



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON
MENINGITIS TUBERCULOSA QUE PRESENTARON
REACCIÓN PARADOJAL DURANTE SU TRATAMIENTO
EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA ENTRE
LOS AÑOS 2010-2019

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH
TUBERCULOUS MENINGITIS WHO PRESENTED A
PARADOXICAL REACTION DURING THEIR TREATMENT
AT CAYETANO HEREDIA HOSPITAL IN LIMA BETWEEN
THE YEARS 2010-2019

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

AUTOR

ETBERT ROBERTO PIZARRO SALAS

ASESOR

HUGO FELIX UMERES CACERES

CO- ASESOR

ANA PILAR RAMOS TTITO

LIMA - PERÚ

2022

RESUMEN

Objetivo: Describir las principales características clínicas en pacientes con meningitis tuberculosa que desarrollan reacción paradójal.

Introducción: Las características clínicas de los pacientes con meningitis tuberculosa que desarrollan reacción paradójal no son fáciles de identificar inicialmente por lo que su manejo muchas veces llega a ser tardío. En el Perú no existen guías de manejo enfocadas a meningitis tuberculosa, menos para reacción paradójal por lo que lo que su manejo suele ser variable según la experiencia del médico tratante. Esto genera la necesidad de realizar mayores estudios que nos permitan identificar tempranamente la aparición de reacción paradójal y poder estandarizar su manejo.

Materiales y Método: El presente es un estudio longitudinal tipo cohorte retrospectiva. Se realizará la búsqueda de casos registrados de meningitis tuberculosa en las historias clínicas. Se distribuirá en dos grupos; aquellos pacientes que desarrollaron reacción paradójal y aquellos que no. Con aquellas historias que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, se procederá con el llenado de la ficha de recolección de datos. Se describirá de forma estadística las características clínicas y se determinará la funcionalidad y eventos adversos durante el tratamiento antituberculoso.

Palabras clave: tuberculosis meníngea, reacción paradójal, discapacidad, eventos adversos.

INTRODUCCIÓN

Globalmente en 2020 se estimaron 1.3 millones de muertes por tuberculosis en personas VIH negativas y 214000 en personas VIH positivas (1). En el Perú se reporta una incidencia de 116 casos reportados por cada 100000 habitantes para el 2020 según datos del Banco Mundial (2). En el 2019 se estimó que el 88.1% de TB de las américas se encontraba en 12 países, teniendo Perú el 13.4% de ellos; el segundo en las américas (3). Según el documento “Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015” se estima una mortalidad de 9.8 por cada 100000 habitantes (4). Se describe también que el 2% de las personas infectadas por tuberculosis en el Perú tuvieron compromiso de sistema nervioso central, manifestado con mayor frecuencia como meningitis o tuberculoma (4).

La meningitis tuberculosa es una forma grave de tuberculosis (TB) y se asocia con mayores tasas de mortalidad y discapacidad entre los sobrevivientes. Se acompaña de complicaciones como hidrocefalia, infarto cerebral, reacción paradójal entre otras contribuyendo a deterioro neurológico, muerte o discapacidad.

La reacción paradójal se describe como el empeoramiento de signos y síntomas de tuberculosis luego de la administración de terapia antituberculosa efectiva (5). Un estudio de cohorte prospectiva realizado en India determinó que, de 141 pacientes con meningitis tuberculosa, 31.2% presentaron reacción paradójal. Se describió que ser mujer, VIH positivo y tener duración de enfermedad corto fueron predictores significativos para desarrollar reacción paradójal (6). En cuanto a su tratamiento, dependerá del tipo de complicación que se presente, siendo el uso de corticoesteroides el más frecuentemente usado.

Los corticosteroides se han utilizado como complemento de los fármacos antituberculosos. Un metaanálisis de ensayos clínicos determinó que el uso de corticosteroides junto a fármacos antituberculosos reduce el riesgo de muerte sin tener diferencia significativa en la frecuencia de discapacidad en sobrevivientes (7). Un ensayo clínico comparó dexametasona 0.4mg/kg con reducción semanal y pulsos de metilprednisolona 1 g por 5 días en mayores de 14 años con meningitis tuberculosa sin tener diferencia significativa en ambos grupos con una muestra pequeña (8). No se encontraron otros estudios que hayan usado pulsos de metilprednisolona y aunque se ha estandarizado el uso de dexametasona como adyuvante, existen casos en los que se opta por otro tipo de esquemas según grado de severidad del cuadro teniendo como fuente la opinión de expertos. No existen estudios que comparen esquemas de tratamiento esteroide adyuvante en nuestra población, sobretodo en el manejo de reacción paradójal en los pacientes con meningitis tuberculosa.

Con respecto a efectos adversos reportados, no se encontró diferencia significativa entre grupos que usaron placebo y esteroides (7). En ensayos que compararon pulsos de metilprednisolona versus dexametasona, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos cuando se estudió hepatitis, toxicidad antiepiléptica, sangrado gastrointestinal y tuberculoma paradójico (8).

En el Perú las complicaciones por meningitis tuberculosa son frecuentes y la reacción paradójal durante el tratamiento es una de ellas, llegando incluso a poner en riesgo la vida del paciente. Es importante contar con una guía enfocada en el manejo de las complicaciones por reacción paradójal, ya que su manejo actual durante el tratamiento tuberculoso suele ser variable basado generalmente en

reporte de casos o la experiencia personal del médico tratante. Esto genera la necesidad de realizar mayores estudios que nos permitan identificar tempranamente la aparición de reacción paradójal que nos permite un manejo adecuado a través de óptimos esquemas de tratamiento.

OBJETIVOS

a. Objetivo principal:

Describir las principales características clínicas en pacientes con meningitis tuberculosa que desarrollan reacción paradójal.

b. Objetivos secundarios:

Determinar el grado de funcionalidad neurológica en pacientes con meningitis tuberculosa que desarrollan reacción paradójal.

Describir los principales eventos adversos en pacientes con meningitis tuberculosa que desarrollan reacción paradójal.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Estudio longitudinal tipo cohorte retrospectiva en el que se realizará la búsqueda de casos registrados en historias clínicas como meningitis tuberculosa y que hayan o no desarrollado reacción paradójal al tratamiento antituberculoso durante su evolución.

Población:

Pacientes del Hospital Cayetano Heredia de Lima que hayan acudido entre los años 2010-2019 con diagnóstico de meningitis tuberculosa confirmada, probable o posible (9) en estadio II y III según la British Medical Research Council (BMRC) (10), y que cuenten con seguimiento mínimo de 12 meses o hasta su fallecimiento de ocurrir antes. Se trabajará con toda la población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión descritos a continuación:

Criterios de inclusión:

- Paciente varón o mujer mayor de 18 años.
- Diagnóstico de meningitis tuberculosa posible, probable o confirmada.

Meningitis tuberculosa meníngea definitiva: criterios clínicos más bacilo aislado en LCR o cultivo positivo o PCR positivo en LCR/ Cambios histológicos consistentes con tuberculosis en cerebro o espinal con signos y síntomas o meningitis visible en autopsia. *Meningitis tuberculosa probable:* Criterios clínicos con score total de 10 puntos o más (cuando no se cuenta con imagen cerebral) o 12 puntos o más cuando se cuenta con imagen cerebral más la exclusión de otra posibilidad diagnóstica. Al menos dos puntos deben venir de LCR o imagen cerebral. *Meningitis tuberculosa posible:* Criterios clínicos con un score total de 6-9 puntos (no se cuenta con imagen cerebral) o 6-11 puntos (cuando imagen cerebral disponible) más exclusión de alternativa diagnóstica. ANEXO 2 (13).

- Estadio clínico II y III según BMRC.

Estadío II: puntuación en la ECG (Escala de como de Glasgow) de 11–14 o una puntuación de 15 con presencia de focalidad neurológica. Estadío III: puntuación en la ECG <11. Registrado al ingreso y/o durante la evolución (10).

Criterios de exclusión:

- Paciente con seguimiento menor a 12 meses, salvo fallecimiento de ocurrir antes.
- Meningitis por otra causa o co-infección.

Definición operacional de variables:

Tabla de operacionalización ANEXO 3

Edad: Variable independiente. Numérica cuantitativa continua. Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento. Se registrará en años.

Sexo: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino. Se registrará como Masculino o Femenino.

Co-infección por HIV: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Paciente con diagnóstico definitivo de HIV en cualquiera de sus estadios. Se registrará como HIV positivo o HIV negativo.

Fiebre: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Temperatura corporal registrada mayor a 38°C. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como $T^{\circ} \geq 38^{\circ}\text{C}$ o $T^{\circ} < 38^{\circ}\text{C}$.

Duración de cefalea: Variable independiente. Cuantitativa numérica continua. Tiempo en semanas que el paciente hace referencia a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza ya sea de forma persistente o intermitente. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará en número de semanas.

Crisis epiléptica: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Paroxismo del comportamiento causado por la hipersincronización eléctrica de las redes neuronales en la corteza cerebral. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Hemiparesia: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Debilidad muscular de un hemicuerpo. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Compromiso de nervios craneales: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Compromiso de uno o más nervios craneales secundarios a meningitis tuberculosa o sus complicaciones. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Pleocitosis linfomononuclear: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Aumento por encima de 10 células por microL con predominancia > 50% de linfomononucleares. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como < 10 cc/mL ó ≥ 10 cc/mL.

Hiperproteínorraquia: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Aumento de concentración de proteínas en LCR por encima de 52 mg/L. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

PCR positiva para *Mycobacterium tuberculosis* en muestra biológica: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Hallazgo de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en muestra biológica. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como no hallado, en líquido cefalorraquídeo, en esputo, en otras muestras biológicas.

Infarto cerebral: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Obstrucción vascular que deriva en hipoperfusión y necrosis por inflamación secundario a exudado basal circundante a vasos sanguíneos. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Hidrocefalia: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Acumulación de LCR por obstrucción en circulación en sistema ventricular o disminución de absorción en espacio subaracnoideo en neuroimagen y/o registrado en historia clínica. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Realce basal meníngeo: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Inflamación de meninges manifestado como aumento de captación de contraste a nivel meníngeo con predominio basal en neuroimagen y/o reportado en historia clínica. Registrado al ingreso y/o durante la evolución.

Tuberculoma cerebral: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Lesiones con realce en anillo en parénquima cerebral, edema vasogénico perilesional, puede ser único o múltiple. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Registrado como ninguna lesión, tuberculoma único, múltiples tuberculomas.

Aracnoiditis optoquiasmática: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Inflamación de aracnoides que reviste nervios y quiasma óptico por exudados tuberculosos. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como sí o no.

Tuberculosis meníngea: Variable dependiente. Cualitativa categórica nominal. Diagnóstico de tuberculosis meníngea definitiva, probable o posible según el consenso de definición de caso para estudios clínicos (9). *Meningitis tuberculosa meníngea definitiva:* criterios clínicos más bacilo aislado en LCR o cultivo positivo o PCR positivo en LCR/ Cambios histológicos consistentes con tuberculosis en cerebro o espinal con signos y síntomas o meningitis visible en autopsia. *Meningitis tuberculosa probable:* Criterios clínicos con score total de 10 puntos o más (cuando no se cuenta con imagen cerebral) o 12 puntos o más cuando se cuenta con imagen cerebral más la exclusión de otra posibilidad diagnóstica. Al menos dos puntos deben venir de LCR o imagen cerebral. *Meningitis tuberculosa posible:* Criterios clínicos con un score total de 6-9 puntos (no se cuenta con imagen cerebral) o 6-11 puntos (cuando imagen cerebral disponible) más exclusión de alternativa diagnóstica. ANEXO 2 (13). Se registrará como meningitis tuberculosa definitiva, meningitis tuberculosa probable, meningitis tuberculosa posible.

Severidad de tuberculosis meníngea: Variable dependiente. Cualitativa categórica nominal. Estadío II: puntuación en la ECG (Escala de como de Glasgow) de 11–14 o una puntuación de 15 con presencia de focalidad neurológica. Estadío III: puntuación en la ECG <11. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como estadío II y estadío III.

Tuberculosis fuera de sistema nervioso central: Variable dependiente. Cualitativa categórica nominal. Infección por *Mycobacterium tuberculosis* que afecta otros sistemas y órganos fuera de sistema nervioso central secundario a diseminación hematológica o proximidad. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Se registrará como no hallada fuera de sistema nervioso central, compromiso pulmonar, compromiso gastrointestinal, compromiso genitourinario, compromiso en otros órganos y sistemas.

Primer corticoesteroide coadyuvante: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Uso de primer corticosteroide coadyuvante a esquema antituberculoso. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Registrado como no uso de corticoesteroide coadyuvante, uso de pulsos de metilprednisolona 1g EV por 3 - 5 días, uso de pulsos de metilprednisolona 1g EV por 5 días, uso de dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal, uso de dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal, uso de prednisona.

Segundo corticoesteroide coadyuvante: Variable dependiente. Cualitativa categórica nominal. Uso de segundo corticosteroide coadyuvante a esquema antituberculoso. Registrado al ingreso y/o durante la evolución. Registrado como no uso de corticoesteroide coadyuvante, uso de pulsos de metilprednisolona 1g EV por 3 - 5 días, uso de pulsos de metilprednisolona 1g EV por 5 días, uso de dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal, uso de dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal, uso de prednisona.

Tiempo de uso de corticoides: Variable independiente. Numérica cuantitativa continua. Tiempo en semanas de uso continuo o intermitente de corticoides de cualquier tipo durante evolución de paciente. Se registrará como número de semanas.

Esquema antituberculoso utilizado: Variable dependiente. Cualitativa categórica nominal. Esquema de tratamiento antituberculoso que se establece de acuerdo al perfil de sensibilidad. Esquema TB sensible, aquel paciente que no muestra resistencia a ningún fármaco antituberculoso en la muestra biológica. Esquema TB individualizado, aquel diseñado para pacientes con resistencia a medicamentos de primera y/o segunda línea en muestra biológica. Siendo mono o polirresistente. Esquema TB MDR, aquel diseñado para pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina en muestra biológica. Esquema TB XDR, aquel diseñado para pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina, todas las fluoroquinolonas y por lo menos uno de tres medicamentos inyectables en muestra biológica (11). Se registrará como no inicia esquema antituberculoso, esquema TB sensible, esquema TB individualizado, esquema TB MDR, esquema TB XDR.

Tiempo de tratamiento antituberculoso: Variable independiente. Numérica cuantitativa continua. Tiempo en meses que paciente recibe tratamiento antituberculosos continuo o intermitente según esquema indicado. Se registrará como número de meses.

Reacción paradójica durante tratamiento antituberculoso: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Empeoramiento de lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones tuberculosas en

pacientes cuyos síntomas clínicos mejoraron inicialmente y habían estado en tratamiento antituberculoso durante al menos 10 días. Se registrará como sí o no.

Tiempo de aparición de reacción paradójal: Variable independiente. Numérica cuantitativa continua. Tiempo en semanas en el que los pacientes presentan empeoramiento clínico, el primer síntoma o signo, luego de haber iniciado el tratamiento antituberculoso. Registrado en número de semanas.

Nivel de funcionalidad: Variable dependiente. Cualitativa categórica ordinal. Situación de la persona que por sus condiciones físicas y mentales duraderas se enfrenta con notables barreras de acceso a su participación social o fallecimiento antes de los 12 meses de seguimiento. Se usará la *escala de Rankin modificado*: 0 = asintomático; 1= sin discapacidad significativa: presenta algunos síntomas y signos, pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo. 2= discapacidad leve: presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria. 3= discapacidad moderada: necesita ayuda para algunas actividades instrumentales, pero no para las actividades básicas de la vida diaria. Camina sin ayuda de otra persona. Necesita de cuidador al menos dos veces por semana. 4= discapacidad moderadamente grave. Incapaz de atender satisfactoriamente sus necesidades, precisando ayuda para caminar y para actividades básicas. Necesita de cuidador al menos una vez al día, pero no de forma continuada. Puede quedarse solo en casa durante algunas horas. 5= Discapacidad grave: necesita atención constante. Encamado. Incontinente. No puede quedar solo. 6= muerte (12). Se registrará como grado de funcionalidad 0, grado de funcionalidad 1, grado de

funcionalidad 2, grado de funcionalidad 3, grado de funcionalidad 4, grado de funcionalidad 5, grado de funcionalidad 6.

Eventos adversos: Variable independiente. Cualitativa categórica nominal. Patología atribuida a la medicación esteroidea y/o fármacos antituberculosos que hayan sido descritos en la historia clínica. Se registrará como ningún evento adverso, náuseas y vómitos, hepatitis, pancreatitis, DRESS (Reacción de sensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), sangrado gastrointestinal, ningún evento adverso.

Procedimientos y técnicas:

Se realizará la búsqueda de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa. Se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión descritos y se trabajará con toda la población de pacientes. Con la Ficha de Recolección de Datos incluido en ANEXO 1, se recopilará la información descrita anteriormente de historias clínicas e imágenes radiológicas. Se describirán las características clínicas además de determinar la funcionalidad y describir los eventos adversos presentados en pacientes que tuvieron seguimiento por 12 meses, salvo fallecimiento de ocurrir antes, entre los años 2010-2019 en los archivos del Hospital Cayetano Heredia.

Aspectos éticos del estudio:

El protocolo del estudio será presentado al comité institucional de ética del Hospital Cayetano Heredia y de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su

aprobación. Este es un estudio retrospectivo de pacientes mayores de 18 años por lo que no se requiere consentimiento informado. No se tomará ninguna muestra nueva a los pacientes del presente estudio. Se usará información registrada en la Historia Clínica de cada paciente. Toda la información recolectada será codificada al momento de su envío para análisis, manteniendo así la confidencialidad.

Durante la implementación del estudio se respetarán los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y se seguirán estrictamente las recomendaciones realizadas por el CIE-HCH.

Plan de análisis:

Para las variables continuas, se realizarán estadísticas descriptivas (media, desviación estándar, mediana y rango). La diferencia entre estas variables continuas, tales como tiempo de uso de corticoides, edad, tiempo de cefalea, tiempo de aparición de reacción paradójal, serán comparadas usando la prueba T de student, o la prueba U de Mann-Whitney. En el caso de las variables categóricas, estas serán cuantificadas por proporciones y las diferencias entre los grupos serán evaluadas mediante la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates y la prueba de Wilcoxon. El análisis de Kaplan Meyer se usará para estimar la sobrevivencia para el resultado con o sin reacción paradójal utilizando la prueba Long Rank. Los análisis estadísticos serán realizados con el software Stata versión 15.0. Se usará el nivel de significancia $p < 0.05$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Programa Global contra la Tuberculosis. Informe mundial sobre la tuberculosis 2021. Organización Mundial de la Salud. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021.
2. “Incidencia de tuberculosis (por cada 100.000 personas) - Peru”. s/f. [Bancomundial.org](https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?locations=PE). Consultado el 11 de abril de 2022. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SH.TBS.INCD?locations=PE>.
3. Salud., Organización Panamericana de la. 2021. *Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2020 / Tuberculosis in the Americas. Regional Report 2020*. Washington D.C; Organización Panamericana de la Salud; 1 ed; Oct. 2021. 34 p. ilus.: MINSAPERÚ, LIPECS, MINSAPERÚ.
4. Chávez Pachas, Ana María. 2016. *Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú, 2015*. Lima; Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología; 1 ed; Feb. 2016. 128 p. ilus.: MINSAPERÚ, LILACS, MINSAPERÚ.
5. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwink U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2019;18(8):771–83.
6. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, Jain A, Kumar N, Kohli N, et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1).
7. Prasad, Kameshwar, Mamta B. Singh, y Hannah Ryan. 2016. “Corticosteroids for Managing Tuberculous Meningitis”. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4 (4): CD002244.
8. Malhotra, H. S., R. K. Garg, M. K. Singh, A. Agarwal, y R. Verma. 2009. “Corticosteroids (Dexamethasone versus Intravenous Methylprednisolone) in Patients with Tuberculous Meningitis”. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 103 (7): 625–34.
9. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010;10(11):803–12.
10. Medical Research Council (1948a). Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1:582-596.
11. Ministerios de Salud. Resolución Ministerial N° 752-2018/MINSA. Aug 17, 2018.
12. Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials. *Stroke* [Internet]. 2017;48(7):2007–12.
13. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Vall d’Hebron. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. 2020 dic.

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

A. Presupuesto

Este estudio se realizará con recursos propios de los investigadores.

Nº	Item	Costo Soles
I	Costos administrativos (copias, impresiones, etc.	100
II	Uso de Computadora	200
TOTAL		300.00

B. Cronograma

Actividad/mes	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Comité de ética	X				
<u>Búsqueda de Hcl</u>		X			
Análisis de datos			X	X	
Redacción de artículo presentación final					X

ANEXOS

Anexo 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS		1. Edad	
2. Código		3. Diagnóstico de HIV	() SI () NO
4. Sexo	() M () F	5. Fiebre durante evolución	() T° >= 38° C () < 38° C
6. Fiebre al ingreso	() T° >= 38° C () < 38° C	7. Crisis epiléptica al ingreso	() SI () NO
8. Duración de cefalea	() semanas	9. Crisis epiléptica durante evolución	() SI () NO
10. Hemiparesia al ingreso	() SI () NO	11. Hemiparesia durante evolución	() SI () NO
12. Compromiso de pares craneales al ingreso	() SI () NO	13. Compromiso de pares craneales durante evolución	() SI () NO
14. Pleocitosis linfomononuclear al ingreso	() <= 10cc/mL () > 10cc/mL	15. Pleocitosis linfomononuclear durante evolución	() <= 10cc/mL () > 10cc/mL
16. Hiperproteorraquia al ingreso	() SI () NO	17. Hiperproteorraquia durante evolución	() SI () NO
18. PCR positivo para TB en LCR al ingreso en muestra biológica	() No () LCR () Esputo () Otros	19. PCR positivo para TB durante evolución en muestra biológica	() No () LCR () Esputo () Otros
20. Diagnóstico	() SI () NO	21. Diagnóstico	() SI () NO

de infarto cerebral al ingreso		de infarto cerebral durante evolución	
Descripción de neuroimagen		Descripción de neuroimagen	
22. Diagnóstico de hidrocefalia al ingreso	() SI () NO	23. Diagnóstico de hidrocefalia durante evolución	() SI () NO
Descripción de neuroimagen		Descripción de neuroimagen	
24. Realce basal meníngeo al ingreso	() SI () NO	25. Realce basal meníngeo durante evolución	() SI () NO
Descripción de neuroimagen		Descripción de neuroimagen	
26. Diagnóstico de tuberculoma cerebral al ingreso	() Ninguno () Único () Múltiple	27. Diagnóstico de tuberculoma cerebral durante evolución	() Ninguno () Único () Múltiple
Descripción de neuroimagen		Descripción de neuroimagen	
28. Diagnóstico de aracnoiditis optoquiasmática al ingreso	() SI () NO	29. Diagnóstico de aracnoiditis optoquiasmática durante evolución	() SI () NO
Descripción de neuroimagen		Descripción de neuroimagen	
30. Tuberculosis meníngea	() Meningitis tuberculosa definitiva () Meningitis tuberculosa probable () Meningitis tuberculosa posible	31. Tuberculosis fuera de sistema nervioso central	() No () Pulmonar () Gastrointestinal () Genitourinario () Otros

<p>32. Primer corticoide coadyuvante</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 3 a < 5 días</p> <p><input type="checkbox"/> Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 5 días</p> <p><input type="checkbox"/> Dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p><input type="checkbox"/> Dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p><input type="checkbox"/> Prednisona</p>	<p>33. Segundo corticoide coadyuvante</p>	<p><input type="checkbox"/> No</p> <p><input type="checkbox"/> Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 3 a < 5 días</p> <p><input type="checkbox"/> Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 5 días</p> <p><input type="checkbox"/> Dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p><input type="checkbox"/> Dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p><input type="checkbox"/> Prednisona</p>
<p>34. Tiempo de uso de corticoides</p>	<p><input type="checkbox"/> Semanas</p>		
<p>35. Esquema antiTBC</p>	<p><input type="checkbox"/> no</p> <p><input type="checkbox"/> Esquema TB sensible</p> <p><input type="checkbox"/> Esquema individualizado</p> <p><input type="checkbox"/> Esquema TB MDR</p> <p><input type="checkbox"/> Esquema TB XDR</p>	<p>36. Tiempo de tratamiento antiTBC</p>	<p><input type="checkbox"/> meses</p>
<p>37. Tiempo de aparición de reacción paradójal</p>	<p><input type="checkbox"/> semanas</p>	<p>38. Discapacidad según escala de Rankin modificado</p>	<p><input type="checkbox"/> 0</p> <p><input type="checkbox"/> 1</p>

			<input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6
39. Eventos adversos	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> Náuseas y/o vómitos <input type="checkbox"/> Hepatitis <input type="checkbox"/> Pancreatitis <input type="checkbox"/> DRESS <input type="checkbox"/> Sangrado gastrointestinal <input type="checkbox"/> Otros	40. ¿Desarrolló reacción paradójal durante tratamiento antituberculoso?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
41. Severidad de Meningitis Tuberculosa al ingreso	<input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III	42. ¿Si respondió que sí, qué tipo de empeoramiento presentó?	<input type="checkbox"/> Cefalea <input type="checkbox"/> Fiebre <input type="checkbox"/> Crisis epiléptica <input type="checkbox"/> Compromiso de nervios craneales <input type="checkbox"/> Hemiparesia <input type="checkbox"/> Aracnoiditis optoquiasmática <input type="checkbox"/> Hidrocefalia

			<input type="checkbox"/> Infarto cerebral <input type="checkbox"/> Tuberculoma cerebral <input type="checkbox"/> Aumento de realce meníngeo <input type="checkbox"/> Pleocitosis <input type="checkbox"/> () Hiperproteinorraquia <input type="checkbox"/> Otros
43. Severidad de Meningitis Tuberculosa durante evolución	<input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III		

ANEXO 2

Tabla 1.	Score diagnóstico
Criterios clínicos para la definición de caso de tuberculosis meníngea	(Máx = 6)
Duración de los síntomas >5 días	4
Sintomatología sistémica sugestiva de tuberculosis (≥ 1): pérdida de peso (o escasa ganancia ponderal en niños), sudoración nocturna o tos persistente (>2 semanas).	2
Historia de contacto estrecho reciente (<1 año) con un individuo con TB pulmonar o PPD/IGRA positivo en un niño < de 10 años.	2
Déficit neurológico focal (se excluye parálisis de los pares craneales).	1
Parálisis de un par craneal.	1
Alteración del nivel de conciencia	1
Criterios LCR	(Máx = 4)
Apariencia clara	1
10-500 células por mcl	1
Predominio linfocítico (>50%)	1
Concentración de proteínas >1g/L	1
Relación entre glucosa en LCR y plasmática de menos del 50%, o concentración absoluta de glucosa en el LCR < 2,2 mmol/l	1
Criterios según pruebas de imagen cerebrales	(Máx = 6)
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de TB en otra localización	(Máx = 4)
Radiografía de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB no miliar (2 puntos) o TB miliar (4 puntos)	2/4
TC/ RMN/ ecografía con evidencia de TB fuera del SNC	2
BAAR o cultivo a <i>M. tuberculosis</i> positivo en otra localización (sangre, orina, lavado gástrico, esputo, ganglio...)	4
PCR <i>M. tuberculosis</i> positiva en una muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	

ANEXO 3

Variable	Definición	Valores posibles	Tipo de Variable	Escala de medición	Fuente
	Operacional				
Edad	Número de años cumplidos, según fecha de nacimiento.	Número de años	Independiente	Númerica cuantitativa continua	Historia clínica
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer y puede ser femenino o masculino	0: Masculino 1: Femenino	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica
Coinfección con HIV	Paciente con diagnóstico definitivo de HIV en cualquiera de sus estadios.	0: HIV positivo 1: HIV negativo	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica
Fiebre	Temperatura corporal registrada mayor a 38°C. Registrado al ingreso y	0: $T > 38^{\circ}\text{C}$ 1: $T \leq 38^{\circ}\text{C}$	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica

	durante la evolución.				
Duración de cefalea	Tiempo en semanas que el paciente hace referencia a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza ya sea de forma persistente o intermitente. Registrado al ingreso y durante la evolución.	Semanas de duración de cefalea	Independiente	Cuantitativa numérica continua	Historia clínica
Crisis epiléptica	Cambio repentino en el comportamiento o causado por la hiper sincronización eléctrica de las redes neuronales en la corteza cerebral. Registrado al ingreso y durante la evolución.	0: Si 1: No	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica
Hemiparesia	Debilidad muscular de un hemicuerpo. Registrado al ingreso y durante la evolución.	0: Si 1: No	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica

<p>Compromiso de nervios craneales</p> <p>Compromiso de uno o más nervios craneales secundarios a meningitis tuberculosa o sus complicaciones. Registrado al ingreso y durante la evolución.</p>	<p>0: Si 1: No</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Pleocitosis linfomonuclear</p> <p>Aumento por encima de 10 células por microL con predominancia > 50% de linfomononucleares. Registrado al ingreso y durante la evolución.</p>	<p>0: < 10 cc/mL 1: >= 10 cc/mL</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Hiperproteinorraquia</p> <p>Aumento de concentración de proteínas en LCR por encima de 52 mg/L. Registrado al ingreso y durante la evolución.</p>	<p>0: Si 1: No</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal.</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>PCR positivo en muestra biológica</p> <p>Hallazgo de ADN de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestra</p>	<p>0: No 1: LCR 2: Esputo</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categorica</p>	<p>Historia clínica</p>

	biológica. Registrado al ingreso y durante la evolución.	3: Otros		nominal	
Infarto cerebral	Obstrucción vascular arterial o venosa por inflamación y necrosis secundaria a exudado basal circundante a vasos sanguíneos. Registrado al ingreso y durante la evolución.	1: Si 2: No	independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica y/o neuroimágenes
Hidrocefalia	Acumulación de LCR por obstrucción en circulación en sistema ventricular o disminución de absorción en espacio subaracnoideo. Registrado al ingreso y durante la evolución.	0: Si 1: No	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica y/o neuroimágenes
Realce basal meningeo	Inflamación de meninges con predominio basal en neuroimagen. Registrado al ingreso y	0: Si 1: No	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica y/o neuroimágenes

	durante la evolución.				
Tuberculoma cerebral	Lesiones con realce en anillo en parénquima cerebral, edema vasogénico perilesional, puede ser único o múltiple. Registrado al ingreso y durante la evolución.	0: Ninguno 1: Único 2: Múltiple	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica y/o neuroimágenes
Aracnoiditis optoquiasmática	Inflamación de aracnoides que reviste nervios y quiasma óptico por exudados tuberculosos. Registrado al ingreso y durante la evolución.	0: Si 1: No	Independiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica y/o neuroimágenes
Tuberculosis meníngea	Diagnóstico de tuberculosis meníngea definitiva, probable o posible según el consenso de definición de caso para estudios clínicos (9)	0: Meningitis tuberculosa definitiva. 1: Meningitis tuberculosa probable. 2: Meningitis tuberculosa posible.	Dependiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica

<p>Severidad de tuberculosis meníngea</p> <p>Estadio II: puntuación en la GCS de 11–14 o una puntuación de 15 con presencia de focalidad neurológica.</p> <p>Estadio III: puntuación en la GCS <11.</p>	<p>0: Estadio II</p> <p>1: Estadio III</p>	<p>Dependiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Tuberculosis fuera de sistema nervioso central</p>	<p>0: No</p> <p>1: Pulmonar</p> <p>2: Gastrointestinal.</p> <p>3: Genitourinario.</p> <p>4: Otros.</p>	<p>Dependiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Primer corticosteroide coadyuvante</p> <p>Uso de corticosteroides coadyuvante a esquema antituberculoso</p>	<p>0: No</p> <p>1: Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 3 a < 5 días</p> <p>2: Pulsos de metilprednisolona 1g EV por 5 días</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categorica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>

		<p>3: Dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p>4: Dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p>5: Prednisona</p>			
Segundo corticoide coadyuvante	Uso de corticosteroides coadyuvante a esquema antituberculoso	<p>0: no</p> <p>1: Pulsos de metilprednisona 1g EV por 3 a < 5días</p> <p>2: Pulsos de metilprednisona 1g EV por 5días</p> <p>3: Dexametasona dosis mayor o igual a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p>	Independiente	Cualitativa categorica nominal	Historia clínica

		<p>4: Dexametasona dosis menor a 0.4mg/kg EV con reducción semanal</p> <p>5: Prednisona</p>			
Tiempo de uso de corticoides	Tiempo en semanas de uso continuo o intermitente de corticoides de cualquier tipo durante evolución de paciente.	semanas	Independiente	Numérica cuantitativa continua	Historia clínica
Esquema antiTBC	Esquema de tratamiento antituberculoso que se establece de acuerdo al perfil de sensibilidad. Esquema TB sensible, aquel paciente que no muestra resistencia a ningún fármaco antituberculoso	<p>0: no</p> <p>1: Esquema TB sensible</p> <p>2: Esquema individualizado</p> <p>3: Esquema TB MDR</p> <p>4: Esquema TB XDR</p>	Dependiente	Cualitativa categórica nominal	Historia clínica

<p>en la muestra biológica.</p> <p>Esquema TB individualizado , aquel diseñado para pacientes con resistencia a medicamentos de primera y/o segunda línea en muestra biológica. Siendo mono o polirresistente.</p> <p>Esquema TB MDR, aquel diseñado para pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina en muestra biológica.</p> <p>Esquema TB XDR, aquel diseñado para pacientes con resistencia a isoniacida y rifampicina, todas las fluoroquinolonas y por lo menos uno de tres medicamentos inyectables en muestra biológica.</p>				
--	--	--	--	--

<p>Tiempo de tratamiento antiTB</p> <p>En los casos de TB miliar o extrapulmonar con compromiso de sistema nervioso central, la duración de tratamiento es de 2 meses primera fase y 10 meses segunda fase.</p>	<p>Número de meses</p>	<p>Independiente</p>	<p>Numérica cuantitativa continua</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Reacción paradójal durante tratamiento antituberculoso</p> <p>Empeoramiento de lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones tuberculosas en pacientes cuyos síntomas clínicos mejoraron inicialmente y habían estado en tratamiento antituberculoso durante al menos 10 días.</p>	<p>0: si 1: no</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa categórica nominal</p>	<p>Historia clínica</p>

<p>Tiempo de aparición de reacción paradójal</p>	<p>Tiempo en días en el que los pacientes presentan empeoramiento clínico, el primer síntoma o signo, luego de haber iniciado el tratamiento antituberculoso</p>	<p>Número de días</p>	<p>Independiente</p>	<p>Número cuantitativa continua</p>	<p>Historia clínica</p>
<p>Nivel de funcionalidad</p>	<p>Situación de la persona que por sus condiciones físicas y mentales duraderas se enfrenta con notables barreras de acceso a su participación social o fallecimiento antes de los 12 meses de seguimiento según escala de Rankin modificado (12).</p>	<p>0: asintomático 1: Sin discapacidad significativa Presenta algunos síntomas y signos pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo. 2: Discapacidad leve Presenta limitaciones en sus actividades habituales</p>	<p>Dependiente</p>	<p>Cualitativa categórica ordinal</p>	<p>Historia clínica</p>

	<p>y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria.</p> <p>3: Discapacidad moderada</p> <p>Necesita ayuda para algunas actividades instrumentales pero no para las actividades básicas de la vida diaria.</p> <p>Camina sin ayuda de otra persona. Necesita de cuidador al menos dos veces por semana.</p> <p>4: Discapacidad moderadamente grave</p> <p>Incapaz de atender satisfactori</p>			
--	--	--	--	--

	<p>amente sus necesidades, precisando ayuda para caminar y para actividades básicas. Necesita de cuidador al menos una vez al día, pero no de forma continuada. Puede quedarse solo en casa durante algunas horas.</p> <p>5: Discapacidad grave</p> <p>Necesita atención constante. Encamado. Incontinente. No puede quedar solo.</p> <p>6: muerte</p>			
--	--	--	--	--

Eventos adversos	Patología atribuida a la medicación esteroidea y/o fármacos antituberculosos que hayan sido descritos en la historia clínica.	0: Ninguno 1: Náuseas y/o vómitos 2: Hepatitis 3: Pancreatitis 4: DRESS (Reacción de sensibilización a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) 5: Sangrado gastrointestinal 6: Otros	Independiente	Cualitativa categorica nominal	Historia clínica
-------------------------	---	--	---------------	--------------------------------	------------------

