

## Estudio de casos y controles para evaluar el riesgo asociado de movimientos anormales con la presencia de tuberculomas intracraneales

Fernando Alarcón (1), Juan Carlos Maldonado (2), José W. Rivera (1).

(1) Servicio de Neurología Clínica, Hospital Eugenio Espejo.

(2) Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.

### Dirección para correspondencia:

Dr. Fernando Alarcón. Servicio de Neurología Clínica. Hospital Eugenio Espejo.

Av. Gran Colombia s/n y Yaguachi. Quito-Ecuador.

E-mail: falarcon@ramt.com

### Resumen

**Contexto:** Reportes de casos aislados sobre movimientos involuntarios anormales (MIA) en pacientes con tuberculomas (TBCM) intracraneales sugieren una relación causal. Sin embargo ningún estudio epidemiológico ha sido conducido para clarificar la asociación entre ambas condiciones clínicas.

**Objetivos:** El objetivo primario es determinar si existe una asociación de riesgo estadísticamente significativa entre el desarrollo de MIA y la presencia de TBCM. Los objetivos secundarios incluyen la estimación del riesgo según la localización y el número de TBCM.

**Diseño:** Casos y controles anidado.

**Lugar y sujetos:** Entre 49 y 53 casos de MIA (corea-balismo, distonía, temblor y mioclonías) emparejados (por edad y sexo) con hasta 4 controles, todos identificados consecutivamente en una cohorte prospectiva de pacientes con tuberculosis cerebral atendidos en el Servicio de Neurología Clínica del Hospital Eugenio Espejo.

**Mediciones principales:** La variable principal de exposición corresponde a la presencia de TBCM, determinada por estudios de neuroimagen y resultados laboratoriales compatibles con tuberculosis cerebral. Variables de riesgo adicionales son la localización relacionada con los ganglios de la base y/o con estructuras afines y TBCM únicos o múltiples. La condición clínica de la tuberculosis cerebral al momento del ingreso hospitalario, tratamiento y datos al alta clínica (déficit motor, cognitivo y pronóstico) corresponden a variables evaluadas de forma estándar en toda la cohorte de estudio.

**Conclusión:** Los resultados del estudio permitirán comprender mejor la relación entre una lesión focal y la génesis de desórdenes del movimiento en pacientes con tuberculomas cerebrales. El diseño utilizado podría disminuir varios sesgos comunes en un diseño clásico de casos y controles.

### Palabras clave

Tuberculosis del Sistema Nervioso Central, Tuberculoma intracraneal, Movimientos Anormales, Estudio Caso Control.

### Introducción

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de la población mundial se encuentra infectada con el bacilo tuberculoso. La forma más común de tuberculosis es la pulmonar, pero la más grave aquella que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC). La tuberculosis cerebral tiene como una de sus complicaciones más frecuentes el desarrollo (temprano o tardío) de hidrocefalia, la cual puede ser obstructiva infla-

matoria de las cisternas de la base y no obstructiva. Menos frecuentemente es causada por obstrucción del acueducto de Silvio (por endodermitis), o bien por la presencia de tuberculomas en tallo cerebral, cerebelo o diencéfalo.<sup>1-3</sup>

Las lesiones focales extrapulmonares más frecuentes en los pacientes con tuberculosis son precisamente los tuberculomas cerebrales, los cuales podrían representar por sí mismos entre el 15% y 20% de todas las lesiones expansivas intracraneales.<sup>4-6</sup> Aunque pueden ocurrir a cualquier edad, son más frecuentes en personas jóvenes; suelen ser múltiples, con diversas localizaciones y la sintomatología neurológica asociada puede tener un curso clínico de semanas o meses de evolución.<sup>5-7</sup> Debido a que los hallazgos clínicos y de pruebas laboratoriales pueden ser solo sugestivos, los estudios de neuroimagen son fundamentales.<sup>8-10</sup>

El tratamiento antituberculoso es el de elección para este tipo de lesiones, pero cuando existe una hipertensión intracraneal progresiva o cuando ocurre un fracaso terapéutico, debe recurrirse a una descompresión quirúrgica, con el riesgo que ésta implica.<sup>6-8</sup> Hasta el 85% de los pacientes con tuberculomas responden bien a la terapia antituberculosa, disminuyendo el tamaño de las lesiones y resolviéndose completamente o terminando en una calcificación residual.<sup>5-7</sup> Por otra parte, se han descrito casos paradójicos de pacientes que durante el tratamiento farmacológico de una tuberculosis cerebral desarrollaron tuberculomas o incrementaron el tamaño de los mismos.<sup>4,8,9</sup>

La razón para que dicho comportamiento paradójico ocurra solamente en determinados casos (especialmente en pacientes con tuberculosis crónica o recurrente) no está perfectamente explicada, pero posiblemente consiste en un incremento de la respuesta inmune en determinadas áreas sensibilizadas del tejido cerebral, con un proceso durante el cual se acumularían linfocitos y macrófagos en el sitio de la infección o se liberarían sustancias tóxicas cuando el bacilo muere. Si esto ocurre en un foco microscópico aparecerían tuberculomas y si tiene lugar en tuberculomas ya formados, estos aumentarían su tamaño.<sup>5,8,9</sup>

Una manifestación clínica que se ha observado en pacientes con tuberculosis del SNC (especialmente meningitis tuberculosa), es el apareamiento de movimientos involuntarios anormales.<sup>11</sup> Aunque estos desórdenes también han sido reportados en sujetos portadores exclusivamente de tuberculomas intracraneales<sup>12,13</sup>, hasta el momento no se ha establecido su relación causal ni se han explicado totalmente los mecanismos involucrados.

## Fundamento y justificación del estudio

La presencia de lesiones anatómicas y disfunciones en determinadas localizaciones del SNC, pueden predisponer al apareamiento de movimientos involuntarios anormales (MIA). A partir de estudios en modelos animales y de los hallazgos anatómicos y radiológicos en humanos, se ha determinado que generalmente estos movimientos involuntarios anormales son secundarios a lesiones focales unilaterales o bilaterales en las áreas profundas (ganglios de la base), pero el compromiso de otras áreas anatómicas o funcionales del cerebro también podrían participar en su apareamiento.<sup>10,12,14</sup>

La frecuencia de MIA puede ser de hasta el 18.6% en los pacientes con meningitis tuberculosa. Principalmente se han descrito distonías, corea-balismos, mioclonias y temblor.<sup>11</sup> Estos movimientos anormales aparentemente se presentan con más frecuencia en pacientes jóvenes y se han relacionado con la presencia de lesiones isquémicas (provocadas por la vasculitis asociada) en ganglios de la base, tálamo, subtálamo y tronco cerebral. Existe una correlación anatómica entre una lesión única y el movimiento anormal. Además, el control de estos MIA está relacionado fundamentalmente con el tratamiento antituberculoso.

Otros mecanismos patogénicos propuestos para explicar los movimientos anormales en los pacientes con meningitis tuberculosa incluyen la hidrocefalia (por disfunción de las proyecciones cerebelo-talámicas y nigro-estriadas), disfunción de neurotransmisores en ganglios de la base y sus conexiones (secundarias al edema), o la presencia de neurotoxinas bacterianas.<sup>11</sup>

Interesantemente, también se han reportado casos de movimientos anormales similares en pacientes portadores de tuberculomas<sup>12,13,15-19</sup>, lo cual sugiere una posible relación causal. Sin embargo ningún estudio epidemiológico ha sido conducido para clarificar la asociación de riesgo entre ambas condiciones clínicas. Como consecuencia, algunos pacientes que consultan inicialmente por un trastorno del movimiento, podrían ser portadores de un tuberculoma que no ha sido diagnosticado y por lo tanto no recibirían un tratamiento antituberculoso temprano.

Para explicar un desorden del movimiento provocado por tuberculomas intracraneales, se ha propuesto un mecanismo de presión-distorsión, acompañado por el desarrollo de edema e isquemia cerebral inducidos por el propio tuberculoma.<sup>12,13</sup> Adicionalmente, los tuberculomas podrían jugar un papel en la génesis de movimientos anormales al contribuir en algunos casos con el desarrollo de hidrocefalia.<sup>14</sup>

Otra cuestión de interés clínico es la posibilidad de que el desarrollo de un movimiento anormal dependa también de la ubicación anatómica de los tuberculomas. En este sentido, la localización supratentorial profunda de los tuberculomas, a nivel de los ganglios de la base, condicionaría un efecto tanto de tipo expansivo como compresivo, facilitando principalmente el apareamiento de MIA (distonías, corea-balismo y temblor). Si el tuberculoma cursa simultáneamente con edema o isquemia, los efectos de distorsión sobre los ganglios de la base podrían ser mayores aumentando la severidad del cuadro.<sup>12,13</sup>

Por su parte, los tuberculomas supratentoriales de localización superficial (corteza o sustancia blanca cerebral) podrían predisponer especialmente al desarrollo de mioclonias o

temblor. Debido a que el cerebelo y el tronco cerebral son estructuras relacionadas con los ganglios de la base, una localización infratentorial de los tuberculomas se relacionaría con el apareamiento de MIA.<sup>12,15-18</sup> En el caso de que estas teorías sean correctas, a partir del tipo de movimiento anormal sería factible lograr una aproximación clínica a la localización más probable de los tuberculomas cerebrales.

En pacientes con meningitis tuberculosa se ha observado el apareamiento de MIA durante el período de tratamiento y seguimiento.<sup>11</sup> En los pacientes portadores de tuberculomas probablemente el apareamiento de estos movimientos anormales ocurre en forma más temprana luego del inicio de la sintomatología tuberculosa. Sin embargo, los MIA también podrían ser la primera manifestación clínica de los tuberculomas cerebrales.<sup>12,13,15</sup>

En resumen, la probabilidad de un paciente con tuberculomas cerebrales para desarrollar MIA, se encontraría sujeta fundamentalmente a la localización de la lesión y sus efectos secundarios (distorsión, edema, isquemia, hidrocefalia), donde la ubicación profunda conllevaría el mayor riesgo. Si un paciente presenta tuberculomas múltiples, tendría altas posibilidades de que existan distintas localizaciones, lo que implicaría un riesgo todavía mayor para el apareamiento de estos desordenes del movimiento.

Para comprender mejor la asociación entre una lesión focal (superficial o profunda, supra o intratentorial) y los desórdenes del movimiento, a la luz actual es necesario investigar mediante un diseño epidemiológico la relación causal entre la presencia de tuberculomas y la producción de movimientos anormales. Debido a que en los pacientes con tuberculosis del SNC el apareamiento de movimientos involuntarios es un desenlace poco frecuente<sup>11</sup>, un estudio de casos y controles podría ser el diseño más adecuado y ofrecer resultados en tiempo y costos razonables.

En este manuscrito se presenta el protocolo de un primer estudio destinado a evaluar la relación causal mencionada, conteniendo algunas revisiones menores en relación a la versión que fue aprobada por el Comité de Bioética de la Universidad Central del Ecuador en el año 2004.

## Objetivos del estudio

El estudio ha sido diseñado para responder algunas interrogantes respecto a la posible asociación causal entre los tuberculomas intracraneales (TBCM) y el apareamiento de movimientos involuntarios anormales (MIA) en pacientes con tuberculosis cerebral.

El objetivo primario del estudio es determinar si existe una magnitud de riesgo asociado estadísticamente significativa entre el desarrollo de MIA y la presencia de TBCM intracraneales.

Si una asociación significativa en el objetivo anterior es aparente, los objetivos secundarios del estudio incluyen: a) estimar si existe un riesgo diferente para el apareamiento de MIA según el compromiso de ganglios de la base y/o de estructuras afines, considerando para ello cuatro posibles niveles de localización anatómica de los TBCM (supratentorial superficial y profundo, infratentorial y subaracnoideo); y, b) calcular la tendencia de riesgo para la presentación o no de MIA según el número de TBCM intracraneales que el paciente posea (ninguno, único o múltiples).

Como objetivos complementarios del estudio se encuentran la descripción de: a) las características principales de los MIA que ocurren en los pacientes con tuberculosis cerebral; b) el tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico (de la tuberculosis cerebral) y la presentación del MIA (durante el período de seguimiento y tratamiento); y, c) el tiempo transcurrido para la resolución de un MIA, a partir del momento de inicio del tratamiento antituberculoso.

## Diseño del estudio

El estudio fue formulado con un diseño de casos y controles anidados dentro de una cohorte prospectiva de pacientes, todos hospitalizados y tratados bajo un diagnóstico definitivo de tuberculosis cerebral en el Servicio de Neurología Clínica del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito. Los casos corresponden a pacientes que en algún momento de su evolución presentaron movimientos involuntarios anormales y los controles a los sujetos que hasta el final del período de seguimiento no desarrollaron ningún trastorno del movimiento.

Como potenciales participantes para conformar la cohorte de estudio se consideró primariamente a todos los pacientes ingresados bajo diagnóstico de tuberculosis del SNC para manejo y tratamiento en el servicio de Neurología y de forma complementaria a los pacientes hospitalizados inicialmente en otros servicios pero posteriormente evaluados y manejados por el servicio de Neurología a causa de ese diagnóstico. Fueron incluidos dentro de la cohorte base de estudio todos los pacientes que, independientemente de su edad y sexo, tuvieron un diagnóstico clínico de tuberculosis cerebral en cualquiera de sus manifestaciones (no se incluyeron por lo tanto otras formas de tuberculosis del SNC, como por ejemplo tuberculosis espinal [aracnoiditis y/o mielitis]) y otorgaron su consentimiento para participación.

Se excluyeron de la cohorte a todos los pacientes en los cuales por ausencia de estudios de neuroimagen (tomografía computarizada y/o resonancia magnética, sea simple y/o contrastada) no fue posible determinar o descartar la presencia de: isquemia cerebral como patología primaria, procesos expansivos neoplásicos, neurocisticercosis con lesiones activas; los pacientes con diagnóstico concurrente de uno o más de los siguientes: proceso expansivo neoplásico, neurocisticercosis, toxoplasmosis cerebral; los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas de más de 6 meses de evolución independientemente de la etiología (por ejemplo, epilepsias con o sin tratamiento, secundarias a neurocisticercosis con o sin tratamiento, metabólicas, postraumáticas, etc.); y, los pacientes con antecedentes de trastornos del movimiento (de cualquier tipo) de más de 6 meses de evolución y anteriores al apareamiento de cualquier sintomatología relacionada con una tuberculosis cerebral.

Como excepciones a los dos últimos de exclusión se consideraron la presencia de crisis convulsivas que hayan formado parte del cuadro clínico de la patología tuberculosa (hasta 6 meses antes del diagnóstico de tuberculosis); y los sujetos que, sin presentar ningún tipo de sintomatología relacionada con una tuberculosis del SNC, tuvieron como motivo de consulta neurológica inicial un MIA pero posteriormente en el estudio de neuroimagen se detectó casualmente la presencia de lesiones compatibles con tuberculomas por lo cual fueron hospitalizados para manejo y tratamiento de tuberculosis cerebral. Aunque excepcional, esta posibilidad fue considerada para evitar la pérdida de un caso incidente de MIA.

## Identificación de los casos y controles

Los casos y los controles proceden de la misma cohorte de estudio. Hasta un número máximo de 4 controles fueron individualmente emparejados para cada caso según el sexo y la edad ( $\pm 2$  años).

Los casos fueron definidos como todos los pacientes (identificados de forma consecutiva dentro de la cohorte) que durante algún momento de su evolución y/o manejo clínico, presentaron uno o más de los siguientes MIA: corea-balismo, distonía, temblor y mioclonías; definidos conforme a criterios diagnósticos establecidos internacionalmente.<sup>11,20-23</sup>

Debido a la variación temporal en la cual podría manifestarse el trastorno del movimiento, tres momentos posibles fueron considerados: a) inicio del MIA durante la estancia hospitalaria (fase 1 del tratamiento clínico para tuberculosis cerebral, de 2 meses de duración); b) inicio del MIA durante el seguimiento extrahospitalario (fase 2 del tratamiento clínico, de 4 a 10 o más meses de duración posteriores al egreso hospitalario); y, c) inicio antes del ingreso hospitalario (aplicable a los pacientes cuyo motivo de consulta podría haber sido el MIA).

Por lo anterior, dos días índices fueron definidos: 1) para los casos incidentes identificados durante la fase 1 o fase 2 de tratamiento, correspondió al día de inicio del trastorno del movimiento, independientemente de su tipo y severidad; 2) para los casos que debutaron el MIA antes del ingreso hospitalario (sin presentar sintomatología de tuberculosis cerebral), según procediera correspondió al primer día en el cual inició el movimiento, el día de atención/admisión hospitalaria, o, el día en el cual se confirmó un diagnóstico de tuberculosis cerebral.

Los controles fueron definidos como todos aquellos pacientes con tuberculosis cerebral, que en ninguno de los tres momentos posibles de presentación y hasta el día de alta clínica (punto final de evaluación clínica en el seguimiento extrahospitalario), manifestaron algún MIA. El día índice de cada control fue el momento equivalente del día índice del respectivo caso o en su defecto: el día de inicio de la sintomatología de tuberculosis cerebral, el día de ingreso hospitalario o el día de diagnóstico de tuberculosis cerebral.

## Definición de la exposición de riesgo

La variable principal de exposición se definió como la presencia de TBCM intracraneales. Fue calificada en el paciente como positiva cuando se demostró la presencia de TBCM en los estudios de neuroimagen (tomografía computarizada o resonancia magnética). Los pacientes debían tener un cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) o una coloración de Ziehl positivos para *Mycobacterium tuberculosis*; o un análisis de LCR sugestivo de inflamación meníngea compatible con meningitis tuberculosa y test de ELISA y/o ADA positivos para *Mycobacterium tuberculosis*; o tuberculosis en otros tejidos o fluidos corporales.

Complementariamente los pacientes podían tener test de Mantoux positivo, radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar, captación basal en la tomografía computarizada o resonancia magnética, e historia previa de tuberculosis. Adicionalmente, también fueron considerados criterios de confirmación diagnóstica, una respuesta clínica favorable al trata-

miento antituberculoso (en los casos de TBCM ingresados por consulta externa) y los hallazgos quirúrgicos o de necropsia (en los sujetos que requirieron estos procedimientos).

Fueron definidas como variables de riesgo adicionales la localización de los TBCM relacionada con los ganglios de la base (supratentoriales profundos y mixtos) y/o con estructuras afines (supratentoriales superficiales, infratentoriales [en cerebelo o tronco] y subaracnoideos), así como el número absoluto de tuberculomas visibles en los estudios de imagen y sus categorías condensadas (único o múltiples).

## Evaluación de otros desenlaces y variables pronósticas

Tanto en los casos como en los controles, las distintas evaluaciones y mediciones se realizaron prospectivamente bajo iguales procedimientos. Para toda la cohorte de estudio, como variables de descripción general de la tuberculosis cerebral se registraron las principales características clínicas del cuadro al momento del ingreso: alza térmica, antecedente actual o reciente de episodios confusionales, edema de papila, nivel de conciencia, déficit motor, crisis convulsivas con debut menor a 24 horas previo el ingreso, momento de inicio de la sintomatología y tiempo transcurrido hasta la atención hospitalaria. Se determinó también los antecedentes de relevancia como tuberculosis pulmonar previa, tratamiento antituberculoso para el cuadro pulmonar, contacto con portadores de tuberculosis y crisis convulsivas en los últimos 6 meses previos al ingreso. El número de células, la concentración de proteínas y la concentración de glucosa en el LCR también fueron registrados.

La severidad de la tuberculosis cerebral al momento del ingreso fue evaluada con una modificación de la escala del British Medical Research Council<sup>1-3</sup> considerando tres categorías posibles: Estadio I: paciente con ausencia de síntomas neurológicos definitivos al ingreso o en la historia antes de la admisión, con o sin hipertensión intracraneana. Estadio II: paciente con evidencia de alteración discreta en la conciencia y/o signos neurológicos focales como parálisis de pares craneales o hemiparesia, con o sin hipertensión intracraneal. Estadio III: paciente con alteración severa de la conciencia, convulsiones, hipertensión intracraneal y signos neurológicos focales como hemiplejía y paraplejía.

A partir de los estudios de neuroimagen realizados a los pacientes durante la primera semana de hospitalización se evaluó la presencia de TBCM y además se determinó la presencia de reforzamiento meníngeo, lesión isquémica y/o hidrocefalia. Exclusivamente en los sujetos casos, un estudio de neuroimagen adicional fue realizado durante la semana siguiente al apareamiento del MIA (a fin de descartar otras posibles causas de un trastorno del movimiento) y sus hallazgos fueron cotejados con los resultados de imagen iniciales.

Las evaluaciones correspondientes al manejo y seguimiento de los pacientes, consideraron el registro del tratamiento antituberculoso administrado durante la primera (intrahospitalaria) y segunda (extrahospitalaria) fase, así como también la posible utilización de corticosteroides sistémicos y tratamiento quirúrgico. Al final del tratamiento se determinó la presencia de secuelas motoras o cognitivas, para lo cual se utilizó la escala modificada de Smith para meningitis tuberculosa<sup>2,24</sup>, la cual considera cuatro categorías: a) paciente totalmente recuperado, sin déficit neurológico; b) paciente con secuelas

leves y que no requiere asistencia para ninguna actividad; c) paciente con secuelas moderadas y que requiere ayuda para ciertas actividades; y, d) paciente con secuelas graves y que depende de otras personas para sus actividades cotidianas.

Solamente en el grupo casos se registraron datos adicionales correspondientes a las variables descriptivas del trastorno del movimiento: tipo de MIA, momento de inicio del cuadro clínico, tiempos de aparición y resolución, y condición/evolución del MIA al momento del alta clínica (mejoría completa, parcial o sin cambio).

## Número de sujetos estimado y potencia para la comparación primaria

El cálculo del número necesario de sujetos para la comparación primaria consideró como elementos de cálculo, primero la posibilidad de que en el grupo control la frecuencia de TBCM fuera del 15%, cifra estimada teniendo en cuenta su presentación en otras series de tuberculosis del SNC.<sup>4-6</sup> Bajo la teoría causal objeto del estudio, los pacientes con MIA deberían tener este tipo de lesiones en una frecuencia significativamente superior, es decir, aproximadamente el doble.

Por lo tanto, considerando que hasta 4 controles serían emparejados por cada caso identificado, para tener en el análisis primario una potencia del 80% capaz de detectar un riesgo asociado (entre el desenlace -MIA y la exposición de riesgo -TBCM) cuya magnitud fuera de por lo menos el triple (OR=3.0) y asumiendo una probabilidad del 5% para un error de primera especie, se estimó que el número mínimo necesario sería de 49 casos y 196 controles, representando un total de 245 sujetos. Bajo similares asunciones, se estimaron 53 casos y 159 controles para una relación 1:3.

Adicionalmente se estimó el hecho que disponer de 65 casos y 260 controles (en una relación 1:4) permitiría detectar el mismo riesgo con una potencia del 90%; mientras que la identificación de 22 casos (emparejados con 4 controles) permitiría encontrar una asociación estadísticamente significativa con una potencia del 80%, solamente si la magnitud del riesgo real fuera igual a cinco.

En base a lo anterior, se programó identificar un número total entre 49 y 53 casos antes de iniciar el análisis primario de datos.

## Manejo de datos y plan general de análisis

Todos los datos han sido recolectados progresivamente en el Servicio de Neurología de la unidad hospitalaria participante y posteriormente transferidos al Centro de Biomedicina. Ninguno de los formularios para captura de la información utilizados permite la identificación directa del paciente, pero posee el número del sujeto del estudio. El detalle de emparejamiento de este número con el expediente del paciente se conserva confidencialmente bajo responsabilidad del investigador principal (FA). Para toda la información introducida en la base de datos se ha seguido un proceso inicial de revisión (no analítica) para limpieza destinado a la corrección de errores y depuración de absurdos, debiendo verificarse en caso necesario los datos a partir del expediente original del paciente. Un duplicado de la base de datos se ha producido regularmente y los distintos formularios y documentos del estudio serán guardados en archivo durante un mínimo de dos años posteriores a la finalización del estudio.

Para los análisis finales del estudio se seguirá un enfoque por protocolo y los resultados correspondientes a variables de descripción serán resumidos como medias (desviación estándar) o porcentajes. La comparación de las características clínicas principales entre los grupos de estudio se realizarán mediante pruebas para comparación de medias y proporciones, según corresponda para el tipo de variable. En cada comparación el nivel de significancia estadística considerado será de 0.05. Las variables potencialmente pronósticas del desenlace que muestren diferencias significativas en la comparación basal serán consideradas dentro del análisis primario en un modelo multivariado.

Para el análisis primario, el riesgo asociado para MIA y TBCM se estimará mediante el odds ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza al 95%, declarando un hallazgo estadísticamente significativo de riesgo cuando el límite inferior del IC95% no cruce la unidad. Complementariamente, el nivel de significancia estadística también se calculará de forma independiente mediante la prueba del  $\chi^2$  según la corrección de Mantel-Haenzel.

Si una asociación estadísticamente significativa es evidente en el análisis primario, otros tres análisis relacionados con los objetivos secundarios del estudio serán efectuados. En este sentido, los dos primeros evaluarán: 1) el riesgo de MIA cuando la lesión compromete ganglios de la base y cuando afecta estructuras afines; y, 2) el riesgo según la localización del TBCM, considerando en orden de relevancia las ubicaciones supratentorial profunda, infratentorial, supratentorial superficial y subaracnoidea. El OR (IC95%) será calculado para expresar la asociación y la determinación complementaria del nivel de significancia estadística podría considerar el empleo de la corrección de Yates y el test exacto de Fisher en caso de que para alguno de los subgrupos exista inestabilidad en el modelo univariado.

El tercer análisis prevé calcular la tendencia de riesgo (expresada mediante OR) para la presentación de MIA según el número de TBCM intracraneales presentes en el paciente, considerando como nivel de exposición base de la comparación (OR=1.0) la ausencia de TBCM y como niveles de exposición de riesgo las categorías de TBCM únicos y múltiples. Otros análisis exploratorios podrían ser definidos "ad-hoc" de considerarse pertinentes, entre los cuales se incluye la posibilidad de comparar el tiempo transcurrido para el apareamiento de un MIA y el tiempo para resolución, entre subgrupos de los pacientes casos (con y sin TBCM).

## Discusión

Algunas investigaciones en series grandes de pacientes con tuberculomas no han reportado la presencia de movimientos anormales.<sup>25,26</sup> Una de las razones posibles es que estas no incluyeron sistemáticamente estudios de neuroimagen (tomografía computarizada y/o resonancia magnética), los cuales aportan información fundamental para la identificación de este tipo de lesiones.<sup>10,27</sup> Adicionalmente, la mayoría de series publicadas provienen generalmente de centros neuroquirúrgicos que posiblemente tuvieron poco interés en la investigación de los desórdenes del movimiento.

Sin embargo, la dificultad en el reconocimiento de un MIA y su diferenciación de otras condiciones clínicas (como crisis convulsivas, especialmente en niños), así como la rápida mejoría del MIA que pueden presentar algunos pacientes luego de iniciado el tratamiento antituberculoso<sup>11</sup>, también

pueden haber contribuido al limitado número de reportes de movimientos involuntarios en sujetos con TBCM.<sup>12,13,15-19</sup> Por último, a partir de estudios previos se conoce que los TBCM generalmente tienden a localizarse en la unión corticomedular y paraventricular, mientras que menos comúnmente se ubican en ganglios de la base, tronco cerebral o cerebelo.<sup>5,6,10,27</sup> Esto condiciona a su vez la frecuencia de presentación de los MIA en este tipo de pacientes.

El apareamiento de estos trastornos del movimiento, como un problema adicional a la tuberculosis del SNC, representa un desafío diagnóstico para el clínico, puede complicar el manejo del paciente y repercutir en su calidad de vida. Lo anterior resalta la relevancia de comprender mejor la relación entre la presencia de una lesión focal y la génesis de desórdenes del movimiento, a fin de facultar una sospecha rápida de la concurrencia de ambas condiciones con el subsiguiente diagnóstico y tratamiento precoces.

Los TBCM cerebrales por un efecto de presión directa, isquemia o edema asociados, podrían comprometer las vías excitadoras o inhibitoras de los ganglios basales o sus conexiones con el tálamo, subtálamo, tronco cerebral, cerebelo y cortex cerebral. Extrapolando las observaciones en pacientes con meningitis tuberculosa que han desarrollado MIA<sup>11</sup>, posiblemente los mecanismos de presión y edema serían los que más contribuyen en la génesis del desorden del movimiento, mientras que la hidrocefalia sería un factor importante en contados casos. El efecto sería proporcionalmente mayor cuando las lesiones logran comprometer directamente los ganglios de la base. Adicionalmente, el tipo de MIA probablemente obedece a la localización de los tuberculomas.

Hasta la fecha actual, la información disponible sobre TBCM y/o MIA en pacientes con tuberculosis del SNC se limita a reportes de sujetos puntuales o en el mejor de los casos, a trabajos descriptivos en series de tamaño variable.<sup>11-13,15-19</sup> Por lo tanto, el protocolo de investigación presentado es probablemente el primero formulado con un diseño específico para determinar la relación causal entre la presencia de TBCM y la producción de MIA.

Tanto por la frecuencia del desenlace en la tuberculosis cerebral<sup>11</sup>, como para permitir obtener resultados en un tiempo de ejecución relativamente corto y a costos razonables, se consideró adecuado utilizar un diseño de casos y controles. Sin embargo, al igual que otros estudios epidemiológicos de tipo observacional, este diseño se encuentra sujeto a la posibilidad de sesgos tanto en la selección de los grupos como en el registro de información; además, a veces suele ser difícil establecer la secuencia temporal entre la exposición y la enfermedad<sup>28</sup>. Para solventar en gran parte estos problemas y aumentar la factibilidad de ejecución, finalmente se definió como mejor alternativa emplear un diseño híbrido del tipo casos y controles anidados en una cohorte.<sup>29</sup>

El hecho de que tanto los casos como los controles seleccionados proceden de la misma cohorte (todos los pacientes presentan tuberculosis cerebral), determina que los controles sean comparables a los casos en su probabilidad de exposición (presencia de TBCM, sea al inicio o de apareamiento paradójico durante el tratamiento) y disminuye la posibilidad de un sesgo de selección del tipo Berkson. Además, teniendo en cuenta que se utilizan casos incidentes, es factible asegurar la eliminación de un sesgo de Neyman o de supervivencia selectiva.<sup>28,30</sup>

De igual forma, por el diseño utilizado en nuestro estudio, se puede prever haber disminuido o eliminado algunos sesgos de información que ocurren en un diseño clásico de casos y controles tales como el de detección y de memoria sensibilizada<sup>30</sup>, porque las evaluaciones realizadas a los pacientes han sido iguales para todos los sujetos dentro de la cohorte y los datos sobre las variables principales y otros factores de interés, en general se han ido recogiendo desde el inicio del seguimiento de forma prospectiva.

Los resultados obtenidos en este proyecto de investigación se prevé difundirlos a la comunidad científica durante el año 2007.

## Conflictos de interés

Ninguno declarado por los autores.

## Referencias

1. Alarcón F, Cevallos N, Narváez B. Meningitis Tuberculosa: Un viejo y nuevo problema. *Rev Ecuat Neurol* 1994; 3: 39-54.
2. Alarcón F, Escalante L, Pérez Y, Banda H, Chacón G, Dueñas G. Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990; 47: 1313-17.
3. Sheller JR, Des Prez RM. CNS tuberculosis. *Neurol Clin* 1986; 4: 143-58.
4. Lees AJ, Macleod AF, Marshall J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1980; 1: 1208-11.
5. Pagnoux C, Genereau T, Lafitte F, Congy F, Chiras J, Herson S. Brain tuberculomas. *Ann Med Interne (Paris)* 2000; 151: 448-55.
6. Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, Kheleani BA, Smego RA, Sarwari RA. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 93-87. Erratum en: *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 401.
7. Garcia-Monco JC. Central Nervous System Tuberculosis. *Neurol Clin* 1999; 17: 737-59.
8. Alarcón F, Espinosa S, Dueñas G. Respuesta paradójica y desarrollo de tuberculomas intracraneales durante tratamiento antituberculoso: Reporte de seis casos. *Rev Ecuat Neurol* 2001; 10: 43-49.
9. Nicolls DJ, King M, Holland D, Bala J, del Río C. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 795-801.
10. Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Van Goethem JW, Van Altena R, Laridon A, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003; 13: 1876-90.
11. Alarcón F, Dueñas G, Cevallos N, Lees AJ. Movement disorders in 30 patients with tuberculous meningitis. *Mov Disord* 2000; 15: 561-69.
12. Alarcón F, Tolosa E, Muñoz E. Focal limb dystonia in a patient with a cerebellar mass. *Arch Neurol* 2001; 58: 1125-27.
13. Ozer F, Meral H, Aydemir T, Ozturk O. Hemiballism-Hemichorea in presentation of cranial tuberculoma. *Mov Disord* 2006; 21: 1293-94.
14. Alarcón F, Calderón L, Bara ME. Manejo médico de la hidrocefalia tuberculosa. *Arch de Neurobiol (Madrid)* 1985; 48: 133-36.
15. Kalita J, Ranjan P, Misra UK, Das BK. Hemichorea: a rare presentation of tuberculoma. *J Neurol Sci* 2003; 208: 109-11.
16. Tey HL, Seet RC, Lim EC. Tuberculomas causing cervical dystonia. *Intern Med J* 2005; 35: 261-62.
17. Kumar N, Sanchette PC, Singh KK. Clinical and etiological profile of ataxic hemiparesis. *J Assoc Physicians India* 1996; 44: 383-84.
18. Winkel M, Pagano MA, Allievi A, Kartin D, Lera G. Dystonia focal y temblor secundario a tuberculoma del tronco encefálico. *Neurología* 1998; 13: 250-53.
19. al Deeb SM, Sharif H, al Moutaery K, Biary N. Intractable hiccup induced by brainstem lesion. *J Neurol Sci* 1991; 103: 144-50.
20. Kurlan R, Shoulson I. Differential diagnosis of facial chorea. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Advances in Neurology*. Vol. 49. Facial Dyskinesias. New York: Raven Press, 1988.
21. Fahn S. Concept and classification of dystonia. En: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Advances in Neurology*. Vol. 50. Dystonia 2. New York: Raven Press, 1988.
22. Findley LJ. Tremors: differential diagnosis and pharmacology. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. *Parkinson's disease and movement disorders*. Munich: Urban & Schwarzenberg, 1988.
23. Marsden CD, Hallett M, Fahn S. The nosology and pathophysiology of myoclonus. En: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement Disorders*. London: Butterworths, 1982.
24. Osontokun BD, Adeuja AOG, Fumilusi JB. Tuberculous meningitis in Nigerians: a study of 194 patients. *Tropical and Geographical Medicine* 1971; 25: 225-31.
25. Asenjo A, Valladares H, Fierra J. Tuberculomas of the brain: Report of one hundred and fifty-nine cases. *Arch Neurol Psychiatry (Chicago)* 1951; 65: 146-60.
26. Dastur HM, Desai AD. A comparative study of brain tuberculomas and gliomas based upon 107 case records of each. *Brain* 1965; 88: 375-96.
27. Wasay M, Kheleani BA, Moolani MK, Zaheer J, Pui M, Hasan S, et al. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *J Neuroimaging* 2003; 13: 240-47.
28. Argimon JM, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Harcourt, 2000.
29. Ernsten VL. Nested case-control studies. *Prev Med* 1994; 23: 587-90.
30. Choi BC, Noseworthy AL. Classification, direction, and prevention of bias in epidemiologic research. *J Occup Med* 1992; 34: 265-71.