

## 9. MENINGITIS TUBERCULOSA

### Introducción

La Organización mundial de la salud (OMS) calcula 8,8 millones de nuevos casos de todas las formas de tuberculosis (TB) y 1.4 millones de muertes por la infección en el mundo cada año. En México, se diagnosticaron en 2010 más de 18 mil casos nuevos y cerca de 2,000 defunciones por esta causa. La incidencia de meningitis tuberculosa se relaciona directamente con la prevalencia de tuberculosis pulmonar y aunque solo representa alrededor del 1% de todos los caso de tuberculosis y 5%-10% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar, su presencia es muy preocupante por su elevada tasa de mortalidad (20%-69%) y 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. La meningitis tuberculosa afecta a todos los grupos de edad, pero es mucho más frecuente en población joven (especialmente niños) y personas infectadas por VIH (incrementa 5 veces más).

La tuberculosis es causada por un grupo de bacterias del orden Actinomycetales de la familia *Mycobacteriaceae*; el complejo *M.tuberculosis* se compone por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*.

### Código Diagnóstico CIE-10

#### A17.0 Meningitis tuberculosa

- Leptomeningitis tuberculosa
- Tuberculosis de meninges (cerebral) (espinal)

### Elementos diagnósticos

El diagnóstico de la meningitis tuberculosa con frecuencia representa un desafío para el médico; se necesita un alto grado de sospecha clínica para no retrasar el diagnóstico y tratamiento puesto que el cuadro clínico no siempre es consistente y aunque el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) aporta datos sugestivos, habitualmente se inicia un tratamiento empírico sin tener la certeza de que el diagnóstico será confirmado. Las manifestaciones clínicas y su duración son de vital importancia para su sospecha.

### Cuadro clínico

La presentación clásica de la meningitis tuberculosa en el adulto, es la de una infección subaguda, de con pródromos inespecíficos como malestar general, pérdida de peso, fiebre de bajo grado y aparición gradual de cefalea, vómitos y confusión que conducen al coma y muerte si no se trata.

En la exploración física puede encontrarse un grado variable de rigidez de cuello (suele estar ausente al inicio de la enfermedad), con la progresión de la enfermedad puede haber parálisis de nervios craneales VI, III, IV y VII, profundización del estado de coma, monoplejía, hemiplejía o paraplejía en aproximadamente 20% de los casos. Algunos estudios reportan que la clínica da una sensibilidad de 86% (otros reportan sensibilidad de 96-98%) y especificidad que varía de 68-88%, con una limitación a esta regla en pacientes VIH positivos, en quienes la sensibilidad llega a 78% y especificidad 43%. Ver Tabla 1.

### Paciente coinfectado por VIH+

En pacientes infectados por VIH hay 2 estudios que han identificado las características clínicas entre meningitis tuberculosa y criprocócica; el primer estudio refiere que la meningitis tuberculosa puede ser diagnosticada con 47% de sensibilidad y 98% de especificidad si el paciente tiene menos de 200

células CD4/mcL, relación LCR/plasma de 0.2 o menos, un total de linfocitos en LCR > 200 cel/mcL y antígeno para criptococo negativo. El segundo estudio informó que la meningitis por criptococo comparado con la meningitis tuberculosa se asocia con más rigidez de nuca, mayor temperatura corporal, estado de conciencia reducida, menor presión de apertura de LCR y > número de leucocitos en LCR. Un test positivo del antígeno criptococócico tiene alto valor predictivo positivo y negativo es una prueba esencial en pacientes con enfermedad meníngea prolongada.

### Estudios de Laboratorio (estudio del LCR)

El LCR tiene características propias y debe realizarse varias veces durante el tratamiento. Los hallazgos más habituales son:

- Presión de apertura elevada (>20 cmH<sub>2</sub>O) en 50% de los casos,

### ANÁLISIS CITOLÓGICO Y BIOQUÍMICO

- Pleocitosis linfocitaria
- Hipoglucorraquia (relación de glucosa LCR/plasma <0.5 en 95% de los casos)
- Hiperproterinorraquia (100->500 mg/dl)

ADA: Un ADA (adenosín desaminasa) >6 U en LCR, sugiere meningitis tuberculosa, aunque cabe considerar también falsos positivos para esta prueba (linfoma, etc.). ADA con punto de corte > 15 UI/mL y la PCR para *M. tuberculosis* en LCR son las pruebas más relevantes para el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

### ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

A pesar de su baja sensibilidad, el estudio microbiológico continúa utilizándose de rutina para el diagnóstico de la tuberculosis del Sistema nervioso central.

#### Microscopia

- Tinción de Ziehl-Neelsen: su sensibilidad es variable, a menudo muy pobre; algunos estudios reportan positividad en menos del 10% de los casos, mejora con grandes volúmenes pero es raro que exceda 60%.
- Cultivos: aun siendo positivo, tardará con frecuencia más de dos semanas en el mejor de los casos.

#### Estudios moleculares

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos: En la actualidad estos métodos son de elección en el diagnóstico de meningitis tuberculosa por su rapidez, especificidad y sensibilidad.

- Ensayo Xpert para micobacterias tuberculosas: utiliza PCR en tiempo real y se ha convertido en la piedra angular del diagnóstico molecular comercial para TB. Los valores de sensibilidad y especificidad para estas pruebas son equiparable a los cultivos *in vitro* de LCR, confirman TB meníngea y su susceptibilidad a rifampicina dentro de 2 hs. Un meta-análisis estimó una sensibilidad de 80.4% comparado a los cultivos para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar (un ensayo reportó 12 veces más sensibilidad que la microscopía para el diagnóstico de meningitis tuberculosa); el costo es 82 veces mayor que la microscopía.
- PCR en tiempo real: La sensibilidad de estas pruebas oscila entre 60% y 100%, y su especificidad entre 80% a 100%.

#### Estudios de imagen

Las imágenes aportan elementos valiosos, pero no establecen el diagnóstico por si solas. La RM (resonancia magnética) es la técnica de imagen que detecta más precozmente las lesiones y es de elección cuando esté disponible. En la meningitis TB se ha descrito clásicamente la presencia de una

triada consistente en hipercaptación de contraste en las meninges basales, hidrocefalia e imágenes de infartos de origen vascular. No obstante, ninguna de ellas es patognomónica de TB y sólo un pequeño porcentaje presentan los 3 signos. La TB que afecta al parénquima cerebral puede presentarse en forma de tuberculoma, absceso o tuberculomas en placa. Los tuberculomas suelen ser de localización supratentorial, presentan realce periférico en anillo y aparecen con señal hipo o isointensa en secuencia T1 e hiperintensa en T2 o hipointensa en el caso de tuberculomas caseificantes. Puede haber grados variables de edema perilesional. La RM-espectroscopia muestra picos lipídicos prominentes, hecho bastante característico de los tuberculomas intracraneales. Sin embargo, pueden también aparecer en otro tipo de lesiones como abscesos piogénos o tumores.

### Tratamiento

El tratamiento de la meningitis tuberculosa al igual que la tuberculosis pulmonar, se rige de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis y contempla un esquema primario con una fase intensiva con 4 fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) dosis diaria de lunes a sábado durante 2 meses y una fase de mantenimiento trisemanal por 10 meses que incluye 2 fármacos.(isoniacida y rifampicina), todo esquema terapéutico debe ser autorizado por la clínica de tuberculosis del hospital.

En el caso de pacientes con infección por VIH que requieran iniciar tratamiento antirretroviral, ésta debe ser aplazada para después de la fase diaria. En pacientes coinfectados por tuberculosis/VIH, el tratamiento antituberculoso tiene prioridad; el inicio del tratamiento antirretroviral debe ser considerado en forma individual de acuerdo con el estado inmunológico del paciente, con el fin de evitar interacciones farmacológicas y el síndrome inflamatorio de respuesta inmune (SIRI). En pacientes con recuentos de CD4 >350, el tratamiento antirretroviral debe introducirse una vez que el tratamiento de tuberculosis se ha completado.

En pacientes con recuentos de CD4 entre 200 y 350, el tratamiento antirretroviral debe iniciar al terminar la fase intensiva de la tuberculosis. En pacientes con recuentos de CD4 < 200 el tratamiento antirretroviral debe iniciar entre la semana 2 y 8 del tratamiento antituberculoso.

**Esteroides:** en pacientes con meningitis tuberculosa estadio II o III, se recomienda el uso adyuvante con corticosteroides las primeras 4 semanas del tratamiento antituberculoso el equivalente a prednisolona 60 mg/día (algunas guías recomiendan 20-40 mg/d).

Durante el tratamiento es importante monitorear los niveles de transaminasas hepáticas por la toxicidad de antituberculosos, en particular en pacientes con enfermedad hepática conocida.

El pronóstico a largo plazo en pacientes con meningitis tuberculosa comprobada adecuadamente tratado con la terapia estándar actual tuberculosa es sombrío; un estudio muestra mortalidad 60% a tres años

Tabla 1. Signos y síntomas meningitis tuberculosa

Síntomas	Frecuencia
Cefalea	50-80%
Fiebre	60-95%
Vomito	30-60%
Fotofobia	5-10%

Anorexia y pérdida de peso	60-80%
Signos clínicos	
Rigidez de nuca	40-80%
Confusión	10-30%
Coma	30-60%
Nervio craneal ( III, IV, VII)	30-50%
Hemiparesia, Hemiplejia	10-20%
Crisis convulsivas	5%

Tabla 2. Diagnóstico de la Tuberculosis en SNC

	MENINGITIS TUBERCULOSA	ABSCESO CEREBRAL Y TUBERCULOMA	TB EN CO-INFECCIÓN CON VIH
BAAR	20% + 1 muestra 87% + 3 muestra	Generalmente -	Similar sensibilidad, alta mortalidad en muestras +
CULTIVO	11% una serie sensib 52% 83% con 3 muestras	Generalmente -	Similar sensib. M tuberculosis + aislado.
PCR	Sensibilidad 56% Especificidad 98% El diagnóstico no puede ser excluido basado en resultados por PCR	Sensibilidad 4-100% Especificidad 98% El diagnóstico no puede ser excluido basado en resultados por PCR	Datos insuficientes
NIVELES DE INF- $\gamma$	INF- $\gamma$ > 6.4 IU/MI, sensib 70% y especific 94%,  Utilidad solo uso simultaneo PCR e INF- $\gamma$ , 80% sensib y 92.3% especificidad	Datos insuficiente	Datos insuficientes
ADA	> 8 U/L ( 10 U/I) sensib 59% y especific 96%. No discrimnia entre MT y MB.		No diferencia en niveles . 12.6 IU/mL VIH+ 13.5 IU/ml VIH-

**Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de meningitis tuberculosa**

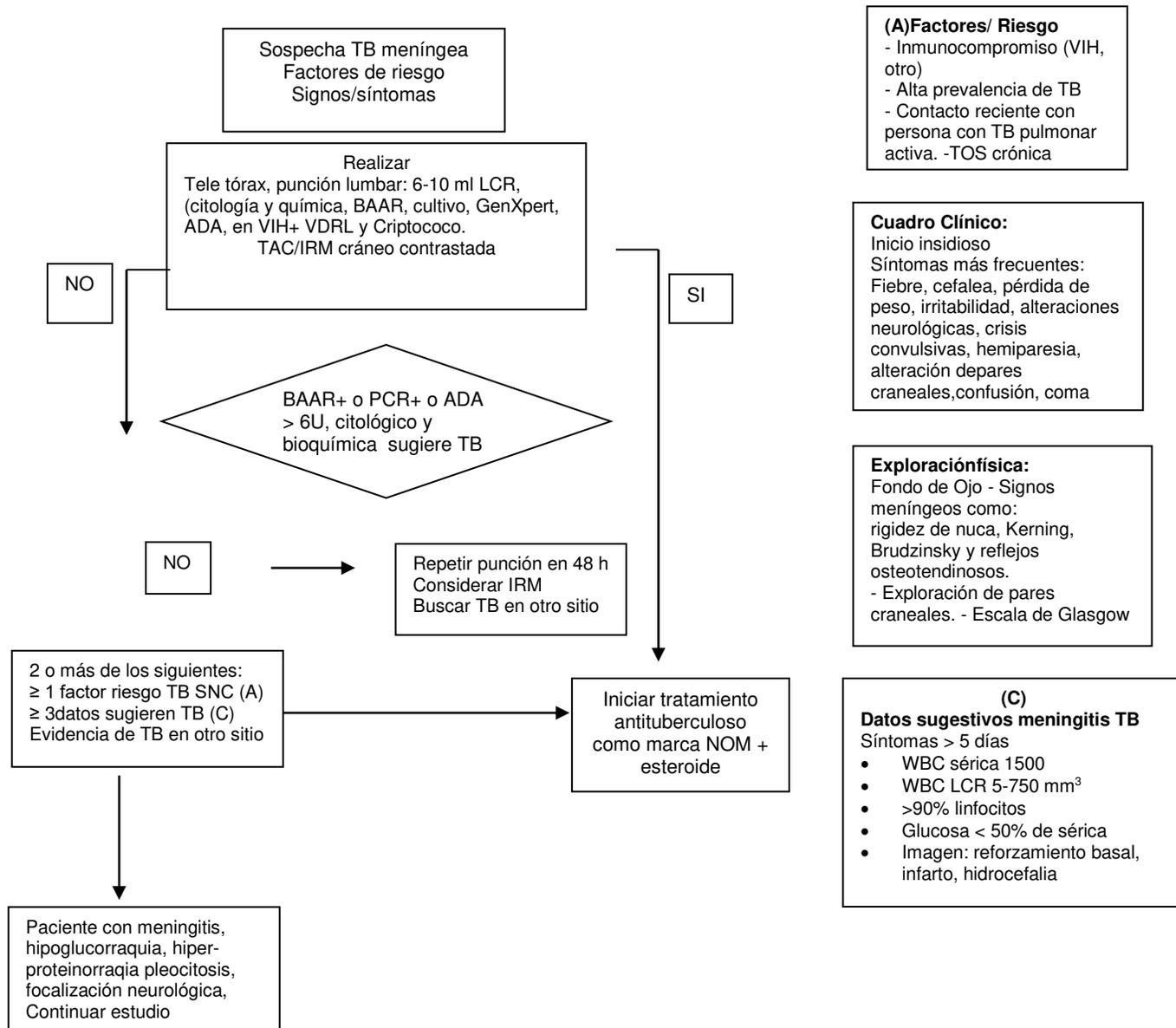


Tabla 3. **Tratamiento primario de meningitis tuberculosa**

(Tratamiento coordinado por clínica de tuberculosis y según lo establece la NOM-006-SSA2-2013).

Fase intensiva	Una sola toma diaria de lunes a sábado, hasta completar sesenta dosis	Comentarios
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H) Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Dosis 600 mg 300 mg 1,500 a 2000 mg 1,200 mg	Vigilancia de función renal y hepática durante el tratamiento
Fase de sostén	Intermitente en una sola toma, tres veces a la semana por 10 meses mínimo.	
Fármacos: Rifampicina (R) Isoniacida (H)	Dosis 800 mg 600 mg	

El tratamiento será otorgado (previa autorización, clínica de tuberculosis del Hospital General de México, "Dr. Eduardo Liceaga") de manera gratuita en tabletas coformuladas en el medicamento denominado **dotbal** para la fase intensiva (pacientes con peso <50 kg 3 tabletas >50 kg 4 tabletas) y **dotbal-S** para la fase de mantenimiento o sostén.

Revisar Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis para fármacos de segunda y tercera línea y dosis por separado para pacientes con toxicidad e hipersensibilidad.

### Bibliografía

1. Guy E Thwaites, Ronald van Toorn, Johan Schoeman. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.
2. H. Erdem et al. Diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O600–60810.1111/1469-0691.12478.
3. Patel VB, Theron G, Prestamistas L y col Diagnostic Accuracy of Quantitative PCR (Xpert MTB/RIF) for Tuberculous Meningitis in a High Burden Setting: A Prospective Study. *PLoS Med* 2013;10 (10);e1001536.
4. Chang K, Lu W, Wang J, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect* 2012; 64: 580–88.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis.
6. Shaw JE, Pasipanodya JG, Gumbo T. Meningeal tuberculosis: high long-term mortality despite standard therapy. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89 (3); 189-95.