

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“MANUEL HUAMÁN GUERRERO”

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN



**FACTORES ASOCIADOS A FARMACORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA MULTIDROGORRESISTENTE Y
EXTENSAMENTE RESISTENTE EN EL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE EN
EL PERIODO 2008-2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA**

AUTOR

JORGE ERICK SINCHE FLORES

ASESOR

ADELA DEL CARPIO RIVERA, ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

LIMA, PERÚ 2021

Tabla de contenido

Capítulo I : Planteamiento del problema	4
Descripción del problema.....	4
Formulación del problema.....	5
Objetivos.....	5
Justificación.....	6
Limitaciones.....	6
Viabilidad.....	7
CAPITULO II : MARCO TEÓRICO	8
Antecedentes de investigación.....	8
Bases teoricas.....	18
Definiciones conceptuales.....	26
Hipótesis.....	29
CAPITULO III : METODOLOGÍA	30
Diseño y lugar del estudio.....	30
Población, muestreo y muestra del estudio.....	30
Operacionalización de variables.....	31
Técnicas de recolección de datos.....	38
Instrumento de recolección de datos.....	38
Plan de análisis.....	38
Aspectos éticos.....	39
CAPITULO IV : RECURSOS Y CRONOGRAMA	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	50

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

En la década de los 80s del siglo XIX, el médico y microbiólogo Robert Koch, observó por primera vez al microorganismo *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de una enfermedad que afectaría no solo al sistema respiratorio, sino que además tendría la capacidad de infectar cualquier tipo de tejido, incluido al principal santuario del ser humano, el sistema nervioso central ^{1,2}.

Actualmente, a nivel mundial la tuberculosis (TB) representa uno de los mayores desafíos, según la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad forma parte de las 10 primeras causas de muerte a nivel global. Asimismo, se registra un valor estimado de 10 millones de casos en el año 2018 ³ y la incidencia de esta enfermedad varía en las diferentes partes del mundo; por ejemplo, en algunos países de Europa se registra una incidencia de 5 por cada 100 mil habitantes y en otros como en Sudáfrica se registra un valor de 800 por cada 100 mil habitantes ^{3,4}.

Según la Organización Panamericana de Salud, en el 2018, el Perú registra una incidencia de 86 personas con TB por 100 mil habitantes siendo la incidencia promedio en las Américas de 28 casos por 100 mil habitantes. Consecuentemente, el Perú es considerado como el 2do país con mayor incidencia estimada de esta enfermedad en las Américas. En relación con la tuberculosis multidrogorresistente y extensamente resistente (TB-MDR, TB-XDR), el Perú registra en el 2018 una incidencia de 1620 y 68 casos respectivamente, ocupando el primer puesto dentro de los países con mayor incidencia en la región de las Américas ⁵.

En relación con las formas extrapulmonares de la tuberculosis, la meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) puede afectar diferentes partes del sistema nervioso central, ya sean las meninges, el parénquima cerebral, la médula espinal y los vasos sanguíneos, conllevando a diferentes patologías como meningoencefalitis, vasculitis y mielitis ^{6,7,8}. Asimismo esta forma extrapulmonar representa la forma más letal de la tuberculosis, teniendo incluso un riesgo de muerte de 2 veces más que la población general hasta en 30 años ⁹. En un estudio realizado en el 2017 en Brasil, se registra que la frecuencia de TB extrapulmonar- meningoencefalitis fue del 6% ¹⁰. En Perú, en el año 2013 y 2014,

se registra un 18% de casos de tuberculosis extrapulmonar de los cuales el 9% afectaba al sistema nervioso ¹¹.

En relación con la resistencia farmacológica en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa, a nivel mundial varios países registran diferentes frecuencias; por ejemplo, en Estados Unidos reporta que 61 de 324 personas con meningoencefalitis tuberculosa eran causadas por cepas multidrogo-resistente¹², en China 12 de 25 pacientes con esta misma patología mostraban fenotipos de farmacorresistencia ¹³. Debido a que esta enfermedad representa un problema en salud pública tanto a nivel nacional e internacional y actualmente en el Perú, no se cuenta con un estudio que registre la resistencia a fármacos en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa ni los factores de riesgo que la generarían es imperativo el desarrollo de esta investigación.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a farmacorresistencia en pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis multidrogorresistente y extensamente resistente en el Hospital Hipólito Unanue en el periodo 2008-2019?

1.3 Objetivos

a. Objetivo general

- i. Identificar los factores asociados a farmacorresistencia en pacientes con Meningoencefalitis TB-MDR y XDR durante el periodo 2008-2019

b. Objetivos Específicos

- i. Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con MEC-TB.
- ii. Determinar la prevalencia de pacientes con Meningoencefalitis TB-MDR.
- iii. Determinar la prevalencia de pacientes con Meningoencefalitis TB-XDR.

- iv. Determinar la prevalencia de farmacorresistencia (polirresistencia, MDR y XDR) de los pacientes con MEC-TB.
- v. Determinar la prevalencia de pacientes con antecedente de reacción adversa a algún medicamento antituberculoso y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- vi. Determinar la prevalencia de pacientes con contacto TB y con meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- vii. Determinar la prevalencia de pacientes con abandono a tratamiento previo de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- viii. Determinar la prevalencia de pacientes con abandono a tratamiento previo de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- ix. Determinar la prevalencia de pacientes con antecedente de tratamiento irregular de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- x. Determinar la prevalencia de pacientes con infección por VIH y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.
- xi. Determinar la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo II y con meningoencefalitis TB- MDR y XDR.

1.4 Justificación

El presente estudio permitiría identificar a una población objetivo a fin de que se puedan desarrollar políticas enfocadas en estos grupos vulnerables y de este modo poder disminuir las nefastas altas tasas de mortalidad. Asimismo, los resultados permitirán el análisis de la situación epidemiológica durante 11 años de la meningoencefalitis tuberculosa en una parte del Perú.

1.5 Limitaciones

Durante el desarrollo de la investigación se podrían presentar las siguientes limitaciones: Al ser un estudio en base a historias clínicas, se podría evidenciar historias incompletas o letra ininteligible, dificultad para poder acceder a las historias tanto en el trámite como personal de apoyo.

1.6 Viabilidad

Se solicitará el permiso al Hospital Nacional Hipólito Unanue para poder desarrollar el presente estudio. Asimismo, se cuenta con el financiamiento y con toda la dedicación y empeño del equipo investigador para su realización.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

A nivel internacional, se puede evidenciar diferentes investigaciones con relación a los factores de riesgo asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR, por ejemplo:

Según un estudio desarrollado por Faustini A. et al, publicado en el año 2006 en población europea, el cual fue una investigación tipo revisión sistemática, que incluyó a 29 estudios. Esta investigación tuvo como objetivo indagar los factores de riesgo de farmacoresistencia a antituberculosos en población europea. Se evidenció que los principales factores de riesgo fueron: haber sido tratado previamente de tuberculosis (OR: 10.23), haber nacido en el extranjero (OR: 2.46), menores de 65 años (OR: 2.53), género masculino (OR: 1.38), infección por VIH (OR: 3.52). Llegando a la conclusión que estadísticamente el determinante con mayor riesgo de resistencia a fármacos antituberculosos, en la población europea era el haber recibido tratamiento previo¹⁴.

En un estudio desarrollado por Smith S. et al, publicado en el año 2015 en la región de Arkhangelsk Oblast- Rusia, el cual fue una investigación tipo prospectivo que incluyó a 2 cohortes de seguimiento, con un total de 202 participantes durante el periodo 2005-2008. Este estudio tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo para la adquisición de resistencia a los medicamentos durante el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR TB) y se evaluó el efecto sobre los resultados del tratamiento. Se evidenció que la adquisición de resistencia a la capreomicina y de TB extensamente resistente a los medicamentos fue más probable entre los pacientes que recibieron menos de 3 medicamentos efectivos que entre los pacientes que recibieron más 3 medicamentos efectivos (9,4% frente a 0% y 8,6% frente a 0,8%, respectivamente). Además, señalan que para prevenir la resistencia a los medicamentos antituberculosos, se debe determinar rápidamente la susceptibilidad inicial a los medicamentos de primera y segunda línea y el tratamiento debe ajustarse para que se administre más de 3 medicamentos efectivos¹⁵.

Una investigación desarrollada por Paudel S. et al, publicado en el año 2017 en Rupandehi-Nepal, un estudio de tipo caso-control realizado desde marzo a setiembre del 2014, con una población de 55 participantes, el cual tuvo como objetivo el determinar los factores de riesgo de TB-MDR, encontraron que la irregularidad en la toma de medicamentos (OR = 2.36), el tener una familia numerosa (OR = 2.40), ser agricultor (OR = 2.83), antecedentes de TB previa (OR = 6.5) se asociaron estadísticamente con TB-MDR, además gran parte de los casos de TB-MDR eran hombres (82%) y las personas con un grupo de edad de 21-30 años (40%) estaban altamente infectados con TB-MDR.¹⁶

En una investigación realizada por Khairani A. et al, publicado en el año 2017, en la región de Bandung-Indonesia, un estudio tipo caso y control durante el periodo agosto a septiembre del 2014, con un total de 100 participantes, siendo la mitad casos y la otra mitad controles. Encontraron en su análisis bivariado que el número de tratamientos previos contra la tuberculosis, la carga de costo y la regularidad del tratamiento previo fueron factores para desarrollar TB-MDR ($p < 0.05$); mientras que, a partir del análisis multivariado, la cantidad de tratamientos previos para la tuberculosis fue el único factor de riesgo significativo en la incidencia de TB-MDR (OR: 24.12)¹⁷.

En un estudio realizado por Pradipta I. et al, publicado en el año 2018, el cual fue una revisión sistemática desde el 1 enero del 2010 hasta 26 de marzo del 2016, incluyó a 20 estudios de Asia (14), África (2), América del Norte (1), América del Sur (2) y Europa (1), dando un total de 20 017 pacientes. El estudio tuvo como objetivo el determinar las asociaciones de factores de riesgo de TB-MDR en diferentes regiones. Encontraron que los factores de mayor riesgo asociados a TB-MDR fueron: Antecedente de TB y el tratamiento antituberculoso previo. También hubo una tendencia hacia un mayor riesgo de TB-MDR para pacientes de 40 años o más, desempleados, sin seguro médico, con baciloscopia positiva y el fracaso del tratamiento de la TB, que muestra reacción adversa al fármaco, no adherente, VIH positivo, con EPOC y con infección por M. Tuberculosis Beijing. Se identificó la modificación del efecto por área geográfica para varios factores de riesgo, como género masculino, pacientes casados, domicilio urbano, falta de vivienda e historia de encarcelamiento¹⁸.

En una investigación desarrollada por Guglielmetti L. et al, publicado en el año 2018 en 2 hospitales de Francia (Hospital Pitié-Salpêtrière y en el Instituto Pasteur) durante el periodo de 1992-2005, con una población de 833 pacientes, el cual tuvo como objetivo identificar las características asociadas con TB-XDR entre los casos de TB resistente a múltiples fármacos (TB-MDR) antes de la disponibilidad de los resultados de las pruebas de susceptibilidad de medicamentos de segunda línea. En su estudio encontraron que las características asociadas con TB-XDR fueron el nacimiento en el extranjero (OR: 9.5), el tratamiento antituberculoso previo (OR: 2.6), la positividad del frotis (OR: 4.5) y la resistencia al etambutol (EMB) (OR: 9.1). Asimismo, las características asociadas independientemente con pre TB-XDR en comparación con TB-MDR fueron sexo masculino (OR 1.6), nacimiento en Europa (OR: 2.6) y resistencia EMB (OR: 1.9)¹⁹.

En un estudio realizado por Stosic M. et al, publicado en el año 2018 en la región de Serbia, una investigación tipo caso y control durante el periodo 1 de septiembre 2009 al 1 de junio del 2014, en 31 Hospitales de dicha región, con una población de 124 pacientes, el cual tuvo como objetivo identificar factores independientes de TB-MDR en pacientes con tuberculosis. Evidenciaron 6 factores de riesgo significativos como: ingreso mensual de la familia (OR: 3.71), incumplimiento del tratamiento (OR: 3.33), estigma asociado con TB (OR: 2.97), sentimiento subjetivo de tristeza (OR:4.05), uso de sedantes (OR: 2.79) y antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR = 4.51). Asimismo, ellos mencionan en el estudio que para reducir la carga de resistencia a los medicamentos, las estrategias para controlar la TB-MDR en Serbia deben enfatizar las acciones multisectoriales, abordando la atención médica y las necesidades sociales de los pacientes con TB²⁰.

En una investigación realizado por Elmuda A. et al, publicado en el año 2019 en Sudan, una investigación tipo caso y control durante el periodo mayo del 2017 hasta febrero del 2019, con una población de 430 casos y 860 controles, el cual tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo asociados con la TB-MDR en Sudán. Encontraron que un historial de tratamiento previo contra la TB (OR: 54.85) estuvo fuertemente asociado con la infección por TB-MDR. Además, identificaron que la interrupción del tratamiento de TB (OR: 7.62), contacto con pacientes con TB-MDR (OR, 5.40), menor

peso corporal (OR: 0.89) y fumar pipa de agua (OR: 3.23) son factores asociados con la infección por TB-MDR ²¹.

En un estudio realizado por Jaber A. et al, publicado en el año 2019 en Yemen, una investigación tipo observacional y prospectivo, con una población de 135 pacientes durante el periodo de 1 de enero del 2014 hasta 31 de diciembre del 2016, el cual tuvo como objetivo evaluar los factores de riesgo asociados con la tuberculosis multirresistente (TB-MDR). Evidenciaron en su análisis de regresión logística multivariante que un peso corporal basal de ≤ 40 kg (OR: 25.09), presencia de comorbilidad (OR: 4.73), presencia de pulmones basales cavitados (OR: 15.32) y cultivo positivo al final de la fase intensiva (OR: 8,83) se asociaron con los resultados del tratamiento fallido en pacientes con tuberculosis farmacorresistente. Asimismo, señalan que la identificación de los factores de riesgo asociados con la TB-MDR en Yemen es esencial porque permitiría a los trabajadores de salud identificar a los pacientes de alto riesgo, especialmente en ausencia de un tratamiento de segunda línea o un método de diagnóstico de laboratorio ²².

En un estudio realizado por Baya B. et al, publicado en el año 2019 en Mali, una investigación tipo trasversal durante el periodo del 2007 al 2016, con una población de estudio de 214 pacientes, el cual tuvo como objetivo de determinar los factores clínicos asociados con la TB-MDR en Bamako, Mali. Hallaron que la edad menor de 40 años (OR: 2.56), dos cursos de tratamiento previo de TB (OR: 3.25), fracaso del tratamiento de la TB (OR 3.82), microscopía de esputo con carga de bacilos 3+ (OR: 1.98) y una historia de contacto con un paciente con TB (OR: 2.48) se asoció significativamente con la confirmación de la enfermedad MDR-TB. Sin embargo, encontraron que el VIH no era un factor de riesgo para MDR-TB (OR: 0.88) ²³.

En un estudio realizado por Feng M. et al, publicado en el año 2019 en China, una investigación tipo metaanálisis durante el periodo de enero 2005 hasta septiembre del 2016, con un total de 46 estudios revisados, el cual tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo para TB-MDR, infección de tuberculosis latente y enfermedad de tuberculosis (TB) entre los trabajadores sanitarios en China. Los factores como: población migrante (OR: 1.96), bajo ingreso familiar (OR: 2.23), retratamiento (7.22), historial de tratamiento anti-TB (OR: 5.65), episodios múltiples de tratamiento (OR:

3.28), reacciones adversas (OR: 3.48), tratamiento interrumpido (OR: 3.18) y presencia de cavidades pulmonares (OR: 1.42). La duración del trabajo como trabajadores de la salud durante 5 años y más aumentó el riesgo de infección por tuberculosis latente y tuberculosis. Los trabajadores sanitarios de 30 años de edad o más eran más susceptibles a la tuberculosis (OR = 1.70) ²⁴.

Un estudio realizado por Mehari K. et al, publicado en el año 2019, en la región de Tigray- Etiopia, esta investigación fue de corte trasversal entre los años 2015-2016, con una población de 200 personas, el cual tuvo como objetivo el analizar la prevalencia y factores asociados a desarrollar tuberculosis MDR. Hallaron que solo la edad fue el factor de riesgo asociado a tuberculosis MDR, con una media de 29 años+11.9 (OR:1.06) ²⁵.

Sin embargo, otro estudio publicado en ese mismo país, realizado por Demile B. et al, publicado en el año 2018, el cual también fue de tipo trasversal y llevado a cabo en el año 2015, con una población de 381 pacientes, encontró en su análisis bivariado que el antecedente de contacto TB (OR:57.5), la infección por VIH (OR:14.6) mostraron ser fuertes predictores para el desarrollo de resistencia MDR. Además, evidenciaron que el sexo, la edad y el índice de masa corporal no fueron factores asociados para la TB-MDR ²⁶.

Respecto con Latinoamérica, se puede evidenciar diferentes investigaciones con relación a los factores de riesgo asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR.

En una investigación realizada por Rojas A. et al, publicado en el año 2011, en Huila-Colombia, un estudio de caso-control realizado en enero a diciembre del 2010, con la participación de 6 pacientes, tuvo como objetivo el identificar factores de riesgo asociados a tuberculosis farmacorresistente en el departamento de Huila. Encontraron que “el tener antecedente de TB (OR:39) y condición de ingreso “abandono” y “recaída mayor a 6 meses” (OR: 21,5) fueron factores de riesgo para desarrollar TB-MDR, pero el ser “caso nuevo” fue un factor protector (OR: 0,01) ²⁷.

En un estudio realizado por Fregona G. et al, publicado en el año 2017 en la región de Espírito Santo-Brasil, una investigación tipo trasversal durante el periodo de 2002 hasta el 2012, con una población de 1699 pacientes, el cual tuvo como objetivo analizar la prevalencia y los factores asociados con la tuberculosis multirresistente en el Brasil. Evidenciaron que los factores independientes asociados con tuberculosis resistente fueron: historia del tratamiento previo de tuberculosis (OR: 7.72), reingreso después del abandono (OR: 3.91), fumar (OR: 3.93) y cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en el momento de la notificación del caso (OR: 3.22). Asimismo, señalan en el estudio que es necesario fortalecer la asociación entre los programas de control de la tuberculosis y los equipos de salud que trabajan en la red de Atención Primaria de Salud y ello permitiría la identificación y el monitoreo de individuos con antecedentes de tratamiento previo de tuberculosis y tabaquismo ²⁸.

En una investigación realizado por Higueta-Gutiérrez.et al, publicado en el año 2018 en Colombia, una investigación tipo revisión sistemática, con un análisis de 62 estudios, el cual tuvo como objetivo identificar factores de riesgo para la infección por tuberculosis con resistencia a medicamentos y la relación causal del uso previo de antibióticos. Encontraron una amplia heterogeneidad en los factores de riesgo que incluyen características sociodemográficas como edad, sexo, escolaridad, ocupación y estar en prisión; clínicas como contacto con infectados, ausencia vacuna con BCG, hospitalización, comorbilidades crónicas, malnutrición, coinfección por VIH; y variables microbiológicas como infección por genotipo Beijing y adherencia terapéutica. Además, evidenciaron asociación causal fuerte entre el uso previo de antibióticos antituberculosos y la infección por *Micobacterium tuberculosis* resistente a los fármacos ²⁹.

Respecto a Perú, se puede evidenciar diferentes investigaciones con relación a los factores de riesgo asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR.

Un estudio desarrollado por Avalos-Rodríguez A. et al, publicado en el año 2014 en Lima-Perú, el cual fue una investigación tipo caso-control desarrollado en enero del 2009 a diciembre del 2010, con una población de 29 pacientes, el cual tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo de TB-MDR en personas atendidas en el Centro de Salud de Callao. Encontraron en su análisis bivariado que el haber tenido

contacto con pacientes TB-MDR o XDR fue un factor de riesgo significativo (OR:14.56); asimismo, evidenciaron que tener una edad mayor a 40 años fue un factor protector para contraer TB-MDR (OR: 0.94) ³⁰.

Una investigación desarrollada por Dávila D. et al, publicado en el año 2016 en Lima-Perú, fue un estudio tipo transversal desarrollado en el 2014, con la participación de 168 pacientes, el cual tuvo como objetivo el identificar los factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente en pacientes atendidos en la red asistencial Guillermo Almenara Irigoyen. Los resultados de la investigación permitieron identificar la edad, el sexo, la ocupación y el tratamiento previo por TB como factores asociados a la tuberculosis multidrogorresistente; sin embargo, en este estudio no evaluaron la fuerza de asociación de estas variables ³¹.

Respecto con la farmacorresistencia a drogas antituberculosas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa se evidencian los siguientes estudios a nivel internacional.

Un estudio desarrollado por Senbayrak.et al, publicado en el año 2015 en 9 países (Turquía, Eslovenia, Serbia, Rumania, Hungría, Francia, Dinamarca, Croacia y Albania), una investigación tipo descriptiva durante el periodo de 2000 hasta el 2012, con una población de 142 pacientes, el cual tuvo como objetivo evaluar los perfiles de resistencia a los medicamentos de los aislados de MEC-TB en pacientes adultos en nueve países europeos que involucran 32 centros hospitalarios. Encontraron que veinte de 142 aislamientos (14.1%) fueron resistentes a al menos un medicamento antituberculoso, y cinco (3.5%) fueron resistentes al menos a isoniazida y rifampicina (MDR), la tasa de resistencia fue de 12, 4.9, 4.2 y 3.5% para isoniazida, estreptomina, etambutol y rifampicina, respectivamente. La tasa de monoresistencia fue de 6.3, 1.4 y 0.7% para isoniazida, estreptomina y etambutol respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 23.8% en casos totalmente susceptibles, mientras que fue del 33.3% para aquellos que exhibieron monoresistencia a isoniazida, y 40% en casos con MEC TB-MDR. En comparación con los pacientes sin resistencia a ningún fármaco de primera línea, el riesgo relativo de muerte por monoresistencia de isoniazida y MEC TB-MDR fue de 1.60 (IC 95%, 0.38–6.82) y 2.14 (IC 95%, 0: 34–13: 42) respectivamente ³².

Una investigación desarrollada por Wang T. et al, publicado en el año 2016, realizado en China, este estudio fue de tipo descriptivo en el periodo de setiembre 2010 a diciembre del 2012, en Shaanxi provincia de China. El objetivo del estudio fue describir la epidemiología molecular y el perfil de resistencia a fármacos de cepas de M. tuberculosis aisladas de pacientes con MEC-TB. Encontraron de los 350 pacientes incluidos en el estudio, 27 (7,7%) tenían cultivo confirmado para MEC-TB, 12.0% era MEC TB-MDR y 48% era polirresistente. En su análisis genético, encontraron que todas las cepas resistentes a isoniazida tenían mutaciones en el gen katG, el 75% de las cepas resistentes a la rifampicina tenían mutaciones en el gen rpoB ¹³.

En un estudio realizado por Zhang J. et al, publicado en el año 2016 en China, una investigación desarrollada durante el periodo de enero 2010 hasta el septiembre 2015, con una población de 401 pacientes, el cual tuvo como objetivo el proporcionar datos para la optimización del diagnóstico y el tratamiento oportuno de la meningitis tuberculosa. Encontraron que de los 401 pacientes con meningitis tuberculosa negativa para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se descubrió que 332 tenían una barrera hematoencefálica deteriorada (82.8%), el 17.0% de los pacientes no fueron diagnosticados a tiempo. Los síntomas como cefalea (53.6%) y la fiebre (48.6%) fueron las características más comunes, y la tomografía computarizada / resonancia magnética (TC / MRI) detectó a 96 pacientes (23.9%) con imágenes meníngeas anormales. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real del líquido cefalorraquídeo fue positiva en el 73.8% de los pacientes con meningitis tuberculosa, mientras que los frotis y los cultivos detectaron solo el 6.7% y el 5.2%, respectivamente. Además, evidenciaron que los pacientes con farmacorresistencia mostraban un pronóstico grave ³³.

Un estudio publicado por Kaviyil JE. et al, publicado en el año 2017 en la India, el cual tuvo el objetivo de analizar los diferentes modos de diagnóstico disponibles para el análisis de MEC-TB entre los pacientes sospechosos de meningitis crónica en el periodo de noviembre 2009 al 2014. Evidenció que, de un total de 1082 muestras de líquido cefalorraquídeo, el 3.14% de casos eran TB-MDR. Asimismo, señalan la urgencia de tener un conocimiento práctico sobre la prevalencia y otros aspectos epidemiológicos de la enfermedad ³⁴.

En una investigación realizado por Heemskerk AD. et al, publicado en el año 2017 en Vietnam, una investigación tipo ensayo controlado aleatorizado, con una población de 817 pacientes, el cual tuvo como objetivo comparar los resultados clínicos de la MEC TB resistente a los medicamentos y susceptible a los medicamentos con tratamiento antituberculoso estándar o intensificado. Encontraron que la resistencia a isoniazida y susceptibilidad a rifampicina (INH-R) en 86 (26.7%) pacientes, MDR en 15 (4.7%) pacientes, monoresistencia de rifampicina en 1 paciente (0.3%) y susceptibilidad a la isoniazida y rifampicina (INH-S + RIF-S) en 220 (68.3%) pacientes. La regresión multivariable mostró que el ser MDR (OR: 5.91), fue un predictor independiente de muerte. INH-R tuvo una asociación significativa con el resultado combinado de nuevos eventos neurológicos o muerte (OR: 1.58). La regresión ajustada de Cox, corregida por los ajustes del tratamiento, mostró que el tratamiento intensificado se asoció significativamente con mejor supervivencia (OR, 0.34) en Tuberculosis INH-R ³⁵.

En una investigación realizado por Gupta R. et al, publicado en el año 2018 en la región de Delhi-India, una investigación durante el periodo julio 2012 de hasta julio del 2015, con un total de muestras de 197, el cual tuvo como objetivo fue detectar M. tuberculosis multidrogorresistente (MDR) y heterorresistente con las mutaciones genéticas asociadas de pacientes con meningitis tuberculosa. Encontraron que 11 (5.6%) fueron MDR, 23 (11.6%), 1 (0.5%) fueron mono resistente a isoniazida y rifampicina respectivamente. La resistencia heterogénea fue detectada en 8 (4%), 2 (1%) aislados de isoniazida y rifampicina respectivamente. Las cepas heterorresistentes isoniazida tenían Bandas tipo salvaje (WT) con banda de mutación S315T1, mientras que las cepas heterorresistentes rifampicina tenían bandas WT con banda de mutación S531L ³⁶.

Respecto con la farmacorresistencia a drogas antituberculosas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa se evidencian dos estudios realizados en el Perú.

En una investigación realizado por Metcalf T. et al, publicado en el año 2018 en la región de Lima-Perú, una investigación desarrollada en el Hospital Dos de Mayo durante el periodo de 1 enero 2014 hasta 1 de enero del 2015, con una población de 37 pacientes, el cual tuvo como objetivo de evaluar el rendimiento de las pruebas de

líquido cefalorraquídeo (LCR) con el ensayo GeneXpert MTB / RIF versus los enfoques tradicionales para diagnosticar la meningitis tuberculosa. Encontraron que el 81% (30/37) de los pacientes recibió un diagnóstico clínico final de MEC TB, de los cuales el 63% (19/30) eran VIH positivos. El 22% (8/37) de los pacientes tenían MEC TB definitiva. Consideraron que la “MEC TB definida” como la positividad en cualquier prueba de laboratorio, por lo que todas las pruebas de laboratorio tenían una especificidad del 100%. Asimismo, consideraron que de los 30 pacientes que tenían un diagnóstico clínico de MEC TB: la sensibilidad diagnóstica del GeneXpert fue del 23% (7/30) y fue la misma para todos los resultados de cultivo combinados; considerablemente mayor del 7% (2/30, IC 95%: 0.82 ± 22%) para microscopía; mientras que todas las pruebas de laboratorio tuvieron pobres valores predictivos negativos (20 ± 23%). Cuando consideraron solo los 8 pacientes con MEC TB definida: la sensibilidad diagnóstica fue del 88% (7/8) para GeneXpert; 75% (6/8) para cultivo MGIT o cultivo LJ; 50% (4/8) para cultivo de Ogawa y 25% (2/8) para microscopía. Además, señalan que GeneXpert proporcionó resultados de susceptibilidad a la rifampicina el mismo día, mientras que las pruebas basadas en cultivo tomaron 32 ± 71 días. El 38% (3/8) de los pacientes con MEC TB definitiva con datos tenían evidencia de TB resistente a los medicamentos, pero el 73% (22/30) de todos los MEC TB diagnosticados clínicamente (definitivo, probable y posible MEC TB) no tenía resultados de susceptibilidad a medicamentos disponibles ³⁷.

En una investigación realizado por Soria J. et al, publicado en el año 2019 en Perú, una investigación tipo cohorte retrospectiva durante el periodo de 2006 hasta el 2015, con una población de 263 pacientes en el Hospital Dos de Mayo, el cual tuvo como objetivo evaluar la mortalidad en pacientes hospitalizados con meningitis tuberculosa y describir factores asociado con un mayor riesgo de mortalidad. Encontraron que la mediana de edad era de 35 años, el 72,6% eran hombres, el 38% eran positivos para el VIH al ingreso, el 24% tenía infecciones de TB previas y el 2,3% tenía infecciones de TB-MDR previas. La mortalidad hospitalaria fue del 30,4% de todos los pacientes del estudio con un diagnóstico final de MEC TB. Cuando se aplicó el análisis multivariable, se observaron asociaciones significativas con la mortalidad hospitalaria entre pacientes con VIH (RR 2.06), estadio II de enfermedad (RR 1.78), estadio III de enfermedad (RR 3.11) y cultivos positivos de LCR (RR 1.95) ³⁸.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Microbiología del *Mycobacterium tuberculosis*

En 1882, el médico microbiólogo, Robert Koch en su obra “Die Aetiologie der Tuberkulose” demuestra que la tuberculosis es causada por un microorganismo, el *Mycobacterium tuberculosis*¹. Esta bacteria posee una pared celular gruesa compuesta por moléculas lipídicas, los ácidos micólicos³⁹. Asimismo, este microbio tiene una gran arquitectura biológica, por lo que es capaz de adaptarse y crear mecanismos de supervivencia.

Actualmente, se sabe que algunas cepas de *M. tuberculosis* MDR tienen cambios morfológicos como un engrosamiento en su pared celular principalmente en la capa intermedia del electrón transparente y la capa externa del electrón opaco. Mientras que las bacterias TB-XDR tienen una capa basal de peptidoglucano más densa⁴⁰. En el caso de las cepas de *M. tuberculosis* totalmente resistente (TDR) poseen mecanismos adaptativos como el desarrollo de estructuras como los pili, capaces de aumentar el nivel de su tolerancia a medios hostiles, estas estructuras son tubos hidrofóbicos que se originan a partir de una membrana citoplasmática y se han evidenciado la formación de 2 tipos de pili en cepas resistentes (un pilus formador de haces y pilus con forma de cuerda)^{40,41}. En relación con las características genotípicas del *M. tuberculosis* existen ciertas mutaciones que le permiten a esta bacteria ser capaz de sobrevivir al ataque de los antibióticos. Por ejemplo, mutaciones en los genes *katG*, *inhA*, *ahpC*, *furA* y *oxyR* conducen a la resistencia a la Isoniacida^{13,42}. Asimismo, mutaciones en el gen *rpoB*, *pncA*, *embB* conllevan a la resistencia de la Rifampicina, Pirazinamida y al Etambutol respectivamente. Del mismo modo, las mutaciones en los genes *gyrA*, *gyrB* genera que la bacteria sea tolerante a las fluoroquinolonas^{42,43}.

2.2.2 Fisiopatología de la tuberculosis del sistema nervioso central

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, el cual se adquiere cuando el hospedero inhala pequeñas gotas en aerosol que contengan los bacilos de *M. tuberculosis* y luego viajan por el trato respiratorio, llegando al

árbol bronquial y posteriormente a los alveolos. Estas bacterias son rápidamente fagocitadas por los macrófagos alveolares; los cuales migran a los nódulos linfáticos regionales, generando el complejo primario. Durante este periodo existe un grado leve y corto de bacteriemia que puede llevar al mycobacterium a cualquier órgano del cuerpo. En los pacientes que desarrollan meningoencefalitis tuberculosa, los bacilos colonizan las meninges o el parénquima cerebral, generando focos subpiales o subependimarios, llamados focos de Rich. Estos focos de Rich se rompen a nivel del espacio subaracnoideo, lo cual dará como resultado el inicio de la meningitis y en caso no sea tratada este proceso patológico, conllevará a resultados neurodegenerativos severos ^{44,45}.

Luego de esta etapa se desarrollarán 3 procesos: La adhesión, el cual es un proceso caracterizado por la formación de una adhesión exudativa densa en las meninges, este exudado contiene: linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y fibrina. Asimismo, el mycobacterium puede adherirse a las cisternas subaracnoideas, conllevando a la obstrucción del pasaje del líquido cefalorraquídeo (LCR) y a la posterior hidrocefalia. Además, el exudado en la fosa interpeduncular puede comprometer diferentes nervios craneales y los más frecuentemente afectados son II, III, IV y VI nervio craneal y a la arteria carótida interna. El segundo proceso es el de generar vasculitis obliterativa, el cual resulta en síndromes isquémicos o hemorrágicos en vasos de pequeño o grande calibre. El tercer proceso es el desarrollo del proceso infeccioso directamente contra el encéfalo y la medula espinal, conllevando a procesos infecciosos como encefalitis o mielitis ⁴⁴⁻⁴⁶.

2.2.3 Clínica de la meningoencefalitis tuberculosa

En general, los pacientes cursan con un cuadro de fiebre de forma subaguda, evolucionando luego en las siguientes 3 fases: Fase prodrómica, el cual alcanza las 2 a 3 semanas y es caracterizado por tener un inicio insidioso y el paciente experimenta malestar general asociado a cefalea y fiebre; fase meningítica: caracterizado principalmente por alteraciones neurológicas más severas como meningismo, cefalea intensa y prolongada, vómitos, letargo y alteraciones de

los nervios craneales; fase paralítica: en el cual existe mayor déficit neurológico, evolucionando del estado de confusión a uno de estupor o coma, convulsiones, hemiparesias y la mayoría fallece dentro de los 5 a 8 semanas del inicio de la enfermedad ^{47,48}.

Asimismo, es importante diferenciar el estadio de la enfermedad: El estadio 1, es caracterizado por que el paciente esta lucido, no existe alteraciones neurológicas y no hay hidrocefalia; estadio 2, el paciente se encuentra letárgico o confuso y puede existir signos focales como parálisis de nervios craneales o hemiparesias y el estadio 3, en el cual el paciente esta con delirio, estupor o coma, además de convulsiones y parálisis de múltiples nervios craneales ⁴⁹.

2.2.4 Diagnóstico de la meningoencefalitis tuberculosa

El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) es el principal estudio para el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, las características que se logran evidenciar es la presencia de una hiperproteíorraquia (valores entre 100-500 mg/dl, en caso sean pacientes con hidrocefalia se puede observar valores de 2-6 gr/dl), hipoglucorraquia. Además, en relación con la celularidad, se puede observar la presencia de pleocitosis mononuclear; sin embargo, a inicios de la enfermedad, las características pueden ser atípicas, desde presentarse con poca celularidad o evidenciar una pleocitosis a predominio de polimorfonucleares (PMN), pero subsecuentemente cambia rápidamente a una pleocitosis mononuclear ⁵⁰.

En relación con los estudios específicos en LCR, uno de ellos es la Baciloscopia, el cual es la visión microscópica de bacilos alcohol resistente y para ser positiva se necesita de una carga de 10 000 microorganismos por ml, esta prueba tiene una sensibilidad de 10-20%. Asimismo, otra prueba de ayuda diagnóstica es el cultivo del *M. tuberculosis*, existen varios medios como por ejemplo el medio clásico o también llamado Lowenstein-Jensen (LJ) o Middellbrook, el cual demora de 3 a 8 semanas para el crecimiento del *M. tuberculosis*, por lo que lo hace inválido en el manejo agudo del paciente. Existen otros medios para el cultivo de esta bacteria como los medios líquidos, los cuales requieren de 1 a

3 semanas, son mucho más sensibles que los medios clásicos (ejm es el medio BACT460TB), otro método útil que se puede emplear para el diagnóstico es el MODS (el método de observación microscópica de susceptibilidad a drogas), el cual demostró ser una prueba rápida sensible y barata y tiene un tiempo promedio para esperar positividad en 6 días ⁵¹.

Asimismo, el dosaje del nivel de adenosin desaminasa (ADA), el cual es una enzima encargada de la desaminación de adenosina en inosina y amonio, existen 2 isoenzimas: ADA 1 y ADA2. La isoenzima ADA 1 se encuentra en células de alta actividad como linfocitos y monocitos y la isoenzima ADA 2 está presente principalmente en monocitos, un pequeño estudio encontró que en la MEC-TB predomina la isoenzima ADA 2 y que una relación ADA2/ADA total mayor a 0.8 era totalmente sugerente de MEC-TB. En general, como valor total del ADA, varios estudios muestran un punto de corte de 9 o 10 U/L tiene una sensibilidad de 79% y Especificidad de 91% ^{52, 53}.

Otras pruebas que se pueden emplear son por medio del estudio de biología molecular, mediante la amplificación de secuencias de ADN del *M. tuberculosis*, como: IS986, Ag85, MPB-64, TRC4, 65 kDa y 38 kDa, pero la secuencia de IS6110 ha demostrado ser el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de un solo paso de mejor sensibilidad y especificidad. Además, como se mencionó anteriormente, existen genes de resistencia a fármacos antituberculosos y estos se pueden amplificar; por ejemplo, el gen *rpoB*, relacionado con la resistencia a la rifampicina y los genes *KatG* y *InhA* relacionado con la resistencia a la isoniazida. Un ejemplo de esta prueba es el Genexpert MTB/RIF, el cual es un estudio de PCR en tiempo real semicuantitativo que permite identificar al *M. tuberculosis* junto con la resistencia a la rifampicina ^{37,54}.

2.2.5 Tratamiento de meningoencefalitis tuberculosa

El tratamiento de meningoencefalitis tuberculosa debe iniciarse ante una fuerte sospecha clínica y este no debe retrasarse. Asimismo, se ha visto que se producen grandes daños por este retraso, incluso en pocos días y el tratamiento

antituberculoso antes de iniciar el coma es un predictor fuerte para la sobrevida en los pacientes con MEC TB².

No se cuentan con ensayos clínicos aleatorizados para poder elegir una correcta combinación en el tratamiento antituberculoso en pacientes con MEC TB, por lo que en la práctica clínica se copia el manejo de los pacientes con tuberculosis pulmonar. En general, el tratamiento de la MEC TB depende de la resistencia farmacológica, de forma empírica se puede usar el esquema para una tuberculosis pansensible hasta conocer el resultado de la prueba de sensibilidad⁵⁵.

1. Meningoencefalitis tuberculosa pansensible:

- a. Tratamiento antituberculoso: Consiste en una fase intensiva inicial (cuatro fármacos administrados durante 2 meses; los cuales son Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida y se dan de forma continua todos los días) seguida de una fase de continuación prolongada (generalmente dos fármacos administrados durante 7 a 10 meses adicionales, los cuales son isoniazida y rifampicina y son dadas de forma interdiaria). El uso de etambutol en la fase intensiva es para prevenir la resistencia farmacológica; sin embargo, algunos expertos refieren que este fármaco tiene poca penetrancia hacia el sistema nervioso central, incluso en meninges inflamadas, por lo que sugieren el uso de etionamida o una fluoroquinolona (moxifloxacino o levofloxacino), remplazando al etambutol^{56,57}.

2. Tuberculosis resistente

- a. Se ha evidenciado que la resistencia a los medicamentos se ha asociado con un pronóstico pobre entre los pacientes con MEC TB. Asimismo, se ha visto que la resistencia a la isoniazida es el patrón de resistencia más frecuente observado entre los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis*. En regiones donde la incidencia de infección resistente a isoniazida es relativamente alta, es correcto aumentar la dosis de rifampicina (a 15 mg / kg por día) y agregar una fluoroquinolona (moxifloxacina o levofloxacina 20 mg / kg por día) y / o un aminoglucósido inyectable al régimen de tratamiento estándar inicial. La levofloxacina alcanza niveles terapéuticos de LCR y exhibe actividad bactericida temprana ^{35,56}.

No existen pautas definitivas para la duración de la terapia en pacientes con enfermedad de MEC TB resistente a los medicamentos. En tales casos, puede ser aconsejable extender la duración de la terapia a 18 a 24 meses, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, la tasa de respuesta clínica y el estado inmunitario del paciente ⁵⁸.

Según el Ministerio de Salud del Perú se tiene fármacos antituberculosos para las formas polirresistente, MDR y XDR en TB pulmonar; sin embargo, en la práctica clínica estos mismos lineamientos son acoplados al tratamiento de MEC TB ⁵⁹.

3. Corticoterapia ⁶⁰:

- i. MEC TB grado I: se debe usar fosfato sódico de dexametasona intravenosa 0.3 mg / kg / día para la semana 1 y 0.2 mg / kg / día para la semana 2, seguido de 4 semanas de dexametasona oral (0.1 mg /kg / día para la semana 3 y luego un total de 3 mg / día, disminuyendo en 1 mg cada semana)

ii. Enfermedades de grado II y III: fosfato sódico de dexametasona intravenosa administrado:

1. 0.4 mg /kg/día para la semana 1
2. 0.3 mg /kg / d para la semana 2
3. 0.2 mg / kg / d para la semana 3
4. 0.1 mg / kg / día para la semana 4

Luego dexametasona oral durante 4 semanas disminuyendo en 1 mg cada semana

2.2.6 Reacciones adversas medicamentos antituberculosos

<i>MEDICAMENTOS DE PRIMERA LÍNEA</i> ⁵⁹	<i>REACCIONES ADVERSAS</i>
<i>Isoniazida</i>	<i>Incremento de transaminasas, hepatitis, neuropatía periférica, reacciones cutáneas</i>
<i>Rifampicina</i>	<i>Incremento de transaminasas, elevación transitoria de bilirrubinas, hepatitis colestásica, anorexia, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos), reacciones cutáneas</i>
<i>Pirazinamida</i>	<i>Hepatitis, síntomas gastrointestinales, poliartralgias, mialgias, hiperuricemia, reacciones cutáneas</i>
<i>Etambutol</i>	<i>Neuritis retro bulbar, neuritis periférica, reacciones cutáneas</i>
<i>Estreptomina</i>	<i>Toxicidad vestíbulo coclear y renal</i>

<i>MEDICAMENTOS DE SEGUNDA LÍNEA</i> ⁵⁹	<i>REACCIONES ADVERSAS</i>
<i>Cicloserina</i>	<i>Cefalea, insomnio, cambios de conducta, irritabilidad, ansiedad, depresión, psicosis, convulsiones, vértigo</i>
<i>Etionamida</i>	<i>Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), hepatitis, hipotiroidismo</i>
<i>Aminoglucósido (Amikacina, kanamicina, capreomicina)</i>	<i>Dolor en sitio de inyección, hipocalcemia, hipomagnesemia, nefrotoxicidad, ototoxicidad vestibular y coclear, parestesias</i>
<i>Acido p-amino salicílico</i>	<i>Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal), hepatitis, hipotiroidismo, síndrome de malabsorción</i>
<i>Fluoroquinolonas</i>	<i>Generalmente bien tolerados, artralgias, mialgias, síntomas gastrointestinales, prolongación del intervalo QT</i>

**MEDICAMENTOS PARA
TB XDR ⁵⁹**

REACCIONES ADVERSAS

<i>Bedaquilina</i>	<i>Náuseas, vómitos, dolor abdominal, artralgia, cefalea, prolongación del intervalo QT, hiperuricemia, incremento de transaminasas</i>
<i>Clofazimina</i>	<i>Coloración oscura de piel y fluidos corporales, sequedad de piel, ictiosis, prurito, xerosis, fotosensibilidad, obstrucción y sangrado intestinal, prolongación del intervalo QT</i>
<i>Delamanid</i>	<i>Náuseas, vómitos, prolongación del intervalo QT</i>
<i>Linezolid</i>	<i>Mielosupresión, anemia, leucopenia, plaquetopenia, diarrea, vómitos, neuritis óptica, neuritis periférica, acidosis láctica</i>
<i>Carbapenem</i>	<i>Diarrea, náuseas, vómitos, convulsiones (con infecciones del SNC), palpitaciones, colitis pseudomembranosa</i>
<i>Tioridazina</i>	<i>Somnolencia, visión borrosa, movimientos extrapiramidales, acatisia, fotosensibilidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, prolongación del intervalo QT</i>

2.2.7 Aspectos que llevan a la Farmacorresistencia a antituberculosos

1. A nivel mundial, la farmacorresistencia a antituberculosos va en aumento. Según se reporta en varios países como Estados Unidos ¹², India ^{35,37}, China ^{13,24}, Etiopia ^{25,26}, Nepal ¹⁶, Indonesia ¹⁷, Sudan ²¹, en muchos países europeos ^{14,19} y Latinoamérica ^{18,28,29}, siendo el Perú ^{30,31} quien reporta la más alta tasa de farmacorresistencia MDR y XDR, Debido a ello, múltiples investigaciones han tratado de estudiar factores de riesgo que podrían conllevar a que un individuo sea más susceptible a esta condición.

Muchos de los estudios realizados a nivel internacional, evidencian que los factores de riesgo con mayor frecuencia encontrados a la farmacorresistente a antituberculosos es el antecedente de tratamiento antituberculoso previo, el antecedente de TB previa, la irregularidad en el tratamiento, el ser portador de infección por VIH, el tener un contacto TB, el ser extranjero y el tener una baciloscopia positiva al momento del diagnóstico. Asimismo, existen otros factores asociados no tan

frecuentes; por ejemplo: género masculino, el antecedente de RAM a fármacos antituberculosos y el tener un peso corporal menor ¹⁴⁻²⁶.

Con relación a la población latinoamericana, varios estudios señalan que factores como el antecedente de tratamiento antituberculoso, tener un cultivo positivo y el fumar están asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos ²⁷⁻²⁹. Asimismo, en el Perú se han evidenciado que los factores asociados en esta resistencia farmacológica son: la edad, el sexo, la ocupación y el tratamiento previo por TB ^{30,31}.

2.3 Definiciones conceptuales

2.3.1 Tuberculosis:

Enfermedad infecciosa que es generada por el *Mycobacterium tuberculosis*, el cual puede conllevar a la afección de diferentes órganos, siendo el más frecuente el pulmón y siendo confirmada mediante una prueba bacteriológica (baciloscopia, cultivo o prueba molecular) ⁵⁶.

2.3.2 Meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB):

Enfermedad infecciosa generada por el *Mycobacterium tuberculosis*, en su forma extrapulmonar que afecta principalmente al parénquima cerebral y las meninges. Asimismo, el diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva, evidencia histopatológica y/o evidencia clínica de enfermedad extrapulmonar activa ^{48,56}.

2.3.3 Tuberculosis pansensible:

Es una forma de tuberculosis caracterizado por la sensibilidad farmacológica a todos los medicamentos de primera línea por pruebas de sensibilidad convencional ⁵⁶.

2.3.4 Tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR):

Es una forma de tuberculosis caracterizado por la farmacorresistencia simultánea hacia Isoniazida y Rifampicina por pruebas de sensibilidad convencional ⁵⁶.

2.3.5 Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR):

Es una forma de tuberculosis caracterizado por la farmacorresistencia, simultanea hacia Isoniazida, Rifampicina, una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea (Amikacina, Kanamicina o Capreomicina) por prueba rápida molecular o convencionales ⁵⁶.

2.3.6 Tuberculosis monorresistente:

Es una forma de tuberculosis en el que se demuestra, a través de una prueba de sensibilidad convencional, la resistencia solamente a un medicamento antituberculosos ⁵⁶.

2.3.7 Tuberculosis polirresistente:

Es una forma de tuberculosis en el que se demuestra, a través de una prueba de sensibilidad convencional, la resistencia a más de un medicamento antituberculoso sin cumplir criterio de TB-MDR ⁵⁶.

2.3.8 Tuberculosis totalmente drogo resistente (TB TDR):

Es una forma de tuberculosis caracterizado por la farmacorresistencia, simultanea hacia todos los fármacos de primera línea (Isoniazida, Rifampicina, Etambutol, Pirazinamida) y a la segunda línea de tratamiento (Kanamicina, amikacina, capreomicina, levofloxacino, ciprofloxacino, etionamida, acido paraaminosalicilico, cicloserina, clofazimina, Linezolid, imipenem, tioacetazona) ⁶¹.

2.3.9 Caso nuevo:

Paciente con diagnóstico de tuberculosis que nunca han recibido tratamiento antituberculoso o que lo ha recibido por menos de 30 días consecutivos ó 25 dosis continuas ⁵⁶.

2.3.10 Caso curado en TB-MDR y XDR:

Paciente que concluye el esquema de tratamiento y cuenta con 10 cultivos mensuales negativos consecutivos en los últimos 12 meses del tratamiento programado para casos de TB-MDR y TB XDR ⁵⁶.

2.3.11 Caso con tratamiento completo en TB-MDR y XDR:

Paciente que completó el tratamiento programado sin evidencia de fracaso, pero que no implica que cumple el criterio de curado ⁵⁶.

2.3.12 Caso recaída:

Paciente que presenta otro episodio de TB diagnosticado después de haber sido dado de alta como curado o como tratamiento terminado ⁵⁶.

2.3.13 Caso abandono en TB-MDR y XDR:

Paciente que inicia tratamiento y lo discontinúa por 30 días consecutivos o más. Incluye al paciente que toma tratamiento por menos de 30 días y lo discontinúa ⁵⁶.

2.3.14 Caso fracaso en MDR y XDR:

Paciente que no logra conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento o en quien se produce reversión bacteriológica después del sexto mes. También se considera como fracaso cuando se demuestra ampliación de la resistencia a una fluoroquinolona y un inyectable de segunda línea ⁵⁶.

2.3.15 Irregularidad al tratamiento:

No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB ⁵⁶.

2.3.16 Estadios meningoencefalitis tuberculosa:

Estadio 1:

Paciente lucido, no existe alteraciones neurológicas y no hay hidrocefalia ⁴⁹.

Estadio 2:

Paciente letárgico o confuso y puede existir signos focales como parálisis de nervios craneales o hemiparesias ⁴⁹.

Estadio 3:

Paciente con delirio, estupor o coma, además de convulsiones y parálisis de múltiples nervios craneales ⁴⁹.

2.3.17 Programa DOTS:

Se refiere a las siglas “Sistema de Tratamiento por Observación Directa”, el cual hace referencia a la administración de tratamiento directamente supervisado en boca ⁵⁶.

2.4 Hipótesis

- 2.4.1 Los factores epidemiológicos están asociados a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

- 2.4.2 Ciertas características en el tratamiento antituberculoso previo están asociadas a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

- 2.4.3 Los antecedentes de ciertas patologías están asociadas a la resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño y lugar del estudio

Estudio observacional de corte trasversal, descriptivo, el cual se desarrollará en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2008-2019

3.2 Población, muestreo y muestra de estudio

3.2.1 Criterios de inclusión:

3.2.1.1 Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, con confirmación bacteriológica: baciloscopia, cultivo, ADA, pruebas moleculares o estudio histológico.

3.2.1.2 Pacientes hospitalizados durante el periodo 2008-2019.

3.2.1.3 Pacientes con meningoencefalitis tuberculosa con resultado de prueba de sensibilidad a fármacos antituberculosos según antibiograma reportado por el Instituto Nacional de Salud.

3.2.1.4 Pacientes que cuenten con el registro en la historia clínica de la mayoría de las variables que serán estudiadas.

3.2.2 Criterios de exclusión:

3.2.2.1 Pacientes que no se encuentren registrados en el Programa Nacional de Tuberculosis

3.2.3 Tipo de muestra y muestreo

Se trabajará con toda la población con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa, hospitalizados durante el periodo 2008-2019 debido a que esta probablemente será pequeña

3.2.4 Unidad de análisis

Se considerará como unidad de análisis al paciente con meningoencefalitis tuberculosa multidrogorresistente y extensamente resistente.

3.4.- Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA
<i>Meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB)</i>	<i>Paciente diagnosticado con MEC-TB</i>	<i>Registro en la historia clínica de paciente con diagnóstico de MEC-TB con confirmación bacteriológica: baciloscopia, cultivo, ADA, pruebas moleculares, estudio histológico o sin confirmación bacteriológica, pero con buena evolución a tratamiento antituberculoso</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente/ Categorica</i>
<i>Farmacorresistencia a antituberculosos</i>	<i>Sensibilidad a fármacos antituberculosos</i>	<i>Sensibilidad a fármacos antituberculosos según antibiograma reportado por el INS</i>	<i>Pansensible MDR XDR Monorresistente Polirresistente TDR</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Dependiente/ Categorica</i>

I.- FACTORES PERSONALES					
Género	<i>Género biológico al nacimiento</i>	<i>Género biológico al nacimiento registrado en la historia clínica</i>	<i>Masculino Femenino</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Edad	<i>Años cumplidos del paciente</i>	<i>Fecha de nacimiento del paciente registrado en la historia clínica</i>	<i>Edad en años</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
Estado civil	<i>Estado civil del paciente</i>	<i>Estado civil registrado en la historia clínica</i>	<i>Soltero Casado Conviviente Viudo</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Lugar de procedencia	<i>Distrito del cual procede</i>	<i>Distrito de procedencia registrado en la historia clínica</i>	<i>Nombre del distrito de procedencia</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Nivel educativo	<i>Nivel educativo del paciente</i>	<i>Nivel educativo registrado en la historia clínica</i>	<i>*Sin instrucción formal * Primaria * Secundaria * Superior no universitaria * Superior Universitaria * Post grado</i>	<i>Politómica / ordinal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Ocupación	<i>Ocupación del paciente</i>	<i>Ocupación del paciente registrado en la historia clínica</i>	<i>Nombre del distrito de procedencia</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>

2.- ANTECEDENTES PERSONALES					
Vacunación	<i>Vacunas recibidas por el paciente durante toda su vida</i>	<i>Vacunas recibidas por el paciente registrado en la historia clínica</i>	<i>Nombre de las vacunas recibidas por el paciente</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Haber estado en prisión	<i>Antecedente de haber estado en prisión</i>	<i>Antecedente de haber estado en prisión según RENAESPPE</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Índice Masa Corporal (IMC)	<i>Estado nutricional según peso y talla</i>	<i>Estado nutricional según peso y talla registrados en la historia clínica</i>	<i>Bajo peso Normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Hacinamiento	<i>Índice de habitantes y cantidad de habitaciones por casa</i>	<i>Índice de hacinamiento obtenido de los datos de la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
3.- HÁBITOS NOCIVOS					
Consumo de Alcohol	<i>Antecedente de consumo de alcohol</i>	<i>Consumo de alcohol según registro en la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Consumo de Drogas	<i>Antecedente de consumo de drogas</i>	<i>Consumo de drogas según registro en la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Consumo de Tabaco	<i>Antecedente de consumo de tabaco</i>	<i>Uso de tabaco según registro en la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>

Consumo Café	<i>Antecedente de consumo de café</i>	<i>Consumo de café según registro en la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
4.- ANTECEDENTES PATOLÓGICOS					
Tiempo de inicio enfermedad MEC-TB	<i>Días desde la aparición del primer síntoma hasta el ingreso al hospital</i>	<i>Días desde la aparición del primer síntoma según registro historia clínica</i>	<i>Número de días desde la aparición del primer síntoma hasta el ingreso al hospital</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
Tiempo de retraso tratamiento	<i>Días de retraso al tratamiento antituberculoso</i>	<i>Días de retraso de tratamiento antituberculoso según registro en la historia clínica</i>	<i>Número de días de retraso al tratamiento antituberculoso</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
Estadio MEC-TB	<i>Estadio de MEC-TB al ingreso hospitalario</i>	<i>Estadio del paciente con MEC-TB según registro historia clínica</i>	<i>Estadio I Estadio II Estadio III</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Condición de ingreso	<i>Condición de TB al ingreso hospitalario</i>	<i>Condición de ingreso del paciente con MEC-TB según registro historia clínica</i>	<i>-Caso Nuevo -Tratamiento completo -Tratado y abandonó -Tratado y fracaso -Tratado y recaída</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Contacto TB	<i>Antecedente de haber tenido un contacto con una persona con TB</i>	<i>Antecedente de haber tenido algún contacto con una persona con TB según registro historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Irregularidad del tratamiento	<i>No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del</i>	<i>No ingesta de 3 dosis programadas continuas o alternadas durante la primera fase del</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>

	<i>tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB</i>	<i>tratamiento o de 5 dosis continuas o alternas durante todo el tratamiento de esquemas para TB según registro historia clínica</i>			
Programa DOTS	<i>Administración de tratamiento directamente supervisado en boca</i>	<i>Administración de tratamiento directamente supervisado en boca según registro historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Reacción adversa a medicamento	<i>Antecedente de haber presentado alguna reacción adversa a cualquier fármaco antituberculoso</i>	<i>Antecedente de haber presentado alguna reacción adversa a cualquier fármaco antituberculoso según registro historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Antecedente de otras enfermedades	<i>Antecedente de tener alguna enfermedad crónica</i>	<i>Antecedente de alguna enfermedad crónica que padece el paciente registrado según la historia clínica</i>	<i>Nombre de la enfermedad crónica que padece el paciente</i>	<i>Politómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
Hospitalización previa	<i>Antecedente de haber tenido alguna hospitalización previa</i>	<i>Antecedente de haber tenido alguna hospitalización previa según la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>

Trasfusión sanguínea	<i>Antecedente de haber tenido alguna trasfusión sanguínea previa</i>	<i>Antecedente de haber tenido alguna trasfusión sanguínea previa según la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>
5.- ESTUDIO DE ESPUTO					
Baciloscopia	<i>Conteo de bacilos alcohol resistente en 100 campos observados</i>	<i>Conteo de bacilos alcohol resistente en 100 campos observados según registro de historia clínica</i>	<i>1 (+) 2(+) 3(+)</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
6.- ESTUDIO DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO					
Celularidad	<i>Conteo de células ya sea polimorfonucleares (PMN) o mononucleares (MN) en LCR</i>	<i>Conteo de células ya sea polimorfonucleares o mononucleares en LCR en la primera muestra registrado según la historia clínica</i>	<i>Número de células por mm³ sea PMN o MN</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
ADA	<i>Registro de la enzima ADA en LCR</i>	<i>Valor cuantitativo el ADA en LCR en la primera muestra registrado según la historia clínica</i>	<i>Valor cuantitativo del ADA en LCR</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
Genexpert	<i>Análisis de prueba molecular Genexpert para M. tuberculosis en LCR</i>	<i>Análisis de prueba molecular Genexpert para M. tuberculosis en LCR registrado según la historia clínica</i>	<i>Sí No</i>	<i>Dicotómica / nominal</i>	<i>Independiente / Categórica</i>

Glucorraquia	<i>Cantidad de glucosa en LCR por mg/dl</i>	<i>Cantidad de glucosa en LCR por mg/dl en la primera muestra registrado según la historia clínica</i>	<i>Valor cuantitativo de la glucosa en LCR en mg/dl</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>
Proteínas	<i>Cantidad de proteínas en LCR por mg/dl</i>	<i>Cantidad de proteínas en LCR por mg/dl en la primera muestra registrado según la historia clínica</i>	<i>Valor cuantitativo de las proteínas en LCR en mg/dl</i>	<i>Discreta / De razón</i>	<i>Independiente / Numérica</i>

3.5.- Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

Primero, se obtendrá la autorización del Hospital Hipólito Unanue para recolectar todos los datos del estudio, siendo la base de la información el empleo de las historias clínicas. Simultáneamente se acudirá al programa de tuberculosis y al servicio de Estadística e Informática para recabar la información integral del tratamiento y seguimiento de los pacientes con tuberculosis durante el periodo 2008-2019. Posterior a ello, se procederá a rellenar toda la información a las fichas de recolección y se creará una base de datos en un archivo Microsoft Excel- 2019 para su posterior análisis estadístico con el programa STATA 15.

3.6.- Instrumento de recolección de datos

Se elaboró una ficha de recolección de datos, en el cual consta de datos de filiación del paciente (*Nombre y apellidos completos, N° de HCl, edad, sexo, estado civil, lugar de procedencia, ocupación, grado de instrucción, teléfono*), antecedentes personales (*Vacunación, haber estado en prisión, IMC, hacinamiento*), hábitos nocivos (*Consumo de alcohol, tabaco, drogas y café*), antecedentes patológicos relacionados a TB (*MEC TB, farmacorresistencia, tiempo de enfermedad, N° de días de retraso de tratamiento, estadio MEC TB al ingreso y al alta, condición de ingreso, contacto TB, irregularidad del tratamiento, programa DOTS, reacción adversa a fármacos antituberculosos*), otros antecedentes patológicos (*Diabetes Mellitus tipo 2, HTA, hipertiroidismo, hipotiroidismo, migraña, epilepsia, enfermedad cerebrovascular, traumatismo encefalocraneano, desnutrición, VIH, insuficiencia hepática, enfermedad renal crónica, hospitalización previa, transfusión sanguínea*), estudio de esputo (*baciloscopia*) y estudio de LCR (*celularidad, glucosa, ADA, Genexpert*).

Esta ficha fue desarrollada gracias a toda la información obtenida de estudios realizados a nivel nacional e internacional. (Anexo 1)

3.7.- Plan de análisis

El análisis de los datos se llevará a cabo mediante el uso del programa estadístico STATA 12.0 (StataCorp, Texas, US). Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se calculará las frecuencias absolutas y relativas, y para las variables

numéricas se usará mediana y rango intercuartílico debido a que no cumplen con el supuesto de normalidad evaluado con la prueba de Shapiro-Wilk.

Para evaluar la asociación entre las variables de control con el outcome (resistencia farmacológica) se utilizará la prueba de chi cuadrado. La magnitud de la asociación se estimará calculando los odds ratio crudos (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) con modelos de regresión logística simple. Se elegirá trabajar con OR porque la prevalencia de farmacoresistencia a ntituberculosos se espera sea inferior al 10%.

Finalmente se generaran modelos ajustados usando regresión logística múltiple evaluando dos tipos de ajustes, el primero por modelo estadístico incluyendo a todas las variables que en el análisis bivariado hayan obtenido un $p < 0,05$, y luego por un modelo epidemiológico (teórico), que incluye a todas las variables que estamos describiendo, el cual se hará en forma secuencial: variables epidemiológicas, hábitos nocivos, antecedentes patológicos TB, otros antecedentes patológicos, estudio de esputo y LCR con sus intervalos de confianza al 95%. Se evaluará la bondad de ajuste de los modelos a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow.

3.8.- Aspectos éticos

El estudio se presentará al Comité de Ética del Hospital Nacional Hipólito Unanue. Asimismo, se solicitará el permiso a esta institución para el desarrollo de esta investigación. Además, cabe mencionar que la base de datos solo será manejada por el equipo de investigación y al ser un estudio descriptivo no será necesario el uso de un consentimiento informado.

CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

Categoría	Descripción	Número de unidades (n)	Monto Unitario (s/.)	Monto Total (s/.) – 12 meses
Recursos materiales	Software STATA	1	150.00	150.00
	Material de Oficina	--	10.00	50
	Copias, impresiones y anillados	100	0.05	400.00
	USB para almacenamiento de información (8 GB)	2	25.00	50.00
	Comunicación telefónica, fax y correo entre los investigadores/ electricidad	1	50.00	300
Recursos Humanos/ Servicios	Servicio de Investigadores	1	50.00	600.00
	Servicio de análisis estadístico	1	100.00	100.00
	Servicio de traducción	1	1000	1000
Gastos Indirectos	Transporte	1	3.00	300.00

4.2 Cronograma

Actividad	01- Dic 2020	01- Ene 2021	01- Feb 2021	01- Mar 2021	01- Abr 2021	01- May 2021	01- Jun 2021	01- Ago 2021	01- Set 2021	01- Oct 2021	01- Nov 2021	01- Dic 2021	01- Ene 2022	01- Feb 2022
Elaboración del protocolo	■	■	■											
Presentación del proyecto para su aprobación				■										
Envío al Comité de Ética del HNHU/ Solicitud de permiso					■									
Análisis y recolección de datos						■	■	■	■	■				
Redacción del manuscrito final											■	■	■	■
Presentación del informe final													■	■
Envío para publicación a una revista científica														■

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koch R. Die Aetiologie der Tuberkulose. Berl Klinischen Wochenschr. 1882; 15:221–230. Disponible en: <https://edoc.rki.de/handle/176904/5163>
2. Méchai F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. Rev Neurol. 2019;175(7-8):451–457. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378719307519?via%3Dihub>
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on March 15, 2020).
4. Vynnycky E, Sumner T, Fielding KL, et al. Tuberculosis control in South African gold mines: mathematical modeling of a trial of community-wide isoniazid preventive therapy. Am J Epidemiol. 2015;181(8):619–632. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388015/pdf/kwu320.pdf>
5. Organización Panamericana de la Salud. Perú tuberculosis report 2019. Disponible en: <http://bvsper.paho.org/SIA/index.php/sala-de-situacion#/categorie/1/enfermedades-transmisibles> (Accessed on March 15, 2020).
6. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis. 1993; 17:987. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/17/6/987/352800?redirectedFrom=fulltext>
7. Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. Am Rev Respir Dis. 1967; 95:670. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/arrd.1967.95.4.670>
8. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. J Leukoc Biol. 2019;105(2):267–280. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6355360/pdf/nihms-1001220.pdf>
9. Christensen AS, Roed C, Omland LH, Andersen PH, Obel N, Andersen ÅB. Long-term mortality in patients with tuberculous meningitis: a Danish nationwide cohort study. PLoS One. 2011;6(11):e27900. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3222654/pdf/pone.0027900.pdf>
10. Gomes T, Reis-Santos B, Bertolde A, Johnson JL, Riley LW, Maciel EL. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. BMC

- Infect Dis. 2014; 14:9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3893400/pdf/1471-2334-14-9.pdf>
11. Ministerio de Salud. Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú 2015. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf> (Accessed on March 15, 2020).
 12. Vinnard C, King L, Munsiff S, et al. Long-term mortality of patients with tuberculous meningitis in New York City: A Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017;64(4):401–407. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850536/pdf/ciw763.pdf>
 13. Wang T, Feng G-D, Pang Y, Liu J-Y, Zhou Y, Yang Y-N, et al. High rate of drug resistance among tuberculous meningitis cases in Shaanxi province, China. *Sci Rep.* 2016; 6:25251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855176/pdf/srep25251.pdf>
 14. Faustini A, Hall A, Perucci C. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax.* 2006; 61:158–163. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2104570/pdf/158.pdf>
 15. Smith SE, Ershova J, Vlasova N, et al. Risk factors for acquisition of drug resistance during multidrug-resistant tuberculosis treatment, Arkhangelsk Oblast, Russia, 2005–2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(6):1002–1011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451928/pdf/14-1907.pdf>
 16. Paudel S. Risk Factors of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Int. J. Appl. Sci. Biotechnol.* 2017; 5(4): 548-554. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322044653_Risk_Factors_of_Multidrug-Resistant_Tuberculosis
 17. Khairani A, Santoso P, Setiawati E. Role of risk factors in the incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Integr. Health Sci.* 2017;5(2): 57-63. Disponible en: <http://journal.fk.unpad.ac.id/index.php/ijih/article/view/991>
 18. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2018;77(6):469–478. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(18\)30307-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(18)30307-4/fulltext)
 19. Guglielmetti L, Veziris N, Aubry A, et al. Risk factors for extensive drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases: a case-case study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(1):54–59. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297426/>

20. Stosic M, Vukovic D, Babic D, et al. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients in Serbia: a case-control study. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1114. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6134722/pdf/12889_2018_Article_6021.pdf
21. Elduma AH, Mansournia MA, Foroushani AR, et al. Assessment of the risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Sudan: a case-control study. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545493/pdf/epih-41-e2019014.pdf>
22. Jaber AAS, Ibrahim B. Evaluation of risk factors associated with drug-resistant tuberculosis in Yemen: data from centres with high drug resistance. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):464. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-4069-1>
23. Baya B, Achenbach CJ, Kone B, et al. Clinical risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Mali. *Int J Infect Dis*. 2019; 81:149–155. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481646/pdf/nihms-1526691.pdf>
24. Feng M, Xu Y, Zhang X, et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis in China: A meta-analysis. *Public Health Nurs*. 2019;36(3):257–269. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/phn.12582>
25. Mehari K, Asmelash T, Hailekiros H, et al. Prevalence and factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) among presumptive MDR-TB patients in Tigray region, northern Ethiopia. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2019; 2019:2923549. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6754863/pdf/CJIDMM2019-2923549.pdf>
26. Demile B, Zenebu A, Shewaye H, Xia S, Guadie A. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in a tertiary armed force referral and teaching hospital, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):249. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5984406/pdf/12879_2018_Article_3167.pdf
27. Rojas A, Zuleta J, González J. Factores de riesgo asociados a tuberculosis fármacosistente en el departamento del Huila [Tesis de bachiller]. [Colombia

- (CO)]: Universidad Surcolombiana; 2014. 87 p. Disponible en: <https://contenidos.usco.edu.co/salud/images/documentos/grados/T.G.Medicina/341.T.G-Andr%C3%A9s-Alonso-Rojas,-Jessica-Lohana-Zuleta-Motta,-Juan-Camilo-Gonz%C3%A1lez-Perdomo-2011.pdf>
28. Fregona G, Cosme LB, Moreira CMM, et al. Risk factors associated with multidrug-resistant tuberculosis in Espírito Santo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2017;51(0):41. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102017000100230
29. Higueta-Gutiérrez LF, Arango-Franco CA, Cardona-Arias JA. Factores de riesgo para la infección por tuberculosis resistente: Metaanálisis de estudios de casos y controles. *Rev Esp Salud Pública*. 2018;92:7. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v92/1135-5727-resp-92-e201809067.pdf>
30. Avalos-Rodríguez A, Imán-Izquierdo F, Virú-Loza M, Cabrera-Rivero J, Zárate-Robles A, Meza-Monterrey M et al. Factores asociados a tuberculosis multidrogorresistente primaria en pacientes de Callao, Perú. *An. Fac. med.* 2014; 75(3): 233-236. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v75n3/a04v75n3.pdf>
31. Davila D. Factores asociados a multidrogorresistencia en pacientes con diagnóstico de tuberculosis Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen [Tesis de bachiller]. [Perú (PE)]: Universidad de San Martín de Porres; 2016. 95 p. Disponible en: http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/bitstream/handle/usmp/2585/DAVILA_D.pdf?sequence=1&isAllowed=y
32. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, et al. Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015; 14:47. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4632483/pdf/12941_2015_Article_107.pdf
33. Zhang J, Hu X, Hu X, et al. Clinical features, Outcomes and Molecular Profiles of Drug Resistance in Tuberculous Meningitis in non-HIV Patients. *Sci Rep*. 2016;6:19072. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4703954/pdf/srep19072.pdf>
34. Kaviyil JE, Ravikumar R. Diagnosis of tuberculous meningitis: Current scenario from a Tertiary Neurocare Centre in India. *Indian J Tuberc.* 2017;64(3):183–188. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0019570717300094?via%3>

[Dihub](#)

35. Heemskerk AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical Outcomes of Patients With Drug-Resistant Tuberculous Meningitis Treated With an Intensified Antituberculosis Regimen. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):20–28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5850451/pdf/cix230.pdf>
36. Gupta R, Thakur R, Kushwaha S, et al. Isoniazid and rifampicin heteroresistant Mycobacterium tuberculosis isolated from tuberculous meningitis patients in India. *Indian J Tuberc*. 2018;65(1):52–56. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0019570717300744?via%3>
[Dihub](#)
37. Metcalf T, Soria J, Montano SM, et al. Evaluation of the GeneXpert MTB/RIF in patients with presumptive tuberculous meningitis. *PLoS One*. 2018;13(6):e0198695. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005529/pdf/pone.0198695.pdf>
38. Soria J, Metcalf T, Mori N, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):9. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3633-4>
39. Pawełczyk J, Kremer L. The molecular genetics of mycolic acid biosynthesis. *Microbiol Spectrum*. 2014; 2(4): MGM2-0003- 2013. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/279308091_The_Molecular_Genetics_of_Mycolic_Acid_Biosynthesis
40. Velayati AA, Farnia P, Ibrahim TA, Haroun RZ, Kuan HO, Ghanavi J. Differences in cellwall thickness between resistant and nonresistant strains of Mycobacterium tuberculosis: using transmission electron microscopy. *Chemotherapy*, 2009; 55(5):303-7. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/226425>
41. Velayati AA, Farnia P, Masjedi MR. Pili in totally drug resistant Mycobacterium tuberculosis (TDR-TB). *Int J Mycobacteriol*. 2012; 1(2):57-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212553112000349?via%3Dihub>
[b](#)
42. Gillespie SH. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(2):267–274. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127054/pdf/0596.pdf>

43. Agonafir M, Lemma E, Wolde-Meskel D, et al. Phenotypic and genotypic analysis of multidrug-resistant tuberculosis in Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(10):1259–1265. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/46280795_Phenotypic_and_genotypic_analysis_of_multidrug-resistant_tuberculosis_in_Ethiopia
44. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(2):10.1128. Disponible en: <https://www.asmscience.org/docserver/fulltext/microbiolspec/5/2/TNMI7-0044-2017.pdf?expires=1588050711&id=id&accname=guest&checksum=FEF222AC46D90461F45D9BC7F4D96761>
45. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med.* 2009;9(2):94–99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486069/pdf/nihms-702819.pdf>
46. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am.* 1995; 33:733–752. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7610242/>
47. Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon, Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect.* 2008; 136(11):1455–1462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870755/pdf/S0950268807000258a.pdf>
48. Garcia-Monco JC. Central nervous system tuberculosis. *Neurol Clin.* 1999;17(4):737–759. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S073386190570164X?via%3Dihub>
49. Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet.* 1948; 1:582-596. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(48\)92003-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(48)92003-0/fulltext)
50. Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J.* 1976; 69(4):449–457. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1265506/>

51. Thwaites GE, Chau TT, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(1):378–379. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC321694/pdf/0997.pdf>
52. Parra-Ruiz J, Ramos V, Dueñas C, et al. Rational application of adenosine deaminase activity in cerebrospinal fluid for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Infection.* 2015; 43(5):531–535. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s15010-015-0777-7>
53. Schutte CM, Ungerer JP, du Plessis H, van der Meyden CH. Significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous (TB) meningitis. *J Clin Lab Anal.* 2001; 15(5):236–238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6807738/pdf/JCLA-15-236.pdf>
54. Tortoli E, Russo C, Piersimoni C, et al. Clinical validation of Xpert MTB/RIF for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2012, 40(2):442-447. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/40/2/442>
55. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009;59(3):167–187. Disponible en: [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(09\)00186-8/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(09)00186-8/fulltext)
56. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis 2013. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180308083418.pdf> (Accessed on April 07, 2020).
57. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(7):e147–e195. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590850/pdf/ciw376.pdf>
58. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(4):500-501. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857485/pdf/rccm.201909-1874ST.pdf>
59. Ministerio de Salud del Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis 2018. Disponible en:

<http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20190404114640.PDF>

(Accessed on April 20, 2020).

60. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol.* 2005;175(1):579–590. Disponible en: <https://www.jimmunol.org/content/175/1/579.long>
61. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest.* 2009;136(2):420–425. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(09\)60478-5/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(09)60478-5/fulltext)

ANEXO 1:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS							
1.-DATOS DE FILIACIÓN							
Apellido paterno		Apellido materno		Nombre			
N° de HCl							
Fecha de ingreso HNHU		Edad					
Sexo	(M) (F)	Estado Civil	(Casado) (Viudo)	(Soltero)	(Divorciado)		
Lugar de procedencia		Ocupación					
Grado de instrucción		Teléfono					
2.-ANTECEDENTES PERSONALES							
Vacunación	(Sí) (No)	BCG	(Sí) (No)				
Haber estado en prisión	(Sí) (No)						
IMC							
Hacinamiento	(Sí) (No)						
3.- HÁBITOS NOCIVOS							
Consumo de Alcohol	(Sí) (No)						
Consumo de Drogas	(Sí) (No)						
Consumo de Tabaco	(Sí) (No)						
Consumo Café	(Sí) (No)						
4.- ANTECEDENTES PATOLÓGICOS TB							
Tuberculosis	(Sí) (No)	Pulmonar	(Sí) (No)				
		Extrapulmonar	(Sí) (No)	MEC TB			
				Pleural			
				Ganglionar			
				GastroInt/peritoneal			
				Mama			
				Otros			
				Sensible	(Sí) (No)		
				Polirresistente	(Sí) (No)	H	
				(Marcar con un x)		R	
						E	
						Z	
						KANAMICINA	
						AMIKACINA	
						CAPREOMICINA	
						LEVOFLOXACINO	
				CIPROFLOXACINO			
				OFLOXACINO			
				PAS			

				<i>ETO</i>	
				<i>AMOX/CLAV</i>	
				<i>CICLOSERINA</i>	
				<i>IMIPENEM</i>	
				<i>MEROPENEM</i>	
				<i>LINEZOLID</i>	
				<i>CLOFAZIMINA</i>	
				<i>CLARITROMICINA</i>	
				<i>TIOACETAZONA</i>	
				<i>TERIZIDONA</i>	
				<i>OTROS</i>	
		<i>MDR</i>	<i>(Sí) (No)</i>		
		<i>XDR</i>	<i>(Sí) (No)</i>		
<i>Tiempo de inicio de Enfermedad (días)</i>		<i>N° días de retraso de tto:</i>			
<i>Estadio MEC-TB</i>					
	INGRESO	<i>(I) - (II)- (III)</i>	ALTA	<i>(I) - (II)- (III)</i>	
Condición de ingreso (marcar con un x)					
	<i>Caso Nuevo</i>				
	<i>Tratamiento completo</i>				
	<i>Tratado y abandonó</i>				
	<i>Tratado y fracaso</i>				
	<i>Tratado y recaída</i>				
Contacto TB	<i>Pansensible</i>				
	<i>MDR</i>				
	<i>XDR</i>				
	<i>Polirresistente</i>				
	<i>NR</i>				
Irregularidad del tratamiento		<i>(Sí) (No)</i>			
Programa DOTS		<i>(Sí) (No)</i>			
Reacción adversa a farmacoantiTB		<i>(Sí) (No)</i>			
Antecedente otras Enf		<i>(Sí) (No)</i>	(Marcar con un x)		
	<i>DM2</i>		<i>Epilepsia</i>		
	<i>HTA</i>		<i>ECV</i>		
	<i>Hipertiroidismo</i>		<i>VIH</i>		
	<i>Hipotiroidismo</i>		<i>INSUF. HEPATICA</i>		
	<i>Migraña</i>		<i>ERC</i>		
	<i>TEC</i>		<i>Otros</i>		
	<i>Desnutrición proteica/calórica</i>				
Hospitalización previa		<i>(Sí) (No)</i>			

<i>Trasfusión sanguínea</i>	(Sí) (No)			
5.- ESTUDIO DE ESPUTO	(Sí) (No)			
	<i>Baciloscopia</i>	(1+) (2+) (3+)		
6.-ESTUDIO DE LCR	(Sí) (No)			
	<i>Celularidad</i>			
		<i>PMN</i>		
		<i>MN</i>		
	<i>Glucosa</i>			
	<i>ADA</i>			
	<i>Gen expert</i>			

TB: tuberculosis; **MDR:** multidrogorresistente; **XDR:** extremadamente resistente; **IMC:** índice de masa corporal; **BCG:** bacilo de Calmette-Guerin; **MEC TB:** meningoencefalitis tuberculosa; **H:** isoniazida; **R:** rifampicina; **E:** etambutol; **Z:** pirazinamida; **PAS:** ácido para-aminosalicílico; **ETO:** etionamida; **AMOX/CLAV:** amoxicilina ácido clavulánico; **NR:** no registrado; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **HTA:** hipertensión arterial; **TEC:** traumatismo encefalocraneano; **ECV:** enfermedad cerebrovascular; **VIH:** virus de inmunodeficiencia; **ERC:** enfermedad renal crónica; **PMN:** polimorfonucleares; **MN:** mononucleares; **ADA:** adenosina desaminasa.

ANEXO 2:

MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA	OBJETIVO	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA
<p>¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a farmacorresistencia en pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis multidrogorresistente y extensamente resistente en el Hospital Hipólito Unanue en el periodo 2008-2019?</p>	<p><u>GENERAL</u></p> <p>-Identificar los factores asociados a farmacorresistencia en pacientes con Meningoencefalitis TB-MDR y XDR durante el periodo 2008-2019</p> <p><u>ESPECÍFICOS</u></p> <p>-Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con MEC-TB.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con Meningoencefalitis TB-MDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con Meningoencefalitis TB-XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de farmacorresistencia (polirresistencia, MDR y XDR) de los pacientes con MEC-TB.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con antecedente de reacción adversa a algún medicamento antituberculoso</p>	<p>-Existe una mayor probabilidad de presentar resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR que tengan algunos factores epidemiológicos en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.</p> <p>-Existe una mayor probabilidad de presentar resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR. con ciertas características en su tratamiento antituberculoso previo en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.</p> <p>-Existe una mayor probabilidad de presentar resistencia a fármacos antituberculosos MDR y XDR. que tengan antecedentes</p>	<p><u>VARIABLES PRINCIPALES</u></p> <p>-Meningoencefalitis tuberculosa MEC-TB)</p> <p>-Farmacorresistencia a antituberculosos</p> <p><u>1.-Factores personales</u></p> <p>-Género -Edad -Estado civil -Lugar de procedencia -Nivel educativo -Ocupación</p> <p><u>2.-Antecedentes personales</u></p> <p>-Vacunación -Haber estado en prisión -Índice de masa corporal -Hacinamiento</p> <p><u>3.- Hábitos nocivos</u></p> <p>-Consumo de alcohol -Consumo de drogas -Consumo de tabaco -Consumo de café</p> <p><u>4- Antecedentes patológicos</u></p> <p>-Tiempo de inicio de enfermedad MEC-TB -Tiempo de retraso de tratamiento -Estadio MEC-TB -Condición de ingreso -Contacto TB -Irregularidad del tratamiento -Programa DOTS -Reacción adversa a medicamentos -Antecedente de otras enfermedades -Hospitalización previa</p>	<p><u>TIPO DE INVESTIGACIÓN</u></p> <p>Estudio observacional de corte trasversal, descriptivo, el cual se desarrollará en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2008-2019</p> <p><u>Instrumento</u></p> <p>Ficha de recolección de datos</p>

	<p>y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con contacto TB y con meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con abandono a tratamiento previo de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con abandono a tratamiento previo de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con antecedente de tratamiento irregular de TB y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con infección por VIH y meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p> <p>-Determinar la prevalencia de pacientes con diabetes mellitus tipo II y con meningoencefalitis TB- MDR y XDR.</p>	<p>de enfermedades en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa.</p>	<p>-Trasfusión sanguínea</p> <p>5.- <u>Estudio de esputo</u></p> <p>-Baciloscopia</p> <p>6.- <u>Estudio de LCR</u></p> <p>-Celularidad -ADA -Genexrpt -Glucorraquia -Proteínas</p>	
--	---	---	--	--