12	30,0
Estadio III	8	20,0	1	2,5
Estudio citoquímico del LCR				
Leucocitos (células/mm³)				
Promedio (±DE)	77,3 (±65,8)		300,9 (±274,2)	
Mediana (rango)	69,0 (2-266)		216,0 (20-1200)	
Proteínas (mg/dL)				
Promedio (±DE)	148,7 (±146,2)		187,9 (±98,5)	
Mediana (rango)	85,1 (11-748)		196,2 (15,3-380)	
Glucosa (mg/dL)				
Promedio (±DE)	35,2 (±18,5)		34,3 (±33,9)	
Mediana (rango)	34,5 (6-92)		29 (10-228)	
ADA (U/L)				
Promedio (±DE)	11,1 (±6,2)		11,9 (±5,6)	
Mediana (rango)	10 (0,83-26)		9,5 (1,6-22,3)	
Hallazgos tomográficos				
Normal	5	12,5	35	87,5
Anormal	35	87,5	5	12,5
Total	40	100	40	100

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la tabla N°3, muestra la frecuencia de las características clínico-diagnósticas, así se tiene que la desnutrición estuvo conformada en el grupo de casos por el 20% de los pacientes (n=8) y el 80% fueron no desnutridos (n=32), en el grupo control el 25,0% de los pacientes (n=10) presentaron desnutrición y el 75,0% fueron no desnutridos (n=30). El tiempo de enfermedad en el grupo de casos obtuvo un promedio de 24,5 ($\pm 18,9$) con una mediana de 18,5 días (rango:5-90 días), dentro del grupo control el promedio fue de 15,4 ($\pm 12,5$) y la mediana de 10 días (rango:3-60 días). El Estadio clínico en el grupo de los casos se muestra en estadio I en 35,0% pacientes (n=14), el 45,0% en estadio II (n=18) y el 20,0% en estadio III (n=8), mientras en el grupo control el estadio I estuvo presente en el 67,5% de los pacientes (n=27), el 30,0% en estadio II (n=12) y el 2,5% en estadio III (n=1). El estudio citoquímico del LCR en el grupo de los casos presentaron un promedio de recuento de leucocitos de 77,3 ($\pm 65,8$) con una mediana de 69 células/mm³ (rango:2-266 células/mm³), el promedio del recuento de proteínas fue de 148,7 ($\pm 146,2$) con una mediana de 85,1 mg/dL (rango:11-748 mg/dL), el promedio de glucosa fue de 35,2 ($\pm 18,5$) con una mediana de 34,5 mg/dL (rango:6-92 mg/dL) y el promedio de ADA fue de 11,1 ($\pm 6,2$) con una mediana de 10 U/L (rango:0,83-26 U/L). El estudio citoquímico del LCR en el grupo de los controles se encontró que el promedio de recuento de leucocitos fue de 300,9 ($\pm 274,2$) con una mediana de 216 células/mm³ (rango:20-1200 células/mm³), el promedio del recuento de proteínas fue de 187,9 ($\pm 98,5$) con una mediana de 196,2 mg/dL (rango:15,3-380 mg/dL), el promedio de glucosa fue de 34,3 ($\pm 33,9$) con una mediana de 29 mg/dL (rango:10-228 mg/dL) y el promedio de ADA fue de 11,9 ($\pm 5,6$) con una mediana de 9,5 U/L (rango:1,6-22,3 U/L). Se encontró que los hallazgos tomográficos en el grupo de casos, el 12,5% sin alteraciones tomográficas (n=5) y el 87,5% sin anormalidades (n=35); en los controles se presentaron de forma normal el 87,5% de los pacientes (n=35) y el 12,5% restante presentó alteraciones tomográficas (n=5).

TABLA N°4: DISTRIBUCIÓN DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO (DÍAS) EN CASOS Y CONTROLES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 - 2018.

INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO (DÍAS)	CASOS		CONTROLES	
	n	%	n	%
Promedio (\pm DE)	3,8 (\pm 3,3)		4,6 (\pm 4,3)	
Mediana (rango)	3,0 (1-15)		3,5 (1-17)	
Total	40	100	40	100

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la tabla N°4, se puede observar la frecuencia de inicio de la administración del tratamiento específico, en donde el promedio en el grupo de los casos fue de 3,8 (\pm 3,3) días con una mediana de 3 días (rango:1-15 días) y en el grupo control el promedio fue de 4,6 (\pm 4,3) días y la mediana de 3,5 días (rango:1-17 días).

TABLA N°5: COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS POR MECTB		CASOS	
		n	%
Convulsiones	Si	16	40,0
	No	24	60,0
Déficit neurológico focal	Si	12	30,0
	No	28	70,0
Déficit cognitivo	Si	8	20,0
	No	32	80,0
Hidrocefalia	Si	2	5,0
	No	38	95,0
Vasculitis	Si	2	5,0
	No	38	95,0
Neuropatía craneal	Si	0	0
	No	0	0
Total		40	100,0

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la Tabla N°5, se observa que las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron las convulsiones con un 40,0% (16/40), seguida de déficit neurológico focal con un 30,0% (12/40) y déficit cognitivo representando el 20,0% (8/40), entre las menos frecuentes fueron hidrocefalia (1/40) y vasculitis (1/40), ambas con un 5,0% pero no se encontró ningún caso con neuropatía craneal.

TABLA N°6: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	CASOS		CONTROLES		P valor
	n	%	n	%	
Edad (años)					
Promedio (\pm DE)	41,9 (\pm 19,3)		37,4 (\pm 18,1)		0,319
Mediana (rango)	39,5 (18-87)		30 (18-81)		
Género					
Femenino	11	27,5	13	32,5	0,626
Masculino	29	72,5	27	67,5	
Total	40	100	40	100	

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la Tabla N°6, se presenta a las características sociodemográficas asociadas a complicaciones neurológicas por MECTB, por medio de la aplicación de la prueba no paramétrica de Mann-Whitney se obtuvo que la edad no fue un factor asociado a complicaciones neurológicas ($p > 0,05$) y a través del estudio analítico estadístico Chi-cuadrado, se obtuvo que el género también no fue un factor asociado estadísticamente significativo para complicaciones neurológicas por MECTB ($p > 0,05$).

TABLA N°7: ANTECEDENTES PERSONALES ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

ANTECEDENTES PERSONALES	CASOS		CONTROLES		P valor
	n	%	n	%	
Alcoholismo					
Si	22	55,0	15	37,5	0,116
No	18	45,0	25	62,5	
Antecedentes de TB					
Si	12	30,0	10	25,0	0,617
No	28	70,0	30	75,0	
Resistencia a antibióticos					
Si	2	5,0	2	5,0	1,000
No	38	95,0	38	95,0	
Infección por VIH					
Si	14	35,0	17	42,5	0,491
No	26	65,0	23	57,5	
DM Tipo 2					
Si	3	7,5	5	12,5	0,456
No	37	92,5	35	87,5	
Uso de corticoide					
Si	2	5,0	4	10,0	0,396
No	38	95,0	36	90,0	
Total	40	100	40	100	

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la Tabla N°7, se muestra los antecedentes personales asociadas a complicaciones neurológicas por MECTB, mediante el estudio analítico estadístico Chi cuadrado, se logró determinar que el alcoholismo, el antecedente de TB, la resistencia a antibióticos, infección por VIH, DM tipo 2 y el uso de corticoides no fueron factores asociados estadísticamente significativos para el desarrollo de complicaciones neurológicas ($p > 0,05$).

TABLA N°8: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS ASOCIADAS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS	CASOS		CONTROLES		P valor
	n	%	n	%	
Desnutrición					
Si	8	20,0	10	25,0	0,592
No	32	80,0	30	75,0	
Tiempo de enfermedad (días)					
Promedio (\pm DE)	24,5 (\pm 18,9)		15,4 (\pm 12,5)		0,009
Mediana (rango)	18,5 (5-90)		10,0 (3-60)		
Estadio clínico					
Estadio I	14	35,0	27	67,5	0,005
Estadio II	18	45,0	12	30,0	
Estadio III	8	20,0	1	2,5	
Estudio citoquímico del LCR					
Leucocitos (células/mm³)					
Promedio (\pm DE)	77,3 (\pm 65,8)		300,9 (\pm 274,2)		<0,001
Mediana (rango)	69,0 (2-266)		216,0 (20-1200)		
Proteínas (mg/dL)					
Promedio (\pm DE)	148,7 (\pm 146,2)		187,9 (\pm 98,5)		0,027
Mediana (rango)	85,1 (11-748)		196,2 (15,3-380)		
Glucosa (mg/dL)					
Promedio (\pm DE)	35,2 (\pm 18,5)		34,3 (\pm 33,9)		0,258
Mediana (rango)	34,5 (6-92)		29,0 (10-228)		
ADA (U/L)					
Promedio (\pm DE)	11,1 (\pm 6,2)		11,9 (\pm 5,6)		0,743
Mediana (rango)	10 (0,83-26)		9,5 (1,6-22,3)		
Hallazgos tomográficos					
Normal	5	12,5	35	87,5	<0,001
Anormal	35	87,5	5	12,5	
Total	40	100	40	100	

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la Tabla N°8, se aprecia las características clínico-diagnósticas asociadas a complicaciones neurológicas por MECTB, por medio de la prueba estadística de Mann-Whitney se obtuvo que el tiempo de enfermedad, el estudio citoquímico de leucocitos y proteínas en LCR, fueron factores asociados estadísticamente significativos a complicaciones neurológicas por MECTB ($P < 0,05$) mientras que el recuento de glucosa y ADA en LCR no estuvieron asociados a complicaciones neurológicas ($p > 0,05$). Al emplear la prueba de Chi-cuadrado para medir la asociación se tiene que el estadio clínico y los hallazgos tomográficos estuvieron asociados significativamente a complicaciones neurológicas resultando un $p < 0,05$ mientras la desnutrición, no se asoció a complicaciones neurológicas obteniendo un $p > 0,05$.

TABLA N°9: TIEMPO DE INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO ASOCIADA A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

INICIO DE LA ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO (DÍAS)	CASOS		CONTROLES		P valor
	n	%	n	%	
Promedio (\pm DE)	3,8	(\pm 3,3)	4,6	(\pm 4,3)	0,465
Mediana (rango)	3,0	(1-15)	3,5	(1-17)	
Total	40	100	40	100	

FUENTE: Ficha de recolección de datos.

INTERPRETACIÓN: En la Tabla N°9, se observa el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico, para ello se empleó el estudio estadístico analítico de Mann-Whitney, mediante el cual se obtuvo que no fue un factor de riesgo asociado a complicaciones neurológicas por MECTB ($p > 0,05$).

TABLA N° 10: FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DIAGNÓSTICAS	OR	IC 95%	P valor
Tiempo de enfermedad (semanas)			
< 4	1	1,246 –	0,015
>=4	3,484	9,747	
Estadio clínico			
Estadio I y II	1	1,158 –	0,013
Estadio III	9,750	82,108	
Estudio citoquímico del LCR			
Leucocitos (células/mm³)			
>=150	0,127	0,045 –	<0,001
<150	1	0,359	
Proteínas (mg/dl)			
>=100	0,238	0,090 -	0,003
<100	1	0,626	
Hallazgos tomográficos			
Normal	1	13,022 –	<0,001
Anormal	49,000	184,380	

FUENTE: *Ficha de recolección de datos.*

INTERPRETACIÓN: En la tabla N°10, se encuentran los factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB, para ello se utilizó la prueba de estimación de riesgo Odds Ratio y para la asociación el Chi-cuadrado, en donde el tiempo de enfermedad, el estadio clínico y los hallazgos tomográficos fueron factores de riesgo para complicaciones neurológicas por MECTB con un $OR > 1$ y $p < 0,05$; en cambio el recuento de leucocitos y de proteínas en LCR fueron factores protectores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB con un $OR < 1$ y $p < 0,05$,

4.2. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos por medio de este estudio “Factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018”, permite demostrar la existencia de factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB así como lo explican Garay *et al.* (2018), en cuya investigación determinan que las meningoencefalitis infecciosas principalmente la meningoencefalitis tuberculosa es la que causa el mayor número de complicaciones neurológicas debido a que todavía existe una alta incidencia de TB en el país; encontrando en el presente estudio factores asociados a estas complicaciones tales como se determinó en este trabajo, en donde las características clínico-diagnósticas como son el tiempo de enfermedad, el estadio clínico, el recuento de leucocitos y proteínas en LCR, y los hallazgos en la tomografía, estuvieron asociadas a complicaciones neurológicas por MECTB resultando un $p < 0,05$.³⁰

Se encontró con respecto a las características sociodemográficas, que tanto la edad y el género no constituyeron factores de riesgo asociados para complicaciones neurológicas por MECTB, teniendo valores no estadísticamente significativos con un p de 0,319 y 0,626, respectivamente, estos datos son similares a lo reportado por Mumtaz *et al.* (2018), quienes no encontraron diferencias significativas en términos de sexo ($p=0,67$) y grupos de edad ($p=0,58$). Datos también semejantes a lo investigado por Haider *et al.* (2017), en donde señalan que no existe asociación con la edad ($p=0,24$) pero si existe asociación significativa con la presencia de complicaciones neurológicas con el género masculino ($p=0,04$). Sin embargo estos valores son distintos a lo indicado por Huang *et al.* (2017), determinando que los adultos mayores de 60 años representó un factor asociado significativamente al mal pronóstico para MECTB

obteniendo un OR=18,395 y $p=0,036$, primordialmente en los pacientes con una edad media de $60,70 \pm 17,28$; como también lo menciona Shaikh *et al.* (2012), quienes encontraron asociación en los adultos mayores de 60 años y la presencia de complicaciones neurológicas ($p=0,04$), lo que difiere con esta investigación donde la edad media de los casos fue de 41,8 ($\pm 19,1$), y concuerda con algunos estudios nacionales e internacionales que afirman que la presencia de TB está principalmente en jóvenes adultos sin descartar a personas vulnerables.^{14,15,19,27}

Se evidenció en cuanto a las antecedentes personales que no son factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB el alcoholismo ($p=0,116$), el antecedente de TB ($p=0,617$), la resistencia a antibióticos ($p=1,000$), infección por VIH ($p=0,491$), DM tipo 2 ($p=0,456$) y el uso de corticoide ($p=0,396$). Estos resultados son similares con el estudio realizado por Garay *et al.* (2018), donde determinaron que el alcoholismo (OR=4,8; IC 95%=1,6-13,8; $p=0,001$) es un factor de riesgo pero además a diferencia de este estudio, evidencian que está asociado significativamente a complicaciones neurológicas por MECTB, ya que refieren que el alcohol puede comprometer la inmunidad celular y exponer al paciente a diversas enfermedades; también encontraron que en pacientes infectados por VIH (OR=1,6; IC 95%=0,7-4; $p=0,1$) resultó ser un factor de riesgo pero no asociado a complicaciones, dato semejante a esta investigación al no asociarse a complicaciones, además de determinar que el uso de corticoide (OR=0,7; IC 95%=0,7-4; $p=0,1$) no representó un factor asociado significativamente, lo que concuerda con los datos de este estudio, esta no asociación puede explicarse en el trabajo de Gallardo *et al.* (2017), quienes encontraron que la morbimortalidad por MECTB fue mayor en pacientes inmunocompetentes que en inmunosupresores y esto se debe a que la mayoría de los síntomas con MECTB se dan por inflamación y un paciente inmunocompetente presentar

una respuesta inflamatoria superior, provocando una mayor sintomatología e intensidad. A diferencia de lo que menciona Erdem *et al.* (2015), donde señalan que la DM tipo 2 y la inmunosupresión pueden predecir resultados adversos como producir secuelas o muerte del paciente obteniendo un $p < 0,05$. En la investigación realizada por Gupta *et al.* (2017), se observó que la resistencia a múltiples fármacos está relacionada al desarrollo de complicaciones por MECTB ($p < 0,05$) debido a que compromete la evolución del tratamiento del paciente, datos distintos a este trabajo, también menciona que la historia pasada de TB no está asociada a complicaciones neurológicas ($p > 0,05$) lo cual concuerda con esta investigación.^{16,21,30,48}

Con respecto a las características clínico-diagnósticas se observó que la desnutrición ($p = 0,592$) no es un factor asociado a complicaciones neurológicas por MECTB, resultado que se diferencia por lo descrito por Garay *et al.* (2018), en donde determinaron que la desnutrición (OR=5.4; IC 95%=2-14.8; $p = 0.0003$) fue un factor asociado a complicaciones debido a que se afecta el sistema inmunológico progresivamente. Otra característica estudiada fue el tiempo de enfermedad, el cual resultó ser un factor de riesgo asociado a complicaciones neurológicas cuando la enfermedad se presenta ≥ 4 semanas, obteniendo un OR=3,484; IC 95%=1,246-9,747; $p = 0,015$; datos similares a la publicación de Kongbunkiat *et al.* (2014), quienes evidenciaron que la duración de los síntomas de MTB durante más de 14 días, no es un factor de riesgo pero se asoció significativamente de forma negativa con un buen estado al alta (OR=0,281; IC 95%=0,052-1,536; $p < 0,005$), al igual lo que menciona Sher *et al.* (2013), en donde determina que el tiempo de enfermedad más de 2 semanas puede producir morbilidad y mortalidad, y datos semejantes a Shaikh *et al.* (2012), quienes elaboraron criterios de morbilidad y la aparición de complicaciones por MECTB y entro ellos involucraron el

diagnóstico tardío (intervalo de tiempo medio fue de $41,33 \pm 14,14$ días) el cual se asoció estadísticamente significativa con un $p=0,044$. El estadio clínico III fue un factor de riesgo asociado a complicaciones, presentando un $OR=9,750$; IC 95%= $1,158-82,108$; $p=0,013$ y la mayoría de los pacientes se encontraron en estadio II, el cual se determinó a través de la Escala de Glasgow indicando a que mayor puntaje, el paciente se relacionaba con la presencia de complicaciones neurológicas, al igual lo que menciona Shaikh *et al.* (2012), al determinar que el estadio clínico es una factor pronóstico obteniendo un $OR=4,8$, así también lo demuestra Mumtaz *et al.* (2018), en donde encontraron asociación con el estadio clínico ($p=0,02$) en especial con el estadio III y en comparación al estudio realizado por Haider *et al.* (2017), quienes no observaron asociación con el estadio clínico ($p=0,44$) donde la mayoría se encontró en estadio I. El estudio citoquímico del LCR permitió determinar que el recuento de leucocitos ≥ 150 ($OR=0,127$; IC 95%= $0,045-0,359$; $p<0,001$) y proteínas ≥ 100 en LCR ($OR=0,238$; IC 95%= $0,090-0,626$; $p=0,003$), son factores protectores asociados a complicaciones neurológicas, sin embargo la presencia de glucosa ($p=0,258$) y ADA en LCR ($p=0,629$) no son factores asociados a complicaciones, estos datos se diferencian a lo descrito por Raut *et al.* (2013), hallando asociación significativa de leucocitos >100 cel/mm³ en LCR y proteínas >250 mg/dL con la presencia de complicaciones ($p<0,05$); pero se asemejan por lo investigado por Raberahona *et al.* (2017), que determinaron que no son factores pronósticos para el desarrollo de complicaciones por MECTB el recuento de leucocitos >150 células/mm³ en LCR ($OR=2,32$; IC 95%= $0,61-8,68$; $p=0,217$), la presencia de proteínas ≥ 1 g/L en LCR ($OR=2,84$; IC 95%= $0,72-11,14$; $p=0,135$) y los niveles de glucosa $\geq 1,1$ mmol/L en el LCR ($OR=1,72$; IC 95%= $0,38-7,69$; $p=0,478$) y también contrastan a lo publicado por Kumar *et al.* (2016), quienes concluyeron que los niveles de ADA en LCR se correlacionan ($p<0,001$) con el estadio clínico y se puede usar como indicador pronóstico, esto puede explicarse que los niveles de

leucocitos, proteínas, glucosa y ADA no son estables y conforme avance la enfermedad dichos valores pueden aumentar o disminuir y dependerá del estado clínico del paciente. También se incluyó que los hallazgos tomográficos anormales, resultaron ser un factor de riesgo asociado a complicaciones neurológicas por MECTB con un OR=49,000; IC 95%=13,022-184,380; $p<0,001$, como también lo reporta Garay *et al.* (2018), quienes encontraron que la tomografía cerebral anormal (OR=5,5; IC 95%=1,3-22,5; $p=0,008$) fue un factor de riesgo asociado a complicaciones neurológicas por MECTB; estos datos también concuerdan por lo descrito por Lone *et al.* (2014), donde asociaron que el hallazgo tomográfico anormal estuvo correlacionado con secuelas neurológicas como déficit focal ($p=0,001$), deterioro cognitivo ($p=0,011$) y diplopía ($p=0,021$).^{10,14,15,23,24,25,26,27,30,54}

Por otro lado, el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico, fue un factor no asociado a complicaciones neurológicas por MECTB con un $p=0,465$, datos similares por lo reportado por Garay *et al.* (2018), quienes determinaron que no es un factor de riesgo asociado significativamente con el inicio del tratamiento efectivo (OR=0,9; IC 95%=0,4-2,1; $p=0,4$), debido a que los resultados desfavorables son independientes del agente causal desde un principio, ya que primero el paciente recibe un tratamiento empírico hasta determinar el agente etiológico que está causando la meningoencefalitis infecciosa. A diferencia en un estudio realizado en China por Gu *et al.* (2015), que demostraron que existe asociación, teniendo un intervalo de tiempo entre la presencia de síntomas y el tratamiento antituberculoso de 12,6 días en pacientes con MTB con un buen pronóstico en comparación con los pacientes con MTB con un mal pronóstico (18,2 días), esto sugiere que la terapia temprana es crucial para aumentar el resultado terapéutico y reducir la mortalidad y la discapacidad ($p=0,044$).^{30,39}

Entre las complicaciones neurológicas más frecuentes en pacientes con MECTB atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010-2018, fueron las convulsiones con un 40% (n=16/40), déficit neurológico focal con un 30% (n=12/40), déficit cognitivo con un 20% (n=8/40), vasculitis (n=2/40) e hidrocefalia (n=2/40) ambas con un 5% y no se encontraron pacientes con neuropatía craneal, valores semejantes al estudio presentado por Merkler *et al.* (2017), quienes identificaron que de un total de 16,196 casos, la complicación más frecuente fueron las convulsiones con un 14,1% y la menos frecuente fue la hidrocefalia con un 5,4%. Estos datos difieren con el estudio realizado por Garay *et al.* (2018), donde el déficit focal fue la complicación más frecuente con un 77,7% (n=14/18), en contraste con lo encontrado por Badaoui *et al.* (2016), quienes determinaron que la hidrocefalia fue la complicación neurológica más común en un 50% (n=34/68).^{17,20,30}

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES

1. Se determinó que los factores de riesgo asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018, fueron el tiempo de enfermedad ≥ 4 semanas es 3,4 veces más riesgo de desarrollar alguna complicación neurológica por MECTB que los pacientes que tuvieron < 4 semanas, el estadio clínico III es 9,8 más riesgo de desarrollar alguna complicación neurológica por MECTB que los pacientes que estuvieron en estadio clínico I y II, los pacientes que presentaron hallazgos tomográficos anormales tuvieron 49 veces más riesgo de desarrollar alguna complicación neurológica por MECTB que los pacientes que tuvieron hallazgos tomográficos normales, pero resultaron ser factores protectores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB el recuento de leucocitos ≥ 150 células/ mm^3 y proteínas ≥ 100 mg/dL en LCR.
2. No fueron factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018, las características sociodemográficas como la edad y el género.
3. No fueron factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018, los antecedentes personales como el alcoholismo, el antecedente de TB, la resistencia a antibióticos, la infección por VIH, DM tipo 2 y el uso de corticoides.

4. Las características clínico-diagnósticas consideradas como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018, fueron el tiempo de enfermedad, el estadio clínico, el recuento de leucocitos y proteínas en LCR, y los hallazgos tomográficos, pero no fueron factores asociados a complicaciones neurológicas por MECTB, la desnutrición, la glucosa y el ADA en LCR.
5. El tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico no fue un factor asociado significativamente a complicaciones neurológicas por MECTB en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018
6. Las complicaciones neurológicas más frecuentes en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018, fueron las convulsiones con un 40% (16/40), y las menos frecuentes fueron hidrocefalia (1/40) y vasculitis (1/40), ambas con un 5% de frecuencia.

5.2. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda brindar información a la comunidad sobre las complicaciones neurológicas que pueden producir MECTB cuando no se diagnostica ni recibe tratamiento precoz, para ello el personal de salud debe tener en cuenta los factores clínico-diagnósticos que tuvieron mayor relevancia haciendo una buena anamnesis sobre el tiempo de enfermedad y el estadio clínico como también solicitando el estudio de neuroimágenes.

2. Se debe poner más énfasis dentro del programa promoción y prevención de la salud a jóvenes adultos y de género masculino que son la población económicamente activa y por lo tanto de mayor exposición a esta enfermedad, como se señala en este trabajo y en estudios anteriores.
3. Se debe realizar charlas de prevención sobre la infección de tuberculosis principalmente en personas que presentan antecedentes personales como alcoholismo, antecedente de TB, resistencia a antibióticos, infección por VIH, DM tipo 2 y el uso de corticoide, que es donde se encuentra el mayor riesgo de infección y progresión de la enfermedad.
4. Se debe fomentar a las autoridades competentes a desarrollar e introducir en nuestro país más pruebas diagnósticas rápidas que permitan obtener resultados que confirmen el diagnóstico y disminuir el riesgo de tener complicaciones neurológicas.
5. Se debe asegurar que cada paciente diagnosticado con MECTB reciba el tratamiento específico durante los 12 meses como lo determina el MINSA, para esto se debe concientizar tanto a los pacientes y a los familiares sobre la importancia de terminar el tratamiento y las consecuencias de abandono terapéutico.
6. Se recomienda realizar el seguimiento de esta enfermedad para tener una mejor información sobre su comportamiento en nuestros hospitales como también su morbimortalidad ya que las complicaciones neurológicas producidas por MECTB pueden incapacitar al paciente dejando graves secuelas que interfieran con sus actividades diarias y aumentar la carga socioeconómica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raviglione MC. Capítulo 202: Tuberculosis. En: Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19ª ed. México: McGraw-Hill; 2015. p. 1339.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe mundial sobre la Tuberculosis 2019 [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2019 [citado el 10 de Enero de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/campaigns/tb-day/2018/exe_summary_es.pdf?ua=1
3. Ministerio de Salud (MINSa). Plan de intervención de prevención y control de Tuberculosis en Lima Metropolitana y regiones priorizadas de Callao, Ica, La Libertad y Loreto, 2018-2020. Lima, Perú: MINSa; 2018.
4. Ministerio de Salud (MINSa). MINSa invertirá S/ 142 millones para reforzar lucha contra la Tuberculosis [Internet]. Lima, Perú: MINSa [citado el 10 de Enero de 2020]. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/index.asp?op=51¬a=27089>
5. Vera CA. Factores asociados a neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo Julio 2014 a Julio 2017 [Tesis previa a la obtención del título médico]. Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma. 2018.
6. Nabi S, Khattak S, Badshah M, Majid H. Neuroradiological manifestations of tuberculous meningitis. Pak J Neurological Sci

2014;9(2).

7. Srilatha S, Rajasekhar P, Vihari G. Tuberculous Meningitis with Obstructive Hydrocephalus with Stroke –A Rare Case Report. Indian J Appl Res Title 2015;5(4).
8. Saavedra JS, Urrego S, Pérez A, Toro ME. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. Acta Neurol Colomb 2015;31(2):223-230.
9. Ministerio de Salud (MINSA). Boletín Epidemiológico del Perú SE 11-2017 (del 12 al 18 de marzo). Lima, Perú: MINSA; 2017.
10. Kumar M, Kumar A, Dwivedi NC, Kumar S. Evaluation of CSF ADA Levels as a Diagnostic test for Tuberculous Meningitis and its Correlation with Adverse Neurological Outcome. Int J Contemp Med Res 2016;3(4):1064-1067.
11. Sharon ML. Tuberculous Meningitis: Diagnostic and Radiological Features, Pathogenesis and Biomarkers. Neurosci Med 2013;4:101–7.
12. Ramírez M, Menéndez A, Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. Rev Esp Sanid Penit 2015;17:3-11.
13. Azharuddin M, Lalani I, Du D, Ghali W. Ischemic Stroke: A Complication of Tuberculous Meningitis. Int Neuropsychiatr Dis J 2016;8(3):1-6.
14. Mumtaz S, Aslam MA, Qadeer S. Frequency of hydrocephalus in cases of Tuberculosis Meningitis syndrome patients. J Sheikh Zayed Med Coll 2018;9(1):1312-1314.
15. Haider SZ, Athar A, Ahmad M. Hydrocephalus in cases of Tuberculous

- Meningitis. J Shaikh Zayed Postgrad Med Inst 2017;31(2):98-102.
16. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, *et al.* Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. Indian J Tuberc 2017;64(4):296-301.
 17. Merkler A, Chatterjee A, Gialdini G, Reynolds A, Morris N, Murthy S, *et al.* Trends and Characteristics of Tuberculous Meningitis in the United States, 1993–2013 (S30.007). Neurology 2017,88.
 18. Merkler AE, Reynolds AS, Gialdini G, Morris NA, Murthy SB, Thakur K, *et al.* Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. J Neurol Sci 2017;375:460-463.
 19. Huang HJ, Ren ZZ, Dai YN, Tong YX, Yang DH, Chen MJ, *et al.* Old age and hydrocephalus are associated with poor prognosis in patients with tuberculous meningitis: A retrospective study in a Chinese adult population. Medicine 2017;96(26):e7370.
 20. Badaoui L, Marhoum K. Central Neurological Complications in Tuberculous Meningitis in human Immunodeficiency Virus-Negative Adults. Clin Infect Dis 2016;3 Supl 1:1187.
 21. Erdem H, Ozturk-Engin D, Tireli H, Kilicoglu G, Defres S, Gulsun S. Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study. J Neurol 2015;262(4):890-8.
 22. Chen CH, Chang YJ, Sy HN, Chen WL, Yen HC. Risk assessment of the outcome for cerebral infarction in tuberculous meningitis. Rev Neurol 2014;170(8-9):512-9.

23. Lone MA, Ganie FA, Ramzan AU, Kelam MA, Khan AQ, Masratul-Gani. Impact of clinico-radiological parameters on the outcome of treatment in brain tuberculosis. *Asian J Neurosurg* 2014;9(2):62-67.
24. Kongbunkiat K, Deesomsak M, Sawanyawisuth K, Chotmongkol V, Tiamkao S. Clinical factors predictive of functional outcomes in tuberculous meningitis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2014;45(5):1114-8.
25. Sher K, Firdaus, Abbasi A, Bullo N, Kumar S. Stages of tuberculous meningitis: a clinicoradiologic analysis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23(6):405-8.
26. Raut T, Garg RK, Jain A, Verma R, Singh MK, Malhotra HS, *et al.* Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *J Infect* 2013;66(4):330-7.
27. Shaikh MA, Shah M, Channa F. Criteria indicating morbidity in tuberculous meningitis. *J Pak Med Assoc* 2012;62(11):1137-9.
28. Fernández D. Meningitis/Encefalitis por Tuberculosis, perfil epidemiológico, comorbilidad y secuelas en pacientes con el Virus de Inmunodeficiencia Humana [Tesis previa a la obtención del título médico]. Lima, Perú: Universidad de Guayaquil; 2018.
29. Gray M, Cedi S, Guerrero GM, Gómez E. Espectro imagenológico de la tuberculosis en el sistema nervioso central. *An Radiol Mex* 2016;15(4):294-307.
30. Garay LE, García WI, Loayza CA. Caracterización epidemiológica, clínica y factores relacionados a las complicaciones en pacientes con

meningoencefalitis infecciosa en un Hospital Nacional de Nivel III-1 Lima, Perú 2013-2017 [Tesis previa a la obtención del título médico]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2018.

31. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2018 [citado el 10 de Enero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
32. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (MINSa). Guía de práctica clínica: Tuberculosis del Sistema Nervioso Central. Lima, Perú: MINSa; 2016.
33. Paz KR. Factores de riesgo asociados a tuberculosis extrapulmonar en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015 – Junio 2016. [Tesis previa a la obtención del título médico]. Lima, Perú: Universidad Ricardo Palma; 2017.
34. Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Norma Técnica de la Salud para la atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis. Dirección General de salud de las personas 2013. Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de la Tuberculosis.
35. Ministerio de Salud (MINSa). Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015. Lima, Perú: MINSa; 2015.
36. Garg RK, Malhotra HS, Jain A. Neuroimaging in tuberculous meningitis. *Neurol India* 2016;64(2):19-27.
37. Bini I, Hernández R. Pathogenesis and Immune Response in Tuberculous Meningitis. *Malays J Med Sci* 2014;21(1):4-10.

38. García GJ. CNS Infections: A Clinical Approach. London. Springer; 2014. p. 141.
39. Gu J, Xiao H, Wu F, Ge Y, Ma J, Sun W. Prognostic factors of tuberculous meningitis: a single-center study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(3):4487-93.
40. Salekeen S, Mahmood K, Naqvi IH, Baig MY, Akhter ST, Abbasi A. Clinical course, complications and predictors of mortality in patients with tuberculous meningitis--an experience of fifty two cases at Civil Hospital Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2013;63(5):563-7.
41. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2018 [citado el 10 de Enero de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/children/es/>
42. Organización Mundial de la Salud (OMS). Tuberculosis [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2018 [citado el 10 de Enero de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/tb/challenges/gender/page_1/es/
43. Silva D, Muñoz M, Duarte R, Galvão T, Bonini E, Arbex F, *et al.* Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *J Bras Pneumol* 2018;44(2):145-152.
44. Morán E, Lazo Y. Tuberculosis. *Rev Cubana Estomatol* 2001;38(1):33-51.
45. Zhang L, Feng G, Zhao G. Tuberculous meningitis in Asia. *Neurology Asia* 2015;20(1):1-6.
46. Vicente E, Cuadrado JM, Jover FM, Coral M. Meningitis por

Mycobacterium tuberculosis multirresistente de curso fatal: otra cuestión que tener en cuenta. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(9):603-7.

47. Iacob SA, Iacob DG. Chapter 15. Neurotuberculosis and HIV Infection. *Tuberculosis* Bassam Mahboub. IntechOpen 2013. p. 293-327.
48. Gallardo MS, García MA, Samalvides F. Comparación de la morbimortalidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. *Rev Med Hered* 2017;28:21-28.
49. Pino P, Gassiot C, Rodríguez J, Páez I, Gundián J, Verdecia M. Tuberculosis y esteroides. *Acta Médica* 2000;9(1-2):44-51.
50. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra* 2009;53(1):9-18.
51. Contreras M. Nutrición y Tuberculosis: Síntesis de la guía OMS, “La atención y apoyo nutricional a pacientes con tuberculosis”. *Inst Nac Salud* 2014.
52. Kozko V, Bondarenko A, Gavrylov A, Shevchenko O, Gargin V. Pathomorphological peculiarities of tuberculous meningoencephalitis associated with HIV infection. *Interv Med Appl Sci* 2017;9(3):144–149.
53. Thwaites G., Toorn V., Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *The Lancet*. 2013. 1-12
54. Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Razafinambinintsoa T, Andrianasolo RL, De Dieu MJ. Clinical Features and Outcome in Adult Cases of

Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. *Biomed Res Int* 2017;1(1):1-6.

55. Garcia JC. Tuberculosis del SNC. En: Biller J, Ferro J. *Handbook of Clinical Neurology: Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III*. Elsevier 2014;121(3):1485-99.

56. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand* 2010;122:2-75.

57. Farfán S, Vargas A. Perfil clínico epidemiológico y evolución clínica de la Meningitis Tuberculosa en el Hospital Regional de Tacna. *Rev Soc Peru Med Interna* 2016;29(3):89-95.

58. Uddin E. Neurologic Complications of Bacterial Meningitis. *IntechOpen* 2012.

59. Murthy J. Tuberculous meningitis: The challenges. *Neurol India* 2010;58:716-22.

60. Glaziou. Sampsiz Home Page. Sampsiz. 2019 [citado el 15 de Diciembre de 2019]. <http://sampsiz.sourceforge.net/iface/s3.html#ccp>.

ANEXOS

ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES: Factores asociados a MECTB.			
INDICADORES	ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Edad	Valor puntual (años)	Discreta	Ficha de recolección de datos
Género	Femenino Masculino	Nominal	Ficha de recolección de datos
Alcoholismo	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Antecedente de TB	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Resistencia a fármacos	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Infección por VIH	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
DM tipo 2	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Uso de corticoide	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Desnutrición	Si - No	Nominal	Ficha de recolección de datos
Tiempo de Enfermedad	Valor puntual (días)	Discreta	Ficha de recolección de datos

Estadio clínico	I – II – II	Ordinal	Ficha de recolección de datos
Características citoquímicas del líquido cefalorraquídeo	Leucocitos Proteínas Glucosa ADA	Continua	Ficha de recolección de datos
Hallazgos tomográficos	Normal Anormal	Nominal	Ficha de recolección de datos
Tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico	Valor puntual (días)	Discreta	Ficha de recolección de datos

VARIABLES DEPENDIENTES: Complicaciones neurológicas por MECTB.

INDICADORES	N° DE ITEMS	NIVEL DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Complicaciones neurológicas	6	Nominal	Ficha de recolección de datos

ANEXO N°2: INSTRUMENTO

	UNIVERSIDAD PRIVADA SAN JUA BAUTISTA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

TÍTULO: FACTORES ASOCIADOS A COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DURANTE EL PERIODO 2010 – 2018.

AUTOR (A): CABRERA CENTURIÓN MARÍA LIZBETH.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:		N° de Ficha:			
N° de Historia Clínica:					
Grupo caso y control					
1. Grupo Caso (con complicación neurológica):					
Déficit neurológico focal	SI (1)	NO (2)	Convulsiones	SI (1)	NO (2)
Neuropatía craneal	SI (1)	NO (2)	Hidrocefalia	SI (1)	NO (2)
Déficit cognitivo	SI (1)	NO (2)	Vasculitis	SI (1)	NO (2)
2. Grupo control (sin complicación neurológica):					
Variables de estudio					
1. Características sociodemográficas:					
Edad (años):					
Género:	Femenino (1)		Masculino (2)		
2. Antecedentes personales:					
Alcoholismo:	SI (1)		NO (2)		
Antecedente de TB:	SI (1)		NO (2)		
Resistencia a antibióticos:	SI (1)		NO (2)		
Infección por VIH:	SI (1)		NO (2)		
DM tipo 2:	SI (1)		NO (2)		
Uso de corticoide:	SI (1)		NO (2)		
3. Características clínico-diagnósticas:					
Desnutrición:	SI (1)		NO (2)		
Tiempo de enfermedad (días):					
Estadio clínico:					
Estadio I (1)		Estadio II (2)		Estadio III (3)	
Líquido Cefalorraquídeo:					
Leucocitos (Células/mm ³):		Glucosa (mg/dL):			
Proteínas (mg/dL):		ADA (U/L):			
Tomografía:					
Normal (1)			Anormal (2)		
4. Tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico (días):					

ANEXO N°3: VALIDEZ DE INSTRUMENTO - CONSULTA DE EXPERTOS

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Dr. Lazo Velásquez Juan Carlos.
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Médico Neurólogo del HNAL.
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: Factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Cabrera Centurión María Lizbeth.

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41 – 60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					100%
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					100%
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre factores y complicaciones neurológicas.					100%
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					100%
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					100%
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer factores asociados a complicaciones neurológicas					100%
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					100%
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					100%
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.					100%


III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... Aplica (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

100%

Lugar y Fecha: Lima, __ Febrero de 2020


 Juan Carlos Lazo Velásquez
 Médico Neurólogo
 CMP 42226 RNE 21302
 Firma del Experto
 D.N.I N° 90259446
 Teléfono 991158541

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Dr. Pinto Oblitas Joseph Arturo.
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Docente de la Universidad Privada San Juan Bautista.
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: Factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Cabrera Centurión María Lizbeth.

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 – 40%	Buena 41 – 60%	Muy Buena 61 – 80%	Excelente 81 – 100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.					X
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas					X
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre factores y complicaciones neurológicas.					X
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.					X
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.					X
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer factores asociados a complicaciones neurológicas					X
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.					X
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.					X
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.					X

III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

APLICABLE (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

95%

Lugar y Fecha: Lima, Febrero de 2020


 Firma del Experto
 D.N.I Nº 202554
 Teléfono 981322395

Informe de Opinión de Experto

I.- DATOS GENERALES:

II.- ASPECTOS DE VALIDACIÓN:

- 1.1 Apellidos y Nombres del Experto: Mg. Aquino Dolorier Sara.
- 1.2 Cargo e institución donde labora: Docente de la Universidad Privada San Juan Bautista.
- 1.3 Tipo de Experto: Metodólogo Especialista Estadístico
- 1.4 Nombre del instrumento: Factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningocencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.
- 1.5 Autor (a) del instrumento: Cabrera Centurión María Lizbeth.

INDICADORES	CRITERIOS	Deficiente 00 – 20%	Regular 21 -40%	Buena 41 -60%	Muy Buena 61 -80%	Excelente 81 -100%
CLARIDAD	Esta formulado con un lenguaje claro.				80%	
OBJETIVIDAD	No presenta sesgo ni induce respuestas				80%	
ACTUALIDAD	Está de acuerdo a los avances la teoría sobre factores y complicaciones neurológicas.				80%	
ORGANIZACION	Existe una organización lógica y coherente de los ítems.				80%	
SUFICIENCIA	Comprende aspectos en calidad y cantidad.				80%	
INTENCIONALIDAD	Adecuado para establecer factores asociados a complicaciones neurológicas				80%	
CONSISTENCIA	Basados en aspectos teóricos y científicos.				80%	
COHERENCIA	Entre los índices e indicadores.				80%	
METODOLOGIA	La estrategia responde al propósito de la investigación analítica.				80%	

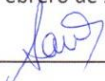
III.- OPINIÓN DE APLICABILIDAD:

..... APLICABLE (Comentario del juez experto respecto al instrumento)

IV.- PROMEDIO DE VALORACIÓN

80%

Lugar y Fecha: Lima, 06 Febrero de 2020



Firma del Experto
 D.N.I Nº 07498001
 Teléfono 99 3083992

ANEXO N°4: MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES E INDICADORES
<p>General:</p> <p>PG: ¿Cuáles son los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?</p> <p>Específicos:</p> <p>PE 1: ¿Las características sociodemográficas son factores asociados a complicaciones neurológicas en</p>	<p>General:</p> <p>OG: Determinar los factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p> <p>Específicos:</p> <p>OE1: Determinar las características sociodemográficas como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo</p>	<p>General:</p> <p>Hi: Existen factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p> <p>Ho: No existen factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p> <p>Específicos:</p> <p>Hi1: Las características sociodemográficas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p>	<p>Variables Independientes:</p> <p>Características sociodemográficas:</p> <p>Variable: Edad Indicador: Valor puntual (años)</p> <p>Variable: Género Indicador: M-F</p> <p>Antecedentes personales:</p> <p>Variable: Alcoholismo Indicador: SI-NO</p>

<p>pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?</p> <p>PG 2: ¿Las características fisiopatológicas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?</p> <p>PG 3: ¿Las características clínico-diagnósticas son factores</p>	<p>Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p> <p>OE 2: Verificar las características fisiopatológicas como factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>OE 3: Analizar las características clínico-diagnósticas como factores asociados a complicaciones neurológicas en</p>	<p>Ho1: Las características sociodemográficas no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018.</p> <p>Hi2: Los antecedentes personales son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>Ho2: Los antecedentes personales no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>Hi3: Las características clínico-diagnósticas son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa</p>	<p>Variable: Antecedente de TB Indicador: SI-NO</p> <p>Variable: Resistencia a fármacos Indicador: SI-NO</p> <p>Variable: Infección por VIH Indicador: SI-NO</p> <p>Variable: DM tipo 2 Indicador: SI-NO</p> <p>Variable: Uso de corticoide Indicador: SI-NO</p> <p>Características clínico-diagnósticas:</p> <p>Variable: Desnutrición Indicador: SI-NO</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 - 2018?</p> <p>PG4: ¿La latencia entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento específico es un factor asociado a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018?</p>	<p>pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>OE 4: Establecer la asociación entre la latencia entre el inicio de los síntomas y la administración del tratamiento específico, y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p>	<p>atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>Ho3: Las características clínico-diagnósticas no son factores asociados a complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>Hi4: Existe asociación entre el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p> <p>Ho4: No existe asociación entre el tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico y las complicaciones neurológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p>	<p>Variable: Estadio clínico Indicador: Estadio I Estadio II Estadio III</p> <p>Variable: Tiempo de enfermedad Indicador: Valor puntual (días)</p> <p>Variable: LCR Indicador: Leucocitos Proteínas Glucosa ADA</p> <p>Variable: Hallazgos tomográficos Indicador: Normal – Anormal Variable: Tiempo de inicio de la administración del tratamiento específico Indicador: Valor puntual (días)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>PG 5: ¿Cuáles son las complicaciones neurológicas más frecuentes de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018?</p>	<p>OE 5: Identificar las complicaciones neurológicas más frecuentes de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010 – 2018.</p>		<p>Variable Dependiente:</p> <p>Variable: Complicaciones neurológicas</p> <p>Indicador: Focalización Convulsiones Neuropatía craneal Hidrocefalia Déficit cognitivo Vasculitis</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Diseño metodológico	Población y Muestra	Técnicas e Instrumentos
<p>- Nivel: Básico.</p> <p>- Tipo de Investigación: Estudio cuantitativo, observacional, analítico, tipo caso y control, retrospectivo.</p>	<p>Población: N = 90</p> <p>Grupo Casos</p> <p>Criterios de Inclusión: Pacientes diagnosticados con MECTB, mayores de 18 años de edad, con alguna complicación neurológica, con historias clínicas completas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.</p> <p>Criterios de Exclusión: Pacientes con historias clínicas incompletas, con otros diagnósticos de TBSNC, que no han recibido atención en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.</p> <p>Grupo Control</p> <p>Criterios de Inclusión: Pacientes diagnosticados con MECTB, mayores de 18 años de edad, sin presencia de alguna complicación neurológica, con historias clínicas completas en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.</p> <p>Criterios de Exclusión: Pacientes con historias clínicas incompletas, con otros</p>	<p>Técnica: Se recolectaron los datos de las historias clínicas de los pacientes con MECTB atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza durante el periodo 2010-2018, para lo cual se formuló un instrumento de recolección de datos que fue validado por un especialista, estadístico y un metodólogo.</p> <p>Instrumento: Ficha de recolección de datos.</p>

	<p>diagnósticos de TBSNC, que no han recibido atención en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.</p> <p>N= 80 (Población objetivo)</p> <p>Tamaño de muestra: 40 casos y 40 controles</p> <p>Muestreo: No Probabilístico.</p>	
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--