



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO  
DE ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS Y TROPICALES.

“EFICACIA DE LOS DIFERENTES MÉTODOS  
DIAGNÓSTICOS PARA PACIENTES CON  
MENINGITIS TUBERCULOSA EN UN HOSPITAL III-1  
DE LA CIUDAD DE LIMA”

Nombre del Autor: LUIS EDUARDO PAMPA ESPINOZA

Nombre del Asesor: FRINE SALMAVIDES CUBA

LIMA – PERÚ

2020

## 1. RESUMEN

La tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública, el Perú no solo es un país con alta presencia de casos de tuberculosis sino uno de los primeros en Latinoamérica en presentar casos de resistencia a drogas anti tuberculosas. Debido a ello se encuentra en la lista de 30 países a nivel mundial en tener más casos de tuberculosis multidrogo resistente.

De todos los tipos de tuberculosis, la tuberculosis meníngea es la que tiene más alta mortalidad y secuelas neurológicas a pesar de un tratamiento correcto, por eso un diagnóstico rápido y estudios de sensibilidad a drogas anti tuberculosas son prioritarias. Ante ello comparar la eficacia de los diferentes métodos diagnósticos para pacientes con meningitis tuberculosa en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) son de vital importancia.

En la práctica clínica habitual sería importante saber **¿Cuál es el método diagnóstico más eficaz para el diagnóstico de meningitis tuberculosa?**

Materiales y métodos: estudio descriptivo comparativo transversal, se evaluarán muestras de LCR de pacientes con diagnóstico posible de Meningitis tuberculosa que ingresan al hospital Cayetano Heredia, Lima Perú. Cada muestra de LCR fue sometida los métodos de Citoquímico, Bioquímico, ADA, frotis de bacilos ácido-alcohol, cultivo Ogawa, cultivo Lowenstein Jensen, cultivo MGIT y Genexpert-Rif.

Palabras clave: Tuberculosis, Meningitis Tuberculosa, Perú.

## 2. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es actualmente un problema de salud pública, Una de las 10 principales causas de muerte en todo el mundo. Se estima que en el mundo aproximadamente más de dos mil millones de personas (casi el 30% de la población mundial) están infectadas con el M. Tuberculosis y de ellas 10 millones de personas enfermaron y 1,7 millones murieron por esta causa (1). La carga mundial de la enfermedad varía en cada región, siendo los países en vías de desarrollo responsables de casi el 95% de casos (2). Factores como pobreza, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la resistencia a los medicamentos son los principales contribuyentes al resurgimiento de la epidemia mundial (3).

El Perú es considerado uno de los países con alta incidencia de casos en nuestra región (más 100 por 100.000 habitantes) y uno de los que más casos de tuberculosis multidrogaresistente (TB-MDR) presenta (1-3).

La tuberculosis activa se divide en manifestaciones pulmonares y extra pulmonares siendo la pulmonar la más frecuente, la meningitis tuberculosa representa el 1% de todos los casos de tuberculosis y el 5% de los casos de manifestaciones extra pulmonares (4). El M. tuberculosis invade las membranas y el líquido cefalorraquídeo provocando daños irreparables en el sistema nervioso central cuando progresa sin un tratamiento adecuado que provoca secuelas neurológicas hasta la muerte. Su diagnóstico es difícil por ser una infección paubacilar, pero si se hace temprano es importante para el pronóstico del paciente. Llega a tener una mortalidad del 30% (15 al 40%); y en casos de MEC TB-MDR la mortalidad pueden llegar hasta el 90% a pesar del tratamiento óptimo (5, 6). Esta elevada mortalidad hace que el diagnóstico temprano y estudios de sensibilidad de drogas TB tempranas sean de vital importancia. Realizar el diagnóstico de MEC TB es un reto para todo clínico. Las alteraciones clásicas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son pleocitosis linfocítica, baja concentración de glucosa y proteínas elevadas; aunque ello también se presenta en otras patologías (Criptococosis meníngea, Meningitis por listeria, etc.) (4, 7). La medición del nivel de adenosina desaminasa (ADA) en el LCR puede ser una prueba complementaria útil para el diagnóstico de meningitis tuberculosa pero también con baja especificidad ya que se presenta elevado también en otras patologías (linfoma, lupus, neurocisticercosis, etc.) (8, 9).

La demostración de bacilos ácido alcohol resistente (AFB) en el líquido LCR sigue siendo el más ampliamente disponible, pero la sensibilidad varía significativamente. Muchos autores informan que encontraron AFB en menos del 20% de los pacientes con MEC TB pero la sensibilidad aumenta dependiendo del volumen de muestra, centrifugado de la muestra, volumen de campo en el microscopio, etc (10, 11). Los cultivos en LCR tanto en medio sólido (Lowenstein-Jensen, Ogawa, etc.) como en medio líquido (MGIT) son la prueba de oro para el diagnóstico de MEC TB, pero la lectura de dichos cultivos se realiza de tres semanas a más semanas ello hace que el diagnóstico sea tardío (12).

Por otro lado los métodos moleculares como el uso del análisis Xpert MTB / RIF Ultra en LCR proporciona un diagnóstico rápido de MEC TB según algunos reportes y alta

sensibilidad (81-90%) y especificidad (90-89%) aunque con un precio elevado y poco accesible para poblaciones de países en vías de desarrollo que son lo que tienen alta prevalencia. (13, 14). Pocos estudios han sido llevados a cabo en nuestro país de alta prevalencia de tuberculosis y de resistencia a drogas, el único realizado en América Latina fue hecho en el Perú en 30 pacientes con un diagnóstico clínico probable de MEC TB se encontró una sensibilidad de 23% (7/30) con la limitante de muy poca muestra que impacta enormemente en los resultados (15).

En el 2009 se llegó a un consenso en donde en base a la clínica, laboratorio e imágenes de pacientes se define el diagnóstico de MEC TB. (12)

En ese contexto los métodos diagnósticos de MEC TB para análisis del LCR presentan diversa sensibilidad, costo y demora de resultados y en el contexto de que el tratamiento temprano impacta directamente en la mortalidad y secuelas neurológicas nos presenta la suficiente **justificación** para comparar la eficacia de los diferentes métodos diagnósticos de MEC TB, en nuestro medio de alta prevalencia de tuberculosis y de resistencia a drogas anti tuberculosas pocos estudios han comparado estas pruebas con una muestra adecuada de pacientes.

Este estudio plantea cuál de ellos podría ser de mayor importancia para el diagnóstico de MEC TB.

### 3. OBJETIVOS

#### i. Objetivo general

- Comparar la eficacia de los diferentes métodos diagnósticos para la detección de meningitis tuberculosa en muestras de LCR, utilizando al cultivo *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) como referencia.

#### ii. Objetivos específicos

- Determinar la sensibilidad de la Adenosina Deaminasa (ADA) en LCR para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, utilizando al cultivo MGIT como referencia.
- Determinar la sensibilidad del frotis de bacilos ácidosresistentes en LCR para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, utilizando al cultivo MGIT como referencia.
- Determinar la sensibilidad del cultivo de LCR en medio Ogawa para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, utilizando al cultivo MGIT como referencia.

- Determinar la sensibilidad del cultivo de LCR en medio Lowenstein-Jensen para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, utilizando al cultivo MGIT como referencia.
- Determinar la sensibilidad del ensayo GeneXpert MTB/RIF en LCR para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, utilizando al cultivo MGIT como referencia.
- Comparar la eficacia al determinar resistencia a rifampicina de los diferentes métodos diagnósticos para la detección de meningitis tuberculosa en muestras de LCR, utilizando al cultivo *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) como referencia.

#### 4. MATERIALES Y MÉTODOS

a. **Diseño del estudio:** Estudio descriptivo comparativo transversal.

b. **Población de estudio:** El estudio se llevará a cabo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, localizado en Lima, Perú. El período de estudio será entre el 1 de abril de 2020 y el 1 de abril 2021.

##### i. Criterios de inclusión

- Ser mayor de 18 años hospitalizado bajo el diagnóstico de *Posible Meningitis tuberculosa* (12).
- Haber firmado consentimiento informado o tener familiar a cargo quien lo firme.

##### ii. Criterios de exclusión

- Presentar contraindicación para llevar a cabo punción lumbar.
- Presentar hallazgo por imágenes que sugiera condición diferente a meningitis.
- Haber utilizado terapia antituberculosa por un período mayor a una semana.
- Ser un paciente cuya muestra de LCR fue colectada sin completar los requisitos de calidad, no fue conservada adecuadamente en su transporte o que se encuentre evidentemente contaminada.

c. **Muestra:**

i. **Unidad de análisis:** Muestra de líquido céfalo raquídeo (LCR).

- ii. **Unidad de muestreo:** Paciente con diagnóstico de *Meningitis Tuberculosa Posible*, categorizado de esta forma según los criterios que se presentan en el estudio de Marais et al (12).
- iii. **Marco de muestreo:**  
Se utilizará la base de datos de la Oficina de Estadística del HNH para acceder a aquellos pacientes ingresados con un diagnóstico presuntivo de Meningitis durante el periodo de tiempo estipulado por el estudio.
- iv. **Tamaño de muestra**  
No se requerirá calcular un número específico de pacientes, sino que se recolectará el mayor número de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, es decir que se realizará un muestreo por conveniencia.
- v. **Métodos de selección**  
No se requerirá (muestreo por conveniencia).

**d. Definición operacional de las variables:**

**i. Categóricas**

- **Sexo**

Condición biológica que distingue el género de cada persona.

- **ADA**

Resultado de la concentración de la enzima Adenosina Deaminasa en LCR.

- **Frotis de bacilos ácidosresistentes**

Resultado de la observación de bacilos ácidosresistentes en el frotis de LCR teñido.

- **GeneXpert MTB/RIF.**

Resultado de la prueba de diagnóstico automatizada, basada en la amplificación de ácido nucleico para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y de la sensibilidad a la Rifampicina, que se aplicará a LCR de paciente.

- **Cultivo en medio Ogawa**

Resultado que se obtendrá al someter al LCR al método de cultivo en medio solido llamado Ogawa.

- **Cultivo en medio Lowenstein-Jensen**

Resultado que se obtendrá al someter al LCR al método de cultivo en medio solido llamado Lowenstein-Jensen.

- **Cultivo en MGIT**

Resultado que se obtendrá al someter al LCR al método de cultivo en medio liquido llamado MGIT.

**ii. Cuantitativas**

- **Edad:** Tiempo de vida del paciente desde fecha de nacimiento hasta el momento en que se tome la muestra de LCR.

Variable cuantitativa cuya escala de medida es de razón.  
Los valores se registrarán en número de años.

### iii. Escalas de medición

- **Sexo:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: MASCULINO y FEMENINO.
- **Edad:** Variable cuantitativa cuya escala de medida es de razón. Los valores se registrarán en número de años.
- **ADA:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías, dependiendo el nivel de concentración de la enzima en LCR: POSITIVO, si el valor fuera  $\geq 9$ , y NEGATIVO, si el valor fuera  $< 9$  (9).
- **Frotis de bacilos ácidosresistentes:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: POSITIVO y NEGATIVO, en caso se detectara o no se detectara presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente.
- **GeneXpert MTB/RIF:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: POSITIVO y NEGATIVO, en caso se detectara o no se detectara presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente.
- **Cultivo en medio Ogawa:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: POSITIVO y NEGATIVO, en caso se detectara o no se detectara presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente.
- **Cultivo en medio Lowenstein-Jensen:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: POSITIVO y NEGATIVO, en caso se detectara o no se detectara presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente.
- **Cultivo en MGIT:** Variable nominal con resultado dicotómico. Los valores se registrarán en dos categorías: POSITIVO y NEGATIVO, en caso se detectara o no se detectara presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, respectivamente.

### e. Procedimientos y técnicas:

#### i. Datos primarios

La muestra LCR se obtendrá de cada paciente mediante punción lumbar estándar, se la colectará en frascos estériles y se la almacenará para su transporte, siguiendo estándares establecidos. Cada muestra será enviada al laboratorio del Instituto de Medicina Tropical “Alexander Von Humboldt” y al laboratorio central del Hospital Nacional Cayetano Heredia, donde se realizarán las pruebas diagnósticas: ADA, frotis para bacilos ácidosresistentes, ensayo GeneXpert MTB/RIF, cultivo en medio

Ogawa, cultivo en medio Lowenstein-Jensen y cultivo MGIT. Una vez obtenidos los resultados para cada prueba, estos serán registrados en una tabla elaborada para este propósito (Anexo 1).

El procedimiento de punción lumbar no es parte de nuestro estudio, se seguirá parámetros para realizar este examen en base a requerimientos de cada paciente hospitalizado y se registrarán sus resultados en nuestra hoja de datos para su evaluación.

La prueba de oro es el cultivo positivo ya sea en medio sólido o líquido pero por el tiempo de demora de los resultados en donde el cultivo en medio líquido (MGIT) se reporta en menor tiempo (desde 3ra semana) se utilizará como prueba de oro comparadora (15, 16).

## **ii. Datos secundarios**

Se recolectará información clínica y demográfica de cada paciente, registrándose dicha información en la tabla antes mencionada (Anexo I).

- f. **Aspectos éticos de la investigación:** Los investigadores señalarán, a los pacientes y a sus familiares, los riesgos y beneficios en que incurrirán por la participación en los procedimientos que se llevarán a cabo durante el presente estudio. Previamente, los investigadores han establecido una relación riesgo/beneficio aceptable para el paciente. Asimismo, todos los pacientes incluidos otorgarán consentimiento informado. Durante todo el proceso del estudio y después de que culmine este, se respetará la confidencialidad de los datos obtenidos de cada uno de los participantes. El presente protocolo será evaluado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en conformidad a los códigos y declaraciones internacionales.
- g. **Procesamiento, análisis estadístico e interpretación de la información:** Los datos se recolectarán en una tabla elaborada en Microsoft Excel 2013, para luego ser exportada a STATA (StataCorp, versión 15.0, College Station, TX), donde se realizará el análisis estadístico. Se utilizará estadística descriptiva para la presentación de los datos clínicos y demográficos. Las variables continuas se describirán mediante media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil, dependiendo de la distribución encontrada a través de la prueba de Shapiro-Wilk; por otro lado, las variables categóricas se describirán mediante proporciones. Se utilizará la prueba estadística de McNemar para la comparación de las variables dicotómicas relacionadas con el resultado de las pruebas diagnósticas. Se considerará un nivel de significancia de 0.05 ( $\alpha=0.05$ ).



## 5. Referencias bibliográficas

1. Informe global de tuberculosis 2017. Geneva, World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/gtbr2017\\_main\\_text.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf)
2. Keertan Dheda, Clifton E Barry 3rd, Gary Maartens. Tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2015. 387 (10024): 1211-1219. doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00151-8.
3. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet Infect Dis.* 2009. 373 (9678): 1861-1873. doi: 10.1016 / S0140-6736 (09) 60331-7.
4. Lasso B, Martín. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Revista chilena de infectología*, 28(3), 238-247. doi.org/10.4067/S0716-10182011000300007.
5. Heather M. Peto, Robert H. Pratt, Theresa A. Harrington, Philip A. LoBue, Lori R. Armstrong; Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar en los Estados Unidos, 1993–2006, *Clinical Infectious Diseases* 2009, 49 (9), 1350–1357. doi.org/10.1086/605559.
6. VB Patel, N. Padayatchi, AI Bhigjee, J. Allen, B. Bhagwan, AA Moodley, T. Mthiyane; Meningitis tuberculosa resistente a múltiples fármacos en KwaZulu-Natal, Sudáfrica, *Clinical Infectious Diseases* 2004, 38(6), 851–856, <https://doi.org/10.1086/381973>.
7. Saavedra J.A., Urrego S., Perez A., Toro M.E. Diagnosis of tuberculous meningitis. *Acta Neurol. Colomb.* 31, 2, 223-230, 2015. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v31n2/v31n2a16.pdf>
8. 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: 531. doi.org/10.1007/s15010-015-0777-7.
9. H-B. Xu, R-H. Jiang, L. Li, W. Sha, H-P. Xiao. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: a meta-analysis. *INT J TUBERC LUNG DIS* 14(11):1382–1387.
10. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Mejora del diagnóstico bacteriológico de la meningitis tuberculosa. *Revista de Microbiología Clínica.* 2004; 42 (1): 378-379. doi: 10.1128 / JCM.42.1.378-379.2004.
11. Jha, SK, Garg, RK, Jain, A. y col. Definite (microbiologically confirmed) tuberculous meningitis: predictors and prognostic impact. *Infection* (2015) 43: 639. doi.org/10.1007/s15010-015-0756-z.

12. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(11):803-812. doi.org/10.1016/S1473-3099 (10)70138-9.
13. Claudia M. Denkinger , Samuel G. Schumacher , Catharina C. Boehme , et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *Diario European Respiratory* 2014 44: 435-446; doi:10.1183/09031936.00007814.
14. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, 8 (8). doi: 10.1002/14651858.CD012768.pub2.
15. 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. Published 2018 Jun 18. doi:10.1371/journal.pone.0198695.
16. Adriana D'Alessandro y Jacobus H. de Waard. Evaluación de dos pruebas comerciales para el serodiagnóstico de la tuberculosis pulmonar. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (1): 37-40. doi.org/10.4067/S0716-10182008000100008

## 6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

- i. **Recursos necesarios:** Los costó de productos fueron estimados en base a laboratorio del hospital nacional Cayetano Heredia y laboratorio de instituto de medicina tropical Alexander Von Humbolt. Se buscara la financiación con algunas instituciones y autofinanciado.

Nº	Específica de gasto	Descripción del Bien o Servicio	Unidad de Medida	Cantidad	Costo Unitario	Total (S/.)
<b>PERSONAL</b>						
1	2.1.13.15	Contrato de personal para apoyo estadístico.	Unidad	1	1000,00	2 000
2	2.1.13.15	Servicio de pago a personal médico (revisión de historias y seguimiento a pacientes)	Unidad	1	2000,00	2 000
3	2.3.21.21	Pasajes de un personal de investigación en lima	Pasajes	1	300,00	1000
		Sub total				5.000
<b>MATERIALES</b>						
4	2.3.27.11	Impresión de formularios de recolección de datos.	Unidad	1 500	0,20	300
5	2.3.15.12	Tablero acrílico	Unidad	2	10	20
6	2.3.15.12	Lapicero tinta azul	caja	1	30	30
7	2.3.18.1	Cultivo MGIT	Unidad	100	24	2400
8	2.3.18.1	Cultivo en medio Ogawa	Unidad	100	59	5900
9	2.3.18.1	Cultivo en medio Lowenstein-Jensen	Unidad	100	59	5900
10	2.3.18.1	Genexpert MTB/RIF	Unidad	100	150	15000
11	2.3.18.1	ADA	Unidad	100	80	8000
12	2.3.18.1	Citoquimico en LCR	Unidad	100	30	3000
13	2.3.18.1	Bioquímico en LCR	Unidad	100	40	4000
		Sub total				31,050
<b>TOTAL</b>						<b>36.050.00</b>

**ii. Cronograma de actividades**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividad	Enero– Abril 2020	Abril- Diciembre 2020	Enero - Diciembre 2019	Enero – Marzo 2021	Marzo 2021	Abril 2021
Elaboración del proyecto de investigación	X					
Búsqueda de referencias documentales	X					
Lectura de documentos		X				
Aplicación del material de recolección de datos		X	X	X		
Organización y análisis de los resultados			X	X	X	
Discusión de resultados					X	X
Presentación del reporte final						X

## 7. Anexos

### a. Anexo I:

<b>Ficha de Recolección de Datos:</b>		
<b>Código de paciente:</b>		
<b>Historia:</b>	<b>Fecha de Ingreso/Alta:</b>	
<b>Antecedentes:</b>		
<b>Síntomas:</b>		<b>TE:</b>
<b>Examen físico:</b>		
<b>Rx / TAC / RMN</b>		
<b>Punción lumbar:</b>		
Presión de apertura:	cm.	Aspecto:
Citoquímico:		Leucocitos: LNM/PMN:
Bioquímico:	Glucosa: mg/dl	Proteínas: mg/dl
ADA en LCR:		
BL en LCR:		
Cultivo Ogawa en LCR:		
Cultivo MGIT en LCR:		
Cultivo Lowenstein-Jensen LCR		
GeneXpert MTB/RIF:		
	Resistencia Rifampicina:	