

Experiencia en el diagnóstico de tuberculosis meníngea en un hospital de alta complejidad en Colombia

The experience of a tertiary care hospital in Colombia in the diagnosis of meningeal tuberculosis

OSWALDO ENRIQUE AGUILAR-MOLINA, RAÚL ANDRÉS VALLEJO-SERNA, MARÍA ANTONIA ESCOBAR-MERA, MIGUEL ALEJANDRO VALDEZ-MORENO, ERNESTO MARTÍNEZ-BUITRAGO • CALI (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2115>

Resumen

Introducción: la tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas de mayor distribución mundial y la tuberculosis meníngea es una de sus manifestaciones más devastadoras. Su diagnóstico y confirmación microbiológica no siempre es fácil.

Objetivo: describir la experiencia en el diagnóstico de tuberculosis meníngea por pruebas moleculares comparado con cultivo, caracterizando las principales manifestaciones clínicas y determinar los factores asociados a mortalidad.

Métodos: identificamos retrospectivamente a los pacientes adultos con diagnóstico de tuberculosis meníngea, mediante técnicas de pruebas moleculares y/o cultivo para *M. tuberculosis*, que ingresaron en nuestra institución entre enero de 2018 y marzo de 2020, se realizó un análisis estadístico descriptivo. Se excluyeron mujeres gestantes, pacientes que no contaran con prueba molecular para *M. tuberculosis*.

Resultados: se obtuvo una muestra de 33 pacientes, los hallazgos más relevantes en el citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR) fue la presencia de hipoglucorraquia, con una mediana de 34.2 mg/dL (RIQ 2.0-95.0 mg/dL) y de hiperproteorraquia, con mediana de 265 mg/dL (RIQ 24.0-600 mg/dL). El resultado más significativo fue la presencia de proteína C reactiva elevada en suero en todos los casos, con una mediana de 53.3 mg/L (RIQ 22.9-89.6 mg/L) y neutrofilia en 75.8% (25). La mortalidad fue de 54.5% (18), la sensibilidad de la prueba molecular en LCR fue del 38.46% y el valor predictivo positivo de 58.82%.

Conclusiones: el diagnóstico de TB meníngea sigue siendo todo un reto, aunque las pruebas moleculares pueden ayudar en el diagnóstico temprano, su sensibilidad es baja en formas extrapulmonares. (Acta Med Colomb 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2115>).

Palabras clave: *Abbott RealTime MTB, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, tuberculosis extrapulmonar, tuberculosis meníngea, VIH.*

Abstract

Introduction: tuberculosis is one of the most widely disseminated infectious diseases worldwide, and meningeal tuberculosis is one of its most devastating manifestations. Its diagnosis and microbiological confirmation is not always easy.

Objective: to describe the experience in diagnosing meningeal tuberculosis through molecular tests compared to a culture, characterize the main clinical manifestations, and determine factors associated with mortality.

Methods: we retrospectively identified adult patients diagnosed with meningeal tuberculosis through molecular and/or culture tests for *M. tuberculosis* who were admitted to our institution between January 2018 and March 2020. A descriptive analysis was performed. Pregnant women and patients who did not have a molecular test for *M. tuberculosis* were excluded.

Results: a sample of 33 patients was obtained. The most relevant cerebrospinal fluid (CSF)

Drs. Oswaldo Enrique Aguilar-Molina y Raúl Andrés Vallejo-Serna: Especialistas en Medicina Interna, Profesores Hora Cátedra Universidad del Valle. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario del Valle; Dra. María Antonia Escobar-Mera: Residente de Medicina Interna Universidad Libre; Dr. Miguel Alejandro Valdez-Moreno: Médico y Cirujano Universidad del Valle; Dr. Ernesto Martínez-Buitrago: Especialista en Medicina Interna e Infectología. Docente Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle. Cali (Colombia).
Correspondencia: Dr. María Antonia Escobar-Mera. Cali (Colombia).
E-Mail: antoniaescobarmera@hotmail.com
Recibido: 15/II/2021 Aceptado: 20/IX/2021

cytochemical analysis findings were low glucose, with a median of 34.2 mg/dL (IQR 2.0-95.0 mg/dL) and high protein, with a median of 265 mg/dL (IQR 24.0-600 mg/dL). The most significant result was elevated serum C-reactive protein in all cases, with a median of 53.3 mg/L (IQR 22.9 – 89.6 mg/L) and neutrophilia in 75.8% (25). Mortality was 54.5% (18), the sensitivity of the CSF molecular test was 38.46% and the positive predictive value was 58.82%.

Conclusions: the diagnosis of meningeal TB continues to be a challenge. While molecular tests can help provide an early diagnosis, their sensitivity is low in extrapulmonary forms. (*Acta Med Colomb* 2022; 47. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2022.2115>).

Key words: *Abbott RealTime MTB, real-time polymerase chain reaction, tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, meningeal tuberculosis, HIV.*

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de más amplia distribución en el mundo y constituye una de las primeras causas de muerte de pacientes con sida, especialmente en países en vía de desarrollo, como el nuestro. A nivel mundial, en el 2019 se notificaron 7.1 millones de casos nuevos de infección por tuberculosis, un incremento progresivo en los últimos años (1). Para el 2018 en el departamento del Valle del Cauca, exceptuando Buenaventura, la incidencia de tuberculosis de todas las formas fue de 44 casos por cada 100 000 habitantes, siendo Cali el tercer municipio en incidencia con 51 casos por cada 100 000 habitantes (44 para TB pulmonar, siete para TB extrapulmonar) (2), en cuanto a mortalidad, para el periodo 2005-2018 en Cali, la tuberculosis fue la tercera causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres, con una tasa de 4.5 y 1.3 casos por 100 000 habitantes (3).

La propagación de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana VIH ha contribuido a agudizar el impacto de la tuberculosis (4) aumentando el riesgo de las formas no pulmonares de la enfermedad. La tuberculosis extrapulmonar se presenta como consecuencia de la diseminación de *Mycobacterium tuberculosis* a otros órganos por los vasos linfáticos o el torrente circulatorio. Entre los lugares más afectados están las meninges, la pleura, la piel, los ganglios linfáticos, el abdomen, y el aparato genitourinario (5). De las diversas localizaciones extrapulmonares, la tuberculosis meníngea (TBM) es una de las más devastadoras por su elevada mortalidad y las severas secuelas neurológicas en los que sobreviven (5). El diagnóstico de TBM aún sigue siendo un reto médico, debido a que ninguno de los métodos utilizados en la actualidad cumplen con los criterios ideales de una prueba diagnóstica idónea, presentan baja sensibilidad o especificidad y los resultados generalmente son demorados o de difícil accesibilidad (6).

Métodos

Este estudio retrospectivo se llevó a cabo en el Departamento de Medicina Interna de la Universidad del Valle, en el Hospital Universitario del Valle en Cali, Colombia. Este hospital es centro de referencia terciario para gran parte de la población vulnerable del departamento y el suroccidente

colombiano. Los datos se recabaron de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TBM ingresados desde 1° de enero de 2018 hasta 1° de marzo de 2020. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, mujeres en estado de embarazo y aquellos casos en los que no se contara con una prueba molecular en líquido cefalorraquídeo (LCR). Entre 39 pacientes con TBM confirmada, seis fueron excluidos debido a datos incompletos. Se utilizó una ficha de recolección de datos manual y digital en el cual se incluyeron variables demográficas, antecedentes personales de los pacientes, incluido antecedente de tuberculosis pulmonar o extra pulmonar, coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana o patologías crónicas no transmisibles, se determinaron según historia clínica los principales signos y síntomas al momento del ingreso así como el tiempo de aparición de éstos, se encasillaron datos de laboratorio tanto en suero como en LCR, incluidos estudios moleculares y cultivos para bacterias, micobacterias y hongos. Se determinó una ficha accesoria con datos de caracterización en población con coinfección por VIH. Por último, se recogieron datos sobre mortalidad durante la estancia hospitalaria. Se realizó un análisis estadístico descriptivo; las variables continuas se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y relativas para cada categoría. El diagnóstico fue confirmado y se basó en la presencia de cultivo o reacción en cadena de la polimerasa en LCR positivo para *M. tuberculosis* (PCR MTB). Los cultivos utilizados en nuestra institución son realizados por medio sólido Ogawa Kuddo; la prueba molecular se realizó mediante el ensayo *Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance m2000*[®]. El ensayo *Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance m2000*[®], permite la determinación de *M. tuberculosis* a partir de la secuencia de inserción 6110 (IS6110) y el antígeno proteínico b (PAB) en muestras de esputo o lavado bronco alveolar, con un límite de detección de 60 UFC/ml, adicionalmente permite la detección cualitativa de resistencia a rifampicina e isoniazida (7).

El antecedente o la presencia de tuberculosis requería de un cultivo actual o notificado por ficha epidemiológica previa. El tiempo de inicio de síntomas fue considerado desde la primera “queja” del paciente hasta la fecha de consulta inicial. El estado neurológico al ingreso se estimó por la

escala de Glasgow, se considera compromiso leve aquellos situados con una puntuación de 13 y 14 puntos sobre 15 posibles, compromiso moderado de 9-12 puntos y deterioro severo en aquellos casos con Glasgow al ingreso inferior o igual a ocho puntos. Se observaron hallazgos de LCR al ingreso, se consideró presión de apertura elevada >20 cm H₂O, pleocitosis >10/mm³, niveles altos de proteína >45 mg/dL y bajos niveles de glucosa en LCR <40 mg/dL. No se realizaron registros de la prueba de ADA en LCR, ya que en la institución no se encuentra disponible. Se recogieron datos de estudios imagenológicos cerebrales de tomografía y resonancia cerebral en los cuales se documentaron hallazgos sugestivos de tuberculosis meníngea (tuberculomas, vasculitis, infartos, realce meníngeo, ventriculitis, ventriculomegalia o hidrocefalia). Finalmente se realizó un modelo logit univariado para detectar factores de riesgo asociados a la mortalidad de los pacientes y se realizó un modelo logit multivariado con las variables consideradas como factores de riesgo según el criterio de los investigadores.

Resultados

Se incluyeron 33 pacientes con tuberculosis meníngea, de los cuales el 79% eran hombres, 21% mujeres, edad media de 34 años (34.5 años en los hombres, 30 años en las

mujeres), 18.2% de los casos (6) cursaban con diagnóstico actual o previo de tuberculosis pulmonar. La mediana de duración de los síntomas neurológicos antes del ingreso fue ocho días (3-15 días), 69.6% reportaron fiebre, 60.6% reportaron cefalea, sólo 45.5% (15) de los casos tenían Glasgow normal al ingreso (Tabla 1). Los hallazgos del LCR al ingreso fueron los siguientes: 84.8% presentaban pleocitosis, de éstos, 53.5% presentaban en la punción lumbar inicial predominio de linfocitos, 42% predominio de polimorfonucleares (PMN), niveles bajos de glucosa en 70% y altos de proteínas en LCR en 91% de los casos, con una media de niveles de glucosa en 34.2 mg/dL (RIQ 2.0-95.0 mg/dL) y proteínas medias de 265 mg/dL (RIQ 24.0-600 mg/dL) (Tabla 2). La presión de apertura estuvo elevada en 48% (16) del grupo de estudio, en general, se realizaron de 3-4 (3.3) punciones lumbares de media, el número fue mayor en los casos de presión de apertura inicial elevada. En los laboratorios el resultado más significativo fue la presencia de proteína C reactiva elevada en suero en todos los casos, con una mediana de 53.3 mg/L (RIQ 22.9-89.6 mg/L) y la neutrofilia en 75.7% (25) de casos. En el 63.6% se documentaron hallazgos sugestivos de infección por *M. tuberculosis* por tomografía o resonancia nuclear magnética de cerebro (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales.

	Mujer	Hombre	Total	Valor P
Sexo	7 (21.2%)	26 (78.8%)	33	-
Edad	30.0 (27.5 – 49.0)	34.5 (28.3 – 39.75)	34.0 (28.0 – 42.0)	0.86
Antecedente de TB	2 (28.6%)	4 (15.45)	6 (18.2%)	0.46
Cefalea	3 (42.9)	17 (65.4)	20 (60.6)	0.65
Convulsión	0	2 (7.06%)	2(6.06%)	-
Somnolencia	6 (85.7%)	12 (46.1%)	18 (54.5%)	0.09
Desorientación	2 (28.5%)	13 (50%)	15 (45.5%)	0.41
Fiebre	3 (9.0%)	20 (60.6%)	23 (69.6%)	
Hallazgos sugestivos en TAC/RMN cerebral	6 (85.7%)	15 (57.6%)	21 (63.6%)	0.97
Glasgow al ingreso				0.64
15	4 (57.1%)	11 (42.3)	15 (45.5%)	-
13 - 14	3 (42.8%)	8 (30.7%)	11 (33.3%)	-
9 - 12	0	6 (23.0%)	6 (18.1%)	-
≤ 8	0	1 (3.84%)	1(3.03%)	-
Tiempo de inicio de los síntomas				1.0
1 - 7 días	3 (42.8%)	11 (42.3%)	14 (42.4%)	-
8 - 14 días	1 (14.2%)	3 (11.5%)	4 (12.1%)	-
15 - 30 días	2 (28.5%)	7 (26.9%)	9 (27.2%)	-
> 30 días	1 (14.2%)	5 (19.2%)	6 (18.1%)	-

Tabla 2. Características generales, comparación entre pacientes VIH (+) y VIH (-).

	VIH + (n=20)	VIH-(n=13)	Total (n=33)	Valor P
Edad	35.5 (29.7-40.5)	33.0 (25.0-53.0)	35.5 (29.7-40.5)	0.65
Sexo				0.39
Femenino	3 (15.0%)	4 (30.8%)	7 (21.2 %)	-
Masculino	17 (85.0%)	9 (69.2%)	26 (78.8%)	-
Antecedente de tuberculosis				0.99
Si	4 (20%)	2 (15.3%)	6 (18.2%)	-
No	16 (80%)	11 (84.6%)	27 (81.8%)	-
Cefalea				1.0
Si	12 (60%)	8 (61.5%)	20 (60.6%)	-
No	8 (40%)	5 (38.4%)	13 (39.3%)	-
Glasgow al ingreso				0.69
15	10 (50%)	5 (38.4%)	15 (45.5%)	-
14 a13	6 (30%)	5 (38.4%)	11 (33.3%)	-
9 a 12	4 (20%)	2 (15.3%)	6 (18.1%)	-
≤ 8	0	1 (7.6%)	1 (3.0%)	-
Lesiones sugestivas en TAC o RMN				0.015
Si	13 (65%)	8 (61.5%)	21 (63.6%)	-
Características LCR				
Glucosa (mg/dL)	35.4 (2.0-95.0)	32.3 (17.0-78.0)	34.2 (2.0-95.0)	0.36
Proteínas (mg/dL)	272 (24.0-600)	296 (70.0-600)	265 (24.0-600)	0.77
Linfocitos (cél/mm ³)	78.5 (0-415)	166 (0-698)	113 (0.0-698)	0.14
PMN (cél/mm ³)	108 (0-621)	172 (1.0-1034)	136 (0.0-1034)	0.54
Tratamiento antiTB previo a PL				
Si	0	0	0	-
No	20 (100%)	13 (100%)	33 (100%)	-
Mortalidad				1.0
Si	11 (55%)	7 (53.8%)	18 (54.5%)	-

En cuanto a la principal asociación, 60.6% (20) de los pacientes tenían infección por VIH, de estos 65% presentaban diagnóstico de novo (menor a tres meses), 15% (3) tenían diagnóstico entre tres meses y un año, 85% presentaba carga viral detectable, con una mediana para todo el grupo de 208 500 copias/ml (RIQ 3.516-1 22 1184 copias/ml), 50% era mayor a 100 000 copias/ml, el conteo de linfocitos TCD4+ mostró una mediana 54.0 células/mm³ (RIQ 37.0-119.0 células/mm³), con un recuento menor de 200 células/mm³ en 85% de los casos (n=17), con el 70 y 40% con recuentos por debajo de 100 y 50 células/mm³ respectivamente. La adherencia a terapia antirretroviral (TARV) sólo estaba presente en 33% de los pacientes que la tenían indicada (Tabla 3). La baciloscopia presentó una sensibilidad de 15.3% en las muestras seriadas de LCR, en siete (21.2%) de los casos la PCR para MTB fue la única prueba diagnóstica positiva, se obtuvo una sensibilidad para el PCR MTB en LCR de 38.46% y un valor predictivo positivo de 58.82%.

La mortalidad total fue de 54.5% (18), 53.8% (7 de 13) para el grupo de pacientes sin infección por VIH y para el grupo de VIH 55% (11 de 20). (Tablas 4 y 5).

Se realizó un modelo logit univariado para detectar factores de riesgo asociado a la mortalidad, como único marcador con significancia se encontró el aumento de la PCR ultrasensible en suero. Posteriormente se realizó un modelo logit multivariado con las variables consideradas como factores de riesgo según el criterio de los investigadores, sin aportar significancia estadística para las variables relacionadas (Tabla 6).

Discusión

La tuberculosis meníngea representa un reto clínico diagnóstico y terapéutico en nuestra práctica diaria. La OMS en su última guía de tuberculosis, en el apartado de diagnóstico, incluye el Xpert MTB/RIF Ultra (*Cepheid, Sunnyvale, USA*) en LCR como estudio inicial en adultos

Tabla 3. Características pacientes con infección por VIH/SIDA.

Tiempo de diagnóstico	
Novo	13 (65.0%)
3 meses - 1 año	3 (15.0%)
1 a 5 años	2 (10.0%)
Mayor de 5 años	2 (10.0%)
Tratamiento antirretroviral previo al ingreso	
Si	12 (60.0%)
No	8 (40.0%)
Adherencia a TARV	
Si	4 (33.3%)
No	8 (66.6%)
Carga viral VIH (copias/ml)	
Global (RIQ)	208 500 (3516 – 1 221 184)
Menor 50	3 (15.0%)
50 y 10 000	5 (25.0%)
10 000 – 100 000	2 (10.0%)
100 000 - 500 000	3 (15.0%)
Mayor a 500 000	7 (35.0%)
Cuento de linfocitos T CD4+ (cél/mm ³)	
Global (RIQ)	54.0 (37.0 – 119.0)
Menor de 50	8 (40.0%)
50 - 100	6 (30.0%)
100 - 200	3 (15.0%)
200 - 500	3 (15.0%)

Tabla 4. Relación cultivo/prueba molecular N-33.

PCR-MTB LCR	Cultivo-TB-LCR		
	Positivo	Negativo	
Positivo	10	7	
Negativo	16	0	
Total	26	7	33

con sospecha de meningitis tuberculosa, sin recomendación adicional respecto a otros ensayos de amplificación de ácidos nucleicos, como el ensayo *Abbott RealTime MTB RIF/INH Resistance m2000*[®], el cual utilizamos en nuestro estudio por disponibilidad institucional y que si es considerado como una opción inicial en muestras respiratorias para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar (8). En este estudio se documentó que 18.2% de los casos tenía antecedente de TB previo o concomitante al diagnóstico de compromiso meníngeo. No es raro que la TB del sistema nervioso central (SNC) se presente en personas que fueron tratadas por TB pulmonar años o incluso décadas antes (9). En grandes ensayos, los adultos jóvenes de 15-30 años han sido reportados como el grupo con la tasa de incidencia más alta (10). La edad media en nuestro estudio es de 34 años.

En la mayoría de los casos, la infección en SNC muestra síntomas clínicos no específicos, como fiebre, cefalea, emesis y focalización neurológica, la persistencia de estos síntomas ayuda a diferenciar la TBM de otras enfermedades (11). En nuestra serie, la manifestación clínica más común fue la presencia de fiebre (69.7%), cefalea (60.6%) y somnolencia (54.5%). Durante el ingreso hospitalario el 54.5% de los pacientes presentaba Glasgow <15 y 21.2% de nuestros casos presentaba afectación neurológica moderada a severa, similares a lo reportado por el estudio de Sütlaş et Alabama (12). En cuanto al tiempo de desarrollo de los síntomas, lo más usual es la presentación subaguda; el grupo de estudio describe una duración media de los síntomas neurológicos antes del ingreso de ocho días (3.0-15 días); en una publicación similar en Estambul, Andréjak C. et al describen un tiempo entre el inicio de los síntomas y la presentación clínica de menos de una semana en 7% de los casos, de una a tres semanas en 57% y más de tres semanas en 36% (13). Las lesiones sugestivas por imagen de TBM se identificaron en el 63.6% de los pacientes, de los cuales 85.7% contaban con cultivo positivo para MTB, este resultado puede estar asociado a la mayor respuesta inmune del huésped a los bacilos de la tuberculosis en el espacio subaracnoideo y las meninges basales (14). Los principales hallazgos fueron realce meníngeo, vasculitis e hidrocefalia.

En los resultados presentados 60.6% de los pacientes tenía coinfección por VIH, siendo el principal factor de riesgo asociado para el desarrollo de TB meníngea. Aunque los pacientes con tuberculosis infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de afectación meníngea, la infección por el VIH no parece cambiar las manifestaciones pero sí aumentar la mortalidad (15, 16).

Adicionalmente en pacientes con infección por VIH, se debe tener en cuenta el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) por desenmascaramiento, que puede llevar a la manifestación de una TBM, en nuestra población el 60% de los casos recibían TARV, de los cuales, sólo 33% reportaba adherencia farmacológica.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, el diagnóstico de TBM se dio en por cultivo en (78.7%) de los casos, de los cuales 61.5% eran pacientes coinfectados por VIH. Lo anterior a pesar de la baja sensibilidad del método Ogawa Kuddo que podría estar en relación con una alta tasa de diagnóstico tardío de VIH en estadio avanzado. En un análisis de cuatro estudios de TBM realizados en Vietnam de 2004 a 2016, que incluyeron 1048 pacientes, la confirmación microbiológica se realizó en 70% de los casos en los cuales existía una coinfección con VIH vs 50% de los casos en los cuales no había la coinfección (17-18). Este resultado puede estar asociado a que la carga bacilar cerebroespinal en pacientes con meningitis tuberculosa rara vez excede de 100-1000 colonias por ml. Por lo tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico que se basan en la detección de *M. tuberculosis* están influenciados

Tabla 5. Discordancia cultivo/PCR para MTB.

	Cultivo + / PCR MTB +	Cultivo + / PCR MTB -	Cultivo - / PCR MTB +	Valor P
Número de pacientes	10	16	7	
Antecedente VIH				0.65
Si	5	11	4	-
No	5	5	3	-
Antecedente de TB				0.42
Si	2 (20%)	4 (25%)	0	-
No	8 (80%)	12 (75%)	7 (100%)	-
Cefalea				0.65
Si	5 (50%)	11 (68.7%)	4 (57.1%)	-
No	5 (50%)	5 (31.2%)	3 (42.8%)	-
Glasgow al ingreso				0.26
15	4 (40%)	10 (62.5%)	1 (14.2%)	-
13 - 14	4 (40%)	3 (18.7%)	4 (57.1%)	-
9 - 12	2 (20%)	2 (12.5%)	2 (28.5%)	-
Menor/igual 8	0	1 (6.25%)	0	-
Lesiones sugestivas en TAC/RM				0.40
Si	7 (70%)	11 (68.7%)	3 (42.8%)	-
No	3 (30%)	4 (25%)	4 (57.1%)	-
Características LCR				
Glucosa (mg/dL)	32 (17.0-59.0)	33.75 (18.0-95.0)	38.4 (2.0-78.0)	-
Linfocitos (mm ³)	99 (0-415.0)	114 (0-698)	129 (1.0-594)	-
Proteínas (mg/dL)	248 (70.0-600)	307 (43-600)	167 (24.0-357)	-
PMN (mm ³)	188.1 (4.0-621)	74 (0-360)	192 (0-1034)	-
Tratamiento antitbc previo PL				
Si	0	0	0	-
No	10 (100%)	16 (100%)	7 (100%)	-

por el volumen, y preparación de LCR tomado (19). En la coinfección por VIH el recuento de micobacterias en LCR tiende superar la de los pacientes no infectados por el VIH; esto podría tener en cuenta las diferencias en el rendimiento del diagnóstico (19).

Concomitantemente observamos una sensibilidad para la PCR MTB en LCR del 38.46% con un valor predictivo positivo de 58.82% y en el 21.2% de los casos fue nuestro único método confirmatorio. La sensibilidad para baciloscopia fue de 15.3% en las muestras seriadas. Los estudios de reacción en cadena de la polimerasa han reportado previamente sensibilidades y especificidades muy diferentes (4, 20–23, 14). La mayoría de los estudios encontraron baja sensibilidad para esta prueba, aproximadamente 50%, sin embargo, superan la sensibilidad de la tinción de Ziehl-Neelsen, que tiene

sensibilidad LCR tan baja como 30% (24). Si bien se han realizado avances en el diagnóstico, no se puede utilizar un único ensayo como prueba de descarte (14).

La mortalidad asociada con meningitis tuberculosa es tan alta como 55-75%, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada al momento de la consulta (25, 26). Nosotros documentamos una mortalidad total de 54.5% (18) como muestran generalmente las publicaciones. La mortalidad fue de 53.8% (7 de 13) para el grupo de pacientes sin infección por VIH y para el grupo de VIH 55% (11 de 20). No realizamos análisis sobre las estrategias terapéuticas y tiempo de inicio de tetraconjugado por lo que no ofrecemos un análisis sobre los posibles factores que contribuyen a estos valores de mortalidad. Nuestro análisis univariado para detectar factores asociado a la mortalidad, sugieren

Tabla 6. Modelo multivariado Logit.

Variables	OR Ajustado (95% IC)	Valor P
Edad	0.99 (0.83 - 1.20)	0.92
PCR en suero	1.02 (0.99 - 1.06)	0.2
Neutrofilia	0.06 (0.0 - 4.54)	0.33
Fiebre	0.43 (0.002 - 18.5)	0.65
Glasgow al ingreso	5.16 (0.06 - 168.1)	0.5
Lesiones en TAC O RMN cerebral	0.29 (0.003 - 46.5)	0.57
Glucosa en LCR	0.89 (0.708 - 0.97)	0.1
VIH (+/-)	0.17 (0.00 - 17.2)	0.43
Proteínas en LCR	1 (0.99 - 1.02)	0.41
Tiempo desde el inicio síntomas	0.99 (0.00 - 1.05)	0.99
Cultivo TB (+/-)	2.84 (0.13 - 693.8)	0.65
PCR MTB (+/-)	0.47 (0.008 - 19.9)	0.67

la PCR ultrasensible en suero (OR 1.02 IC 1.01-1.04 IC 95%) como un factor de riesgo con significancia estadística, resultado que se ha sugerido en otras publicaciones (27). En el análisis multivariado no se observó ningún dato con significancia estadística.

En consecuencia, como en todas las formas de TB, la TBM sigue siendo un problema de salud importante en nuestro país. La diversidad de sus hallazgos clínicos y la falta de métodos prácticos, rápidos y confiables para el diagnóstico temprano representan las principales dificultades en el abordaje inicial. Las pruebas moleculares por su sensibilidad y rapidez, en conjunto con hallazgos clínicos, resultados de otros laboratorio e imágenes, aumentan la posibilidad de un diagnóstico más temprano, al compararlo con el estándar de oro, que sigue siendo el cultivo en medio líquido, lo que favorece un inicio temprano de terapia específica y la disminución de complicaciones, incluida la muerte.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentra que los resultados negativos por método de cultivo se pueden deber a la baja sensibilidad de la prueba dado el método utilizado, los resultados negativos determinados por prueba molecular pueden ser asociado al tipo de prueba realizada y su baja sensibilidad en LCR.

Agradecimientos

Equipo de investigación Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle

Referencias

1. **Global Tuberculosis Report 2020**. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. **Gobernación del Valle**. Informe de evento de interés en salud pública enfermedades por micobacterias. *Secr Salud Dep del Val*. 2018:844909.
3. **Holguín J, Duque S, Hernández M, Perlaza G, Correa H**. Análisis de Situación Integrada de Salud (ASIS) Cali 2020. Cali - Colombia, Secretaria de Salud Pública.

4. **Agudelo CA, Builes LN, Hernández M, Robledo J**. New methods for the diagnosis of tuberculosis. *Iatreia*. 2008;**21**(3):321-332.
5. **Barriga Angulo G, Hernández Sánchez EA, Arumir Escorza C**. Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Rev Latinoam Patol Clínica y Med Lab*. 2014;61(3):140-144.
6. **Peñata A, Salazar R, Castaño T, Bustamante J, Ospina S**. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica*. 2016;36. doi:10.7705/biomedica.v36i3.3088
7. **Araya BT, Ali KE, Geleta DA, Tekele SG, Tulu KD**. Performance of the Abbott RealTime MTB and RIF/INH resistance assays for the detection of Mycobacterium Tuberculosis and resistance markers in sputum specimens. *Quinn F, ed. PLoS One*. 2021;16(5):e0251602. doi:10.1371/journal.pone.0251602
8. **WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis**. Module 3: Diagnosis - Rapid Diagnostics for Tuberculosis Detection, 2021 Update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. **García-Monco JC**. Tuberculosis of the central nervous system. *Enceph Diagnosis Treat*. 2007;(October):283-303. doi:10.5005/jp/books/12855_39
10. **Hoşoğlu S, Geyik MF, Balık İ, et al**. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: Epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. *Eur J Epidemiol*. 2002;**18**(4):337-343. doi:10.1023/A:1023673532656
11. **HV S**. Tuberculous meningitis. *Int J Neurol*. 1964;4:134-157.
12. **Süttaş PN, Ünal A, Forta H, Şenol S, Kırbas D**. Tuberculous Meningitis in Adults: Review of 61 Cases. *Infection*. 2003;**31**(6):387-391. doi:10.1007/s15010-003-3179-1
13. **Andréjak C**. Infection. *Rev des Mal Respir Actual*. 2012;**4**(7):689-696. doi:10.1016/S1877-1203(12)70336-1
14. **Cresswell F V, Davis AG, Sharma K, et al**. Recent Developments in Tuberculous Meningitis Pathogenesis and Diagnostics. *Wellcome Open Res*. 2021;**4**:164. doi:10.12688/wellcomeopenres.15506.3
15. **Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al**. Tuberculous Meningitis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *N Engl J Med*. 1992;**326**(10):668-672. doi:10.1056/NEJM199203053261004
16. **Dian S, Rahmadi R, van Laarhoven A, Ganem AR, van Crevel R**. Predicting Mortality of Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2018;**67**(12):1954-1955. doi:10.1093/cid/ciy445
17. **Garg R**. Microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: Phenotype to genotype. *Indian J Med Res*. 2019;**150**(5):448. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1145_19
18. **Thao LTP, Wolbers M, Heemskerck AD, et al**. Dynamic Prediction of Death in Patients With Tuberculous Meningitis Using Time-updated Glasgow Coma Scale and Plasma Sodium Measurements. *Clin Infect Dis*. April 2019. doi:10.1093/cid/ciz262
19. **Davis AG, Wilkinson RJ**. Diagnostic tests for tuberculous meningitis. *Lancet Infect Dis*. 2020;**20**(3):262-263. doi:10.1016/S1473-3099(19)30718-2
20. **Nhu NTQ, Heemskerck D, Thu DDA, et al**. Evaluation of genexpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. 2014;**52**(1):226-233. doi:10.1128/JCM.01834-13
21. **Bahr NC, Marais S, Caws M, et al**. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clin Infect Dis*. 2016;**62**(9):1133-1135. doi:10.1093/cid/ciw083
22. **Wang SF, Ou XC, Li Q, Zheng HW, Wang YF, Zhao YL**. The Abbott RealTime MTB assay and the Cepheid GeneXpert assay show comparable performance for the detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens. *Int J Infect Dis*. 2016;**45**:78-80. doi:10.1016/j.ijid.2016.02.024
23. **Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, et al**. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *Lancet Infect Dis*. 2020;**20**(3):308-317. doi:10.1016/S1473-3099(19)30550-X
24. **Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, et al**. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis of Haydarpaşa-1 study. *Clin Microbiol Infect*. 2014;**20**(10):O600-O608. doi:10.1111/1469-0691.12478
25. **Bourgi K, Fiske C, Sterling TR**. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017;**19**(11):39. doi:10.1007/s11908-017-0595-4
26. **Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al**. Dexamethasone for the Treatment of Tuberculous Meningitis in Adolescents and Adults. *N Engl J Med*. 2004;**351**(17):1741-1751. doi:10.1056/NEJMoa040573
27. **Chaisson LH, Semitala FC, Asege L, et al**. Point-of-care C-reactive protein and risk of early mortality among adults initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2019;**33**(5):895-902. doi:10.1097/QAD.0000000000002130

