



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“RETRASO EN EL INICIO DE
TRATAMIENTO COMO FACTOR
ASOCIADO A MORTALIDAD EN
PACIENTES ADULTOS CON
MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL
HOSPITAL NACIONAL DOS DE
MAYO. 2006 - 2015”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN EPIDEMIOLOGÍA
CLÍNICA CON MENCIÓN EN MÉTODOS
CUANTITATIVOS

JAIME ISMAEL SORIA MEDINA

LIMA - PERÚ

2020

ASESOR:

Andrés G. Lescano Guevara. PhD, MHS, MHS

JURADO DE TESIS

DRA. FRINE SAMALVIDES CUBA

PRESIDENTA

DR. OSCAR PAMO REYNA

VOCAL

DRA. CORALITH GARCIA APAC

SECRETARIA

DEDICATORIA.

A mis madres, Rosa Medina y Esperanza Rodríguez, por todo su amor.

A mi familia, por ser todas mis razones.

AGRADECIMIENTOS.

Al personal del Hospital Nacional Dos de Mayo por su colaboración en todas las etapas del estudio.

A los docentes de la maestría por sus contribuciones, guía y sugerencias en el diseño del estudio, análisis de datos y la preparación del manuscrito.

Al Dr. Andrés “Willy” Lescano por todo su apoyo y enseñanzas.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

La participación del Dr. Lescano es financiada por el programa 2D43 TW000393 “Consortio Peruano de Entrenamiento en Enfermedades Infecciosas” del Centro Internacional Fogarty de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCION	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
III.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	5
IV.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
V.	METODOLOGIA	
	• DISEÑO DEL ESTUDIO	8
	• POBLACIÓN	8
	• MUESTRA	8
	• PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS	10
	• PLAN DE ANÁLISIS	11
	• CONSIDERACIONES ÉTICAS	12
VI.	RESULTADOS	13
VII.	DISCUSION	18
VIII.	CONCLUSIONES	23
IX.	RECOMENDACIONES	24
X.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	25
XI.	ANEXOS	

RESUMEN

Hipótesis: Hay un incremento en la mortalidad asociado al retraso en el inicio del tratamiento de la Meningitis Tuberculosa.

Material y Métodos: Revisión de historias clínicas de pacientes hospitalizados por Meningitis Tuberculosa en el Hospital Nacional Dos de Mayo, en el periodo 2006 – 2015. Se recolectó información sobre los factores asociados a mortalidad y el tiempo para el inicio de tratamiento. El análisis de mortalidad utilizó un modelo lineal generalizado (GLM), familia Poisson.

Resultados: Se revisaron 396 historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de egreso de meningitis tuberculosa. Un total de 263 casos cumplían con los criterios de selección, de ellos 195 fueron casos meningitis tuberculosa probable y 68 casos fueron meningitis tuberculosa confirmada. Para el análisis solo se incluyeron los casos confirmados. La mitad de los pacientes murieron durante la hospitalización. La muerte durante la hospitalización estuvo asociada significativamente ($p < 0.05$) con un tiempo para el inicio del tratamiento antituberculoso mayor de 3 días desde su admisión, edad mayor de 40 años, infección por VIH y mayor severidad de la enfermedad al momento de su admisión (RR:1,6 – 2,0).

Conclusiones: El retraso en el inicio del tratamiento está relacionado con una mayor probabilidad de muerte. Es necesario optimizar la metodología diagnóstica y realizar mejoras administrativas para asegurar la disponibilidad de los medicamentos de modo inmediato para los pacientes con meningitis tuberculosa.

Palabras clave: Meningitis, Tuberculosis, Mortalidad

ABSTRACT

Hypothesis: There is an increase in mortality associated with delayed initiation of treatment of tuberculous meningitis.

Material and Methods: Review of medical records of patients hospitalized for Tuberculous Meningitis at the Hospital Nacional Dos de Mayo, from 2006 to 2015. Information about the factors associated with mortality and the time to start treatment was collected. The mortality analysis used a generalized linear model (GLM), Poisson family.

Results: We reviewed 396 medical records of adult patients diagnosed with tuberculous meningitis. A total of 263 cases met the selection criteria, of which 195 were probable tuberculous meningitis and 68 were tuberculous meningitis confirmed. Only confirmed cases were included in the analysis. Half of the patients died during hospitalization. Death during hospitalization was significantly associated ($p < 0.05$) with a time for the initiation of tuberculosis treatment greater than 3 days from admission, age 40 and older, HIV infection and greater severity of the disease at the time of admission (RR: 1.6-2.0).

Conclusions: Delayed onset of treatment is associated with an increased likelihood of death. It is necessary to optimize the diagnostic methodology and make administrative improvements to ensure the availability of drugs immediately for patients with tuberculous meningitis.

Key words: Meningitis, Tuberculosis, Mortality

1. INTRODUCCION

La Meningitis Tuberculosa es una de las formas más severas de la enfermedad tuberculosa, la cual si no es fatal puede resultar en secuelas neurológicas y discapacidades importantes. Si bien la Meningitis Tuberculosa es una enfermedad tratable y potencialmente recuperable, esta recuperación depende un diagnóstico oportuno y un tratamiento eficaz.

El espectro clínico de la Meningitis Tuberculosa es bastante amplio. Puede ir desde una cefalea crónica o cambios psíquicos sutiles hasta una meningitis grave y súbita que evoluciona a coma. El diagnóstico de Meningitis Tuberculosa suele ser complicado debido a su inicio frecuentemente insidioso y sus manifestaciones no específicas. El diagnóstico se basa principalmente en su presentación clínica (1).

Entre las razones más comunes para el retraso en el inicio de tratamiento se han descrito diversas dificultades relacionadas al diagnóstico. Por ejemplo, cuadros de meningitis con síntomas leves pueden ser atribuidos erróneamente a una infección sistémica no tuberculosa. Asimismo, la asociación incorrecta de anomalías del líquido cefalorraquídeo a cuadros de meningitis no tuberculosa.

El retraso en el diagnóstico en diversas enfermedades suele estar asociado a un peor pronóstico y a mayor mortalidad; es posible que esto también se aplique a Meningitis Tuberculosa (2, 3). Se desconoce el tiempo exacto en el cual este retraso en el inicio de tratamiento antituberculoso podría llevar a un significativo incremento en la mortalidad particularmente alta. Si bien la enfermedad suele ser de curso crónico, existen formas de presentación más agresivas. Por ello, conocer el periodo crítico para el inicio del tratamiento podría ayudar a tomar la decisión de

iniciar una terapia empírica aun sin todos los elementos que permitan confirmar el diagnóstico antes de llegar a este punto de no retorno.

El objetivo del presente estudio fue determinar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes con Meningitis Tuberculosa y explorar otros factores asociados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 Descripción de la situación actual

En el año 2014 el Perú reportó 27,350 casos nuevos de tuberculosis, y el 18% de los casos correspondió a tuberculosis extrapulmonar. De ellos, el 9% se debió a tuberculosis del Sistema Nervioso Central(4), es decir casi el 2% de las personas con tuberculosis desarrollaron compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC). Estos casos se manifiestan a menudo como Meningitis Tuberculosa o tuberculoma.

La Meningitis Tuberculosa es una de las formas clínicas de tuberculosis de mayor mortalidad, entre el 30% al 66% en diversos estudios publicados a nivel mundial (5-7). Un estudio realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre 1985 y 1989 reportó hasta 50 casos de Meningitis Tuberculosa por año, presentando una alta mortalidad, de entre 30% a 50% (8).

Se han descrito diversos factores asociados a una mayor mortalidad por Meningitis Tuberculosa, entre ellos el aislamiento de *M. tuberculosis* en el SNC, la gravedad de los síntomas al ingreso, la ocurrencia de un accidente cerebrovascular, convulsiones, afectación de pares craneales, edad, alteración en el estado mental, tiempo desde el inicio de síntomas hasta el inicio de tratamiento ó interrupción del tratamiento y la infección por VIH (5, 6, 9-13). Adicionalmente, la infección por VIH incrementa significativamente la tasa de progresión de una infección latente a enfermedad activa (14-16) .

2.2 Hipótesis Principal

¿El retraso en el inicio del tratamiento estuvo asociado a una mayor mortalidad en los pacientes adultos con Meningitis Tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo 2006 – 2015?

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

M. tuberculosis infecta a un tercio de la población mundial, ocasiona 9 millones de casos de tuberculosis y aproximadamente 1,5 millones de muertes cada año(17). El Perú es uno de los países de mayor prevalencia de tuberculosis en el mundo y Lima es la región que más casos de tuberculosis concentra en el país. Aproximadamente el 60% de los casos del país se concentran en Lima, principalmente en Lima Metropolitana, y en sus distritos de San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, San Anita y Barranco(4).

La incidencia de Meningitis Tuberculosa está directamente relacionada a la prevalencia de tuberculosis en la comunidad siendo la Meningitis Tuberculosa la forma clínica asociada a mayor mortalidad. A pesar del tratamiento existente, la mortalidad y discapacidad a largo plazo siguen siendo inaceptablemente altas. (9, 10)

El Hospital Nacional Dos de Mayo (**HNDM**) se encuentra en el cercado de Lima, un área de alto riesgo de tuberculosis en todas sus formas clínicas, incluyendo Meningitis Tuberculosa. Atiende a población de varios distritos aledaños, entre ellos a los de más alta incidencia y prevalencia de tuberculosis en el Perú.

Algunos estudios previos han buscado determinar asociación entre el tiempo para el inicio del tratamiento y la mortalidad por Meningitis Tuberculosa. Sin embargo estos estudios varían en cuanto a sus definiciones del momento de inicio del tratamiento, considerando algunos el tiempo desde el inicio de síntomas (5, 13) y otros el tiempo desde su admisión (18, 19). Asimismo, la mayoría de los estudios sólo cuentan con un número reducido de casos confirmados de Meningitis

Tuberculosa. Además, la mayoría de los estudios ha incluido en sus análisis principalmente casos probables, lo cual podría limitar las conclusiones de estos estudios.

En un estudio realizado en el HNDM se encontró que la mortalidad hospitalaria por Meningitis Tuberculosa fue mayor en los pacientes de mayor edad y peor condición clínica al ingreso. Sólo la mitad de los pacientes recibió tratamiento específico el día del ingreso y casi un 40% en los siguientes tres días (8). Asimismo, en un estudio realizado en varios hospitales de Lima, Jeri y col. refieren que la elevada mortalidad y morbilidad de los pacientes con tuberculosis del Sistema Nervioso Central posiblemente obedece a que el paciente llega al médico en fase avanzada de la enfermedad (20).

4. OBJETIVOS

a. Objetivo general

- Determinar la asociación entre el retraso en el inicio del tratamiento y la mortalidad por Meningitis Tuberculosa en pacientes adultos atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

b. Objetivos específicos

- Determinar la asociación entre otros factores y la mortalidad por Meningitis Tuberculosa en pacientes adultos con Meningitis Tuberculosa atendidos en el HNDM.
- Determinar el tiempo para el inicio del tratamiento antituberculoso en pacientes adultos con Meningitis Tuberculosa atendidos en el HNDM.

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Serie de casos de pacientes hospitalizados con Meningitis Tuberculosa analizada en forma transversal.

5.2 POBLACIÓN

Pacientes adultos con diagnóstico confirmado o probable de Meningitis Tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre los años 2006 al 2015.

5.3 MUESTRA

Se incluyeron en el análisis inicial el total de la población de estudio, sin embargo, en el análisis final se incluyeron solo los pacientes que cumplieron con la definición de caso confirmado de Meningitis Tuberculosa durante el periodo de estudio. Aunque inicialmente se planteó incluir al total de la población para el análisis, al comparar las características del LCR de los casos probables con los casos confirmados, se encontró diferencias estadísticamente significativas en parámetros importantes como el nivel de proteínas, el consumo de glucosa y el valor de ADA. Estas diferencias no permiten descartar una etiología distinta a la tuberculosa en los casos probables. Para evitar este importante sesgo se decidió incluir en el análisis final solo a los casos confirmados. Se calculó la potencia estadística de 80% con los 68 casos confirmados disponibles para estimar un RR de 2.3 o más, con una prevalencia esperada de 35% de retraso en el inicio de tratamiento.

Definiciones de caso:

- Meningitis Tuberculosa confirmada:

Cuadro clínico de meningitis con al menos uno de los siguientes: 1) Bacilos ácido-alcohol resistentes visualizados en líquido cefalorraquídeo (LCR), 2) cultivo de *M. tuberculosis* en LCR o prueba comercial de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) positiva en LCR.

- Meningitis Tuberculosa Probable:

Cuadro clínico de meningitis con al menos uno de los siguientes: 1) Aislamiento de *M. tuberculosis* fuera del Sistema Nervioso Central, 2) Hallazgos en el LCR compatibles con Meningitis Tuberculosa habiéndose excluido otras potenciales causas de meningitis.

- Retraso en el inicio de tratamiento:

Cuando el tiempo transcurrido desde el día de admisión hasta el día de inicio de tratamiento antituberculoso fue mayor a la mediana.

Durante la revisión de las historias clínicas se excluyeron aquellos que no cumplían con ninguna de las definiciones de caso de Meningitis Tuberculosa, pacientes con registros incompletos que impedían su análisis, pacientes menores de 18 años y aquellos que tuvieron un diagnóstico final distinto de Meningitis Tuberculosa.

5.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Recolección de la Información

Se revisaron las historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en el Hospital Nacional Dos de Mayo en Lima, Perú entre los años 2006 al 2015. Los casos con diagnóstico clínico de Meningitis Tuberculosa fueron identificados en el registro de hospitalizaciones del departamento de epidemiología y los registros de egresos del servicio de enfermedades infecciosas y tropicales. Se revisaron los registros de los pacientes con VIH del programa de tratamiento antirretroviral para obtener los resultados de la carga viral y recuento de células CD4.

Se recolectó información sobre los factores asociados a mortalidad y en aquellos casos donde se observó retraso en el inicio de tratamiento se recolectó información sobre las probables causas del retraso en el diagnóstico y/o la indicación terapéutica.

Procedimientos de laboratorio

Se obtuvo información sobre el diagnóstico confirmatorio de Meningitis Tuberculosa del registro del laboratorio de micobacteriología del HNDM. La detección de bacilos ácido-alcohol resistentes en líquido cefalorraquídeo fue realizada utilizando la coloración de Ziehl-Neelsen siguiendo las normas técnicas del Instituto Nacional de Salud (21). El cultivo de LCR fue realizado utilizando un medio sólido (Ogawa modificado).(22) Las pruebas de susceptibilidad a drogas antituberculosas, incluyendo pruebas a drogas de segunda línea fueron realizados en el laboratorio de referencia de la Dirección de Salud de Lima Ciudad del

Ministerio de Salud y en el laboratorio de referencia nacional de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud.

El análisis de las características físicas y cuantificación de proteínas y glucosa en LCR fue realizado en el laboratorio del HNDM. El nivel de Adenosindeaminasa en LCR fue realizado de acuerdo con las indicaciones del fabricante (Diazyme, Poway, CA). La condición de infección por VIH fue determinada usando la prueba de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para VIH (HIV combi PT, Cobas, Roche).

Análisis de los Datos

Solo fueron considerados para el análisis final los casos de Meningitis Tuberculosa Confirmada. El tiempo para el inicio de tratamiento fue establecido por la diferencia en días entre la fecha de admisión del paciente a la institución y la fecha de inicio efectivo de tratamiento. La fecha de admisión fue obtenida de la hoja de atención de emergencia o consulta externa donde se indicó su hospitalización. La fecha de inicio efectivo de tratamiento antituberculoso fue colectada del registro (Kardex) de administración de medicamentos de enfermería. Se consideró que hubo un retraso en el inicio de tratamiento cuando el tiempo transcurrido desde el día de admisión hasta el día de inicio de tratamiento fue mayor a la mediana del total de los casos analizados, en ellos se indagaron los factores que retrasaron el diagnóstico y el inicio de tratamiento. Esta definición fue usada por Sheu y col. con una mediana de tres días (18). La severidad de la enfermedad al momento de ser admitido fue clasificada de acuerdo con la British Medical

Research Council (BMRC): grado I, nivel de conciencia normal y no signos focales; grado II, letargia o cambios de comportamiento, irritación meníngea, o déficits neurológicos menores como parálisis de los nervios craneales; y grado III estupor o coma, movimientos anormales o déficit neurológico focal grave.

El análisis de mortalidad utilizó un modelo lineal generalizado (**GLM**), familia Poisson, para identificar factores asociados a mortalidad hospitalaria. Se reportó el riesgo relativo (RR), con un valor de $p < 0,05$ denotando una asociación estadística significativa. Los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA versión 12.0 (College Station, Texas)

Asimismo, se analizaron las variables clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. La asociación entre la mortalidad y variables categóricas se evaluó mediante la prueba exacta de Fisher y para variables continuas se con la prueba t de Student o Mann-Whitney.

5.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo de este estudio fue aprobado por Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, con código SIDISI 66875. Durante el desarrollo del estudio se respetaron los principios éticos delineados en la Declaración de Helsinki, y las recomendaciones realizadas por el comité de ética.

6. RESULTADOS

Entre el 2006 y el 2015, nosotros identificamos en los registros de hospitalización 3802 pacientes que tuvieron diagnóstico clínico de egreso de Tuberculosis en el Hospital Nacional Dos de Mayo. De ellos, en 1495 (39.3%) se reportó tuberculosis extrapulmonar y en 434 (11.4%) tuberculosis en el Sistema Nervioso Central.

Se revisaron 396 (91.2%) historias de aquellos pacientes con diagnóstico de egreso de tuberculosis del Sistema Nervioso Central y 38 historias no fueron encontradas. Luego de la revisión inicial se excluyeron 133 pacientes por las siguientes razones: a) 39 habían sido previamente diagnosticados en otra institución y admitidos en el HNDM por otras razones o complicaciones, b) 37 pacientes tuvieron un diagnóstico final distinto de Meningitis Tuberculosa, c) en 23 casos la información era incompleta y no permitía su análisis, d) 20 fueron menores de edad, e) 14 tuvieron lesiones focales en el Sistema Nervioso Central consistentes con granuloma tuberculoso sin evidencia de meningitis y f) 12 tuvieron hallazgos en LCR inconsistentes con meningitis. Un total de 263 pacientes adultos con diagnóstico de egreso de Meningitis Tuberculosa, confirmada o probable, fueron identificados. (Tabla 1). La revisión de los estudios microbiológicos confirmó el diagnóstico por cultivo de LCR o PCR en 68 pacientes, los cuales fueron incluidos para el análisis final. (Figura 1)

La mayoría de los pacientes con Meningitis Tuberculosa confirmada fueron de sexo masculino (76.5%) y la mediana de la edad fue de 35 años (rango 18 – 72 años). Una tercera parte de los pacientes tenían antecedente de enfermedad

tuberculosa y 5 (7.4%) tenían antecedente de TB MDR. El uso de alcohol y drogas ilegales fue reportado en 15 (22.1%) pacientes (Tabla 2)

Veintiocho (41,2%) pacientes tenían además el diagnóstico de infección por VIH, 11 de ellos fueron diagnosticados durante la hospitalización y no conocían su estado de portador de la infección antes de su admisión. De los 18 que tenían recuento de CD4; 14 (77.8%) tenían un recuento de células CD4 < 200 cel/mm³ al momento de ser diagnosticados con Meningitis Tuberculosa. Seis pacientes reportaron haber tomado terapia antirretroviral, pero todos presentaban carga viral detectable (>400 copias/mL) al momento del diagnóstico de Meningitis Tuberculosa.

Al ingreso, los síntomas más comunes fueron cefalea (87.5%), fiebre (78.1%) y alteración del estado de conciencia (73.9%). La duración de los síntomas fue variable desde unos pocos días hasta meses y 51 (75.0%) presentaron síntomas durante más de 7 días antes de su ingreso al hospital. De acuerdo a la clasificación clínica de la BMRC al ingreso, 43 (63.3%) de los pacientes estaban en fase clínica II o III. En cuanto a las características del LCR, la pleocitosis (>5 células / mm³) estaba presente en 91.2% de los pacientes; el nivel de proteínas fue mayor de 45 mg/dl en el 96.9% de los pacientes. El valor de ADA fue mayor de 9 UI/L en el 69.5%. (Tabla 2).

En cuanto a las características demográficas y clínicas, no se observaron mayores diferencias entre los casos confirmados y probables, salvo en la proporción de pacientes con antecedente de TB MDR y la presencia de hiponatremia que fue mayor entre los casos confirmados. Las diferencias si fueron significativas en

cuanto a las características de LCR entre los casos confirmados y probables (Tabla 2)

En relación con los estudios microbiológicos, 65 (95.6%) pacientes tuvieron cultivo positivo en LCR y 3 (4.4%) tuvieron una prueba de PCR para *M. tuberculosis* positiva. Solo 3/65 (4.6%) pacientes presentaron baciloscopia positiva en LCR. Adicionalmente, 36 pacientes tenían un cultivo positivo para *M. tuberculosis* en muestras biológicas fuera del Sistema Nervioso Central (esputo, aspirado gástrico, orina, heces, etc.). Se obtuvieron pruebas de susceptibilidad a drogas en 28 cultivos. La mitad (14) tenían resistencia al menos a una droga (principalmente Isoniazida o Rifampicina) y de ellos 5/14 (35.7%) eran resistentes a Isoniazida y Rifampicina.

Aunque los perfiles de sensibilidad a las drogas antituberculosas no estuvieron disponibles hasta varias semanas después, el tratamiento administrado inicialmente a 57 (83.8%) pacientes fue la combinación estándar de cuatro fármacos (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol). Ocho (11.8%) pacientes recibieron tratamiento con fármacos de segunda línea debido a la sospecha de resistencia a uno o más fármacos de primera línea por su historial de factores de riesgo. Tres pacientes (4.4%) no recibieron tratamiento antituberculoso, de los cuales dos fallecieron durante su hospitalización.

Adicionalmente, 58 (87.8%) recibieron esteroides, principalmente dexametasona. El tiempo de administración de los corticoides fue variable y su inicio no fue necesariamente junto con el tratamiento antituberculoso. La mediana de uso de corticoides fue de 13 días (rango 1 – 38 días).

La mediana del tiempo desde la admisión hasta el inicio de tratamiento fue de 3 días (Rango: 0 - 19).

De los casos con retraso en el inicio de tratamiento, en 13/28 (46.4%) se planteó inicialmente una probable etiología bacteriana, por lo que recibieron tratamiento antibiótico sin actividad contra *M. tuberculosis*. Sin embargo, debido a la evolución clínica no favorable o nuevos resultados de laboratorio, la sospecha de Meningitis Tuberculosa fue reconsiderada indicándose el inicio de tratamiento antituberculoso. Otro factor de retraso en el inicio de tratamiento fue la no disponibilidad inmediata de las drogas antituberculosas una vez planteado el diagnóstico. En esos casos se observó un promedio de 2.1 días adicionales para el inicio del tratamiento debido a temas administrativos (interconsulta al Programa de Control de Tuberculosis, registro en el programa y entrega de medicamentos).

Un total de 34 (50,0%) pacientes murieron durante la hospitalización. La mediana de tiempo de inicio de tratamiento entre los que sobrevivieron fue 2 días mientras que entre los fallecidos fue 5.5 días. (Tabla 3)

En el análisis bivariado la muerte durante la hospitalización estuvo asociada ($p < 0.05$) a la edad > 40 años, puntaje de Glasgow menor de 11, antecedente de TB MDR, clasificación BMRC III, signos de focalización neurológica y el inicio de tratamiento antituberculoso después del tercer día desde su admisión (RR: 1.7 – 2.0). (Tabla 4)

En el análisis de regresión múltiple el inicio del tratamiento después del tercer día aun estuvo asociado significativamente a mayor mortalidad (RR: 1.7; IC95%: 1.09 – 2.67) luego de ajustar por edad, sexo, infección por VIH y severidad de la Meningitis Tuberculosa. (Tabla 4).

Se observaron diversos factores que retrasaron el diagnóstico y el inicio de tratamiento. La punción lumbar (**PL**) para el estudio de LCR fue realizada en promedio 3 días después de su admisión. Se detectaron como motivos de retraso la no sospecha clínica inicial de meningitis, ausencia de familiares para la realización del consentimiento informado o el paciente no consentía la realización del procedimiento, indicaciones médicas (ej. solicitud de un estudio de imágenes antes de la PL, interconsulta a otros servicios como Neurología o Infectología para realizar la PL), problemas económicos (ej. no había ordenes pagadas, no cobertura del seguro integral de Salud) y administrativos (ej. falta de insumos para la punción lumbar o frascos para el transporte de muestras. (Tabla 5)

7. DISCUSION

La mortalidad por Meningitis Tuberculosa al analizar solo los casos confirmados fue del 50.0% en el presente estudio, similar a lo reportado en otras investigaciones (6, 7). La mediana del tiempo desde la admisión hasta el inicio del tratamiento antituberculoso fue de tres días. Un inicio del tratamiento después del tercer día estuvo asociado a un incremento de 70% en la mortalidad.

Algunos estudios han evaluado la relación entre el retraso en el inicio del tratamiento y mayor mortalidad, aunque difieren en algunos aspectos metodológicos. Sheu y col. (Taiwan), reportaron una asociación entre el inicio de tratamiento después de cinco días desde su admisión con un peor pronóstico, definido como muerte o discapacidad severa ($p=0.037$) (18). En un estudio realizado por Gu y col. (China), se reportó que los pacientes con peor pronóstico iniciaron el tratamiento de la Meningitis Tuberculosa 15.9 días después del inicio de los síntomas frente a 12.6 días de aquellos con mejor pronóstico, sin embargo esta asociación no fue significativa ($p=0.176$) (5). Un estudio en 12 hospitales en Turquía reportó que el inicio del tratamiento antituberculoso después de tres semanas del inicio de síntomas estuvo asociado significativamente a una mayor mortalidad. Sin embargo, el análisis incluyó casos con tratamiento interrumpido, lo que se suma al impacto puntual del retraso en el inicio del tratamiento (13). Asimismo, Verdon y col. (Francia) reportaron que un inicio de tratamiento de Meningitis Tuberculosa después de tres días desde su admisión a una unidad de cuidados intensivos estuvo asociado a una mayor mortalidad ($p=0.003$). (19)

Otros factores asociados a la mortalidad por Meningitis Tuberculosa están ligados a las características propias de la enfermedad y/o condiciones basales del

paciente. Entre los factores también observados en este estudio tenemos: a) la severidad de la enfermedad al momento del ingreso, expresado por un BMRC grado III (9, 13, 18, 23), b) la edad mayor a 40 años(5, 6, 12), c) la presencia de signos de focalización neurológica y d) la alteración del estado de conciencia, expresado en una baja puntuación en la escala de Glasgow (5, 6, 11). Otros factores descritos en otros estudios son la hiponatremia, la historia de enfermedad tuberculosa previa y la presencia de hidrocefalia (6, 11, 23), pero nosotros no pudimos comprobar esa asociación.

Asimismo, existen factores relacionados a la atención médica del paciente (ej. proceso diagnóstico, disponibilidad de los medicamentos) que contribuyen al retraso en el inicio del tratamiento.

En el proceso diagnóstico nosotros observamos demoras para la realización del estudio de LCR, principalmente de tipo administrativo (ej. tramite de interconsultas, falta de consentimiento informado) ó económicos (ej. ordenes de laboratorio impagas, falta de insumos para el procedimiento). Adicionalmente, la sospecha clínica inicial de otras etiologías no infecciosas contribuyo al retraso del inicio de la terapia. (Tabla 5)

Existen pocas alternativas costo-efectivas para el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en hospitales con recursos limitados. El examen de LCR es un examen auxiliar que indica hallazgos sugestivos de Meningitis Tuberculosa si el recuento de células esta entre 0 a 1500 /mm³, hay una concentración elevada de proteínas y la concentración glucosa es baja, como observamos en este estudio (1). La búsqueda de bacilos acido alcohol resistentes (BAAR) en un frotis (baciloscopia) de LCR suele tener una baja sensibilidad (10 -20%)(24), aunque esto puede ser mejorado

con la realización de estudios repetidos o mediante el incremento del volumen de LCR obtenido en la PL (25). Hay dificultades adicionales en el diagnóstico en los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a la menor carga bacilar usualmente presente en ellos en todas las formas de tuberculosis (26). Existen pruebas moleculares como la amplificación de ácidos nucleicos (PCR) las cuales tienen una mayor sensibilidad (60-70%) (27-29) y la oportunidad del diagnóstico en corto tiempo de estar disponible esta tecnología (30). Sin embargo, dado que en lugares de menores recursos económicos la disponibilidad de métodos moleculares es menor, la sospecha clínica debería guiar el inicio del tratamiento.

La Norma Técnica Nacional para la Atención Integral de las Persona afectadas por Tuberculosis en el Perú solo establece pautas muy generales para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar. La norma también plantea un régimen extendido de tratamiento para los pacientes con Meningitis Tuberculosa, en dos fases y por al menos un año en los casos de tuberculosis sensible, la primera fase en la que se administra Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida, diariamente durante dos meses y en la segunda Isoniazida y Rifampicina diariamente durante 10 meses (22).

La no disponibilidad inmediata de drogas antituberculosas fue otra causa observada de retraso en el inicio del tratamiento en este estudio. Incluso si el diagnóstico ya había sido planteado y la prescripción había sido realizada por el médico tratante,

La administración del tratamiento requiere ser aprobada por el consultor del Programa de Control de Tuberculosis en el HNDM, para lo cual se requiere tramitar

una interconsulta al programa. Esto no se puede realizar de manera oportuna si el paciente ingresa al hospital en horario nocturno o en días cuando no hay atención en el PCT (ej. domingos, feriados). Nosotros observamos que la no disponibilidad de los medicamentos antituberculosos en el servicio donde se encuentra el paciente puede retrasar el inicio del tratamiento en dos días adicionales desde el momento de planteado el diagnóstico y la prescripción. Por ello se puede considerar la posibilidad de que los servicios que atienden pacientes con Meningitis Tuberculosa cuenten con una reserva de drogas antituberculosas que les permita iniciar el tratamiento tempranamente según la indicación del médico tratante. Los demás procedimientos para la inclusión del paciente en el programa de tratamiento se pueden completar en paralelo sin arriesgar la vida del paciente. A diferencia de otras formas clínicas de tuberculosis, la afectación de Sistema Nervioso Central debe ser considerada una emergencia médica por cuanto la severa inflamación que produce a nivel cerebral puede generar secuelas graves e irreversibles en muy pocos días.

El carácter retrospectivo del estudio y la información incompleta sobre las causas de retraso en el inicio del tratamiento son aspectos que considerar en la interpretación de los resultados. En algunos casos, la información fue inferida de los registros de procedimientos realizados por el personal de salud y pueden subestimar la frecuencia de algunas variables. Adicionalmente, si bien se descartó otras causas de meningitis (bacterianas, fúngicas), la etiología viral no pudo ser descartada entre los casos probables. Por ello el análisis se realizó solo en los casos confirmados. Por otro lado, no se obtuvo información sobre los resultados a largo plazo después del alta, debido a que los pacientes continuaron su tratamiento en los

centros de salud de su jurisdicción y no en el hospital. En consecuencia, las conclusiones de este estudio se limitan a la mortalidad hospitalaria.

8. CONCLUSIONES

Hemos demostrado que el retraso en el inicio del tratamiento está relacionado con una mayor probabilidad de muerte, pese al tamaño pequeño de la muestra. La mortalidad por Meningitis Tuberculosa es alta y también estuvo asociada a la edad, infección por VIH y severidad de la enfermedad al momento de ser admitido. El manejo adecuado de la Meningitis Tuberculosa requiere de un diagnóstico temprano de la enfermedad, usando una combinación de criterios clínicos y de laboratorio que permitan reconocer y tratar oportunamente a los pacientes con alta probabilidad de Meningitis Tuberculosa. En el contexto de un país con alta prevalencia de tuberculosis en la población general, es importante iniciar un tratamiento empírico antes del cuarto día de hospitalización. Los hallazgos de este estudio sugieren que ciertos factores que determinan el retraso en el inicio de tratamiento de los pacientes con Meningitis Tuberculosa fueron fundamentalmente de tipo administrativo.

9. RECOMENDACIONES

1. Iniciar la terapia empírica a todo paciente con sospecha de Meningitis Tuberculosa dentro de los tres primeros días desde su admisión. Los resultados de los exámenes o procedimientos pueden ser usados para redirigir el tratamiento si fuera necesario sin retrasar el inicio de este.
2. Los medicamentos antituberculosos deben estar a disposición dentro de los servicios de salud que atienden a los pacientes con sospecha de Meningitis Tuberculosa. El programa de control de Tuberculosis puede reevaluar y recomendar la continuación de la terapia de acuerdo con los criterios del programa.
3. Dada la variabilidad en la presentación clínica y las dificultades del aislamiento de *M. tuberculosis* en LCR, se recomienda mejorar las capacidades de diagnóstico mediante el uso de métodos más sensibles como las pruebas moleculares.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bennett JE. Chronic Meningitis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 1. Eight ed 2015. p. 1138 - 43.
2. Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: predictors of outcome. Scandinavian journal of infectious diseases. 2009;41(5):348-54.
3. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. The Pediatric infectious disease journal. 1992;11(9):694-8; discussion 8-701.
4. Analisis de la situacion epidemiologica de la tuberculosis en el Peru. 2015. In: Epidemiologia DGd, editor. Lima, Peru: Ministerio de Salud; 2016.
5. Gu J, Xiao H, Wu F, Ge Y, Ma J, Sun W. Prognostic factors of tuberculous meningitis: a single-center study. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8(3):4487-93.
6. Hsu PC, Yang CC, Ye JJ, Huang PY, Chiang PC, Lee MH. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6-year retrospective study at a tertiary hospital in northern Taiwan. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2010;43(2):111-8.
7. Kaur H, Sharma K, Modi M, Sharma A, Rana S, Khandelwal N, et al. Prospective Analysis of 55 Cases of Tuberculosis Meningitis (TBM) in North India. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR. 2015;9(1):DC15-9.
8. Romero W, Pamo O, Cordero L. Morbimortalidad en meningoencefalitis tuberculosa. Revista Medica Herediana. 1992(3):157-66.

9. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. A review of tuberculous meningitis at Auckland City Hospital, New Zealand. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2010;17(8):1018-22.
10. Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future microbiology*. 2012;7(9):1101-16.
11. Erdem H, Ozturk-Engin D, Tireli H, Kilicoglu G, Defres S, Gulsun S, et al. Hamsi scoring in the prediction of unfavorable outcomes from tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-II study. *Journal of neurology*. 2015;262(4):890-8.
12. George EL, Iype T, Cherian A, Chandy S, Kumar A, Balakrishnan A, et al. Predictors of mortality in patients with meningeal tuberculosis. *Neurology India*. 2012;60(1):18-22.
13. Hosoglu S, Geyik MF, Balik I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(1):64-70.
14. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *The New England journal of medicine*. 1992;326(10):668-72.
15. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *PloS one*. 2011;6(5):e20077.

16. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(12):2134-41.
17. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.
18. Sheu JJ, Yuan RY, Yang CC. Predictors for outcome and treatment delay in patients with tuberculous meningitis. *The American journal of the medical sciences*. 2009;338(2):134-9.
19. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1996;22(6):982-8.
20. Jeri FR, Castañeda MA, Yalan F, Heinicke H. Tuberculosis del Sistema Nervioso. Observaciones sobre 1360 pacientes estudiados en tres centros asistenciales de Lima. *Revista de Neuro-Psiquiatría del Perú*. 1999;62(1).
21. Manual de Normas y Procedimientos en Bacteriología de Tuberculosis. Lima, Perú: Instituto Nacional de Salud; 1995.
22. Norma tecnica de salud para la atencion integral de las personas afectadas por tuberculosis.: Ministerio de salud del Peru; 2013.
23. Salekeen S, Mahmood K, Naqvi IH, Baig MY, Akhter ST, Abbasi A. Clinical course, complications and predictors of mortality in patients with tuberculous meningitis--an experience of fifty two cases at Civil Hospital Karachi, Pakistan. *JPM The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2013;63(5):563-7.

24. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, Wilkinson RJ, Tyagi JS, et al. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(9):1133-5.
25. 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. *The Lancet infectious diseases*. 2010;10(11):803-12.
26. Cattamanchi A, Dowdy DW, Davis JL, Worodria W, Yoo S, Joloba M, et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2009;9:53.
27. Erdem H, Ozturk-Engin D, Elaldi N, Gulsun S, Sengoz G, Crisan A, et al. The microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: results of Haydarpasa-1 study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014;20(10):O600-8.
28. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet neurology*. 2005;4(3):160-70.
29. Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. *Tuberculosis research and treatment*. 2012;2012:831292.
30. Philip N, William T, John DV. Diagnosis of tuberculous meningitis: challenges and promises. *The Malaysian journal of pathology*. 2015;37(1):1-9.

ANEXOS

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes con Meningitis Tuberculosa

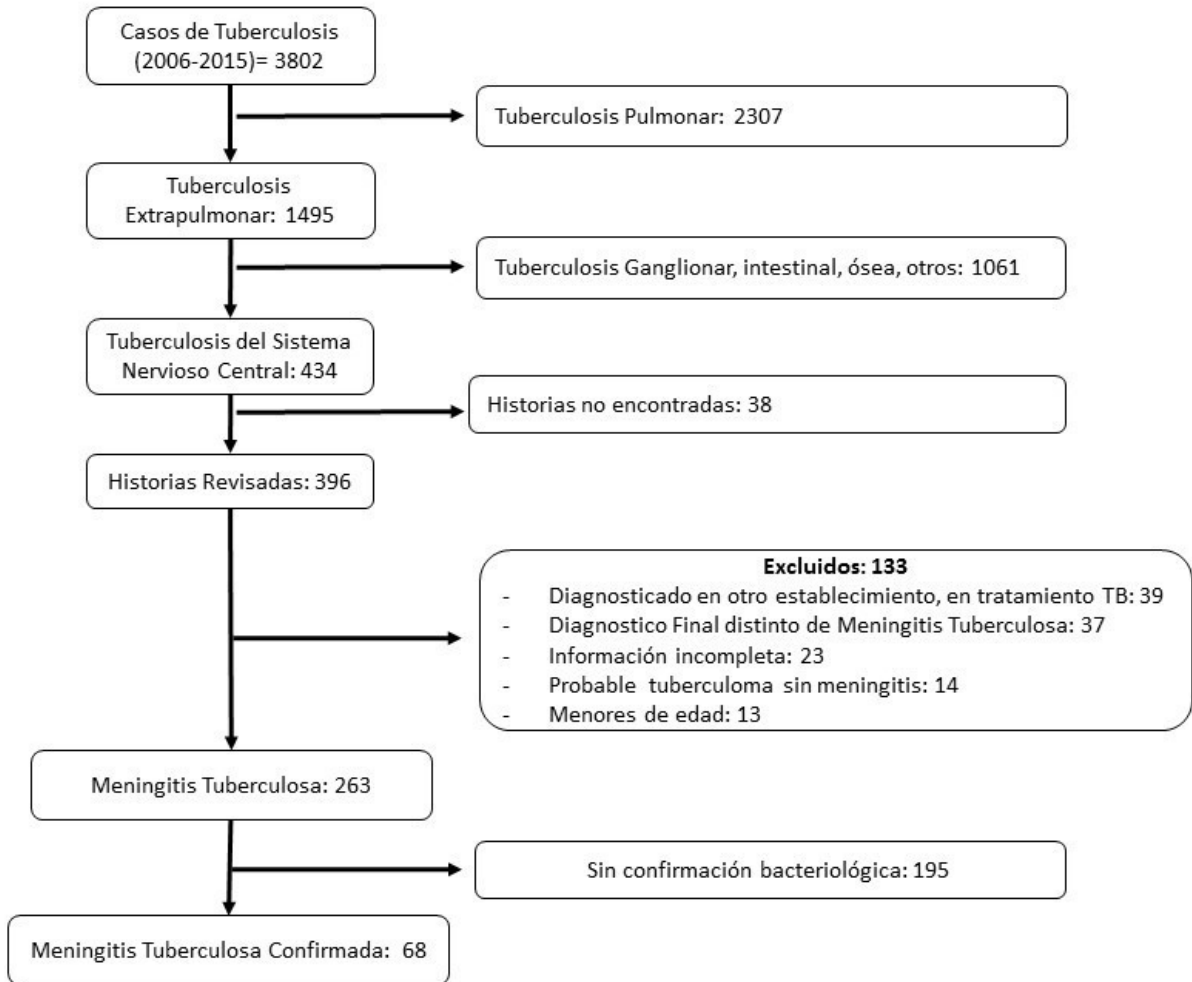


Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes con Meningitis Tuberculosa atendidos en el HNDM

	Total n = 263
Edad (años)*	35 (18 - 84)
Sexo masculino	191 (72.6%)
Infección por VIH	100 (38.0%)
Diagnóstico de VIH no conocido	32/100 (32.0%)
Último recuento de CD4 < 200	64/81 (79.0%)
Terapia antirretroviral	18/100 (18.0%)
Antecedente de enfermedad tuberculosa	63 (24.0%)
Antecedente de TB MDR	6 (2.3%)
Antecedente de contacto TB	70 (26.6%)
Antecedente de alcoholismo / drogadicción	60 (22.8%)
Duración de síntomas >7 días	200 (76.0%)
Pérdida de peso	129 (49.0%)
Cefalea	200 (76.0%)
Fiebre	182 (69.2%)
Alteración del estado de conciencia	173 (65.8%)
Signos neurológicos focales	91 (34.6%)
Clasificación BMRC	
I	93 (35.4%)
II	133 (50.5%)
III	37 (14.1%)
Leucocitosis (> 10000 /mm3)	74/253 (29.3%)
Hiponatremia	146/219 (66.7%)
<hr/> Análisis del Líquido Cefalorraquídeo	
Proteínas**	265 ± 428.3
Glucosa**	35.2 ± 16.8
Hipogluorraquia	216/229 (94.3%)
Leucocitos**	203 ± 388.7
% Células Mononucleares	84.9 ± 24.3
ADA**	12.0 ± 10.1
ADA > 9 UI	130/243 (53.5%)

* Mediana (Rango), ** Media ± Desviación Estándar. ADA: Adenosin deaminasa

Tabla 2: Características demográficas y clínicas de los pacientes con Meningitis Tuberculosa atendidos en el HNDM

	Confirmados (n = 68)	Probables (n = 195)	<i>P</i>
Edad (años)*	35 (18 - 72)	35 (18 - 84)	0.860
Sexo masculino	52 (76,5%)	139 (71.3%)	0.430
Infección por VIH	28 (41.2%)	72 (36.9%)	0.530
Diagnóstico de VIH no conocido	11 (39.3%)	21 (29.2%)	0.340
Último recuento de CD4 < 200	14/18 (77.8%)	50/63 (79.4%)	0.880
Terapia antirretroviral	6 (21.4%)	12 (16.7%)	0.570
Antecedente de enfermedad tuberculosa	22 (32.3%)	41 (21.0%)	0.070
Antecedente de TB MDR	5 (7.4%)	1 (0.51%)	0.005
Antecedente de contacto TB	21 (30.8%)	49 (25.1%)	0.420
Antecedente de alcoholismo / drogadicción	15 (22.1%)	45 (23.1%)	0.860
Duración de síntomas >7 días	51 (75.0%)	149 (76.4%)	0.860
Pérdida de peso	34 (50.0%)	95 (50.3%)	0.770
Cefalea	56 (87.5%)	144 (76.2%)	0.070
Fiebre	50 (78.1%)	132 (69.8%)	0.260
Alteración del estado de conciencia	48 (73.9%)	125 (66.1%)	0.280
Signos neurológicos focales	27 (42.2%)	64 (33.9%)	0.230
Clasificación BMRC			0.060
I	25 (36.8%)	68 (34.9%)	
II	28 (41.2%)	105 (53.9%)	
III	15 (22.1%)	22 (11.3%)	
Leucocitosis (> 10000 /mm3)	22/67 (32.8%)	52/186 (28.0%)	0.530
Hiponatremia	54/59 (91.5%)	92/160 (57.5%)	<0.001
Análisis del Líquido Cefalorraquídeo			
Proteínas**	368 ± 738.5	229 ± 229.8	0.020
Glucosa**	30.0 ± 14.6	37.0 ± 17.2	0.002
Hipoglicorraquia	62/62 (100.0%)	154/167 (92.2%)	0.020
Leucocitos**	224 ± 360.2	196 ± 398.8	0.600
% Células Mononucleares	81.1 ± 25.6	86.2 ± 23.7	0.130
ADA**	16.6 ± 13.5	10.5 ± 8.2	0.001
ADA > 9 UI	41/59 (69.5%)	89/184 (48.4%)	0.007

* Mediana (Rango), ** Media ± Desviación Estándar. ADA: Adenosin deaminasa

Tabla 3: Características demográficas y clínicas de los pacientes con Meningitis Tuberculosa Confirmada atendidos en el HNDM

	Vivos (n=34)	Fallecidos (n= 34)	<i>p</i>
Edad (años)*	33 (18 - 72)	38 (18 - 71)	0.260
Sexo masculino	26 (76.5%)	26 (76.5%)	1.000
Infección por VIH	12 (35.3%)	16 (47.1%)	0.460
Diagnóstico de VIH no conocido	5/12 (41.7%)	6/16 (37.5%)	1.000
Último recuento de CD4 < 200	5/7 (71.4%)	9/11 (81.8%)	1.000
Terapia antirretroviral	4/16 (25.0%)	2/12 (16.7%)	0.670
Antecedente de enfermedad tuberculosa	9 (26.5%)	13 (38.2%)	0.440
Antecedente de TB MDR	1 (2.9%)	4 (11.8%)	0.350
Antecedente de contacto TB	10 (29.4%)	11 (32.4%)	1.000
Antecedente de alcoholismo / drogadicción	8 (23.5%)	7 (20.6%)	1.000
Duración de síntomas >7 días	25 (73.5%)	26 (76.5%)	1.000
Pérdida de peso	15 (46.9%)	19 (59.4%)	0.450
Cefalea	30 (93.8%)	26 (81.3%)	0.250
Fiebre	24 (75.0%)	26 (81.3%)	0.760
Alteración del estado de conciencia	22 (68.8%)	26 (78.8%)	0.410
Signos neurológicos focales	9 (29.0%)	18 (54.6%)	0.050
Clasificación BMRC			0.040
I	15 (44.1%)	10 (29.4%)	
II	16 (47.1%)	12 (35.3%)	
III	3 (8.8%)	12 (35.3%)	
Leucocitosis (> 10000 /mm3)	10/33 (30.3%)	12/34 (35.3%)	0.790
Hiponatremia	29/30 (96.7%)	25/29 (86.1%)	0.190
Análisis del Líquido Cefalorraquídeo			
Proteínas**	453 ± 1002.5	272 ± 149.1	0.330
Glucosa**	31.2 ± 15.9	28.8 ± 13.4	0.490
Hipoglicorraquia	31/31 (100%)	31/31 (100%)	1.000
Leucocitos**	285 ± 437	164 ± 254	0.160
% Células Mononucleares	82.1 ± 26.0	80.0 ± 25.5	0.730
ADA**	15.3 ± 9.7	17.8 ± 16.5	0.470
ADA > 9 UI	20 (69.0%)	21 (70.0%)	1.000
Tiempo para inicio de tratamiento*	3 (0 - 18)	5.5 (0 - 19)	0.080
Iniciaron tratamiento hasta el tercer día	28 (84.9%)	15 (46.9%)	0.044
Iniciaron tratamiento hasta el cuarto día	26 (78.8%)	15 (46.9%)	0.002

* Mediana (Rango), ** Media ± Desviación Estándar. ADA: Adenosin deaminasa

Tabla 4: Factores asociados a mortalidad por Meningitis Tuberculosa Confirmada

	Análisis bivariado		Análisis Multivariado		
	RR	<i>p</i>	RR	95% IC	<i>p</i>
Sexo Masculino	1.00	1.000	0.89	0.55 - 1.46	0.652
Edad > 40 años	1.85	0.006	1.62	1.01 - 2.58	0.041
Infección por VIH	1.26	0.322	1.67	1.05 - 2.64	0.029
Antecedente de tuberculosis	1.29	0.285			
Alcohol /Drogadicción	0.91	0.777			
Puntaje de Glasgow < 11	1.71	0.014			
Signos neurológicos focales	1.64	0.041			
BMRC II	1.07	0.835	0.91	0.50 - 1.63	0.757
BMRC III	2.00	0.013	2.00	1.19 - 3.37	0.008
ADA (UI/L)	1.01	0.361			
TB MDR	1.15	0.742			
Tuberculosis fuera del SNC	1.31	0.406			
Uso de corticosteroides	0.80	0.460			
Inicio el tratamiento después del tercer día	1.70	0.034	1.65	1.06 - 2.58	0.026

Tabla 5: Motivos de retraso para el inicio de tratamiento de Meningitis

Tuberculosa

Retraso para la punción lumbar*	n = 28
No sospecha inicial de Meningitis	14 (50.0%)
Encefalopatía Metabólica /Séptica	7 (25.0%)
Enfermedad No Neurológica	4 (14.3%)
Vascular (DCV)/ Tumoral	3 (10.7%)
No consentimiento para PL	10 (35.7%)
Por otra indicación médica previa (Neuroimágenes, interconsultas, etc.)	3 (10.7%)
Problemas económicos (Ordenes impagas, falta de Insumos)	2 (7.1%)
No determinado	6 (21.4%)
Inicio del tratamiento dos o más días luego de la PL	16 (57.1%)

*Algunos pacientes tuvieron más de una causa de retraso