

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**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**

Presentado por la Bachiller

**Claudia Alejandra Vera Chacchi**

Para optar el título de Médico Cirujano

Asesor de tesis:

Dr. Luis Alberto Cano Cárdenas

Lima – Perú

- 2018 -

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, por el apoyo en todos mis proyectos.

A mi asesor, Dr. Luis Cano, por su tiempo y dedicación.

Al Dr. Gino Patrón y Christian Mejía, por su amistad y asesoría.

*DEDICATORIA*

*A mis padres Vilma Chacchi y  
Juber Vera, por su gran amor,  
sacrificio y esfuerzo. Y a mi  
abuela Socorro Morales, por ser  
mi ángel en todo momento.*

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar los factores asociados a la neurotuberculosis en los pacientes registrados en el Programa de Control de la Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio transversal analítico, desarrollado entre Julio del 2014 y Julio del 2017. Se diseñó una ficha que incluyó datos sociodemográficos, fisiopatológicos y las características al diagnóstico, todo extraído de la historia clínica. Se obtuvo una muestra no probabilística por conveniencia de los pacientes registrados en el PCT. Se obtuvieron los RP crudos y ajustados, con intervalos de confianza al 95%. **Resultados:** Participaron 1038 pacientes que cumplieron con los criterios del estudio, el 65,9% (685) fueron varones, con una mediana de edad de 38 años (rango intercuartílico: 28-55 años). El 29,8% de los pacientes con NTB pertenecieron al distrito de La Victoria. El 15,6% de toda la población y de 34% de las tuberculosis extra pulmonares tenía NTB. La forma clínica más frecuente fue la MEC TB (96%). Dentro de las manifestaciones clínicas destacaron las convulsiones 22%, cefalea 20%, signos meníngeos 18% y trastorno del sensorio 16%. La presencia de NTB estuvo asociada a la coinfección con VIH/SIDA (RPa: 2,06; IC95%: 1,53-2,76; Valor  $p < 0,001$ ), el que fuese alcohólico (RPa: 1,53; IC95%: 1,04-2,25; Valor  $p = 0,030$ ) y que fueran del sexo femenino (RPa: 1,40; IC95%: 1,06-1,84; Valor  $p = 0,019$ ). **Conclusiones:** En base a los datos analizados, la NTB es más frecuente en pacientes con VIH, alcohólicos y entre las mujeres.

**Palabras Claves:** Tuberculosis del Sistema Nervioso Central, VIH (Fuente: DeCS, BIREME)

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the associated factors with neurotuberculosis in patients registered in the Tuberculosis Control Program (PCT) at Hospital Nacional Dos de Mayo. **Materials and Methods:** An analytical cross-sectional study was carried out, developed between July 2014 and July 2017. A file was designed including socio-demographic, physiopathological data and diagnostic characteristics, all extracted from the clinical record. A non-probabilistic sample was obtained by convenience of the patients registered in the PCT. Crude and adjusted PRs were obtained, with 95% confidence intervals. **Results:** 1038 patients met the study criteria, 65.9% (685) were male, with a median age of 38 years (interquartile range: 28-55 years). 29.8% of patients with NTB belonged to the district of La Victoria. 15.6% of the entire population and 34% of extrapulmonary tuberculosis had NTB. The most frequent clinical form was TB MEC (96%). Notable clinical manifestations were: seizures 22%, headache 20%, meningeal signs 18% and sensory disorder 16%. The presence of NTB was associated with coinfection with HIV / AIDS (RPA: 2.06, 95% CI: 1.53-2.76, P value <0.001), being alcoholic (RPa: 1.53, 95% CI : 1.04-2.25, p value = 0.030) and being female (RPa: 1.40, 95% CI: 1.06-1.84, p value = 0.019). **Conclusions:** Based on the analyzed data, NTB is more frequent in patients with HIV, alcoholics and women.

Key Words: Tuberculosis of the Central Nervous System, HIV (Source: DeCS, BIREME)

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
CAPITULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	7
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: .....	7
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	7
1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: .....	8
1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: Línea de investigación y lugar de ejecución. ...	8
1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	9
CAPITULO II : MARCO TEÓRICO.....	10
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
2.2 BASES TEÓRICAS.....	18
2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES:.....	25
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	26
3.1 HIPÓTESIS:.....	26
3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN:.....	26
CAPITULO IV: METODOLOGÍA: .....	27
4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN: .....	27
4.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS: .....	27
4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO .....	27
4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES: .....	28
4.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS: .....	28
4.6 RECOLECCIÓN DE DATOS:.....	29
4.7 PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS .....	29
4.8 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS .....	29
CAPÍTULO V: RESULTADOS .....	31
5.1 RESULTADOS:.....	31
5.2 DISCUSIÓN:.....	39
CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	44
CONCLUSIONES: .....	44
RECOMENDACIONES: .....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	45
ANEXO .....	51

# CAPITULO I : PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La infección por tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. <sup>(1-3)</sup> En el 2015 la Organización Mundial de la Salud reporto 10,4 millones de casos nuevos y aunque hubo una disminución de las muertes por tuberculosis, en un 22% entre 2000 y 2015, esta continuó siendo una de las diez principales causas de muerte a nivel mundial y la principal causa de muerte de origen infeccioso. <sup>(1-5)</sup>

El Perú se encuentra en segundo lugar entre los países de América del Sur en cuanto a gravedad del problema, <sup>(2-3)</sup> siendo la presentación más frecuente la TB pulmonar, sin embargo, se conoce la capacidad del Mycobacterium para acceder a cualquier otro órgano y sistema, principalmente por vía hematogena. <sup>(6-9)</sup>

La afección del sistema nervioso central ocupa el tercer puesto (9%), dentro de las afectaciones extra pulmonares <sup>(6-9, 8-13)</sup> y comprende fundamentalmente tres entidades, la meningoencefalitis, la aracnoiditis espinal y el tuberculoma intracraneal, siendo la forma meníngea la más prevalente. <sup>(8-14)</sup>

La meningoencefalitis tuberculosa (MEC TB) representa el 1% de las formas de tuberculosis, pero es la manifestación más grave, ya que causa más muertes y discapacidad que las otras presentaciones. <sup>(11-13)</sup> Cerca del 30% de los pacientes mueren a pesar de recibir tratamiento por lo que el desenlace clínico se relaciona estrechamente con el diagnóstico temprano y el inicio empírico del tratamiento. <sup>(12-14)</sup>

Es por ello que el presente trabajo tiene como pregunta de investigación:

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores asociados a neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo Julio 2014 – Julio 2017?

### **1.3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

La TB continúa siendo uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial y nacional, constituyendo una carga social y económica para la salud. <sup>(1-3)</sup>

Aunque la incidencia de afección del sistema nervioso central solo representa alrededor del 1% de todos los caso de tuberculosis <sup>(15-17)</sup> y 5%-10% de todos los casos de tuberculosis extra pulmonar, su presencia es muy preocupante por su elevada tasa de mortalidad (20%-69%); teniendo una alta tasa de complicaciones que condicionan incapacidad severa a cerca del 50% de la población afectada, por lo que su atención y diagnóstico son siempre una situación urgente. <sup>(18-20)</sup>

A causa de su alta prevalencia en nuestro medio es necesario realizar mayor cantidad de investigaciones sobre el tema, en especial sobre aquellos factores de asociados que puedan modificarse para disminución de su incidencia. <sup>(21)</sup>

El Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo, obtuvo una frecuencia del 38% de casos de neurotuberculosis entre el 2015 y 2016, una frecuencia relativamente alta, por lo que llama la atención y motiva el estudio de esta población. Dado los nuevos casos de neurotuberculosis que se han registrado en nuestro medio, las pocas investigaciones sobre el tema y siendo de gran importancia a nivel mundial se decidió realizar este estudio. <sup>(22)</sup>

### **1.4 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LINEA DE INVESTIGACIÓN Y LUGAR DE EJECUCIÓN.**

Línea de investigación: Tuberculosis, la cual se encuentra en la cuarta prioridad nacional de investigación en salud 2014-2021.

Lugar de ejecución: se llevó a cabo en el Hospital Nacional Dos de Mayo, donde se realizó la recolección de datos de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TB.

## **1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores asociados a neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo Julio 2014 – Julio 2017.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar el distrito con mayor número de casos de neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
2. Establecer la prevalencia de neurotuberculosis y de sus formas clínicas en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
3. Identificar la presentación clínica más frecuente de neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
4. Determinar la asociación entre edad y neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
5. Determinar la asociación entre diabetes mellitus y neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
6. Determinar la asociación entre el sexo femenino y neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
7. Determinar la asociación entre infección por VIH y neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
8. Determinar la asociación entre el consumo de alcohol y el diagnóstico de neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.

## CAPITULO II : MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En el 2017 se realizó un estudio descriptivo en Ucrania a cerca de las peculiaridades patomorfológicas de la meningoencefalitis tuberculosa asociada a la infección por VIH. El objetivo del estudio era contar con un mejor diagnóstico del compromiso del SNC en pacientes con antecedente de VIH. Dentro de los hallazgos se encontró la presencia de edema, trombo vasculitis, pequeña hemorragia focal, gliosis, formación de granuloma tuberculoso y la prevalencia de reacciones exudativas alterativas.<sup>(15)</sup>

En un estudio analítico realizado este año en China se evaluaron los factores de riesgo relacionados con el pronóstico de personas con meningoencefalitis tuberculosa. En esta investigación se incluyeron 45 pacientes internados en los últimos 2 años. Dentro de los resultados se obtuvo que la vejez e hidrocefalia son factores de riesgo estadísticamente significativos para un mal resultado. Por lo que el estudio concluye que pacientes con estas características deben ser atendidos inmediatamente para mejorar sus resultados.<sup>(16)</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en Madagascar se evaluaron los factores pronósticos en la meningoencefalitis tuberculosa en pacientes adultos. Se incluyeron 65 pacientes dentro los cuales se clasificaron como meningitis tuberculosa definitiva, probable y posible. Dentro de los resultados se encontró que solo el 11% tuvo un diagnóstico definitivo, 3% de los pacientes tenían comorbilidad con VIH y los pacientes se encontraban en etapas avanzadas al ingreso en 82.7%. La tasa de mortalidad fue del 28%. La edad  $\geq$  35 años y el coma estuvieron estadísticamente asociados a una mayor mortalidad hospitalaria.<sup>(17)</sup>

En una cohorte realizada en EE.UU en Abril del 2017, se evaluaron la tasa de complicaciones neurológicas y la mortalidad después de la meningitis tuberculosa en los Estados Unidos. En el estudio se incluyeron 806 pacientes registrados entre los años 2006-2012. Se identificaron 806 pacientes con meningitis tuberculosa. Los resultados de interés fueron la mortalidad y las siguientes complicaciones neurológicas: accidente cerebrovascular, convulsiones e hidrocefalia que requieren derivación ventriculoperitoneal, deterioro de la visión y deterioro de la audición. Más de dos tercios de las complicaciones ocurrieron durante la hospitalización inicial por meningitis tuberculosa. La tasa de mortalidad fue del 21.5%. Los pacientes con infección por VIH no tenían un mayor riesgo de complicaciones en comparación con los pacientes sin VIH. <sup>(18)</sup>

En un estudio descriptivo realizado en Irán en el cual se evaluó el papel del diagnóstico rápido y los pacientes pertenecientes al grupo de mayor riesgo. Totalmente, se analizaron 1783 muestras de LCR mediante la técnica de PCR entre los años 2009- 2013. El análisis de los resultados demostró que los casos confirmados tenían edades comprendidas entre 13-82 años, con una media de 46,63 años por lo que los adultos corren un mayor riesgo de meningitis tuberculosa que los niños en Irán. También se confirmó que el método de PCR proporciona los resultados más eficientes, rápidos y confiables para estos pacientes que se encuentran en situaciones críticas. <sup>(19)</sup>

En una cohorte realizada en Indonesia se comparó los resultados para el diagnóstico de meningitis tuberculosa entre microscopía, cultivo sólido y líquido, y PCR. Se incluyeron muestras de LCR de 230 pacientes adultos consecutivos con meningitis subaguda en un hospital de referencia en Indonesia. Los resultados de PCR se relacionaron con las manifestaciones clínicas y estudio de LCR. La mayoría de los pacientes presentaron meningitis subaguda después de una mediana de 14 días de síntomas. 207 pacientes se clasificaron como meningitis por TB definitiva o probable; 17.9% con infección por VIH. Dentro de este grupo, PCR arrojó la tasa de positividad más alta. El PCR fue positivo en el 92% de las

personas con cultivo positivo y en el 42% de los pacientes con MEC por TB probable con cultivo negativo por lo que la PCR en tiempo real es una prueba rápida, sensible y específica para diagnosticar la meningitis tuberculosa en ese entorno. Su rendimiento en otros entornos, menos desarrollados, necesita más estudio. <sup>(20)</sup>

En una cohorte realizada en la India cuyo objetivo fue investigar los factores que pueden predecir la mortalidad y la discapacidad neurológica en un año de seguimiento en pacientes de meningitis tuberculosa. Se incluyeron 478 pacientes que se inscribieron de manera prospectiva entre 2012 y 2014. Del total de pacientes inscritos, se pudo seguir a 391 pacientes hasta 1 año. Sesenta y cuatro pacientes (16.3%) murieron y 150 pacientes (39%) sobrevivieron con una o más discapacidades neurológicas. Dentro del cuadro clínico; el trastorno del sensorio, déficit motor, parálisis de nervio craneal, convulsiones; se asociaron independientemente a mayor riesgo de mortalidad o discapacidad, así como también el aislamiento de M. tuberculosis y la presencia de resistencia a múltiples fármacos. Sin embargo, en el análisis multivariado solo déficit motor, sensorio alterado y aislamiento de M. tuberculosis en cultivo produjo un modelo estadísticamente significativo para la predicción del resultado del paciente. <sup>(21)</sup>

En una cohorte realizada en la India cuyo objetivo fue evaluar los factores que determinan la enfermedad y su curso en pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa. Se incluyeron pacientes con posible TB del SNC ambulatorios y seguidos durante 2 años. Dentro de los resultados se obtuvo que el sexo femenino era más frecuente que el sexo masculino con TB del SNC, la mayoría provenía de áreas rurales. 22.9% eran estudiantes, y 20.8% eran amas de casa y 11.6% agricultores y 20.9% trabajadores manuales que indicaban casi equi distribución entre todos los grupos de personas y adultos jóvenes más afectados. La fiebre, el dolor de cabeza y el sensorio alterado fueron los síntomas de presentación más frecuentes. Síntomas constitucionales en forma de malestar general, pérdida del apetito, mialgia y fatiga estaban presentes en 39 (90,7%) de los pacientes. La

historia de la tuberculosis estuvo presente en 5 (11,6%) pacientes. En cuanto al estado nutricional, el 97.7% de los pacientes tenían un IMC <25. <sup>(23)</sup>

En una cohorte realizada en Indonesia, donde buscaron determinar a marcadores inflamatorios y parámetros clínicos como marcadores de mortalidad en pacientes con meningitis tuberculosa. Se incluyeron 608 pacientes con MEC TB, de los cuales el 67,1% tenían confirmación bacteriológica de la enfermedad y el 88,2% tenían enfermedad grave (es decir, grado II o III). La mortalidad a un año fue del 43.7% y se asoció fuertemente con disminución de la conciencia, fiebre y signos neurológicos focales. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), presente en el 15,3% de los pacientes, se asoció con una mayor mortalidad y diferentes características del LCR, en comparación con los pacientes que no padecían de VIH. Entre los pacientes no infectados por VIH, la mortalidad se asoció con mayores recuentos de neutrófilos en el LCR. <sup>(24)</sup>

Un estudio realizado el 2016 en China tuvo como objetivo comparar la practicidad de la tinción de Z-N modificada con microscopía óptica y microscopía de fluorescencia en el mismo frotis sin auramina O. Un total de 155 pacientes con 223 muestras de LCR se inscribieron y agruparon de acuerdo con la definición uniforme del caso. Los resultados indicaron que la sensibilidad de la microscopía de fluorescencia fue del 96.2% mientras que la de la microscopía óptica fue del 84.6%. La tasa positiva de microscopía de fluorescencia fue del 79.2% antes del tratamiento en comparación con el 61.7% posterior al tratamiento. La combinación de tinción de Z-N modificada y microscopía de fluorescencia sin auramina O es sensible y conveniente para el diagnóstico de Tuberculosis meníngea. <sup>(25)</sup>

Un estudio de casos y controles realizado el 2016 en México tuvo el objetivo de identificar la tuberculosis (TB) en casos de meningitis con evidencia clínica y de laboratorio sugestiva de TBM, y confirmar sus hallazgos con pruebas moleculares para la infección de TB. La infección por TB se confirmó con pruebas moleculares en 49 pacientes de los 50 casos sugestivos de TBM y en 1 de los 50 casos sin

TBM. El análisis mostró una sensibilidad del 98.0%, una especificidad del 92.0%. El uso de líquido cefalorraquídeo para los análisis demostró ser efectivo para el diagnóstico rápido de TBM utilizando un sistema desarrollado de análisis PCR múltiples y anidados en pacientes que presentaban síntomas neurológicos. <sup>(26)</sup>

En una cohorte realizada en la India en el 2017, se buscó validar retrospectivamente una puntuación clínica rápida para distinguir la meningoencefalitis tuberculosa (MEC TB) de la meningitis viral (VM) en personas con mayor riesgo de tuberculosis, así como de la meningitis criptocócica (CM) en personas con infección por VIH. Se incluyeron a 31 pacientes con diagnóstico de meningitis aséptica durante 3 años. Dentro de los resultados se obtuvo que la sensibilidad del score fue del 96.7% y especificidad de 81%. En conclusión el test es sencillo de usar, sin embargo no es útil para diferenciar MEC TB de CM. <sup>(27)</sup>

En un estudio comparativo realizado en la India en el 2013, se buscó analizar la precisión predictiva de la mortalidad y las secuelas neurológicas de un conjunto de características clínicas, pruebas de laboratorio e imágenes de la meningoencefalitis tuberculosa. Participaron 310 pacientes, de los cuales el 68% se encontrada en la segunda y tercera etapa de BMRC. El 18.3% fallecieron y el 32% sobrevivieron con secuelas. El cuadro clínico que se asoció a peor pronóstico fue el deterioro de la conciencia ( $p = 0.010$ ), déficit motor ( $p = 0.003$ ), borramiento cisternal ( $p = 0.006$ ) e infartos ( $p = 0.015$ ). El nuevo puntaje basado en estos predictores arrojó un área mayor bajo la curva de 0,76 (IC del 95%: 0,70-0,82), pero no significativamente diferente del BMRC (0,72: IC del 95%: 0,65-0,77). Como conclusión se obtuvo que el puntaje fue sencillo de aplicar, sin embargo la disponibilidad de pruebas modernas no mejoro la capacidad de predecir un peor resultado. <sup>(28)</sup>

En un estudio descriptivo realizado el 2014 en México, se buscó describir las características clínicas de la tuberculosis extra pulmonar y evaluar datos epidemiológicos para buscar posibles explicaciones de su alta frecuencia en

Se incluyeron 86 pacientes con diagnóstico de tuberculosis atendidos durante el año 2008. Dentro de los resultados se encontró que el 60% tenía TB extrapulmonar y la forma de presentación más frecuente fue a los ganglios linfáticos. Dentro de las comorbilidades un tercio de la población tenía Diabetes mellitus. <sup>(29)</sup>

En un estudio descriptivo realizado en Colombia en el 2015, se buscó establecer las presentaciones clínicas de pacientes con tuberculosis del SNC y evaluar los métodos diagnósticos. Se incluyeron 36 pacientes atendidos durante 2003-2012. Dentro de los resultados la media de edad fue 52 años, el 63% era de sexo masculino. Dentro de las comorbilidades, la más frecuente fue la coinfección con VIH (16,6%). Dentro de las manifestaciones clínicas la cefalea fue la más frecuente seguida de la fiebre y la rigidez de nuca. En el LCR se encontró una disminución de glucosa y aumento de proteínas. En cuando al diagnóstico por imágenes la hidrocefalia y la Paqui meningitis fueron las más frecuentes. <sup>(30)</sup>

En un estudio comparativo realizado en Lima en el cual se incluyeron 77 pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa entre 2005 y 2014. La población más afectada fueron los varones y la media de la edad fue  $39,7 \pm 18,4$  años. Los síntomas más comunes al ingreso fueron anorexia en el 82%, dolor de cabeza en el 77% y el aumento de la frecuencia respiratoria en 66%. Dentro de los síntomas neurológicos al ingreso, el 57% de los pacientes se encontraron en estadio 2, de ellos 29 (66%) pacientes eran inmunocompetentes. Al momento del alta, 75% se encontraron en la categoría 1; y de la categoría 4, 28% de las muertes correspondieron al grupo inmunosuprimidos y 72% al grupo inmunocompetentes, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en cefalea ( $p=0,01$ ), fiebre ( $p=0,001$ ), náuseas ( $p=0,038$ ) y frecuencia respiratoria elevada ( $p=0,0005$ ), que fue más frecuente en inmunosuprimidos. Parece observarse que la morbimortalidad es mayor en pacientes inmunocompetentes a comparación de los inmunosuprimidos. <sup>(31)</sup>

En un estudio retrospectivo realizado en Huancayo en el cual el objetivo fue describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa entre los años 2014-2016. Se utilizaron las fichas del Programa de control de tuberculosis y estadística para identificar a la población. Se incluyeron 56 historias clínicas. Dentro de los resultados se obtuvo que la meningoencefalitis tuberculosa fue más frecuente en varones adultos jóvenes y presentó alta mortalidad. Dentro de las comorbilidades, la principal fue la infección por VIH. En cuanto al cuadro clínico y datos de laboratorio, la alteración de conciencia y consumo de glucosa en el LCR fueron las principales características. <sup>(32)</sup>

El 2016 se publicó un artículo descriptivo sobre las características clínico-epidemiológicas de pacientes con coinfección TB-VIH en un hospital público de Lima durante 2 años. Dentro de la población se encontró que 308 pacientes presentaban infección de VIH. La mediana de edad fue  $35,1 \pm 10,1$ , la mayoría de sexo masculino 81,17%, un 47% tenía tuberculosis pulmonar, 20% sistema nervioso central, 7,8% digestivo, 6,5% ganglionar, 5,8% pleural, 35,8% sistémica y 7,14% otros. En cuanto al diagnóstico inicial, el 35,4% tuvo baciloscopia positiva, el distrito con mayor número de casos de coinfección TB-VIH fue la Victoria 21%, en cuanto al diagnóstico final el clínico radiológico 57,47% fue el que detectó mayor número de casos con TB, de las comorbilidades asociadas a los casos fueron las digestivas de mayor frecuencia 14%. <sup>(33)</sup>

En un estudio descriptivo realizado en Lima en el cual se hallaron las características clínico-epidemiológicas de pacientes de la tercera edad con tuberculosis en un hospital público peruano. Se incluyeron en el estudio 4397 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, dentro de los resultados 436 (10,1%) pacientes tenían 60 años o más. La forma pulmonar tuvo una frecuencia de 47,7% y la extra pulmonar de 52,3%; dentro de las presentaciones extra pulmonares, la más frecuente fue la afección pleural con un 9,4%. Al inicio del tratamiento solo el 55,7% tenía BK +. La comorbilidad más prevalente encontrada fue la diabetes

mellitus en un 10,3%. Con todo ello se demuestra que la tuberculosis en el adulto mayor presenta gran diferencia que la observada en jóvenes, en la cual la presentación más frecuente fue la pleural, lo que difiere de otros estudios. <sup>(34)</sup>

En un estudio analítico realizado el 2017, en el que se dio a conocer los factores relacionados a la tuberculosis extra pulmonar, se encontró que esta abarcó el 44.72% (=89) de los casos nuevos de tuberculosis (n=199). El sexo más frecuente fue el masculino con el 76.4% y la mediana de edad fue de 42 años. Las localizaciones más frecuentes fueron SNC con 38.4%, Pleural con 24.4% y entero peritoneal 12.8%. Las comorbilidades más frecuentes han sido la Diabetes Mellitus con el 6.7% y la enfermedad hepática crónica 5.6%. La comorbilidad ( $p= 0.004$  OR=0.349 IC=0.168-0.723) es un factor asociado a TBEP. La edad, el sexo, la infección VIH, el tabaquismo, el alcoholismo y la drogadicción son factores estadísticamente independientes a la TBEP. La infección VIH demostró ser un factor de riesgo para TB en el SNC. <sup>(22)</sup>

En un estudio descriptivo realizado en el hospital Hipolito Unanue de Tacna, se estudió 31 casos de meningitis tuberculosa de pacientes mayores de 14 años, el cuadro clínico más frecuente fue compromiso de conciencia y déficit neurológico. Dos pacientes tenía VIH y la letalidad fue del 22.6%. El diagnóstico difícil lo que nos lleva a guiarnos de la clínica y el estudio de LCR. <sup>(35)</sup>

En un estudio transversal analítico realizado en 2016 en Lima se tuvo el objetivo de Determinar los factores asociados a la coinfección TB/VIH. De los 289 pacientes, 75,78% eran varones y la mediana de edad fue de 39 años (rango 26 – 56 años). El 30,10% tenía coinfección TB/VIH, la forma de tuberculosis predominante fue la pulmonar con un 65,05%, el 73,96% presentó baciloscopía positiva. La mayor frecuencia de coinfección TB/VIH se asoció positivamente con ser varón, el tener antecedente de TBC habersele realizado una prueba rápida para tuberculosis (Gen-Xpert, MODS, Geno-type o Proporciones) y ser consumidor de drogas. <sup>(36)</sup>

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### MARCO TEÓRICO

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones bacterianas crónicas mas frecuentes, causada sobre todo por el *Mycobacterium tuberculosis* y en algunas ocasiones por *M. bovis*, *M. canetti* y *M. africanum* <sup>(1-4)</sup>. Se caracteriza por ser una bacteria intracelular, aerobio estricto, inmóvil, que se replica dentro de los fagosomas de los macrófagos. Su tiempo de duplicación es de 12 horas o más por lo que su crecimiento en medios de cultivo es muy lento. Es sensible al calor, rayos ultravioleta y al sol directo, presenta resistencia a ácidos, alcoholes, álcalis, desinfectantes y a la desecación; además es naturalmente resistente a muchos antibióticos debido principalmente a la envoltura celular altamente hidrofóbica que actúa como una barrera permeable lo que hace difícil su tratamiento. <sup>(14)</sup>

#### **PATOGENESIS:**

El contagio se produce habitualmente por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares activas. En la mayoría de las ocasiones, los escasos bacilos que llegan hasta los alvéolos son fagocitados y destruidos por los macrófagos. Sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas (aproximadamente, el 10%) llegará a desarrollar la enfermedad; la mitad de ellos tempranamente, a los pocos meses de la infección, mientras que el otro 5% necesitará de un largo intervalo (a veces, de varias décadas) para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas que albergan en su interior micobacterias en condiciones metabólicas adversas, pero potencialmente viables. <sup>(5, 14)</sup>

La aspiración de *M. tuberculosis* hasta los alvéolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa. <sup>(14)</sup> En muchos casos, este sistema defensivo controla totalmente la infección y una vez cumplido su cometido se reabsorbe dejando tan sólo una pequeña cicatriz fibrosa que, para mayor seguridad, acostumbra a calcificarse. <sup>(3, 14)</sup>

En estas circunstancias es posible que la primoinfección haya sido asintomática y que incluso no deje secuelas detectables en la radiografía de tórax; lo que sí queda es la memoria inmunológica que se pondrá de manifiesto con la prueba de la tuberculina y permitirá diferenciar los individuos infectados de los no infectados. Así pues, según el balance inicial entre el sistema inmunitario del huésped y las micobacterias tuberculosas, se distinguen tres situaciones diferentes: <sup>(1-3)</sup>

- *Exposición sin infección.* No se objetiva respuesta inmunitaria (reacción de la tuberculina negativa), no evidencia de enfermedad.
- *Infección sin enfermedad.* Reacción positiva a la tuberculina sin evidencia de enfermedad.
- *Enfermedad activa.* Síntomas y signos clinicorradiográficos y confirmación bacteriológica.

## **TUBERCULOSIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

La tuberculosis extra pulmonar representa un 10-20% del total TB y es el resultado de la diseminación hematógica a diversos órganos, entre ellos el sistema nervioso central (SNC) <sup>(6-8)</sup>. La NTB es la forma más severa de tuberculosis, con una morbi-mortalidad elevada, el 25% de los pacientes pueden quedar con algún tipo de secuela y entre el 15 al 40% pueden fallecer a pesar de inicio del tratamiento. La meningitis es la forma más frecuente de afectación, pero también se puede producir abscesos cerebrales o tuberculomas, periarteritis y trombosis vascular con desarrollo de infartos isquémicos y aracnoiditis proliferativa, que puede ser causa de hidrocefalia obstructiva con hipertensión intracraneal. <sup>(8-14)</sup>

Gracias a Rich y Mc Cordock se sabe que la TB cerebral se desarrolla en dos etapas, inicialmente durante la fase bacterémica o poco después de la infección primaria se desarrollan en el cerebro lesiones inflamatorias nodulares pequeñas (focos de Rich). Estas lesiones tempranas pueden localizarse en las meninges o en la superficie pial o subependimaria del cerebro y pueden permanecer latentes por un largo periodo. <sup>(8,14)</sup>

Posteriormente, estas lesiones crecen y se rompen comunicándose al espacio subaracnoideo o los ventrículos cerebrales para producir TB meníngea, la forma más común de TB cerebral. <sup>(14)</sup>

La meningitis tuberculosa (MEC TB) es la inflamación de las leptomeninges por el M tuberculosis. Representa el 1% anual de todos los casos de TB y su mortalidad es elevada, llegando a ser de 30% en aquellos pacientes que reciben tratamiento óptimo. <sup>(3,8)</sup> el cuadro clínico inicial suele ser insidioso e inespecífico, habitualmente toma más de 7 días, y tiene mayor incidencia en niños y pacientes adultos coinfectados con VIH. <sup>(27)</sup>

La sintomatología se divide en 3 estadios:

- Pródromos: aquí destacan el malestar general, febrículas, cefalea. Tiene una duración promedio de 2-3 semanas.
- Fase meníngea: el cuadro clínico se exagera apareciendo vomitos, cefalea intensa, trastorno del sensorio, focalización neurológica, etc.
- Fase patética: el paciente puede llegar al estupor y coma, aparecen las crisis convulsivas y la hemiparesia. <sup>(15)</sup>

En cuanto al pronóstico de la MEC TB se han identificado varios factores que influyen, entre ellos la edad (extremos de la vida: niños y ancianos), mayor tiempo e intensidad de los síntomas y el retraso del diagnóstico e inicio del tratamiento específico. <sup>(21)</sup>

Según Gordon y Parson, el pronóstico de la enfermedad, se clasifica en 3 estadios.

Estadio I	Síndrome meníngeo con nivel de vigilancia normal, sin signos de focalidad neurológica o hidrocefalia.
Estadio II	Síndrome meníngeo con alteración de la conducta y signos de focalidad neurológica (paresia de pares o hemiparesia)
Estadio III	Convulsiones, estupor o coma. Déficit motor manifiesto (hemiparesia).

En cuanto al diagnóstico, los métodos tradicionales (cultivo y baciloscopia) presentan una baja sensibilidad en métodos de tinción y al lento crecimiento del *M. tuberculosis*. A pesar de nuevas técnicas en imágenes y métodos de laboratorio, como el PCR y la serología (ELISA) para anticuerpos específicos, el diagnóstico de MEC TB continúa siendo difícil. <sup>(25)</sup>

Ya que la MEC TB es considerada la forma más letal de TB, el diagnóstico y tratamiento debe realizarse precozmente por lo que se establecen scores donde se incluyen manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, estudios de imágenes y aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis*. <sup>(25)</sup>

<b>CRITERIO CLINICO</b>	
<b>Síntomas &gt;5 días*</b>	4
<b>Síntomas sugestivos de tuberculosis: pérdida de peso, sudoración nocturna o tos por más de 2 semanas</b>	2
<b>Historia reciente de contacto de tuberculosis pulmonar</b>	2
<b>Déficit neurológico focal</b>	1
<b>Parálisis de nervio craneal</b>	1
<b>Alteración de la conciencia</b>	1
<b>CRITERIO DE LCR</b>	
<b>Apariencia clara</b>	1
<b>Células de 10-500 por ul</b>	1
<b>Predominancia de linfocitos (&gt;50%)</b>	1
<b>Concentración de proteínas &gt; 1g/L</b>	1
<b>Glucosa &lt; 50% o menor de 2.2 mmol/L</b>	1

<b>CRITERIO IMAGENOLOGICO</b>	
<b>Hidrocefalia</b>	1
<b>Compromiso basal de meninges</b>	2
<b>Tuberculoma</b>	2
<b>Infarto</b>	1
<b>Híper densidad basal</b>	2
<b>EVIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN OTRO LUGAR</b>	
<b>Radiografía sugestiva de tuberculosis activa 2: pulmonar 4:miliar</b>	2/4
<b>RNM, TEM o ecografía de tuberculosis fuera del SNC</b>	2
<b>Aislamiento de M tuberculoso en otros fluidos corporales (orinas, aspirado gástrico, esputo)</b>	4
<b>PCR + para M tuberculoso fuera del SNC</b>	4

### **SCORE PARA DIAGNOSTICO DE MEC TB**

\*Criterios de ingreso: Síntomas y signos de meningitis que incluyen uno o más de los siguientes: dolor de cabeza, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez en el cuello, convulsiones, déficits neurológicos focales, conciencia alterada, o letargo.

Según esto clasificamos el diagnostico en 3:

#### **MEC TB definitiva:**

Los pacientes deben cumplir el criterio A o B:

- a. Criterios de ingreso clínico más uno o más de los siguientes: bacilos acidorresistentes vistos en el LCR; Mycobacterium tuberculosis cultivado a partir del LCR; o un LCR positivo en PCR.
- b. Bacilos ácido-resistentes vistos en el contexto de cambios histológicos consistentes con tuberculosis en el cerebro o la médula espinal con síntomas o signos sugestivos y LCR cambios, o meningitis visible (en la autopsia).

#### **MEC TB probable:**

- Criterios de ingreso clínico más un puntaje total de diagnóstico de 10 o más puntos (cuando cerebral las imágenes no están disponibles) o 12 o más puntos (cuando las imágenes cerebrales están disponibles) más exclusión de diagnósticos alternativos. Al

menos 2 puntos deberían provenir de LCR o criterios de imágenes cerebrales.

**MEC TB posible:**

- Criterios de ingreso clínico más un puntaje total de diagnóstico de 6-9 puntos (cuando las imágenes no están disponibles) o 6-11 puntos (cuando las imágenes cerebrales están disponibles) más exclusión de diagnósticos alternativos. Posible tuberculosis no puede ser diagnosticada o excluida sin hacer una punción lumbar o imágenes cerebrales.

**No es una meningitis tuberculosa:**

- Diagnóstico alternativo establecido, sin un diagnóstico definitivo de tuberculosis meníngea u otros signos convincentes de enfermedad dual.

El tuberculoma cerebral es una entidad infrecuente, sólo 1% de los pacientes con tuberculosis lo desarrollan. <sup>(9-10)</sup> Consisten en lesiones de tipo tumoral de tejido de granulación tuberculoso, pueden ser únicas o múltiples, que se forman en el parénquima del encéfalo y cuyo diámetro varía de 2 a 12 mm. <sup>(11)</sup>

Anátomo-patológicamente, los tuberculomas se definen como focos caseosos conglomerados dentro del tejido cerebral, adquiridos durante la bacilemia de la diseminación post primaria. <sup>(9)</sup>

La presentación clínica carece de especificidad, según distintas series, la forma de presentación más frecuente es la clínica neurológica focal y signos de lesión de masa intracraneal, usualmente en ausencia de meningitis y de enfermedad sistémica. La sintomatología más frecuente de los tuberculomas intracraneales son la cefalea, convulsiones, hipertensión endocraneana y edema de papila. Sin embargo la variabilidad del cuadro clínico dependerá de la ubicación de las lesiones. <sup>(9,10)</sup>

El curso de los tuberculomas suele ser subagudo a crónico y la duración es de semanas a meses. Se presenta con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Pese a que su frecuencia ha disminuido progresivamente en los países industrializados, todavía permanece elevada en países subdesarrollados.

Si bien los estudios de neuro imagen ayudan al diagnóstico, no existen imágenes patognomónicas de tuberculoma. La topografía típica es a nivel de lóbulos frontales y parietales, pudiendo observar lesiones únicas o múltiples con realce anular o nodular con contraste, con paredes irregulares de contorno liso o poli lobulado y edema peri lesional. Sin embargo estas características imagenológicas son comunes a otros procesos intracraneales, haciendo dificultoso el diagnóstico.

<sup>(13)</sup> Dentro de los estudios de neuro imagen la RM es la que tiene más sensibilidad y permite detectar lesiones más precozmente.

Si bien los estudios de imagen pueden acercarnos al diagnóstico, la confirmación de que se trata de un tuberculoma es microbiológica, siendo el Gold estándar para confirmarla la realización de una biopsia, que permite el estudio anatómo-patológico en la mayoría de los casos de elevada especificidad. Sin embargo antes de proceder a realizar una biopsia, siempre se debe realizar una cuidadosa búsqueda de enfermedad extra neurológica, y sólo en caso de que no se confirme el diagnóstico en otra localización se procederá a realizarla. <sup>(11)</sup>

El tratamiento consiste en la terapia antituberculosa específica. La NTB además de difícil diagnóstico también es la forma del tratamiento más complejo debido a que los fármacos deben penetrar la barrera hemato-encefálica. La Isoniacida, pirazinamida y etionamida, son fármacos de libre paso por la barrera hemato-encefálica; a consecuencia de ello, su concentración en el LCR es prácticamente similar a la sanguínea. <sup>(2, 10, 11)</sup>

Según la norma técnica de tuberculosis realizada en el 2013 por el MINSA, el tratamiento para tuberculosis en el SNC consiste en dos fases: una fase diaria de 2 meses (HREZ) y una fase de mantención diaria (HR) de 10 meses. <sup>(2)</sup>

En casos de meningitis tuberculosa en niños y adultos debe añadirse corticoterapia sistémica a una dosis recomendada de 1 — 1.5 mg/Kg/día de prednisona (o su equivalente) por 2 a 4 semanas, seguido de una disminución progresiva del 30% de la dosis cada semana hasta su suspensión. <sup>(2)</sup>

### **2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES:**

- Edad: años cumplidos al momento de la historia clínica.
- Sexo: características genotípicas del paciente.
- Año de atención: Según año registrado en la ficha del PCT.
- Distrito: distrito en el que reside al momento de su ingreso.
- Sensibilidad a fármacos: según prueba de sensibilidad registrada en HC. Sensible: no resistencia a los fármacos antituberculosos, MDR: resistente a Isoniacida (H) y Rifampicina (R), XDR: MDR más resistencia a una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea.
- Tipo de tuberculosis: Clasificación según la norma técnica de salud para la atención integral de personas afectadas por TB del Ministerio de Salud.
- Neurotuberculosis: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en el SNC, incluyen meningitis tuberculosa y granuloma cerebral. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva y/o evidencia clínica de enfermedad activa.
- Virus de la inmunodeficiencia Humana: Paciente con prueba de Western Blot positiva para VIH tipo 1 y 2.
- Consumo de alcohol: Patrón des adaptativo de abuso de alcohol que conlleva a deterioro o malestar clínico durante mínimo un periodo de 12 meses
- Diabetes mellitus: Presencia de diagnóstico de diabetes mellitus de evolución crónica que contribuyan a un estado de deterioro de organismo.
- Reacción adversa medicamentosa: Cualquier respuesta a un medicamento en dosis adecuadas que sea nociva y no intencionada.
- Muerte: Término de la vida a causa de imposibilidad orgánica de sostener la homeostasis.

## **CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 HIPÓTESIS:**

#### **HIPÓTESIS GENERAL:**

Existen factores asociados a neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICAS:**

- La edad está asociada a la neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
- La diabetes mellitus está asociada a la neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
- El sexo femenino está asociado a la neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
- La infección por VIH está asociada a la neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.
- El consumo de alcohol está asociado a la neurotuberculosis en pacientes registrados en el programa de control de tuberculosis.

### **3.2 VARIABLES PRINCIPALES DE LA INVESTIGACIÓN:**

- Edad
- Sexo
- Año de atención
- Distrito en el que vive
- Sensibilidad a fármacos
- Tipo de tuberculosis
- Neurotuberculosis
- Cuadro clínico
- Virus de la inmunodeficiencia Humana
- Consumo de alcohol
- Diabetes mellitus
- Reacción adversa medicamentosa (RAM)
- Muerte

## **CAPITULO IV: METODOLOGÍA:**

### **4.1 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:**

Retrospectivo, debido a que se tomó datos de meses anteriores; observacional porque no presentó manipulación o experimentación con las variables.

Analítico, ya que demuestra una asociación entre factores clínicos y socio demográficos; cuantitativos porque se expresó numéricamente e hizo uso de las estadísticas descriptivas y analíticas.

### **4.2 POBLACIÓN, MUESTRA Y UNIDAD DE ANÁLISIS:**

La población de estudio lo constituyen el total de pacientes ingresados al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo durante julio 2014 a julio 2017.

La muestra fue la totalidad de la población, considerándose así a aquellos pacientes que tengan sus historias clínicas en el archivo de la institución, además que, cumplan los criterios de inclusión y no los de exclusión.

La unidad de análisis es la historia clínica de pacientes diagnosticados de tuberculosis e ingresados al Programa de Control de Tuberculosis para inicio de tratamiento específico durante los meses de julio 2014 a julio 2017 en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

### **4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes con diagnóstico de caso nuevo de Tuberculosis registrados PCT del HNDM.
- Pacientes hospitalizados con diagnóstico y tratamiento de Tuberculosis registrados PCT del HNDM.
- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis sensible o resistente a fármacos.
- Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis registrados como fallecidos durante la administración del tratamiento.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Historias clínicas que no presenten las variables principales de estudio.
- Pacientes que reciban tratamiento antituberculoso en otros establecimientos de salud durante su hospitalización.
- Pacientes que tengan diferente diagnóstico definitivo a la tuberculosis.
- Pacientes que reciban quimioprofilaxis para tuberculosis.
- Pacientes menores de 18 años.

### 4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Los indicadores de las variables se revisan en la Operacionalización de las variables: **Anexo 1**

### 4.5 TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Se utilizó una ficha de recolección de datos que estuvo constituida en tres partes: la primera, con características sociodemográficas, la segunda, por características fisio-patológicas registradas en la historia clínica y la última constituida por los criterios clínicos-diagnósticos solo de pacientes con NTB, la cual se presenta en el **Anexo 2**.

De los datos recopilados se creó una base de datos en el programa Excel® (versión para Microsoft Office 2010 para Windows) a través de una doble digitación, para su posterior análisis estadístico, descriptivo e inferencial en el programa Stata® (Corp, Texas, US).

#### 4.6 RECOLECCIÓN DE DATOS:

Para la recolección de datos se revisó las fichas de registro de los pacientes ingresados al Programa de Control de la Tuberculosis (PCT), durante los meses de julio de 2014 a julio 2017 del Hospital Nacional Dos de Mayo. En el caso de que las fichas de registro de los pacientes del PCT no presentaran los datos completos se solicitó la historia clínica de las personas de todas las salas de hospitalización, así como las historias que se hallaron en archivo ya sea por alta hospitalaria o fallecimiento para completar los datos de interés.

#### 4.7 PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS

Por la naturaleza del estudio no se requirió consentimiento informado alguno. Se solicitó las autorizaciones respectivas en la Oficina de Capacitación y Docencia, Servicio de Neumología y la Oficina del Programa de Control de la Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo para la realización del estudio y acceso a las historias clínicas. Se obtuvo la autorización y aprobación del hospital para la realización de estudio de investigación con Registro de Referencia N° 021219, el cual se presenta en el **Anexo 4B**.

#### 4.8 TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un análisis estadístico en dos fases: La primera fue la descriptiva donde se procedió a determinar las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas. Para las variables cuantitativas se procedió a evaluar la normalidad de los datos numéricos con la prueba estadística de Shapiro Wilk para la obtención de medianas y rangos intercuartílicos.

La fase inferencial del análisis se trabajó con un nivel de confianza de los datos del 95%(IC95%) tomándose como valor  $p < 0,05$  como estadísticamente significativo. En el análisis bivariado se obtuvieron las razones de prevalencias crudas (RPC) con sus IC95% y los valores p, esto mediante las prueba de modelos lineales generalizados con familia Poisson más la función de enlace log (debido a una prevalencia obtenida mayor a 10%). Para el análisis multivariado se usó los valores p y las Razones de prevalencia ajustadas (RPa), con sus IC95% mediante la prueba de modelos lineales generalizados previamente descrita.

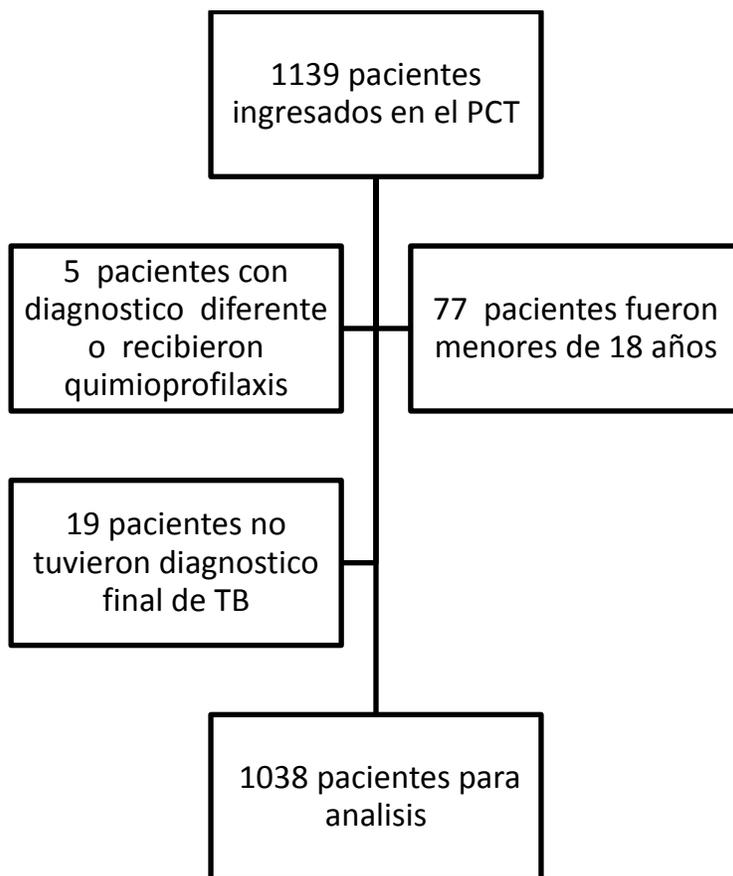
Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel para Microsoft Windows 2010, para el manejo de los datos desde la captura hasta antes del análisis. Se utilizó el programa Stata 11.0, para el análisis estadístico de los datos en todas las fases antes mencionadas.

## CAPÍTULO V: RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS:

Se registraron un total de 1139 pacientes en el programa de control de tuberculosis entre julio 2014 y julio 2017. Se analizaron los datos de 1037 pacientes, que cumplieron nuestros criterios de selección.

**Gráfico 1. Diagrama de flujo de pacientes seleccionados para el estudio.**



De los 1038 pacientes que se atendieron en los 3 años, el 65,9% (685) fueron varones, con una media de edad de 38 años (rango intercuartílico: 28-55 años), la mayoría se atendió el 2016 (33%) y residían en el distrito de La Victoria (31,7%). Los otros valores descriptivos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características socio-demográficas de los pacientes atendidos por TBC en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2017.

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Femenino	353	34,1
Masculino	685	65,9
<b>Edad (años)*</b>	38	28-55
<b>Año de atención</b>		
2014	183	17,6
2015	324	31,3
2016	343	33,0
2017	188	18,1
<b>Distrito en el que vive</b>		
La Victoria	329	31,7
Cercado de Lima	151	14,6
Surquillo	78	7,5
San Juan de Lurigancho	63	6,1
Otro	417	40,1

\*Mediana y rango intercuartílico.

La gran mayoría tuvo TB pulmonar (54,4%), seguidos por los que tuvieron TB del sistema nervioso central (15,6%); el 86,1% (893) era sensible al tratamiento, el 30,9% (321) tenía VIH/SIDA de forma concomitante y el 16,7% (172) murió. Los otros valores descriptivos se muestran en la Tabla 2.

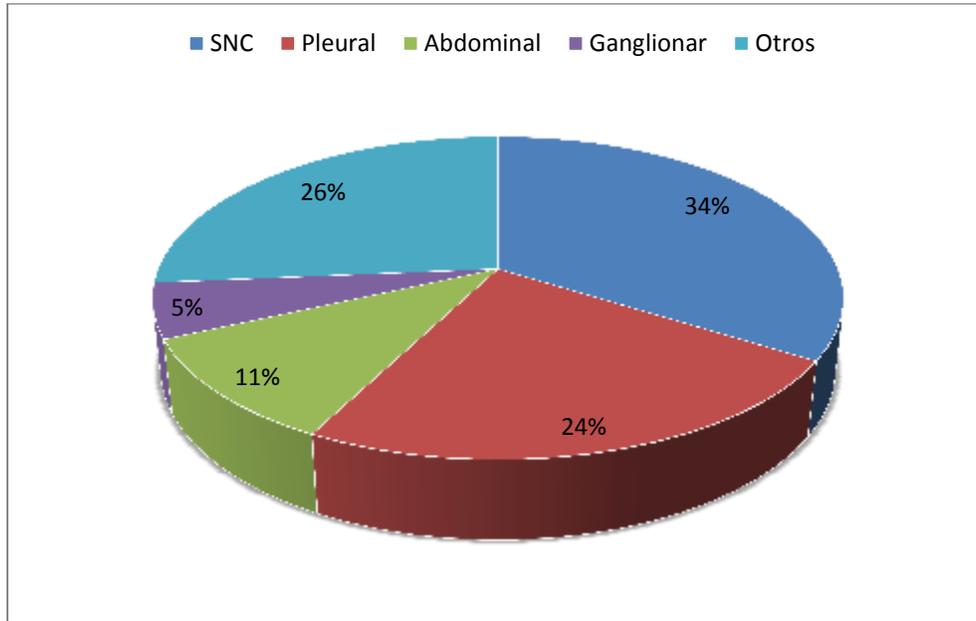
**Tabla 2.** Características fisio-patológicas de los pacientes atendidos por TBC en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2017.

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tipo de Tuberculosis</b>		
Pulmonar	564	54,4
Sistema Nervioso Central	161	15,6
Pleural	112	10,7
Abdominal	50	4,8
Ganglionar	26	2,5
Otra localización	125	12,0
<b>Sensibilidad a fármacos</b>		
Sensible	893	86,1
TBC MDR	125	12,0
TBC XDR	20	1,9
<b>Comorbilidad</b>		
VIH/SIDA	321	30,9
Alcoholismo	112	10,7
Diabetes Mellitus	98	9,4
RAM	52	5,0
<b>Mortalidad</b>		
Muere	172	16,7
No muere	866	83,3

MDR: Multidrogo resistente. XDR: Extremadamente resistente. RAM: Reacción alérgica medicamentosa.

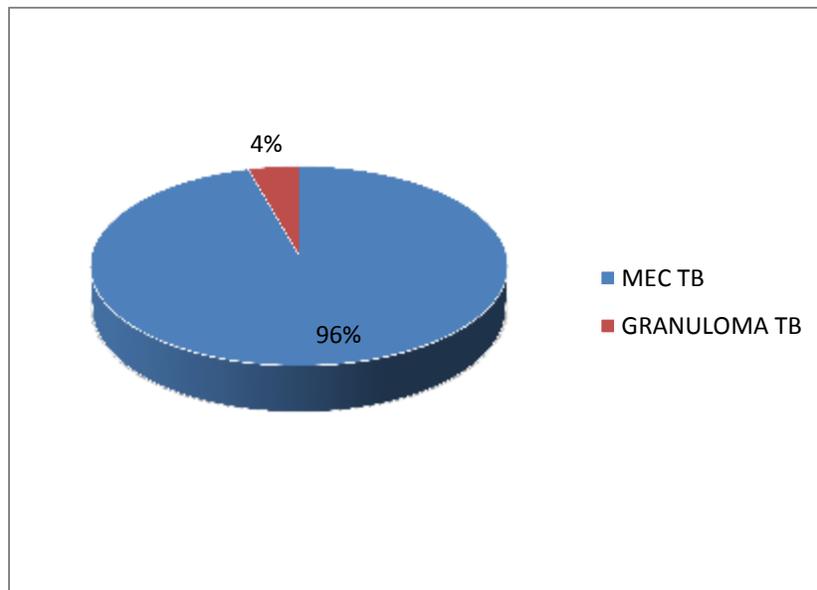
La gráfico 2 nos muestra que la NTB fue la forma extra pulmonar más frecuente de tuberculosis (34%), seguida de la pleural (24%) y la abdominal (11%).

**Gráfico 2.** Pacientes ingresados al programa de Control de Tuberculosis agrupados según tipo de tuberculosis extra pulmonar.



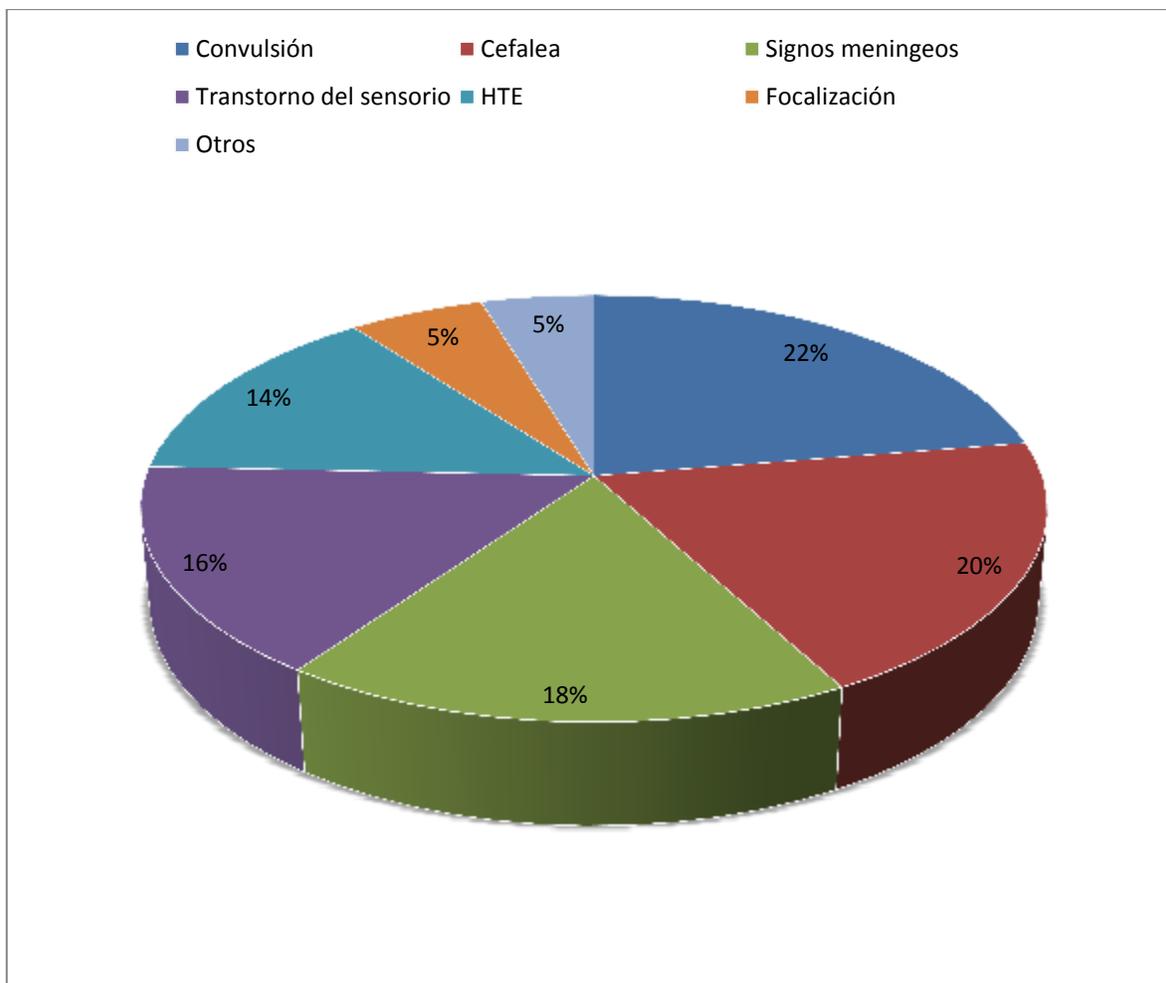
La gráfico 3 nos muestra que la presentación más frecuente de NTB es la meningitis tuberculosa (96%).

**Gráfico 3.** Pacientes ingresados al programa de Control de Tuberculosis según subtipo de NTB.



En la gráfico 4 podemos observar las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con NTB, destacando las convulsiones (22%), cefalea (20%), signos meníngeos (18%) y el trastorno del sensorio (16%).

**Gráfico 4.** Pacientes con NTB ingresados al programa de Control de Tuberculosis agrupados según cuadro clínico.



Al realizar en análisis bivariado según las características socio-demográficas, se obtuvo que el padecimiento de NTB estuvo asociado al sexo (RPC: 1,38; IC95%; 1,04-1,82; valor  $p=0,026$ ) y la edad de los pacientes (RPC: 0,99; IC95%; 0,98-0,99; valor  $p=0,003$ ). **Tabla 3.**

**Tabla 3.** Análisis bivariado de las características socio-demográficas de los pacientes según el tener NTB en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2017.

Variable	NTB N (%)		RPc (IC95%)	Valor <i>p</i>
	Si	No		
<b>Sexo</b>				
Masculino	95 (13,8)	590 (86,2)	Comparación	
Femenino	66 (18,7)	287 (81,3)	1,38 (1,04-1,82)	0,026
<b>Edad (años)*</b>	35 (26-47)	39 (28-57)	0,99 (0,98-0,99)	0,003
<b>Año de atención</b>				
2014	33 (18,0)	150 (82,0)	Comparación	
2015	44 (13,5)	280 (86,5)	0,76 (0,51-1,14)	0,187
2016	46 (13,4)	297 (86,6)	0,71 (0,47-1,06)	0,093
2017	38 (20,2)	150 (79,8)	1,10 (0,73-1,65)	0,659
<b>Distrito en el que vive</b>				
La Victoria	48 (14,5)	281 (85,5)	0,82 (0,59-1,14)	0,239
Cercado de Lima	17 (11,2)	134 (88,8)	0,65 (0,40-1,04)	0,075
Surquillo	13 (16,7)	65 (83,3)	0,90 (0,53-1,55)	0,714
San Juan de Lurigancho	9 (14,1)	55 (85,9)	0,76 (0,40-1,45)	0,407
Otro	74 (17,7)	342 (82,3)	Comparación	

RPc (Razón de prevalencia cruda), IC95% (Intervalo de confianza al 95%) y valor *p* obtenidos con modelos lineales generalizados, con familia *Poisson*, función de enlace log y usando modelos robustos. \*Los valores descriptivos se muestran en mediana (rangos intercuartílicos).

Al realizar en análisis bivariado según las características fisio-patológicas, se obtuvo que el padecimiento de NTB estuvo asociado a que el paciente padeciera de VIH/SIDA (RPc: 2,26; IC95%; 1,71-2,97; valor  $p < 0,001$ ) y que sea alcohólico (RPc: 1,84; IC95%; 1,29-2,62; valor  $p = 0,001$ ). **Tabla 4.**

**Tabla 4.** Análisis bivariado de las características fisio-patológicas de los pacientes según el tener NTB en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2017.

Variable	NTB N (%)		RPc(IC95%)	Valor $p$
	Si	No		
<b>Sensibilidad a fármacos</b>				
Sensible	150 (16,7)	746 (83,3)	1,43 (0,89-2,28)	0,138
TBC MDR	17 (13,6)	108 (86,4)	0,83 (0,52-1,32)	0,434
TBC XDR	0 (0,0)	20 (100,0)	No converge	
<b>Comorbilidad</b>				
VIH/SIDA	83 (25,9)	238 (74,1)	2,26 (1,71-2,97)	<0,001
Alcoholismo	42 (37,5)	70 (62,5)	1,84 (1,29-2,62)	0,001
Diabetes Mellitus	17 (17,4)	81 (82,6)	1,09 (0,69-1,72)	0,594
RAM	10 (19,2)	42 (80,8)	1,21 (0,68-2,15)	0,514
<b>Mortalidad</b>				
Muere	35 (18,5)	137 (81,5)	1,18 (0,83-1,69)	0,348
No muere	126 (15,6)	737 (84,4)	Comparación	

RPc (Razón de prevalencia cruda), IC95% (Intervalo de confianza al 95%) y valor  $p$  obtenidos con modelos lineales generalizados, con familia *Poisson*, función de enlace log y usando modelos robustos. MDR: Multidrogo resistente. XDR: Extremadamente resistente. RAM: Reacción alérgica medicamentosa.

En el análisis multivariado se encontró que, estuvo asociado a una mayor frecuencia de NTB el que el paciente padeciera VIH/SIDA (RPa: 2,06; IC95%: 1,53-2,76; Valor  $p < 0,001$ ), el que fuese alcohólico (RPa: 1,53; IC95%: 1,04-2,25; Valor  $p = 0,030$ ) y que fueran del sexo femenino (RPa: 1,40; IC95%: 1,06-1,84; Valor  $p = 0,019$ ); estas variables fueron ajustadas por la edad. **Tabla 5**

**Tabla 5.** Análisis multivariado de los factores asociados al padecimiento de NTB en el Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2017.

Variable	RPa (IC95%)	Valor p
Sexo femenino	1,40 (1,06-1,84)	0,019
Edad (años cumplidos)	0,99 (0,98-1,00)	0,076
Padecía de VIH/SIDA	2,06 (1,53-2,76)	<0,001
Era alcohólico	1,53 (1,04-2,25)	0,030

RPa (Razón de prevalencia ajustada), IC95% (Intervalo de confianza al 95%) y valor  $p$  obtenidos con modelos lineales generalizados, con familia *Poisson*, función de enlace log y usando modelos robustos.

## 5.2 DISCUSIÓN:

La neurotuberculosis es una de las formas más graves y frecuentes en que se manifiesta la tuberculosis extra pulmonar, debido a la clínica inespecífica, la lentitud en el diagnóstico etiológico y las severas secuelas neurológicas que puede producir, hacen de esta enfermedad un importante problema de salud, tanto en países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. <sup>(35)</sup>

En nuestro estudio encontramos que el distrito con mayor frecuencia de casos de tuberculosis (31.7%) y NTB (29.8%) fue La Victoria. Lo que concuerda con un estudio descriptivo realizado en el mismo hospital durante el año 2015 <sup>(33)</sup>, con un 21%. Sin embargo, dentro de los registros epidemiológicos de tuberculosis en Lima, el distrito con mayor número de casos de TB fue San Juan de Lurigancho, encontrándose a La Victoria en cuarto puesto. <sup>(37)</sup> Esto puede deberse a que el Hospital Dos de Mayo alberga preferentemente a distritos del centro de la ciudad <sup>(37)</sup>. Sin embargo, cabe resaltar la importancia de los datos proporcionados de este, debido a que se encuentran dentro de los 18 distritos de Lima con una tasa de hacinamiento y morbilidad por encima del promedio nacional. <sup>(3, 7, 30)</sup>

Por otro lado, la forma extra pulmonar (55.6%) más frecuente de tuberculosis fue la del SNC (34%) y su forma clínica más frecuente fue la MEC TB con una prevalencia del 96%, esto coincide con trabajos realizados en el mismo hospital entre los años 2013-2016, con valores de 15% <sup>(34)</sup>, 37% <sup>(23)</sup> y 38% <sup>(22)</sup> así como otros estudios realizados en América Latina, como Colombia; <sup>(38)</sup> en los cuales la neurotuberculosis se encuentra dentro de las tres localizaciones más frecuentes. Sin embargo, esto difiere con diversa literatura internacional como una investigación en Portugal, <sup>(39)</sup> en la cual la localización más frecuente es la pleural. En contraste con bibliografía extranjera donde otras localizaciones son más frecuentes, como la ganglionar en España y México <sup>(29, 40)</sup> Esto puede deberse al tipo de población estudiada, ya que, nuestro trabajo se centra en pacientes hospitalizados, por lo que puede explicar una mayor cantidad de neurotuberculosis, puesto que al ser de difícil diagnóstico y tratamiento; y además

comprometer de manera importante el estado general del paciente; requiere internamiento. <sup>(4)</sup>

Dentro de las características clínicas de la neurotuberculosis, encontramos que la convulsión (22%) fue la forma de presentación más frecuente, seguida de los signos meníngeos (20%), cefalea (18%) y trastorno del sensorio (16%). Esto concuerda con un estudio realizado en la India, <sup>(21)</sup> en el cual se encuentra estadísticamente asociadas las convulsiones ( $p < 0,001$ ) y el trastorno del sensorio ( $p < 0,001$ ) a un peor pronóstico neurológico. Otros estudios como el de Espinoza, realizado en Huancayo, destacan el trastorno de sensorio y la cefalea como el cuadro clínico más resaltante, seguida de la hipertensión endocraneana y la fiebre o sensación de alza térmica. <sup>(32)</sup> En otro estudio realizado en Colombia <sup>(38)</sup> se señala que las presentaciones más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y la pérdida de peso. Así como otro estudio realizado en India <sup>(27)</sup> donde se resaltó la cefalea (94%), fiebre (81%) y rigidez de nuca (97%). En contraste con literatura internacional, en nuestro trabajo las convulsiones fueron la forma clínica más frecuente, a diferencia con la literatura mencionada en la cual si bien no fue la presentación clínica más frecuente sí estuvo asociado a mayor riesgo de muerte y discapacidad neurológica. Esto puede deberse a que las convulsiones son la forma clínica más severa ya que se presentan sobre todo en el último estadio de la clasificación para pronóstico de neurotuberculosis, con una mortalidad de hasta el 72%. <sup>(28)</sup> Es por ello que es importante la identificación de cuadro clínico inicial en el paciente con neurotuberculosis, debido a que en muchos casos el diagnóstico es fundamentalmente clínico y la demora en el tratamiento favorecería a una mayor morbimortalidad de la población infectada. <sup>(14, 27, 28, 41)</sup>

La edad no se encontró estadísticamente relacionada con el padecimiento de NTB. La mediana de edad de los pacientes con NTB fue 35 años (rango intercuartílico: 26-47 años). Lo cual se corrobora con un estudio realizado en Huancayo, en el cual la media de edades fue 33,2 años, el 75% menores de 40 años. <sup>(32)</sup> En otro estudio realizado en Vietnam el promedio de edad fue 34 años.

<sup>(42)</sup> Dichos datos son consistentes con la Organización Mundial de la Salud, quien señala que la infección por tuberculosis se da principalmente en la población económicamente activa, esto debido a que la población peruana en los últimos 30 años ha disminuido las tasas de mortalidad y natalidad, encontrándose en un proceso de transición demográfica, por lo que la población económicamente activa se ha incrementado a una tasa promedio anual de 2,6% por encima de la tasa de crecimiento poblacional. En el Perú, esta población representa más del 60% de la población total (con edades entre 15 y 65 años). <sup>(1, 3, 14)</sup>

Aunque la comorbilidad con diabetes mellitus no salió estadísticamente significativa ( $p=0.7$ ), se encontró una prevalencia del 17.4% en pacientes con neurotuberculosis, lo cual supera la prevalencia nacional de diabetes en el Perú (5-7%). <sup>(43)</sup> Esto se debe a que el país se encuentra en un proceso de transición epidemiológica en la cual disminuyen los casos de enfermedades transmisibles para aumentar las enfermedades crónicas degenerativas como la diabetes. <sup>(43, 44)</sup> Asimismo se ha demostrado que la diabetes mellitus genera un estado de inmunosupresión, alterando la respuesta de la citoquinas inducidas por el *Mycobacterium tuberculosis*, lo que hace más propensos a desarrollar formas graves de tuberculosis, entre ellas la afección del SNC. <sup>(44)</sup>

El sexo femenino tiene 40% más probabilidad de desarrollar neurotuberculosis en relación con el sexo masculino. Esto se corrobora con un estudio realizado en Portugal, donde el análisis multivariado se encontró una mayor asociación entre tuberculosis extra pulmonar y sexo femenino, raza no blanca y nacimiento en el extranjero, en comparación con pacientes con tuberculosis pulmonar. <sup>(39)</sup> Asimismo, en Colombia <sup>(38)</sup> se registra un 53% de casos de meningitis tuberculosa en mujeres y en la India 51%. <sup>(23)</sup> Por otro lado, la literatura registrada en Huancayo, <sup>(32)</sup> Colombia, <sup>(30)</sup> y España <sup>(4)</sup> refiere que la asociación de la infección del SNC es mayormente en el sexo masculino. Las diferencias epidemiológicas de TB en cuanto al género pueden bien deberse a un funcionamiento biológico diferente, es decir por el sexo per se, y/o a las diferencias en la exposición como

consecuencia de los distintos roles que desempeñan en la sociedad. Algunos estudios mencionan que esto puede deberse a diferencias en el equilibrio entre necesidad de micro nutrientes y el acceso, según el género, a estos alimentos proporcionados por la sociedad. La evidencia parece sugerir que las mujeres tienen una progresión de la enfermedad más alta que hombres. Por lo que, la menor prevalencia de tuberculosis en mujeres mencionada en estos artículos parece deberse a que existe retraso en el diagnóstico y tratamiento de estas, al confiar en la detección pasiva de casos. Asimismo, la evidencia epidemiológica de la era del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) muestra que el sexo masculino mantiene valores promedio de LT CD4+ mayores en comparación al sexo femenino, por lo que se hacen más propensas a desarrollar formas severas de infecciones, entre ellas la NTB. <sup>(45, 46)</sup>

Se encontró que los pacientes con VIH tienen 2 veces la probabilidad de desarrollar neurotuberculosis en comparación con los pacientes sin VIH. Esto es corroborado por un estudio realizado en Lima, donde se encontró que los pacientes VIH con tuberculosis tienen incrementado el riesgo de meningitis, pero no existen diferencias en cuanto a la clínica y a la evolución de la enfermedad. <sup>(31)</sup> A su vez otro estudio realizado en la India encontró que la afectación meníngea en la enfermedad tuberculosa en los pacientes con infección por el VIH fue superior a la observada en los pacientes sin dicha coinfección ( $p < 0,01$ ). <sup>(21)</sup> En otro estudio realizado en Colombia se encontró que los pacientes con VIH tienen mayor probabilidad de desarrollar un compromiso extra pulmonar y las principales formas extra pulmonares que se diagnosticaron correspondieron a formas ganglionares y meníngeas. <sup>(46)</sup> De igual manera se encontró en estudios realizados en Ucrania, <sup>(15)</sup> e Indonesia. <sup>(20)</sup> Esto puede deberse a que actualmente la coinfección VIH/SIDA/TB se ha identificado como el principal factor que predispone a desarrollar infección del SNC, por activación de una infección latente o progresión de una enfermedad primaria después de una infección inicial; debido a que genera un deterioro de la barrera inmunológica tanto de forma cuantitativa como cualitativa, lo que los hace más propensos a desarrollar formas extra pulmonares

de tuberculosis, también es muy importante destacar que el riesgo de infecciones diseminadas en este tipo de infección neurológica está directamente relacionado con la disminución del recuento de linfocitos CD4, cuyos datos no fueron parte del presente estudio, sin embargo, se recomendaría incluirlos en investigaciones posteriores. <sup>(31)</sup>

Se encontró que las personas consumidoras de alcohol tienen 80% más probabilidad de desarrollar neurotuberculosis en comparación con las personas que no beben. Esto se corrobora con un estudio realizado en Brasil en el cual el consumo de alcohol se relaciona significativamente al abandono del tratamiento, resistencia y desarrollo de formas extra pulmonares de tuberculosis. <sup>(47)</sup> Otro estudio realizado en España menciona que el consumo excesivo de alcohol aumenta el riesgo de tuberculosis y puede empeorar su pronóstico y disminuir el cumplimiento terapéutico. <sup>(48)</sup> Del mismo modo, se menciona en estudios realizados en Ethiopia. <sup>(49)</sup> Esto se podría explicar gracias a Rush, quien realizó una de las primeras observaciones sobre el alcohol y las infecciones, <sup>(47)</sup> donde menciona una mayor susceptibilidad a la tuberculosis en alcohólicos. Estudios epidemiológicos posteriores confirmaron que el uso de alcohol agudo y crónico predispone a los individuos a la enfermedad por TB, muy probablemente a través de alteraciones en respuestas inmunes innatas específicas e inespecíficas como la disminución de la proliferación y respuesta de los linfocitos T CD4 + y CD8 +. <sup>(47, 48)</sup>

## **CAPITULO VI : CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **CONCLUSIONES:**

1. El distrito con mayor número de casos de TB y NTB fue La Victoria.
2. La prevalencia de neurotuberculosis fue de 15,6% en toda la población y de 34% dentro de las tuberculosis extra pulmonares. La forma clínica más frecuente fue la MEC TB (96%).
3. La presentación clínica más frecuente fue la presencia de convulsiones 22%, cefalea 20%, signos meníngeos 18% y trastorno del sensorio 16%.
4. La edad no está asociada significativamente a la neurotuberculosis.
5. La diabetes mellitus no es una comorbilidad asociada significativamente a la neurotuberculosis, pero si con una prevalencia superior al del resto de la población.
6. El sexo femenino está asociado significativamente a la neurotuberculosis.
7. La coinfección con VIH está asociada significativamente a neurotuberculosis.
8. El consumo de alcohol está asociado significativamente a la neurotuberculosis.

### **RECOMENDACIONES:**

- Se recomienda que se realice un estudio similar con una población mayor, incluyendo a otros hospitales del MINSA y EsSalud.
- Se recomienda realizar un estudio con un muestreo aleatorio para disminuir los riesgos de sesgos en la selección de la muestra.
- Se recomienda agregar más variables a la investigación relacionadas con estado inmunológico (CD4 y carga viral), enfermedades oportunistas y tratamiento antirretroviral de los pacientes coinfectados NTB/ VIH.
- Se recomienda se informe a la autoridades correspondientes los resultados de este estudio de tal que se puedan tomar en cuenta los factores asociados a Neurotuberculosis con mayor relevancia en el manejo de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. World Health Organization. Tuberculosis [Internet]. WHO. 2016 [cited 2015 Aug 24]. Available from: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>
2. Ministerio de Salud del Perú. 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.
3. Perú. Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Epidemiología. Análisis de la situación epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú. 2015.
4. Dante R. Culquia,c, Elena Rodríguez-Valínb,dy M. Victoria Martínez de Aragón. Epidemiología de las hospitalizaciones por tuberculosis en España:análisis del conjunto mínimo básico de datos 1999-2009. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014.
5. Juan Carlos Molina Calderón. Modelo De Predicción Para El Diagnóstico Precoz De Tuberculosis Extrapulmonar En Pacientes Con Vih/Sida En El Hospital Enrique Garcés Durante El Periodo 2003-2013. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador Facultad De Medicina Especialización En Medicina Interna. 2014.
6. A. Espinosa Gimeno, J. Martínez-Sanz, L. Asong Engonga Obono y M. Rodríguez Zapata. Protocolo diagnóstico y terapéutico de las tuberculosis extrapulmonares. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España. Medicine. 2014;11(52):3091-7
7. Alexander Anduaga-Beramendi<sup>1,2a</sup>, Jesus Maticorena-Quevedo<sup>1,2,a</sup>, Renato Beas<sup>1,2,a</sup>, Diego M. Chanamé-Baca<sup>1,2,a</sup>, Mary Veramendi<sup>1,a</sup>, Andrés Wiegering-Rospigliosi<sup>1,a</sup>, Erika Zevallos<sup>1,a</sup>, Rufino Cabrera<sup>1,b</sup>, Luis Suárez-Ogno Factores de riesgo para el abandono del tratamiento de tuberculosis pulmonar sensible en un establecimiento de salud de atención primaria, Lima, Perú. Acta Med Peru. 2016;33(1):21-8

8. Juan Sebastián Saavedra, Sebastián Urrego , Ángela Pérez, María Eugenia Toro . Diagnóstico de meningitis tuberculosa. Acta neurológica Colombiana. 2015.
9. Eduardo Bessolo, Sebastián Villate, José Alfredo Arroyo, Graciela Rango y Gustavo Andrés Ortiz. Tuberculoma cerebral en placa. Presentación atípica de tuberculosis en el sistema nervioso central. *neurolarg*. 2016.
10. Manuel Codas, Carlos Rótela Quiroz, Carolina Madrazo, Cristian Matthias. Tuberculoma cerebral en paciente joven inmunocompetente. 2016.
11. Paula Andrea Mesa, Sebastián Roldán, Paula Tovar, Álex Ramírez-Rincón. Tuberculoma intramedular. *Acta Med Colomb* 2016; 41: 141-143
12. M. Martínez-Redondo, I. Artilés Sánchez, C. Carpio Segura, J. Vidal Pérez, R. Alvarez-Sala Walther. Tuberculosis pulmonar y cerebral en un paciente inmunocompetente. *Rev Patol Respir*. 2015; 18(1): 35-37
13. Romero Walter, Pamo Oscar, Cordero Luis. Morbimortalidad En Meningoencefalitis Tuberculosa. 2015
14. Rogelio Hernández-Pando, José Luis Soto-Hernández, Citlaltepelt Salinas-Lara. Aspectos inmunopatológicos de la tuberculosis meníngea. *Revista de Investigación Clínica / Vol. 65, Núm. 4 / Julio-Agosto, 2013 / pp 349-356.*
15. Kozko VM, Bondarenko AV. Pathomorphological peculiarities of tuberculous meningoencephalitis associated with HIV infection. *Interv Med Appl Sci*. 2017 Sep;9(3):144-149.
16. Huang HJ, Ren ZZ. Old age and hydrocephalus are associated with poor prognosis in patients with tuberculous meningitis: A retrospective study in a Chinese adult population. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(26):e7370.
17. Raberahona M, Rakotoarivelo RA. Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9316589.
18. Merkler AE, et al. Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. *J Neurol Sci*. 2017 Apr 15;375:460-463.

19. Hajia M<sup>a</sup> et al. A Five Years Study of Tuberculous Meningitis in Iran. *Iran J Pathol.* 2015 Fall;10(4):290-4.
20. Chaidir L, Ganiem AR, Vander Zanden A. Comparison of real time IS6110-PCR, microscopy, and culture for diagnosis of tuberculous meningitis in a cohort of adult patients in Indonesia. *PLoS One.* 2012;7(12):e52001.
21. Gupta R. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian J Tuberc.* 2017 Oct;64(4):296-301.
22. Katherine Rosita Paz Cuéllar. 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. Universidad Ricardo palma. 2017.
23. Chandra SR. Factors Determining the Clinical Spectrum, Course and Response to Treatment, and Complications in Seronegative Patients with Central Nervous System Tuberculosis. *J Neurosci Rural Pract.* 2017 Apr-Jun;8(2):241-248.
24. Van Laarhoven A. Clinical Parameters, Routine Inflammatory Markers, and LTA4H Genotype as Predictors of Mortality Among 608 Patients With Tuberculous Meningitis in Indonesia. *J Infect Dis.* 2017 Apr 1;215(7):1029-1039.
25. Zou Y. Staining with two observational methods for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Exp Ther Med.* 2016 Dec;12(6):3934-3940.
26. Rios-Sarabia N. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* in the cerebrospinal fluid of patients with meningitis using nested PCR. *Int J Mol Med.* 2016 Oct; 38(4):1289-95.
27. Raluca Jipa, Ioana D. Olaru, Eliza Manea, Simona Merisor, and Adriana Hristea. Rapid Clinical Score for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study. *Ann Indian Acad Neurol.* 2017 Oct-Dec; 20(4): 363–366.

28. Alarcon F, Moreira J, Rivera J, Salinas R, Duenas G, Ende JV. Tuberculous meningitis: do modern diagnostic tools offer better prognosis prediction? Indian J Tuberc. 2013;60:5–14.
29. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Arellano-Macías MR, Hernández-Cobos S, García-Ituarte AZ, Serna-Vela FJ. Clinical And Epidemiological Features Of Extrapulmonary Tuberculosis In A High Incidence Region. Salud Publica Mex 2014;56:189-196.
30. Patricia Quintero, Carlos Calderón, Viviana López, Nataly Correa, Luz Quintero. Características Clínicas Y Diagnósticas De Tuberculosis Meníngea En Adultos, Bogotá (Colombia). Acta Neurol Colomb. Vol.31 No.2 Bogotá Apr./June 2015
31. María Susana Gallardo Ríos, Mariana Andrea García Rojas, Frine Samalvides Cuba. Comparación de la morbimortalidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. Rev Med Hered vol.28 no.1 Lima ene. 2017
32. Espinoza Cenzano, Pol Einst. Características de la Meningitis Tuberculosa en un Hospital Regional Huancayo 2014-2016. Disponible en <http://repositorio.upla.edu.pe/handle/UPLA/164>.
33. Torres del Águila, Julia. Características Clínico-Epidemiológicas De Pacientes Con Coinfección De Tuberculosis Y Vih En El Hospital Nacional Dos De Mayo En El Periodo Enero Del 2013 A Setiembre Del 2015. Universidad Ricardo palma. 2016. Disponible en <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/786>.
34. Sánchez Borrero, Galo. Características Clínico-Epidemiológicas En Pacientes Mayores De 60 Años Con Tuberculosis En El Hospital Nacional Dos De Mayo Durante El Periodo 2008-2014. Universidad Ricardo plama. 2016. Disponible en <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/774>.
35. Sante Farfan. Perfil Clínico Epidemiológico Y Evolución Clínica De La Meningitis Tuberculosa En El Hospital Regional De Tacna. Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna. 2016; Vol 29 (3).

36. Espinoza Chiong. Factores Asociados A La Coinfección Tuberculosis/Vih En El Hospital Nacional Dos De Mayo Julio 2015 A Junio 2016. Universidad Ricardo Palma. 2017.
37. Octavio Garaycochea, Eduardo Ticona. Rutas De Transporte Público Y Situación De La Tuberculosis En Lima, Perú. Rev. Perú. Med. Exp. Salud Publica Vol.32 No.1 Lima Ene./Mar. 2015
38. William Arciniegas, Dora Luisa Orjuela. Tuberculosis Extrapulmonar: Revisión De 102 Casos En El Hospital Universitario San Jorge De Pereira, 2000-2004. Red De Revistas Científicas De América Latina Y El Caribe, España Y Portugal. 2006;26:71-80.
39. Sanches I, Carvalho A, Duarte R. Who are the patients with extrapulmonary Tuberculosis? Rev Port Pneumol. 2015 Apr; 21(2):90–3.
40. M. Ramírez-Lapausa, A. Menéndez-Saldaña Y A. Noguerado-Asensio. Tuberculosis Extrapulmonar, Una Revisión Extrapulmonary Tuberculosis. Rev. Esp. Sanid. Penit. Vol.17 No.1 Barcelona Mar./Jun. 2015
41. Modi M, Sharma K, Prabhakar S, Goyal MK, Takkar A. Clinical and radiological predictors of outcome in tubercular meningitis: A prospective study of 209 patients. Clin Neurol Neurosurg. 2017 Oct;161:29-34.
42. Thao LTP, et al. Prognostic models for 9 month mortality in tuberculous meningitis. Clin Infect Dis. 2017 Sep 26.
43. César Ugarte-Gil, David AJ Moore. Comorbilidad De Tuberculosis Y Diabetes: Problema Aún Sin Resolver. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2014.
44. Lachmandas E, et al. Patients with type 1 diabetes mellitus have impaired IL-1 $\beta$  production in response to Mycobacterium tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017 Nov 30.
45. Dale K, Tay E, Trauer JM, Trevan P, Denholm J. Gender differences in tuberculosis diagnosis, treatment and outcomes in Victoria, Australia, 2002-2015. Int J Tuberc Lung Dis. 2017 Dec 1;21(12):1264-1271.
46. Nelson Arenas. Estado De La Coinfección Tuberculosis/Virus De La Inmunodeficiencia Humana En El Municipio De Armenia (Colombia):

Experiencia De 10 Años. Revista De Asociación Colombiana De Infectología. Volume 16, Issue 3, 2012, Pages 140-147

47. Silva TC, Matsuoka PDFS, Aquino DMC, Caldas AJM. Factors associated with tuberculosis retreatment in priority districts of Maranhão, Brazil. *Cien Saude Colet.* 2017 Dec;22(12):4095-4104.
48. Ana Sarasa-Renedo, et al. Principales daños sanitarios y sociales relacionados con el consumo de alcohol. *Rev. Esp. Salud Publica* vol.88 no.4 Madrid jul./ago. 2014
49. Tola HH, et al. The Effect of Psychosocial Factors and Patients' Perception of Tuberculosis Treatment Non-Adherence in Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2017 Sep; 27(5):447-458.

# ANEXO

## ANEXOS A

### ANEXO N°1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	MEDICION	INDICADOR
Edad	Número de años cumplidos	Según años cumplidos al momento de realización de la historia clínica	Cuantitativa	Ordinal	Edad en años
Sexo	Características genotípicas del paciente	Genero del paciente consignada en la historia clínica	Categórica	Dicotómica	0 Femenino 1 Masculino
Año de atención	Año en el que ingresa al PCT	Según año registrado en la ficha del PCT	Categórica	Ordinal	0 2014 1 2015 2 2016 3 2017
Distrito	Distrito en el que reside al momento del ingreso	Según registro de HC	Categórica	Politómica	0 La Victoria 1 C. Lima 2 SJL 3 Surquillo 4 San Luis 5 Otros
Sensibilidad a fármacos	Efectividad de los fármacos antituberculosos contra el M tuberculosis	Según prueba de sensibilidad registrada en la historia clínica	Categórica	Politómica	0 Sensible 1 MDR 2 XDR

Tipo de tuberculosis	Clasificación según la Norma Técnica de salud para la atención integral de personas afectadas por TB del Ministerio de Salud	Caso de tuberculosis según localización de la enfermedad	Categoría	Politómica	0 Pulmonar
					1 Ganglionar
					2 Pleural
					3 Abdominal
					4 SNC
					5 Otros
Neurotuberculosis	Enfermedad tuberculosa activa en el SNC con cultivo, prueba molecular histopatología y/o evidencia clínica	TBC diagnosticada en el SNC, incluye meningoencefalitis tuberculosa y tuberculoma cerebral.	Categoría	Dicotómica	0 No
					1 Si
Cuadro clínico	Conjunto de síntomas y signos que caracterizan a una enfermedad	Según registro de HC	Categoría	Politómica	0 Convulsión
					1 THE
					2 Cefalea
					3 Trastorno del sensorio
					4 Focalización
					5 Signos meníngeos
6 Otros					
Alcoholismo	Consumo de bebidas alcohólicas	Patrón des adaptativo de abuso de alcohol que conlleva a deterioro o malestar clínico durante mínimo un periodo de 12 meses	Categoría	Dicotómica	0 No
					1 Si
Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Virus ARN que produce estado de inmunosupresión	Paciente con Western Blot reactivo al virus de la inmunodeficiencia Humana	Categoría	Dicotómica	0. No
					1. Si

Diabetes mellitus	Enfermedad no trasmisible que producen deterioro a largo plazo	Paciente con alteraciones metabólicas caracterizada por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina y/o la acción de la misma.	Categórica	Dicotómica	0 No 1 Si
RAM	Cualquier respuesta a un medicamento en dosis adecuadas que sea nociva y no intencionada	RAM registrado en HC	Categórica	Dicotómica	0. No 1. Si
MUERTE	Término de la vida a causa de imposibilidad orgánica de sostener la homeostasis	Fallecimiento según registro de ficha del PCT	Categórica	Dicotómica	0 No 1 Si

**ANEXO N° 2: INSTRUMENTO  
FACTORES ASOCIADOS A NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DOS  
DE MAYO JULIO 2014 A JULIO 2017**

ID:

Fecha de Ingreso:

Distrito:

Grado de Instrucción:

<b>CARACTERISTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS</b>		<b>OBSERVACIONES</b>
Edad		
Sexo	0 Femenino	
	1 Masculino	
<b>CARACTERISTICAS FISIO-PATOLÓGICAS</b>		
Alcoholismo	0 No	
	1 Si	
VIH	0. No	
	1. Si	
Diabetes mellitus	0 No	
	1 Si	
RAM	0. No	
	1. Si	
MUERTE	0 No	
	1 Si	
Sensibilidad a fármacos	0 Sensible	
	1 MDR	
	2 XDR	
<b>CRITERIO CLINICO-DIAGNOSTICO DE NTB</b>		
IMC	Peso	
	Talla	
Tiempo de enfermedad (en días)		
Tipo de tuberculosis	0 Pulmonar	
	1 Ganglionar	
	2 Pleural	
	3 Abdominal	
	4 SNC	
	5 Otros	
NEUROTUBERCULOSIS	0. Tuberculoma	
	1. MEC TB	

CRITERIO PARA EMPEZAR TRATAMIENTO	0 Definitivo	
	1 Probable	
	2 Posible	
Cuadro clínico	0 Convulsión	
	1 THE	
	2 Cefalea	
	3 Trastorno del sensorio	
	4 Focalización	
	5 Signos meníngeos	
6 Otros		