

11233
ley
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO

TESIS DE POST-GRADO

Que presenta el

DR. ROBERTO PEREZ ORTEGA

Para obtener el título de

NEUROLOGO

V16?

L. Lombardo

Asesor:
DR. LUIS LOMBARDO RIVERA
Jefe del Servicio de Neurología
Profesor del Curso Universitario
de Neurología

HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

300726

México, D.F.

1980.

V. O. *[Signature]*

XM31/P4761380



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I. En relación a la tuberculosis del Sistema Nervioso Central, hemos incluido los siguientes datos:

1. HISTORIA.....	3
2. EPIDEMIOLOGIA.....	5
3. PATOGENIA.....	8
4. BACTERIOLOGIA.....	13
5. RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA INFECCION.....	17
6. DESARROLLO PATOLOGICO E INMUNOLOGICO.....	20
7. MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES EN LA MENINGITIS TUBERCULOSA.....	22
8. PATOLOGIA.....	24
9. SINTOMATOLOGIA.....	33
10. LABORATORIO Y GABINETE.....	37
11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	41
12. PRONOSTICO. MORTALIDAD. SECUELAS.....	43
13. TRATAMIENTO.....	45

II. Presentación de nuestro trabajo en la forma habitual:

1. INTRODUCCION.....	58
2. OBJETIVO.....	58
3. MATERIAL Y METODOS.....	58
4. RESULTADOS.....	60
5. DISCUSION.....	73
6. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	82

III. BIBLIOGRAFIA.....	84
------------------------	----

I N T R O D U C C I O N :

La leptomeningitis tuberculosa es consecuencia de la diseminación hematógica del bacilo tuberculoso, el cual frecuentemente procede de un foco tuberculoso activo en el pulmón o en el tubo digestivo.

Puede tener un cuadro neurológico florido o bien ser de evolución insidiosa como sucede en pacientes con inmunodepresión por diversas circunstancias.

El exudado que se localiza en la porción basal del en céfalo e involucra a los nervios craneales y los vasos sanguíneos a través del espacio subaracnoideo, es responsable del cuadro clínico y de las complicaciones. Estas incluyen los infartos cerebrales por arteritis, la hidrocefalia obstructiva y la aracnoiditis optoquiasmática.

Actualmente es una enfermedad potencialmente curable en todos los casos si el diagnóstico y el tratamiento oportunos son establecidos. La frecuencia de curación oscila entre un 75% a 90% en las mejores series.

En base a la importancia de la tuberculosis del sistema nervioso central en nuestro medio, en el año de 1973 en un trabajo presentado en la Jornadas Conmemorativas del X Aniversario del Centro Médico Nacional, por los doctores Luis Lombardo y Fernando Flores Barroeta, se dieron a cono--

cer los aspectos clinicopatológicos más sobresalientes de esta entidad. Dicho trabajo representa la experiencia acumulada en los primeros diez años de labores del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La presente comunicación pretende completar esa excelente revisión, para lo cual hemos reunido la casuística del material de autopsia en los últimos cinco años de la misma - Unidad Hospitalaria.

HISTORIA:

La presencia de restos esqueléticos del período neolítico con lesiones muy sospechosas de tuberculosis del raquis, parecen demostrar que la relación del hombre con el bacilo es tan antigua como la humanidad (1).

Robert Whytt de Edimburgo (2) fue el primero que hizo una descripción clínica exacta de los diversos estadios de la leptomeningitis tuberculosa en 1768, mientras que Percival Pott en 1779 describió por primera vez pacientes con compresión medular por espondilitis tuberculosa. A principios del siglo XIX (3) la tuberculosis era la causa más frecuente de muerte en más de la tercera parte de las autopsias en París, la idea de que la tuberculosis era contagiosa fue aceptada en la zona norte del Mediterráneo en el siglo XVI. Sin embargo, esta teoría no se admitía en otras partes del mundo. En 1843 Klonke obtuvo la demostración experimental que la tuberculosis podía transmitirse a los conejos por la inyección de material caseoso obtenido del hombre. La tuberculosis no se considera enfermedad infecciosa hasta 1882 cuando Roberto Koch fue el primero en describir sucinta pero exactamente, el bacilo de la tuberculosis. Aronson (4) en 1929 describe la tuberculosis espontánea en peces de agua salada y en serpientes. Feldman y colaboradores (5) fueron los primeros en demostrar que la tuberculosis experimental producida por el

bacilo de tipo humano, podía ser dominada eficazmente con qui
mioterapia. La substancia empleada fue un derivado de la dia-
minodifenilsulfona, este estudio sentó las bases para el em-
pleo de tales medicamentos en la lepra humana. Waksman (6) modi
ficó el pronóstico uniformemente fatal de la tuberculosis, al
aislar la estreptomycinina de una cepa de streptomyces griseus
en 1946.

En 1952 (7) el descubrimiento del tuberculostático más
efectivo, la hidrazida del ácido nicotínico, abrió una nueva
era en el tratamiento de la tuberculosis, especialmente de la
leptomeningitis. Otra de las drogas más útiles es el ethambu-
tol. Su aislamiento se debió a los estudios de Thomas y cola-
boradores en 1961 al observar que la N, N' diiso propiletile
nodiamina era eficaz para el tratamiento de las infecciones -
tuberculosas experimentales del ratón. Se probaron varios con-
generes de esta substancia y el que finalmente se reveló me-
jor tuberculostático fue el diclorhidrato de etilenodiamino-
di 1 butanol (ethambutol).

EPIDEMIOLOGIA:

La tuberculosis existe en todo el mundo aunque en los países con un nivel socioeconómico y médico alto, se ha vuelto relativamente poco frecuente.

En relación al problema de la tuberculosis en América Latina según Valtueña (8), los índices de mortalidad por tuberculosis en los menores de quince años que constituyen un buen índice del progreso contra la enfermedad, muestran una tendencia descendente, con algunos periodos estacionarios en todos los países. De cualquier manera, la mortalidad por tuberculosis para todos los grupos de edad sigue siendo alta en América Central (16.3 por 100,000 habitantes) y del Sur - (21.5) sobre todo si se compara con la observada en América del Norte (3.1). Para 1968 la tasa de prevalencia de la enfermedad en la población mayor de quince años, de mediana y baja condición socioeconómica era de aproximadamente 1000 por 100,000 habitantes. La tasa de mortalidad mostró una declinación progresiva. En 1967 ocupaba el 8° lugar como causa de muerte en las estadísticas nacionales (9). Blancarte y Senties (10,11) encuentran que los casos activos de tuberculosis durante el año de 1967 en nuestro país, fueron probablemente 343,000 los cuales se distribuyeron según su estadio clínico en:

- a) Lesiones mínimas
- b) Lesiones moderadas 106 300
- c) Lesiones avanzadas 48 000.

La proporción de la tuberculosis dentro del grupo de enfermedades infecciosas y parasitarias es del 25% para toda la República.

En 1973, Senties (12) encontró que las formas pulmonares representan el 89.9% y las extrapulmonares el 10.1% siendo de éstas últimas la meningitis tuberculosa la más frecuente, con el 6.5% . En México, las defunciones por tuberculosis, representan el 1.98% del total, y ésta ocupa el undécimo lugar dentro de las principales causas de muerte, habiendo disminuido la tasa desde 79.1 por 100,000 en 1922, 41.1 - en 1950 hasta 16.3 en 1973. En relación a esto, es conveniente señalar que la leptomeningitis en los últimos años ha disminuido progresivamente y con rapidez en el período de 1970-1973 encontrándose que en los menores de un año, la tasa se redujo en un 24%; en los de uno a cuatro años el 27.5% ; en los de cinco a nueve el 64.3%; en los de diez a catorce el 60% y en el de quince y más años el 37.5%.

Esta brusca disminución se debe principalmente a la - vacunación intensiva que se llevó a cabo en todo el país y al impulso dado a la búsqueda y tratamiento de nuevos casos. Las entidades más afectadas, con tasas de 25 y más por --

1000,000 son: Veracruz, Tamaulipas, San Luis Potosí, Coahuila, Hidalgo, y Chiapas. Las menos son: Jalisco, Tlaxcala, Guanajuato y Aguascalientes con tasas inferiores a 9 por 100,000; incluyéndose a Quintana Roo. El número de fallecimientos en el año de 1973 fue de 8,873. Se notificaron 13,948 casos nuevos en 1973. Estos últimos, representan una reducción de 35.4% en los últimos diez años.

Gutiérrez y colaboradores (13) encontraron 434 casos de leptomeningitis tuberculosa en el lapso de 1963 a 1971 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional. En 1967 fue el de más número de casos con 87 y el de menos en 1971 con 17.

Sánchez Cabrera y colaboradores (14) en el Hospital de Infectología del Centro Médico la Raza, encontraron que durante los años de 1976 y 1977 se atendieron 360 (10.5%) casos de tuberculosis en una población de 3,414 pacientes, de los cuales 64 (1.8%) (17.7% de todos los casos de tuberculosis) fueron de leptomeningitis tuberculosa.

PATOGENIA:

La leptomeningitis tuberculosa es siempre secundaria a tuberculosis en otra parte del organismo, aunque en algunos casos el foco primario puede ser pequeño y por lo tanto difícil de encontrar, como sucede en el foco de Ghon en el pulmón o en una infección ganglionar cervical (15).

En los niños es con más frecuencia dependiente de tuberculosis miliar generalizada. En las series de Blacklock y Griffin (2,16) 68% de sus 297 casos de leptomeningitis tuberculosa estuvieron asociadas con extensión miliar de la enfermedad en diversas vísceras del organismo y en el 81% de todos los casos de tuberculosis miliar había también leptomeningitis. En una serie más pequeña y con un grupo de edad más amplio Rich y McCordock (17) encontraron tuberculosis miliar en el 78%.

En los adultos la asociación con tuberculosis miliar es menos frecuente. El foco primario usualmente está en el pulmón, pero hay casos de infección abdominal y genitourinaria o de tuberculosis aparentemente limitada a los nódulos linfáticos o tejido óseo y articular que eventualmente puede terminar en leptomeningitis tuberculosa.

Las teorías que se han postulado para explicar esta entidad son la de Rich y McCordock, la postulada por Kment y finalmente la de Hektoen.

Teoría de Rich y McCordock (17,18) .- Los conceptos postulados por estos autores y los estudios confirmatorios de Green y McGregor (19) así como los de Dastur (20), son los más aceptados actualmente. Estos autores consideran que una extensión directa a las meninges era la causa más obvia, cuando la infección era parte de una tuberculosis miliar generalizada. Las observaciones exhaustivas de Rich y McCordock (17) establecieron que en la gran mayoría de los casos, la leptomeningitis resultaba de una extensión directa de la infección a partir de una lesión focal tuberculosa en la superficie del cerebro o las meninges. Ellos demostraron tres conclusiones fundamentales desde el punto de vista experimental y clínico:

1. Que los cambios vasculares característicos de la enfermedad no pueden ser producidos directamente por la inyección intracarotídea en los animales de experimentación, aunque sí se producen nódulos tuberculosos miliares en el cerebro y en otras partes del cuerpo.

2. La inyección en el espacio subaracnoideo, invariablemente producía la enfermedad .

3. Demostraron en casos humanos, que la infección meníngea era secundaria al escape de bacilos de un tuberculoma cerebral al espacio subaracnoideo.

En ocasiones el foco primario no pudo ser demostrado.

En 77 de sus 82 casos, fueron encontradas lesiones - granulomatosas más antiguas que la enfermedad en comunicac*ión* con la leptomeningitis. Mientras la tuberculosis miliar y la leptomeningitis pueden estar frecuentemente asociadas, la edad y el caracter de los tubérculos miliares viscerales con frecuencia no se correspondían con la edad y las caracte*ri*sticas de la meningitis (19). Por otra parte Rich y McCordock en modelos experimentales y humanos demostraron que la tuberculosis miliar puede resultar de una infección de las - meninges en ausencia de cualquier otro sitio de tuberculosis activa (17,20). Más tarde, Rich, en su monografía sobre la - patogénesis de la tuberculosis en 1951, discutió el problema y agregó evidencia adicional al demostrar que las meninges - pertenecen a un grupo de tejidos que captan o retienen pobre*me*nte partículas extrañas circulantes, tales como los bacilos. Así, aún en casos de severa bacilemia o en la tuberculosis - caseosa aguda pueden no presentar la leptomeningitis tubercu*l*osa a pesar de una notable bacilemia.

Dastur (20) está de acuerdo con ésta teoría, pero ha*ce* hincapié en las dificultades de encontrar tales tubercu*l*os caseosos como también lo pensaron Rich y McCordock. Por lo tanto, las dificultades para encontrar los tubérculos in*cl*uyen:

1. Su tamaño frecuentemente pequeño (3-5 mm. de diámetro) lo que implica procesar el encéfalo con cortes muy delgados de 3 mm.

2. La posibilidad de que su color sea indistinguible de la del tejido vecino

3. Que esté enmascarado bajo una placa meníngea en contigüidad con la leptomeningitis subyacente.

Finalmente el mismo Rich (18,20) puntualizó en la ocurrencia del fenómeno opuesto, es decir, la extensión del proceso infeccioso dentro de la substancia cerebral.

En función de estos estudios Rich y McCordock postularon que la mayoría de los casos, la meningitis era secundaria a pequeños focos granulomatosos en la corteza o en las leptomeninges y encontraron evidencia para su teoría en un 90% de sus casos.

Teoría de Kment (15,20,21) .- En base a la observación que los plexos coroideos eran el sitio de pequeños tuberculomas en 60% de sus casos, Kment postuló que la leptomeningitis tuberculosa y la ventriculitis resultaban de un foco en los plexos coroideos. Dastur (20) ha encontrado en forma constante plexitis coroidea y endocistitis en sus casos. No obstante tanto este autor como Greenfield (15) consideran que estas lesiones no parecen ser más antiguas que la leptomeningitis acompañante, lo cual sugiere que forman parte de

la misma patología.

Teoría de Hektoer (20,22) .- En base a la observación de que las paredes arteriales de los vasos cerebrales estaban involucradas, Hektoen sugirió que la infección se extendía a las leptomeninges, pasando a través de las paredes vasculares. Actualmente ésta teoría está prácticamente abandonada.

BACTERIOLOGIA:

Morfología e Identificación (1,23) .-

1. Organismos típicos: El bacilo tuberculoso se presenta en forma de bacilos rectos y delgados, midiendo aproximadamente 0.4 x 3 micras. En medios de cultivo artificiales pueden observarse formas cocoides y filamentosas. Se consideran formas de transición entre eubacterias y actinomicetos y clasificados en el orden actinomycetales. Una vez que se ha teñido con los colorantes básicos no se pueden decolorar con alcohol y son indiferentes al tratamiento con yodina. Los verdaderos bacilos tuberculosos están caracterizados por su acidorresistencia. El alcohol etílico con 3% de ácido clorhídrico decolora rápidamente a todas las bacterias excepto a las micobacterias. La acidorresistencia depende de la integridad de la estructura celular. Se emplea la técnica de Ziehl-Neelsen para la identificación de estas bacterias.

2. Cultivo: Se utilizan tres tipos de medio de cultivo:

a) Medios sintéticos simples.

b) Medios de ácido oleico-albúmina. Estos mantienen la proliferación de pequeños inóculos, particularmente si contienen esteres hidrosolubles de ácidos grasos. Generalmente

las micobacterias crecen en grupos o masas debido al caracter hidrofóbico de la superficie de la célula.

c) Medios orgánicos complejos. Para obtener desarrollo a partir de inóculos pequeños, las siembras se hacían tradicionalmente en medios que contenían yema de huevo, suero animal, extractos de tejidos, etc. Estos medios tienen pocas ventajas sobre los previamente citados.

3. Características del crecimiento: Son aerobios estrictos y derivan su energía de la oxidación de muchos compuestos de carbono. El aumento de la tensión de CO_2 estimula el crecimiento. Sus actividades bioquímicas no son características y su velocidad de crecimiento es mucho más lento que la de la mayoría de las bacterias.

4. Reacción a los agentes físicos: Las micobacterias son más resistentes a los agentes químicos que otras bacterias debido a la naturaleza hidrofóbica de la superficie celular y a su crecimiento en grumos. Los bacilos son bastante resistentes a la desecación, sobreviviendo por largos períodos en esputos secos.

5. Variación: Existe variación por lo que respecta a la morfología de las colonias, virulencia y a las características celulares del bacilo. Los organismos "eugónicos" dan desarrollos abundantes en medios a base de huevo y forman colonias rugosas con bordes irregulares, su crecimiento

es estimulado por el glicerol. Los cultivos "disgónicos" crecen más lentamente, formando colonias planas, circulares con bordes enteros y son inhibidos por el glicerol.

6. Tipos de bacilo tuberculoso: Hasta las últimas - dos décadas sólo el M. tuberculosis humano y el M.bovis se - consideraron patógenos para el hombre. M. avium. causante de tuberculosis en las aves de corral y en los cerdos, raramente puede causar enfermedad en el hombre, casi siempre en personas con mecanismos de defensa muy comprometidos.

Constituyentes del bacilo tuberculoso .-

A. Fracción lipóide: Las cepas eugónicas virulentas forman "cordones serpentinos" microscópicos en los cuales - los bacilos ácido-alcohol resistentes se encuentran ordenados en cadenas paralelas. La formación de cordones está relacionado con la virulencia.

B. Polisacáridos: El bacilo contiene diversos poli-sacáridos cuyo papel en la etiopatogenia es incierto.

C. Fracción proteica: Cada tipo de bacilo tuberculoso contiene varias proteínas responsables de la reacción a - la tuberculina.

D. Lípidos: Las micobacterias tienen un alto conte-nido en lípidos ya que forman del 20-40% del total de la cé-lula y 60% del peso seco de la pared celular. Los lípidos están unidos en su mayor parte a proteínas y polisacáridos.Las

características distintivas, como son: el crecimiento lento, la elevada resistencia a los desinfectantes químicos, la capacidad de sobrevivir largo tiempo dentro de células fagocíticas, la resistencia a los colorantes y una vez teñidas a la decoloración, son propiedades que guardan relación, en parte, con la pared celular rica en lípidos, relativamente impermeable e hidrófoba. Un producto del fraccionamiento lípido, denominado cera D, es un poderoso coadyuvante inmunológico.

RESPUESTA INMUNOLOGICA A LA INFECCION:

El papel de la hipersensibilidad (24) para inactivar la tuberculosis es conocido desde los trabajos originales de Koch. Estos estudios mostraron que la inoculación primaria de bacilos en el muslo de cerdos Guinea producían una pápula indolente por diez a catorce días con drenaje a los ganglios linfáticos y bacilemia. La inoculación de un número similar de organismos en el otro muslo algunas semanas más tarde, - después que la hipersensibilidad se había desarrollado, condujo a una reacción intensamente inflamatoria y necrótica con ulceración en uno a dos días sin drenaje ganglionar ni bacilemia. La respuesta de hipersensibilidad fue altamente efectiva para contener la infección aunque a costa de una intensa respuesta inflamatoria local. Los trabajos de Mackaness han ayudado a dilucidar los mecanismos de protección asociados con la hipersensibilidad retardada (25). Los macrófagos obtenidos de animales altamente sensibilizados a la tuberculina por la aplicación de B.C.G. fueron encontrados muchos más activos que las células de animales normales, para destruir los bacilos tuberculosos y otras bacterias en estudios de fagocitosis in vitro. Cuando la hipersensibilidad falla algún tiempo después de la infección inicial, la efectividad para destruir los bacilos por parte de los macrófagos es deficien

te. La década pasada fue testigo del desarrollo del conocimiento de la hipersensibilidad retardada. Anteriormente, poco era lo conocido en relación a este sistema, salvo que residía en las células linfoides más que en las inmunoglobulinas. En el presente decenio hemos aprendido que hay dos clases principales de linfocitos; lo que son bursodependientes y están predestinados para mediar la inmunidad humoral y los linfocitos T o timodependientes que son los responsables de la inmunidad celular.

La inmunidad mediada por células está involucrada en un número de funciones inmunológicas vitales como es la producción de reacción cutánea a la tuberculina o a otros antígenos. Para llevar a cabo estas funciones las células T emplean un sistema complejo de amplificación. Ante la presencia de un antígeno reconocido, los linfocitos T específicamente sensibilizados sufrirán transformación blástica, se multiplicarán rápidamente y liberarán en su medio ambiente una serie de moléculas proteicas y no proteicas. Estas sustancias llamadas linfokinas, ayudan a la inmunidad celular. Para destruir a las micobacterias, la célula T debe reclutar gran número de macrófagos para poder fagocitar y destruir el bacilo, puesto que los macrófagos no pueden hacerlo si no han inactivado al bacilo. Hay estudios in vitro que han demostrado linfokinas capaces de estimular la blastogénesis en los linfocitos

tos, de inhibir su migración, de estimular el contenido de lisozimas, así como su capacidad de destruir los bacilos a nivel intracelular. Otras linfokinas incluyen el factor de transferencia.

Es claro que cualquier enfermedad, condición o droga que interfiera con el desarrollo de hipersensibilidad involucrará los mecanismos defensivos normales. Los factores nutricionales, raciales, genéticos y metabólicos han demostrado clínicamente su importancia en la resistencia a la tuberculosis, pero las bases moleculares y celulares son insuficientes.

DESARROLLO PATOLOGICO E INMUNOLOGICO:

La infección comienza con un acúmulo de leucocitos y macrófagos en el área microscópica en la cual los bacilos se han alojado (26). Los macrófagos que han fagocitado bacilos pronto modifican su aspecto (células epitelioides). Algunos de estos pueden ser multigigantes (células de Langhans). Este tubérculo inicial se llama granuloma y las células epitelioides son el rasgo más sobresaliente. Durante la fase temprana de la infección, la bacteria se extiende a los ganglios regionales produciendo un foco inflamatorio similar. En esta fase temprana (26) se desarrolla la respuesta inmunológica - de modo que en tres a cuatro semanas el organismo ha adquirido cantidades significativas de anticuerpos humorales, hipersensibilidad retardada y resistencia adquirida al bacilo.

Los anticuerpos son demostrables por una variedad de pruebas serológicas, mientras que la hipersensibilidad retardada es por la aplicación de la tuberculina. La inmunidad adquirida puede ser inferida de la tendencia de los sujetos infectados, a contener la infección y ulteriormente a localizarla en la región en la cual comienza su extensión linfática (18). Un importante aspecto de la patogénesis de la enfermedad, es la pronunciada tendencia a la lesión celular en el momento de la aparición de la respuesta inmunológica y la facilidad de producirse necrosis (26). La lesión tisular no es

completamente degradada por las enzimas, de modo que adquiere el característico aspecto caseoso. Tales lesiones habitualmente "curan" con fibrosis o calcificación. En ocasiones el material caseoso se puede licuar y vaciarse a los bronquios, espacio subaracnoideo, sangre, etc., con complicaciones graves

Respuesta a los lípidos del Bacilo (26) .- El bacilo tuberculoso tiene un alto contenido de lípidos (1,23,26). Los lípidos se pueden dividir en varios grupos, algunos de los cuales son de interés por sus actividades biológicas. Un grupo, es el de una mezcla de ácidos grasos hidroxibeta de 87 a 88 átomos de carbono llamados ácidos micólicos. Se encuentran libres o esterificados con azúcares en forma simple tal como la trehalosa y en unión con polisacáridos.

Una importante actividad de los lípidos en el proceso patogénico deriva de la inducción de granulomas. Los glucopéptidos tienen la propiedad de inducir la proliferación de células reticuloendoteliales y son implicados en la formación de macrófagos a células epitelioides, hecho que puede tener implicaciones en la inmunidad contra el bacilo. Un éster de ácido micólico-trehalosa ha sido impugnado como un factor importante en la virulencia del bacilo tuberculoso (27). Se ha encontrado que un glucopéptido que contiene ácido micólico es el responsable de la producción de hipersensibilidad retardada.

MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES EN LA MENINGITIS TUBERCULO

LOSA:

La inoculación de micobacterias y antígenos bacterianos dentro del espacio subaracnoideo que ocurre en el marco de la hipersensibilidad retardada, se acompaña de una rápida respuesta de células y proteínas en base a una respuesta de hipersensibilidad aguda (24). Esta respuesta ha sido detectada inicialmente en unos cuantos casos de meningitis tuberculosa de ataque agudo (28) y puede ser obtenida regularmente cuando la tuberculina es inyectada intratecalmente en pacientes con una intensa hipersensibilidad tuberculínica. Mientras esta fase pronto mejora, la proliferación de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo continua, debido a que el inóculo es habitualmente grande, como para ser contrarrestado por la respuesta inmune celular en ese sitio.

En el espacio subaracnoideo hay lugar para que se forme un exudado masivo sin la barrera mecánica que tiene un órgano sólido. Esta situación favorece más la respuesta celular de tipo exudativo que proliferativo (15,20). El tejido nervioso y los vasos en el espacio subaracnoideo pueden ser involucrados por contigüidad y participar en la necrosis tisular. La usualmente limita la extensión del infiltrado dentro del propio cerebro y la lesión es por esto secundaria a los eventos que suceden en el espacio subaracnoide

deo. La patogénesis de la fiebre en esta entidad es similar a otros estados de hipersensibilidad y está sujeto a revisión.

Las evidencias recientes sugieren que las células no nucleares pueden elaborar un pirógeno endógeno similar al que es liberado por los leucocitos polimorfonucleares, lo cual plantea la posibilidad de una participación de los macrófagos en la fiebre (29,30).

PATOLOGIA:

La patología de la tuberculosis del sistema nervioso central se puede dividir en cinco grandes grupos (15,20):

1. Tuberculosis ósea, en particular las caries espinales como un prelude a la participación de la médula espinal.

2. La leptomeningitis tuberculosa, incluyendo las inflamaciones agudas y crónicas de los nervios y de las meninges, especialmente la leptomeningitis basal y la aracnoiditis espinal.

3. La tuberculosis parenquimatosa en la forma de encefalitis granulomatosa, las lesiones isquémicas y la leucoencefalopatía.

4. Los tuberculomas

5. Los abscesos tuberculosos.

1.- Tuberculosis ósea (15,20,34) .-

Se considera que la lesión inicial en la tuberculosis de la columna es hematógica y que en su origen está localizado en los siguientes cuatro lugares de las vértebras:

a) Paradiscal (epifiseal)

b) En la superficie anterior

c) Centralmente

d) En el arco vertebral y sus apófisis.

La extensión puede ocurrir de un cuerpo vertebral a otro paravertebralmente bajo el ligamento espinal anterior o a través del disco con la consecuente reducción del espacio discal.

En el caso con xifosis angular debido a caries en uno o más cuerpos vertebrales, tres factores pueden combinar el daño a la médula espinal:

A) La presencia de tejido de granulación o un absceso frío en el espacio epidural

B) El encorvamiento de la médula espinal

C) La compresión de los vasos nutrientes

A).- La enfermedad primariamente está en los cuerpos vertebrales y excepcionalmente en las láminas. El tejido de granulación se extiende al espacio epidural alrededor de la médula espinal. El espacio entre la médula y el hueso parece adherente a la duramadre, pero esto usualmente resiste la invasión y parece engrosado por la formación de tejido fibroso en la superficie exterior. El tejido de granulación comprime la médula y probablemente produce edema por dificultad en el drenaje venoso. La formación de un absceso frío en el espacio epidural probablemente tiene el mismo efecto. La lesión inicial es un tipo de degeneración vascular de la mielina en los cordones anteriores y anterolaterales. Esta alteración es más difusa que la observada en lesio

nes isquémicas y puede ser debido al edema secundario a la obstrucción venosa. Habitualmente la mielina está más dañada que los axones. En tres casos de paraplejia asociada con xifosis y tejido de granulación epidural, Holmes en 1906 no pudo encontrar evidencia de degeneración Walleriana de los fascículos arriba o abajo de la lesión a pesar de un considerable daño a la mielina en este sitio.

Sin embargo, en algunos casos puede haber graves lesiones degenerativas y necróticas de la substancia gris y blanca.

B).- La angulación de la médula en el sitio de la xi fosis usualmente en adelgazamiento de la misma a ese nivel, especialmente en su diámetro anteroposterior. Esto condicio na una pérdida evidente de tejido y en muchos casos desmie- linización.

Las lesiones más agudas y graves pueden ser observa- dos en casos de rápido colapso vertebral o compresión por un secuestro que presiona hacia atrás, dentro de la médula por angulación.

C).- En todos los casos las arterias radiculares pue den ser comprimidas en el agujero intervertebral o es el si tío de arteritis tuberculosa antes de su entrada a los va- sos duros. Esto puede producir algunos casos de paraplejia

grave de muy rápida instalación en los cuales la enfermedad vertebral y epidural no es severa.

2.- Leptomeningitis tuberculosa (15, 20, 24, 31, 32, 33).

El aspecto macroscópico del cerebro es muy característico. Hay una opacidad difusa de color gris sobre la convexidad de los hemisferios y un exudado gris gelatinoso sobre la convexidad de los hemisferios y un exudado gris gelatinoso llena las cisternas basales y se extiende fuera de estas en las partes vecinas del espacio subaracnoideo. El exudado se concentra en mayor cantidad en las regiones quiasmáticas e interpedunculares. Frecuentemente se extiende hacia el tallo cerebral, cerebelo y lateralmente hacia la cisura friable hasta la fibrosa y adherente, lo cual depende del tiempo de evolución de la enfermedad. La adhesividad a las diversas estructuras tales como los vasos del polígono de Willis, los nervios craneales y las cisternas basales son de considerable importancia patogénica.

El segmento de la arteria carótida interna y las porciones proximales de la arteria cerebral media están frecuentemente rodeados y comprimidos por un denso exudado. Tales arterias están adelgazadas o fibróticas, de aspecto acordeonado e incluso en ocasiones ocluidas, este es el mecanismo patogénico en la producción de infartos cerebrales. La arte-

ria cerebral anterior y el tronco basilar raramente están en globados en tal magnitud por este exudado. Los nervios craneales afectados por el mismo mecanismo son el óptico, el motor ocular común y el motor ocular externo. En menor proporción también se pueden ver afectados los pares craneales bajos.

El bloqueo de las cisternas basales obstaculiza la libre circulación del líquido cefalorraquídeo y termina produciendo una hidrocefalia interna obstructiva, simétrica y bilateral.

El exudado puede en ocasiones extenderse a través de la cisura de Silvio a lo largo del espacio interhemisférico adyacente a la hoz y en las superficies laterales y superiores de los hemisferios cerebrales, especialmente los lóbulos frontales y temporales. En casos con extensión miliar, los tubérculos pueden ser observados en racimos únicos o múltiples a nivel de la cisura de Silvio y en las leptomeninges cerebelosas. Frecuentemente hay extensión del exudado a las meninges basales a lo largo de la médula espinal. El exudado espinal tiende a rodear a la médula como un tubo semisólido el cual en algunos casos tiene tubérculos macroscópicos. La médula espinal no está invadida pero con frecuencia muestra adherencias a la superficie interior de este manguito y pue-

de estar reblandecida en estos sitios. Las porciones subdu-
rales de las raíces espinales están involucradas y comprimi-
das por este exudado. Esta entidad es una forma de leptome-
ningitis espinal comúnmente referida como aracnoiditis espi
nal, que puede llegar a manifestarse como una parálisis pro
gresiva ascendente o como una lesión intraspinal ocupante
de espacio sin signos y síntomas de lesión intracraneal.

Desde el punto de vista microscópico el exudado mues-
tra un componente granulomatoso crónico inflamatorio carac-
terizado por engrosamiento de las leptomeninges, prolifera-
ción intensa de linfocitos con una mezcla variable de célu-
las plasmáticas, células epitelioideas y células gigantes al
rededor de centros necróticos o de vasos necrosados. En la
fase aguda se pueden encontrar leucocitos polimorfonuclea-
res. En el exudado bien organizado es frecuente la prolifera-
ción de fibroblastos, fibrocitos y formación de mallas de
reticulina. Una reacción patológica similar afecta a los -
plexos coroideos y el epéndimo ventricular. Las papilas vag
ulares del primero están desorganizados y el último está -
destruido y reemplazado en grado variable por el infiltrado
celular con la formación de endimitis granulosa.

El examen microscópico en casos con aracnoiditis espi
nal extensa revela una intensa reacción granulomatosa que -
se extiende desde la superficie interior de la dura a la ex

terior de la médula espinal. La proliferación celular y vascular es parecida al de la leptomeningitis tuberculosa excepto que son más frecuentes las áreas caseosas. Nuevamente es frecuente una red abundante de fibras reticulares. Las raíces involucradas muestran una notable preservación de los axones y de la mielina. La substancia blanca periférica medular presenta degeneración vacuolar probablemente por compresión del drenaje venoso y edema. Excepcionalmente hay infartos. En los casos que reciben exclusivamente estreptomina durante más de diez semanas del inicio de la enfermedad, el exudado en general es más fibroso (15) y con mayor frecuencia bloquea la circulación del líquido cefalorraquídeo.

3.- Neurotuberculosis parenquimatosa.- El hallazgo característico es la proliferación vascular y la vasculitis con infiltrado mononuclear y ligera reacción astrocítica (15, 20, 24, 33, 35). Se puede observar algún grupo de células mononucleares perivasculares en las profundidades de la substancia blanca, sin embargo, se considera que es un proceso que generalmente involucra la superficie cortical, las regiones subependimarias de los ventrículos, el subtálamo y el hipotálamo que están en contigüidad con el denso exudado basal. Debe enfatizarse que esta condición no es una encefal

litis independiente sino una meningoencefalitis secundaria. Se ha observado un grado moderado de edema cerebral con astrocitosis difusa. Un cambio parenquimatoso menos frecuente en el cerebro, es la presencia de infartos isquémicos en el territorio de distribución de las principales arterias cerebrales. Los cambios responsables de los infartos son la periarteritis y una fibrosis masiva subíntima y endarterial (15,20,24,33,35). Los cambios primarios son la inflamación de la adventicia. La media frecuentemente no está involucrada con cambios agudos, pero los cortes demuestran edema o proliferación de la íntima. Se piensa que estos últimos cambios, son reacciones secundarias a la participación tuberculosa más proximal de los vasos en su adventicia, evidencia de infección directa de la arteria a partir de la sangre.

Otro tipo de proceso parenquimatoso que ha sido recientemente observado en casos con meningitis tuberculosa, sin evidencia de infección al parénquima cerebral, es una participación difusa de la sustancia blanca. Ocurre generalmente en niños quienes muestran signos de severo daño neurológico y de enfermedad general. Patológicamente hay dilatación y necrosis de un número variable de vasos pequeños con fibrina y hemorragias capilares. Se observa un extenso y difuso edema perivascular, palidez extensa de la mielina y excepcionalmente desmielinización con reacción glial e in

flamatoria. Este cambio en la substancia blanca está invariablemente acompañado por un extenso pero potencialmente reversible daño neuronal. El proceso primario parece estar en la pared de los vasos de la substancia blanca con leucoencefalopatía hemorrágica o edematosa. La base patogénica parece ser de tipo alérgico. El factor responsable probablemente sea la destrucción del bacilo espontáneamente o por una terapéutica masiva.

4.- Tuberculomas (15,20,44) .-

Un tuberculoma es esencialmente un conglomerado de tubérculos. Pueden ser únicos o múltiples, incluso se han observado hasta 20 pequeños tuberculomas en un cerebro. Los tuberculomas son generalmente masas redondeadas e irregulares de consistencia firme con el centro caseoso. En el corte el centro es necrótico y de un color amarillento. La cápsula puede ser de 1 a 3 mm. de espesor, de color gris y rodeado por una zona de tejido gliótico. Un tuberculoma puede ser separado limpiamente del tejido cerebral, pero antes de la quimioterapia, este procedimiento quirúrgico casi siempre era seguido por meningitis tuberculosa.

Microscópicamente la cápsula contiene proporciones variables de colágena y de nódulos de células gigantes. Su contenido tiene la apariencia necrótica típica del material caseoso y exteriormente se pueden observar grandes astrociti-

tos fibrilares y zonas de gliosis. Hay una cantidad variable de infiltrado linfocitario de las paredes de los vasos en el tejido vecino.

5.- Abscesos tuberculosos .-

Esta entidad es muy controversial(15). El bacilo puede proliferar intensamente con formación de material purulento. Eventualmente una cápsula se puede desarrollar en forma similar a los organismos piógenos. La ausencia de la reacción granulomatosa habitual, sugiere una deficiencia en los mecanismos inmunes.

SINTOMATOLOGIA:

En la evolución natural de la leptomeningitis tuberculosa se han considerado cuatro periodos (1,2,13,24,36,37,38)

a) Periodo prodrómico.-

Se manifiesta por astenia de causa no precisada y cambios en el carácter. En los niños, se tornan irritables, mal humorados, rehuyen los juegos, la luz y todo lo que sea agitación. Frecuentemente se presenta febrícula, cefalea inespecífica con vómitos esporádicos y cuadros diarreicos por lo que no es raro que se diagnostique erroneamente como un proceso viral enteral agudo. Estos síntomas persisten más de lo esperado y empiezan a hacer su aparición los síntomas del siguiente periodo.

b) Periodo de excitación.-

A los síntomas previos se agrega cefalea de caracter expansivo, intensa, que puede arrancar gritos a los niños e incluso a los adultos (grito-hidrocefálico). La cefalea es el síntoma pivote y rápidamente se acompaña de náusea y vómito, fiebre de 38°C., cambios en el afecto, en la personalidad, en el estado de vigilia y puede haber paresias o parálisis. El síndrome meníngeo puede no ser aparente en algunos casos. Sin embargo, en otros es florido con rigidez de nuca, signo de Kernig y Brudzinski. En este periodo, el proceso in

flamatorio progresa en el espacio subaracnoideo e involucra a diversos pares craneales, aumenta la presión intracraneal y se presentan las complicaciones secundarias a la vasculitis cerebral. Los síntomas oculares más frecuentes son disminución de la agudeza visual por papiledema, parálisis de los músculos extraoculares y hemianopsias (39). En el 10 al 15% de los casos (24) no hay un periodo prodrómico reconocible y los primeros síntomas de la enfermedad son datos focales o en relación a la hipertensión intracraneal. Una crisis convulsiva parcial puede presentarse precozmente en el curso de la enfermedad, si el proceso tiene participación cortical a expensas de una placa adyacente a la corteza cerebral. Se pueden observar una variedad de patrones de infarto cerebral dentro de los cuales se pueden incluir diversos tipos de afasias, hemiplejias y otros trastornos motores. Frecuentemente cuando los signos neurológicos son detectados en ausencia de un síndrome meníngeo, puede mirarse el diagnóstico con el consecuente daño neurológico irreversible.

c) Periodo intermedio.-

Se presenta hacia el séptimo día de la fase de excitación. El paciente parece que va a mejorar, la fiebre declina levemente, el pulso desciende hasta 50 ó 60 pulsaciones por minuto, la cefalea cede y con ello la agitación. Sin

embargo, ésta fase de aparente mejoría sólo dura unos tres días y se entra posteriormente a la siguiente o final.

d) Periodo final o de parálisis depresiva.-

Se incrementa nuevamente la temperatura, el pulso se acelera, aparece estado soporoso, el paciente adopta posición en gatillo de fusil, con los ojos abiertos, la mirada estrábica y pérdida en el vacío, hay incontinencia urinaria, rigidez de descerebración, trastornos autonómicos y finalmente la muerte. La duración de la enfermedad es de dos a tres semanas pero puede llegar a ser de uno a dos meses.

En general en el examen físico hay pocas guías para el diagnóstico a menos que se encuentren procesos fímicos - pulmonares o tubérculos coroideos(39,40). El estudio fundoscópico puede revelar papiledema y excepcionalmente hay infiltrados redondeados pequeños en la retina. El estado mental puede variar desde la excitación psicomotora hasta la - somnolencia, estupor, coma y rigidez de descerebración. En etapas tardías puede ser detectada la participación del facial y el auditivo. El déficit motor que oscila desde una - monoparesia hasta una hemiplejía, parece ser debido a infarcto cerebral secundario a la vasculitis cerebral (15,20,33, 35,41). Los trastornos hipotalámicos, la atetosis y el balismo, pueden ser secundarios a la vasculitis a nivel hipotalámico, subtálamo y ganglios basales.

La sintomatología de los tuberculomas intracerebrales habitualmente es indistinguible de la de un tumor cerebral y las variantes clínicas dependerán de la localización del mismo (15,20,36,41,42,43). Por lo que respecta a los tuberculomas intramedulares (42,43), son extraordinariamente raros y su manifestación clínica habitualmente es de un cuadro de paraplejía y dolor radicular instalado en semanas o meses.

LABORATORIO Y GABINETE:

Los estudios que pueden auxiliar en el diagnóstico de ésta entidad son la biometría hemática, los electrólitos y - principalmente el estudio del líquido cefalorraquídeo.

La biometría hemática habitualmente es normal, excepto por una ligera anemia. Sin embargo, se puede observar en los casos de tuberculosis miliar leucopenia, leucocitosis y hasta una reacción leucomóide.

Los electrólitos pueden mostrar hiponatremia e hipocloremia. Esto frecuentemente es el resultado de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, aunque re quiere descartarse la posibilidad de enfermedad de Addison - en estos casos.

Indiscutiblemente, los cambios más orientadores son - los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (1,2,13,14,24,37, 46,47). El aspecto macroscópico es de un líquido turbio, fre cuentemente con hipertensión y que puede tener un coágulo su perficial. El estudio citológico demuestra un predominio de linfocitos y células mononucleares, con un promedio de cincuenta a quinientas aunque puede exceder de mil células. En las fases tempranas de la enfermedad puede ser encontrado un predominio de células polimorfonucleares, lo cual puede confundir el diagnóstico con una meningitis piógena. En otras - ocasiones se puede encontrar eritrocitos en el líquido como

manifestación de hemorragias subaracnoideas focales. El estudio químico muestra hiperproteíorraquia de 75 a 300 mg. por 100 ml. Cuando se encuentra por arriba de este nivel - debe considerarse la posibilidad de bloqueo basal por aracnoiditis. En éstas circunstancias los niveles de proteínas se incrementan notablemente por abajo del bloqueo y el líquido puede ser xantocrómico e incluso presentar coagulación espontánea. La concentración de glucosa está casi siempre disminuída. La combinación de una moderada pleocitosis de mononucleares con hipoglucorraquia persistente, es característico más no patogenomónico de meningitis tuberculosa. Es importante mencionar que hasta un 20% de los casos, pueden no revelar hipoglucorraquia (24). Debe tenerse siempre una correlación con el nivel sanguíneo. Así, en un paciente diabético con hiperglucemia persistente, la concentración de glucosa en el líquido menor de 50% es muy significativo.

Los niveles de cloruro van disminuyendo conforme se prolonga la evolución natural de la enfermedad. La disminución de los cloruros sin relación con vómitos prolongados y en presencia de una meningitis no piógena es muy sugestiva de tuberculosis.

Por otra parte se ha encontrado que el pH se encuentra disminuído y el ácido láctico elevado tanto en pacien-

tes con meningitis piógena como tuberculosa (47).

Los estudios bacteriológicos del líquido cefalorraquídeo pueden probar la evidencia diagnóstica definitiva. Deben ser obtenidos cultivos bacterianos y para hongos para eliminar otros posibles agentes. Se intentará el aislamiento del virus del líquido, heces y faringe si las circunstancias lo permiten y si el cuadro clínico es compatible. Se practicarán tinciones del sedimento con la técnica de Ziehl-Neelsen.

Aunque las tinciones esperadas como positivas son solamente de un 10 a 40% , con una atención cuidadosa puede llegar a un 80%. Sin embargo, el procedimiento bacteriológico más importante es el cultivo del bacilo tuberculoso. Puesto que el aislamiento del bacilo requiere de un mínimo de tres semanas, no deberán esperarse los resultados para iniciar la quimioterapia.

Algunos autores recomiendan el uso de tuberculina a dosis de 5 U.T. lo más pronto posible. Si hay evidencia de enfermedad pulmonar activa procederá la utilización de tuberculina a dosis de 1 U.T., por esperarse un alto grado de hipersensibilidad. Si una prueba con 5 U.T. es negativa se aplicará una dosis de 250 U.T. . Algunos autores reportan un 95% de respuestas positivas a 5 U.T.

De los estudios de Gabinete se pueden enunciar los más útiles: las radiografías simples de cráneo y tórax, la tomo-

grafía craneal computarizada, el electroencefalograma, el -
neumoencefalograma y finalmente la angiografía cerebral.

La tomografía craneal computarizada es muy útil para el diagnóstico de hidrocefalia interna y de tuberculomas, además de que es un estudio indoloro y no invasivo. Las radiografías de cráneo pueden poner de manifiesto datos de hipertensión intracraneal y excepcionalmente tuberculomas calcificados. El electroencefalograma permite evaluar las crisis convulsivas y el grado de depresión de la conciencia (49). - El neumoencefalograma en ciertas circunstancias es útil para determinar la presencia de hidrocefalia y para descartar bloqueo basal por aracnoiditis. Hay reportes de la utilidad de la angiografía cerebral (48) en la evaluación de la vasculitis, sin embargo, esto es de relativo valor y no está exenta de morbilidad e incluso de mortalidad por ser un método invasivo.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

Hay varias entidades clínicas que pueden producir cuadros clínicos y cambios del líquido cefalorraquídeo parecidos a los que ocurren en la tuberculosis del sistema nervioso central (2,24,37,38).

1.- Las meningitis por hongos, de las cuales las más frecuentes son por *torula*, *coccidioidomycosis* e *histoplasmosis*. El diagnóstico está basado en el hallazgo del hongo en tinciones del sedimento o en preparaciones con tinta china o por la evidencia serológica.

2.- Las infiltraciones neoplásicas difusas de las leptomeningitis por leucemia, linfoma o carcinoma. El hallazgo de células anormales en el examen citológico del sedimento, la evidencia de otros focos metastásicos especialmente en las vértebras o la presencia de una neoplasia diagnosticada previamente sugieren esta patología. Algunos autores han descrito el incremento de la fosfatasa ácida y beta glucuronidasa en pacientes con carcinomatosis meníngea.

3.- Las meningitis purulentas parcialmente tratadas y el absceso cerebral pueden producir hiperproteínorragia, pleocitosis ligera e hipoglucoorraquia. Una historia de antibióticoterapia para una enfermedad aguda reciente debe sugerir una meningitis piógena insuficientemente tratada. Por otra parte el absceso cerebral deberá considerarse si presen-

cia de infecciones pulmonares, cardiopatía congénita cianógena, datos de hipertensión intracraneana, evidencia gamagrafica, electroencefalográfica y principalmente por tomografía craneal computarizada, además del líquido inflamatorio. En este caso se encontrará un predominio mayor de poli morfonucleares y un nivel más alto de glucosa.

4.- La sífilis meningovascular, es un proceso raro en nuestros días, pero también puede prestarse a confusión, aunque la pleocitosis y la concentración de proteínas son más bajas y la glucosa habitualmente no está disminuída. Además las pruebas serológicas son positivas en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo.

5.- Las meningitis virales muestran pleocitosis con predominio de linfocitos, las proteínas y la glucosa son nor males. En las meningitis y encefalitis virales la pleocitosis usualmente precede a la hiperproteínorraquia, mientras que en la tuberculosa se observa con cierta frecuencia desproporcionadas de las proteínas con mínima respuesta celular. Los virus que más frecuentemente modifican el líquido cefalorraquídeo son el de la parotiditis coxsackie A y B, coriomeningitis linfocítica y herpes simple. La etiología se establece por estudios serológicos, aislamiento del virus en heces, orina y faringe así como la confirmación serológica de la infección.

PRONOSTICO. MORTALIDAD. SECUELAS:

La mortalidad de la meningitis tuberculosa (2,37) ha sido reducida dramáticamente desde que se usan los nuevos - agentes quimioterápicos. Antes de 1944 la mortalidad era de 100% mientras que en el momento actual para los niños es de un 40% y en adultos aún en las mejores series es de un 10% cuando se cumplen las premisas de diagnóstico y tratamiento precoz.

El factor más importante en el pronóstico en relación al curso de la enfermedad, es el estado de vigilia y la reactividad en el momento de la admisión y que se inicia la terapéutica.

Las complicaciones (2,14) durante la fase aguda y las secuelas a largo plazo están relacionadas al periodo de la enfermedad en que el diagnóstico es establecido, así como a la cantidad de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (14). La hidrocefalia no comunicante resulta de la obstrucción a la libre circulación del líquido a nivel de las cisternas basales por el exudado granulomatoso. Otra de las complicaciones es la aracnoiditis basal optoquiasmática y los infartos cerebrales en el territorio de distribución de las arterias del sistema carotídeo y vertebrobasilar.

Se han descrito algunos síndromes que pueden ocurrir después de la recuperación de la enfermedad (41):

1. Crisis convulsivas.

2. Síndrome hipotálamo-pituitario en dos se incluyen el síndrome de Cushing, obesidad, diabetes insípida y somnolencia.

TRATAMIENTO:

En lo que se refiere a las medidas de tipo preventivo, están encaminadas fundamentalmente al control de la tuberculosis pulmonar y se puede dividir en tres parámetros - (50):

1.- Promoción de la salud:

Incluye la educación al público, a enfermos y sus familiares respecto de las características de la enfermedad, el riesgo de contraerla y de diseminarla cuando no existe control, la posibilidades de evitarla mediante la vacunación con B.C.G. en la población infantil y la detección oportuna así como el tratamiento adecuado de los pacientes.

2.- Protección específica:

Para la prevención se utiliza la vacuna B.C.G. preparada con gérmenes de virulencia atenuada, capaces de inducir inmunidad sin los riesgos de la primoinfección natural. Se han publicado numerosos trabajos donde se demuestra su efectividad. En Estados Unidos, se recomienda su aplicación a los niños no reactivos a la prueba tuberculínica, expuestos a gran riesgo de infección.

Se usa también la quimioprofilaxis primaria para evitar la infección en niños sanos menores de cuatro años en contacto con casos de tuberculosis y con mucho riesgo, por tanto, de contraer la enfermedad. La quimioprofilaxis secun

daria está indicada en niños ya infectados, para evitar el desarrollo de tuberculosis postprimaria. Para ello, se prescribe H.A.I.N. en dosis de 5 a 10 mg. por kg. de peso durante seis meses.

3.- Detección:

Por orden de frecuencia se pueden incluir los siguientes aspectos :

a) Pesquisa microscópica de casos de tuberculosis pulmonar en personas de quince años de edad ó más, que padecen de tos con expectoración durante más de veinte días.

b) Examen de contactos convivientes con un enfermo tuberculoso.

c) Pesquisa radiofotográfica en la población adulta expuesta a mayor riesgo (mineros, reclusos, etc.)

d) Pesquisa tuberculínica en niños asistentes a -- guarderías, jardines de niños y escuelas que estén en contacto con algún caso de tuberculosis descubierto entre el personal de la institución.

El diagnóstico precoz es básicamente sugerido por los síntomas clínicos (fiebre, cefalea, vómito, signos meníngeos) la presencia concomitante de enfermedad pulmonar activa (usualmente miliar y presente en un tercio de los casos) o por un PPD positivo (detectable en un 50% de los casos) y confirmado por el hallazgo del B.A.A.R. en el líquido

cefalorraquídeo, aunque el patrón granulomatoide es también muy orientador.

El tratamiento específico se basa fundamentalmente en cuatro drogas primarias:

1. La isoniacida.-

Es la droga más importante y de primera elección - (24,51). Es muy efectiva y penetra adecuadamente en las meninges. La dosis en adultos es de 10 a 15 mg/kg/día; y los niños de 20 mg. e incluso hasta 30 mg/kg/día, si en catorce días no ha habido normalización del contenido de glucosa en el líquido cefalorraquídeo. Las dosis pueden ser - únicas o fraccionadas. Algunos autores reducen la dosis a 300 ó 400 mg. por día después de dos a tres meses. En todos los casos que reciben más de 10 mg/kg., deberá proporcionárseles piridoxina 10 mg. por cada 100 mg. de H.A.I.N. Afortunadamente tiene una baja incidencia de efectos tóxicos y reacciones alérgicas (24,51,52).

Toxicidad:

a) Hepática.- Cerca de un 10% de pacientes desarrollan aumento de la transaminasa glutámicooxalacética sérica lo cual usualmente retorna a la normalidad al descontinuar el medicamento. Sin embargo, una hepatitis aguda puede ocurrir en el 1% de los casos, incluso meses después de iniciar la terapia y producir ictericia, daño hepático permanente y

hasta la muerte.

b) Neurológicas.- Incluyen los síndromes de deficiencia de piridoxina entre los que incluyen la neuropatía, anemia, encefalopatía y crisis convulsivas. Esto no ocurre en niños menores de seis años.

c) Psiquiátricas.- Se han descrito la euforia, manía y estados psicóticos.

d) Puede ocurrir neuritis óptica aunque ésta es muy rara.

e) Las reacciones de hipersensibilidad son excepcionales.

Precauciones:

Siempre debe proporcionarse suplemento de piridoxina. Se hará un interrogatorio intencionado en busca de disfunción hepática en cada caso y se solicitarán pruebas de funcionamiento hepático periódicamente.

Todos los casos de meningitis tuberculosa serán tratados por lo menos con dos quimioterápicos, aunque muchos expertos utilizan triple droga durante dos a tres meses. Las siguientes drogas primarias que pueden ser combinadas con la isoniacida son: la estreptomina, el ethambutol y la rifampicina .

2. La estreptomina.-

Es generalmente administrada en dosis de un gramo -

diario en adultos; y 20 mg/kg/día en niños, por seis a ocho semanas y posteriormente dos veces por semana. En pacientes de más de sesenta años ó en los que tienen daño renal, la dosis será reducida en proporción del mismo. Hay estudios que demuestran que la estreptomycin intramuscular penetra en el líquido cefalorraquídeo eficazmente en los primeros tres meses del tratamiento, obteniéndose concentraciones de 5 a 40 microgramos por ml., los cuales disminuyen notablemente después de los primeros meses de aplicación.

Toxicidad:

a) Puede haber lesión del VIII par. La dosis de un gramo diario o menos, es bien tolerada durante los dos ó tres meses iniciales. Si es administrada a las embarazadas puede producir alteraciones en el producto.

b) Renal.- Como con todos los aminoglucósidos, puede producir lesión renal, sin embargo, en ausencia de enfermedad renal preexistente, la dosis de un gramo diario se puede administrar.

c) Las reacciones de hipersensibilidad son infrecuentes.

Precauciones:

a) La función renal deberá ser cuantificada previamente a la administración de la estreptomycin.

b) Se interrogará al paciente periódicamente sobre la

aparición de signos y síntomas de laberintitis o de disminución de la agudeza auditiva.

3. El ethambutol (24,51,53,54) .-

Es un agente tuberculostático efectivo que ha recibido mucha atención y ha reemplazado al PAS en base a ser una droga mejor tolerada y más activa. Las dosis son de 25 mg/kg/día por vía oral en los dos primeros meses de terapia y posteriormente 15 mg/kg/día durante el tiempo que dure el tratamiento. La dosis de 25 mg/kg alcanza un nivel máximo de cerca de 4 a 5 microgramos por ml. dos a cuatro horas después, lo cual equivale a cuatro u ocho veces más que la concentración inhibitoria de la droga para la mayoría de las cepas aisladas de *M. tuberculosis*. Aunque se recomienda disminuir la dosis de 15 mg/kg a los dos meses, otros autores sugieren mantener la dosis inicial por un periodo más prolongado con revisiones oftalmológicas. En virtud de que ésta droga se excreta por vía renal, la dosis será corregida en función de la depuración de creatinina. El ethambutol penetra pobremente el líquido cefalorraquídeo, pero en presencia de leptomeningitis tuberculosa activa su paso es en cantidades útiles (53). Bobrowitz (54) encontró en cinco de ocho pacientes con meningitis tuberculosa, concentraciones mayores de un microgramo por ml. y el resto de .5 a .96. De los ocho, seis respondieron al quimioterápico y dos fallecieron.

Toxicidad y precauciones:

La dosis alta puede asociarse con neuritis retrobulbar, manifestado en algunos casos por pérdida de la visión central y por una ceguera para los colores en la cual el color verde aparece como gris. Antes de iniciar el tratamiento es recomendable hacer una evaluación oftalmológica.

4. La rifampicina (24,51,55,56).-

Es una droga antimicrobiana recientemente introducida, muy efectiva y relativamente con poca toxicidad. La combinación de rifampicina con isoniacida ofrece un régimen oral de dos drogas, el cual es igual o superior a cualquier otro de dos, tres, o cuatro drogas en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar avanzada (55). Aunque este medicamento antimicrobiano tiene muchas propiedades deseables, no ha sido considerada por muchos autores como droga de primera elección. La rifampicina no ha sido estudiada extensamente en la meningitis tuberculosa, debido a que los ensayos iniciales sugirieron una pobre penetración al líquido cefalorraquídeo. Datos recientes fragmentarios y contradictorios sugieren que posteriormente a la dosis de 600 mg. orales, produce concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de 0,1 a 1.0 microgramos por ml., ó de 1/5 a 1/20 de los valores séricos en pacientes con meningitis tuberculosa. Ha habido marcada variabilidad en las muestras obtenidas de un indi

viduo, también hay variaciones en los resultados obtenidos por varios investigadores, por lo que sugieren que diversos problemas metodológicos deben ser estudiados y estandarizados (56). Es probable que la rifampicina sea usada con isoniazida y ethambutol en la meningitis tuberculosa. Su utilidad se incrementa en los casos de meningitis con cepas isoniazido resistentes.

Toxicidad:

a) A nivel hepático, se ha descrito colestásis intra hepática.

b) Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

c) En algunos casos se ha descrito trombocitopenia.

Precauciones:

Se administrará la dosis indicada diariamente, debido a que los regímenes más espaciados, son erráticos y están asociados con riesgo de toxicidad. Debe advertirse que la orina tomará un color naranja.

En las infecciones graves con estado mental deprimido, con evidencia de enfermedad miliar o participación parénquimatosa cerebral deben utilizarse las tres drogas. Después que los resultados del cultivo y la sensibilidad sean obtenidos el esquema podrá ser modificado.

La duración necesaria de la terapia no es conocida. Muchos autores aceptan el concepto de dos fases de quimio

rapia, con una etapa inicial de dos a tres meses de terapia intensiva mientras un gran número de bacilos estén presentes, seguido por un curso prolongado de terapia intensiva durante dos años. Se recomienda el siguiente tratamiento:

1. Para los primeros ocho a doce meses-

a) Isoniacida 10 a 15 mg/kg/día en adultos y 20 mg/kg% día en niños.

b) Estreptomicina 20 mg/kg/día I.M. (dosis máxima de un gramo diario)

c) Ethambutol 25 mg/kg/día o rifampicina 400 a 600 mg. diarios.

2. Si el estado del paciente ha mejorado y la sensibilidad antibiótica resulta compatible, el esquema siguiente - deberá ser continuado por dos años.-

a) Isoniacida 10 mg/kg/día vía oral

b) Ethambutol 15 mg/kg/día o rifampicina 400 mg/día.

Las drogas de segunda elección (24,57) serán incluidas en el tratamiento si la sensibilidad a la droga o la - drogo-resistencia excluyen el uso de quimioterápicos de primera línea:

1. La ethionamida (24,51,58).-

Es una droga tuberculostática efectiva, la cual penetra rápidamente al líquido cefalorraquídeo tanto en los individuos normales como en los pacientes con meningitis tuber

culosa (58).

Aunque los resultados óptimos terapéuticos son observados con dosis diarias de un gramo, los efectos colaterales como gastritis y hepatitis pueden ser detectados con este esquema.

La dosis ~~sera~~ gradualmente incrementada de 500 mg. a un gramo por vía oral, diariamente en dos a cuatro dosis dividida con los alimentos.

Toxicidad:

Puede ocurrir una gastritis ligera, sin embargo, el daño hepático ocurre en cerca del 5% de los pacientes, por lo que se recomienda valorar la función hepática antes y durante el tratamiento.

2. La cicloserina (51,57).-

Es otra droga que penetra bien en el líquido cefalorraquídeo y que debe ser considerada como parte de la terapia en casos de resistencia a la estreptomycinina e isoniacida o en reacciones de hipersensibilidad. La dosis en adultos es de 500 a 1000 mg. diariamente.

Toxicidad:

a) Puede aparecer toxicidad para el sistema nervioso durante la terapia y produce crisis convulsivas, por lo que en principio está proscrita en epilépticos.

b) El 65% de la cantidad que se administra es excre-

tada en la orina, lo que implica que la dosis deba ser ajustada en relación con el grado de insuficiencia renal.

3. La pirazinamida (51,57).-

Proporciona altos niveles en el líquido, pero es relativamente tóxica para el hígado. La dosis del adulto es de 20 a 35 mg/kg/día, en tres o cuatro dosis con un máximo de tres gramos diariamente.

Toxicidad:

a) Por la potencial hepatotoxicidad se requieren pruebas de funcionamiento hepático basales y de control.

b) La droga puede precipitar ataques de gota y exacerbar la diabetes mellitus.

c) Las reacciones de hipersensibilidad y las gastritis son frecuentes.

Terapia coadyuvante:

Esteroides.-

Algunos autores han propuesto el uso sistémico y hasta intratecal de esteroides, con la esperanza de poder inhibir la respuesta inflamatoria y por lo tanto disminuir las complicaciones de la meningitis tuberculosa.

Las indicaciones para el uso de estos medicamentos en combinación con la quimioterapia son:

a) Hipertensión intracraneal secundaria al edema cerebral.

b) Pacientes con déficit neurológico ya sea lesión parenquimatosa o participación de los nervios craneales, así como la presencia de vasculitis tuberculosa.

Las drogas más utilizadas son la dexametasona y la prednisona.

Las dosis iniciales que se recomiendan de dexametasona son de 10 mg. I.V. iniciales y posteriormente 4 a 6 mg. I.V. cada seis horas.

La prednisona a dosis de 60 a 80 mg. por vía oral, es un producto que se utiliza menos, ya que retiene más sodio que la dexametasona. En general las dosis altas, serán mantenidas por dos a tres semanas y posteriormente se va disminuyendo hasta suspender en un mes.

Agentes depletivos.-

De ellos, el manitol es el que más se ha utilizado en situaciones de hipertensión endocraneana severa producida por edema cerebral. Como tiene menos tendencia a penetrar en las células, el efecto de rebote no es tan pronunciado como con la urea. La manitol se utiliza en forma intravenosa al 20% en agua destilada, en una dosis de 1 a 2 g/kg. de peso corporal. Se administra a lo largo de un periodo de veinte minutos, y la máxima reducción del edema cerebral se produce al cabo de dos a cuatro horas.

Cirugía.-

Esta, está reservada para el manejo de la hidrocefalia obstructiva. La derivación ventrículo-atrial previene un daño adicional al parénquima cerebral.

En otras circunstancias de edema cerebral incontrolable por medios médicos, diversos procedimientos de descompresión interna o externa han sido utilizados. Otra de las indicaciones de la cirugía es la extirpación de tuberculomas cuando la topografía de los mismos es accesible.

INTRODUCCION Y OBJETIVO:

La tuberculosis del sistema nervioso sigue siendo un grave problema de salud en nuestro país, a pesar de las medidas preventivas instituidas (12,14).

Lombardo y Flores Barroeta en 1973 (59) presentaron los hallazgos clínicos y anatomopatológicos de treinta y nueve casos de tuberculosis del sistema nervioso en la revisión de tresmil docientos doce protocolos de autopsias, practicadas en adultos en los primeros diez años de actividades del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social.

En virtud de la importancia de ésta patología en nuestro país y la falta de un estudio en los últimos cinco años que completara el anterior, decidimos practicar la revisión clinicopatológica de todos los casos de tuberculosis del sistema nervioso central en adultos. En esta revisión se proponen los datos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos más sobresalientes, así como un análisis comparativo con los treinta y nueve casos de la revisión practicada en 1973.

MATERIAL Y METODOS:

Se revisaron cuatromil trescientos sesenta y cinco protocolos de autopsias de adultos realizados en la sección de Neuropatología, del Departamento de Investigación Científica

del I.M.S.S. Estos casos corresponden a pacientes del Hospital General del Centro Médico Nacional que fallecieron en el lapso comprendido entre los años de 1974 a 1978. Se encontraron veintiocho casos de tuberculosis del sistema nervioso central y se practicó la revisión de los expedientes clínicos de estos pacientes. En estos casos se analizaron los siguientes datos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos:

1. Datos clínicos.-

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Antecedentes fímicos personales y familiares
- d) Diagnósticos clínicos
- e) Estado de conciencia
- f) Presencia de hipertensión intracraneal
- g) Signos de irritación meníngea
- h) Afección de pares craneales
- i) Signos de focalización
- j) Terapéutica médica y quirúrgica

2. Datos de laboratorio.-

Sólo se incluyen los más orientadores para el diagnóstico:

- a) Presión del líquido cefalorraquídeo
- b) Aspecto

- c) Estudio citológico
 - d) Búsqueda de B.A.A.R.
3. Datos anatomopatológicos.-
- a) Localización de las lesiones tuberculosas.
 - b) Topografía de los tuberculomas
 - c) Asociación con lesiones de la misma etiología en otros órganos.
 - d) Presencia de vasculitis tuberculosa y de fenómenos isquémicos.
 - e) Signos anatómicos de hipertensión intracraneal
 - f) Demostración de bacilos tuberculosos en los cortes histológicos teñidos con la técnica de Ziehl-Neelsen.

Se estableció una correlación anatomopatológica para tratar de determinar la causa de la muerte y la coexistencia con otros padecimientos. Finalmente se hicieron dos grupos:

Grupo I.- Se incluyeron los casos de la revisión previa.

Grupo II.- Se encuentran los de la presente comunicación.

RESULTADOS:

1. Datos clínicos:

Dentro de las sietemil quinientas setenta y siete autopsias realizadas en esta institución hasta diciembre de

1978, hubo sesenta y siete casos con tuberculosis del sistema nervioso central, de los cuales treinta y nueve corresponden a la revisión inicial de tres mil doscientos doce protocolos (grupo I) para una incidencia de 1.2. Mientras que en grupo II fueron veintiocho casos en cuatro mil trescientos sesenta y cinco protocolos de autopsias para una incidencia de .64

a) Edad.- En el grupo I la edad fluctuó entre los 17 años como mínimo y 75 como máximo, mientras que en el grupo II osciló entre los 18 y 75 años.

b) Sexo.- En el grupo I, 25 fueron mujeres y 18 hombres. En el grupo II, 15 casos eran mujeres y 13 hombres.

En el Cuadro 1 se presenta la distribución por años - en décadas y según el sexo.

CUADRO 1

EDAD Y SEXO

GRUPO I				GRUPO II			
Décadas	Masc.	Fem.	Total	Décadas	Masc.	Fem.	Total
0-10	-	-	-	0-10	-	-	-
11-20	2	2	4	11-20	0	3	3
21-30	4	4	8	21-30	2	2	4
31-40	2	4	6	31-40	0	2	2
41-50	4	2	6	41-50	4	3	7
51-60	3	4	7	51-60	1	4	5
61-70	2	2	4	61-70	5	1	6
71-80	1	3	4	71-80	1	0	1
Edad mínima: 17 años				Edad mínima: 18 años			
Edad máxima: 75 años				Edad máxima: 75 años			

c) Antecedentes fímicos personales y familiares.- En el grupo I hubo doce pacientes (30.8%) con antecedentes fímicos. En cuatro de ellos se encontró el Combe positivo(10.2%) y ocho tenían antecedentes personales de tuberculosis(20.6%). En el grupo II sólo en ocho casos (28.6%) hubo antecedentes fímicos. El Combe estuvo presente en tres casos (10%) y cinco tenían antecedentes personales de tuberculosis (17.8%).

En el Cuadro 2 se analizan estos datos.

CUADRO 2

ANTECEDENTES FIMICOS

	GRUPO I	GRUPO II
De T.B.Pulmonar	3	2
De silicotuberculosis.....	2	0
De T.B.Ganglionar.....	1	0
Mal de Pott	1	1
Meningitis Tuberculosa	1	1
T.B. en T.de Falopio.....	0	1
	<u>8 = 20.6%</u>	<u>5 = 17.8%</u>
Combe positivo	<u>4 = 10.2</u>	<u>3 = 10.8</u>
Antec.positivos	<u>12 = 30.8</u>	<u>8 = 28.6</u>
Sin antecedentes	<u>27 = 69.2</u>	<u>20 = 71.4</u>
TOTAL:	39 = 100 %	28 = 100 %

d) Diagnósticos clínicos establecidos.- En el grupo I se estableció el diagnóstico de meningitis tuberculosa en vi da del enfermo en veinticinco casos (64.1%) y en catorce (35.9%) se realizó por medio del estudio anatomopatológico. En dos casos el diagnóstico se hizo por biopsia y en el res-

to de los casos (71.4%) el diagnóstico fue establecido en el estudio histopatológico, por el hallazgo del bacilo o por la presencia de inflamación granulomatosa compatible con tuberculosis, la cual, frecuentemente estaba asociada a lesiones similares en múltiples órganos.

En el Cuadro 3 se resumen los diagnósticos clínicos establecidos y los padecimientos asociados que hicieron confundir el diagnóstico.

CUADRO 3

DIAGNOSTICOS CLINICOS ESTABLECIDOS.

	GRUPO I	GRUPO II
Coma metabólico:		
Hepático	3	2
Diabético	1	3
Renal	0	5
Hemorragia subaracnoidea	3	1
S.de Hipertensión Intracraneal:		
Masa ocupativa	2	1
Cisticercosis cerebral	2	1
Meningitis piógena	0	3
Casos varios:		
Bronconeumonía	1	0
Síndrome de Sheehan	1	0
Endocarditis reumática y bac teriana	1	0
T.B.Pulmonar activa y AVC.	0	1
Trombosis del seno longitudi nal superior	0	1
Hematoma subdural	0	1
S.O.C. por aterosclerosis y crisis convulsivas	0	1
	14 = 35.9%	20 = 71.4%
MENINGOENCEFALITIS T.B.	25 = 64.1	8 = 28.6
TOTAL:	39 = 100 %	28 = 100 %

e) Estado de conciencia. f) Hipertensión intracra--
neal. g) Síndrome meníngeo. h) Afección de pares craneales
i) Signos de focalización.- En el grupo I el cuadro neuro-
lógico fue variable, en base al tipo y localización de las
lesiones y estuvo presente en veinticinco. En cuatro pacien-
tes se detectó un síndrome de hipertensión intracraneal de
lenta evolución, dos de ellos por tener datos de lateraliza-
ción, fueron diagnosticados como lesiones expansivas hemis-
féricas. La cirugía demostró que en ambos casos se trataba
de tuberculomas. Los otros dos tenían hidrocefalia interna.
En el grupo II los cuadros clínicos variaron desde aquellos
con sintomatología florida en diecinueve casos, hasta los -
que no tuvieron síntomas neurológicos durante toda su estan-
cia hospitalaria en nueve pacientes. En dos casos con tuber-
culomas, ambos con insuficiencia renal crónica, no presenta-
ron sintomatología neurológica. Se detectaron tres pacien--
tes con síndrome de hipertensión intracraneal de evolución
subaguda con signos de focalización, por lo que también se
pensó en lesión ocupante de espacio. En uno de ellos se des-
cartó por tomografía craneal computarizada y en otro se con-
firmó por angiografía. La necropsia demostró en este caso -
la presencia de un tuberculoma y finalmente en el tercer pa-
ciente presentaba una encefalomiелitis granulomatosa con -
cambios isquémicos severos.

En el Cuadro 4 se analizan en forma más extensa dichos síntomas y signos neurológicos.

CUADRO 4
SIGNOS Y SINTOMAS NEUROLOGICOS

	GRUPO I (25 casos)	GRUPO II (19 casos)
Excitación mental	8	4
Depresión de conciencia	17	12
S.Hipertensión Intracraneal	17	12
Síndrome meníngeo	17	9
Crisis convulsivas generalizadas	12	7
Alteraciones de pares craneales:		
II par		
Edema papilar	2	1
Atrofia óptica primaria	1	0
III par	6	3
III,IV,VI pares	3	2
VII par	3	0
Afasia	2	4
Hemiplejia:		
Derecha	3 = 9	4 = 7
Izquierda	6	3
Cuadriparesia	2	2
Paraparesia	2	0

j) Terapéutica médica y quirúrgica.- En el grupo I veinticinco pacientes recibieron tratamiento médico y desde el punto de vista quirúrgico a dos pacientes se les practicó derivación ventriculoatrial. En el grupo II sólo a nueve pacientes se les prescribió tratamiento médico con triple droga y siete fueron sometidos a diversos procedimientos e intervenciones como se analiza en el Cuadro 5.

CUADRO 5
TRATAMIENTO MEDICO Y QUIRURGICO

	GRUPO I (25 casos)	GRUPO II (9 casos)
Médico:		
HAIN, PAS, estreptomina	25	0
Kanamicina	2	0
HAIN, ethambutol, estreptomina	0	9
Quirúrgico:		
Derivación ventriculoatrial	2	4
Otros *	0	3
* Trombectomía S. longitudinal superior y punción ventricular en dos casos.		

2. Datos de laboratorio:

a) Aspecto del líquido cefalorraquídeo. b) Presión.
c) Citoquímico. d) Hallazgo del bacilo tuberculoso.- En el grupo I se practicó el estudio del líquido cefalorraquídeo en veinticinco casos (64%) mientras que en el grupo II se realizó sólo en trece pacientes (46.4%).

En el Cuadro 6 se analizan en forma completa estos hallazgos.

CUADRO 6
ALTERACIONES DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

	GRUPO I (25 casos)	GRUPO II (13 casos)
Aumento de la presión	10	9
Aspecto:		
Xantocrómico	8	9
Opalescente	4	1

Hemorrágico	3	1
Hiperproteíorraquia	17	13
Hipoglucorraquia	12	12
Disminución de los cloruros	6	5
Celularidad aumentada	15	12
Crenocitos	9	1
Linfocitos	8	10
Polimorfonucleares	7	1
Presencia de BAAR en el LCR.	1	0

3. Datos anatomopatológicos:

a) Localización de las lesiones.- En el grupo I en la mayor parte de los casos había infección tanto en las meninges como en el encéfalo en ocasiones por extensión y en otras por la existencia de tuberculomas independientes. En ocho casos se encontró exclusivamente meningitis tuberculosa y en cinco de ellos tuberculomas parenquimatosos sin lesión meníngea. En el grupo II se observó que en diecinueve casos estaban afectados simultáneamente las meninges y el encéfalo. Sólo en tres casos se encontró meningitis tuberculosa y en seis tuberculomas parenquimatosos sin lesión meníngea.

En el Cuadro 7 se desglosan estos datos.

CUADRO 7

LOCALIZACION DE LAS LESIONES

TOPOGRAFIA	GRUPO I (39 casos)	GRUPO II (28 casos)
Meninges y encéfalo:		
Por contigüidad	15 = 38.5%	15 = 53.6%
Con tuberculomas	11 = 28.2%	4 = 14.2%
Exclusivamente meninges	8 = 20.5%	3 = 10.7%
Tuberculomas solitarios	5 = 12.8%	6 = 21.5%
TOTAL:	39 = 100 %	28 = 100 %

b) Localización de tuberculomas.- En el grupo I se detectaron tuberculomas parenquimatosos en dieciseis casos (53.3%) cuya topografía en el encéfalo fue variable. En el grupo II se demostraron tuberculomas en diez casos (35.7%) :

CUADRO 8

TOPOGRAFIA DE LOS TUBERCULOMAS

TOPOGRAFIA	GRUPO I (16 casos=53.3%)	GRUPO II (10 casos=35.7%)
Hemisferio cerebral derecho	7	2
Hemisferio cerebral izquierdo	5	4
Cerebelo	5	2
Tallo cerebral	3	2
Ganglios basales	2	1
Rodilla del cuerpo caloso	0	1
Tubérculos cuadrigéminos	0	1
	* ---	* ---

*... En seis casos los tuberculomas fueron múltiples y algunos tenían más de dos localizaciones.

c) En el grupo I, cuatro casos presentaron actividad fímica exclusivamente en el sistema nervioso central, mientras que el resto mostró que la meningoencefalitis estaba asociada con lesiones tuberculosas en varios órganos. En el grupo II solamente en cuatro casos las lesiones tuberculosas estaban localizadas unicamente en el sistema nervioso, mientras que en veinticuatro casos había varios órganos afectados.

En el cuadro 9 se analizan estas asociaciones, donde destaca la pulmonar, ganglionar, hepática, renal y esplénica en ambos grupos.

CUADRO 9

ASOCIACION CON LESIONES FIMICAS EN OTROS ORGANOS

ORGANOS AFECTADOS.	GRUPO I (35 casos)	GRUPO II (24 casos).
Pulmones	31	18
Ganglios linfáticos	24	11
Hígado	20	11
Bazo	19	7
Riñones	18	10
Peritoneo	8	2
Suprarrenales	6	6
Genitales	6	4
Intestino	2	2
Otros	5	3

En cuatros casos se demostraron lesiones tuberculosas exclusivamente en el sistema nervioso. En dos casos se encontraron los mismos hallazgos.

d) Coexistencia de lesiones en el encéfalo y otros - órganos.- En el grupo I ésta asociación ocurrió en treinta y cinco casos (89.7%) y en la presente revisión fue en veinticinco (89.6%).

En el cuadro 10 puede observarse la amplia diseminación de la enfermedad en los grupos y destaca que en el grupo I en treinta y un casos se encontró coexistencia de lesiones en más de tres órganos mientras que en el grupo II, veinticuatro pacientes cursaban con hallazgos similares.

CUADRO 10

COEXISTENCIA DE LESIONES EN EL ENCEFALO Y OTROS ORGANOS.

	GRUPO I	GRUPO II
No. Organos	No. Casos	No. Casos
2	4	4

3	6	4
4	5	9
5	7	3
6	4	2
7	3	2
8	3	2
9	2	1
10	1	0
	<u>35 = 89.7%</u>	<u>25 = 89.6%</u>

e) Presencia de vasculitis tuberculosa y de fenómenos isquémicos secundarios . f) Signos de hipertensión intracraneal. En el grupo I, veintidos casos (56.4%) mostraron vasculitis - tanto en las leptomeninges como en el parénquima, consistente en la presencia de infiltrado inflamatorio de tipo granulomatoso, con participación en algunos casos de todo el espesor vascular, con disminución de su calibre. La vasculitis produjo fenómenos isquémicos en el territorio afectado lo cual se demostró en trece casos (33.3%). En ocho casos (20.5%) existía epéndimitis de tipo granular con infiltrado inflamatorio de mononucleares y en algunos casos granulomatoso. En veintitres casos (59.9%) fueron evidentes los signos anatómicos de hipertensión intracraneal, consistentes en aplanamiento de los surcos y ensanchamiento de las circunvoluciones cerebrales, herniación de amígdalas cerebelosas y del uncus con combinaciones variables. En doce casos (30.7%) se encontró hidrocefalia cuya magnitud fue de moderada a intensa. Por lo que respecta al grupo II, en diecisiete casos (64%) se encontró vasculitis en las -

leptomeninges y en el parénquima con patrón histopatológico similar al del grupo I. En quince casos (53.5%) se demostraron lesiones isquémicas secundarias a estos cambios. En siete (25.0%) existía ependimitis granulosa. En dieciocho casos (64.2%) se demostraron signos morfológicos de hipertensión intracraneal, con combinaciones variables. Finalmente en ocho (28.5%) se demostró hidrocefalia de magnitud variable.

En el Cuadro 11 se resumen estas lesiones anatomopatológicas.

CUADRO 11

LESIONES ANATOMOPATOLOGICAS SECUNDARIAS

	GRUPO I (39 casos)	GRUPO II (28 casos)
Vasculitis tuberculosa	22	17
Lesiones isquémicas	13	15
Ependimitis granular	8	15
Signos de Hipertensión Intracraneal	23	18
Edema	11	15
Hernia de amígdalas	13	6
Hernia de uncus	5	4
Hidrocefalia obstructiva	12	8

g) Demostración de B.A.A.R. en el estudio histopatológico.- En el grupo I, en veintisiete casos (69%) con meningitis tuberculosa se demostraron bacilos con la técnica de Ziehl-Neelsen en los cortes histológicos representativos de las lesiones tuberculosas en el sistema nervioso o algún otro órgano afectado. En el grupo II solamente en seis casos

(33.3%) se demostró el bacilo. En el resto, incluyendo los del grupo I, el diagnóstico se fundamentó en base a los hallazgos macroscópicos e histológicos de inflamación crónica granulomatosa con la frecuente asociación de lesiones similares en múltiples órganos. A estos casos se les practicó además de la tinción de Ziehl-Neelsen las siguientes tinciones que fueron negativas: Gram, PAS, auramina, rodamina y Groco.

Finalmente, en el Cuadro 12 se resumen las causas de muerte en ambos grupos.

CUADRO 12
CAUSAS DE LA MUERTE

	GRUPO I (39 casos)	GRUPO II (28 casos)
Meningoencefalitis:		
Hipertensión intracra- neal e hidrocefalia	25	14
Asociado a diseminación extensa	7	4
Complicaciones de cirugía	2	0
	<u>34 = 87.2%</u>	<u>18 = 64.3%</u>
Coma hepático	4	1
Endocarditis bacteriana	1	0
Insuficiencia renal crónica	0	3
Septicemia	0	2
Neumonía de focos múltiples	0	2
Hemorragia subaracnoidea	0	1
Taponamiento pericárdico	0	1
	<u>5 = 12.8%</u>	<u>10 = 12.8%</u>

Se puede observar que en el grupo I el 87.2% fallecieron por la enfermedad misma a través de diversos mecanismos (hipertensión intracraneal, hidrocefalia, etc.) En cuatro casos (12.8%) la muerte se atribuyó a coma hepático ya que tenían cirrosis y en otro más a endocarditis bacteriana que se encontró injertada en una valvulopatía reumática previa. En el grupo II dieciocho casos (64.3%) fallecieron por la leptomeningitis tuberculosa por mecanismos similares. De los diez casos restantes (35.7%), tres (14.2%) fallecieron por insuficiencia renal crónica, dos (7.1%) por septicemia y otros dos por neumonía de focos múltiples. Finalmente una paciente falleció por hidropericardio de unos 1500 ml., el cual no fue sospechado clínicamente.

DISCUSION:

En los últimos cinco años el espectro de la tuberculosis del sistema nervioso ha tenido algunos cambios. Quizá el más sobresaliente ha sido la disminución en su incidencia. En nuestro estudio de autopsia, la incidencia es de 0.64, mientras que en la revisión anterior fue de 1.2 Esta disminución es paralela a los avances epidemiológicos y preventivos (10,11,12,50) así como a las modernas drogas antituberculosas (24,51).

La tuberculosis se presenta principalmente en niños -

menores de cuatro años de edad con una mortalidad que oscila entre el 20 y 40% (13). Es relativamente común hasta los diez años de edad y actualmente la mitad o más de los casos ocurre en adultos, fundamentalmente ancianos e inmunodeprimidos (24, 37,61). En la presente comunicación no hubo diferencias relevantes en relación al estudio previo en cuanto a edad y sexo.

Está demostrado que la leptomeningitis tuberculosa es una complicación de la diseminación linfohematógena de un foco tuberculoso en más del 90% de los casos (15,20). Esto no depende de la implantación directa sino de la apertura al espacio subaracnoideo de granulomas corticales. Habitualmente el foco primario se localiza en el pulmón, ganglios linfáticos y tracto urogenital. La incidencia de antecedentes fímicos fue diferente ya que en el grupo I se encontró un 30.8% y en el grupo II de 28.6%. El Combe fue similar para ambos grupos con un 10%.

La naturaleza de la resistencia del huésped a la tuberculosis es uno de los grandes problemas sin resolver en medicina aunque observaciones clínicas y experimentales ha proporcionado algunos indicios (24). La edad propecta (61), la desnutrición, la terapia con esteroides e inmunosupresores para el tratamiento de otras enfermedades (60), la insuficiencia renal crónica, la cirrosis hepática, las enfermedades que in-

terfieren con los mecanismos de hipersensibilidad (sarampión, tosferina, Hodgkin) y la diabetes, dan como resultado una reducción a la resistencia a la tuberculosis, lo que determina una enfermedad más extensa y rápidamente progresiva.

En relación a la diabetes mellitus hay evidencia que el índice de mortalidad ha disminuído dramáticamente, sin embargo, la tasa de mortalidad es más alta que para la pobla--ción general, lo cual sugiere que la susceptibilidad que presentan los diabéticos a los bacilos es elevada ya que sus - respuestas mediadas por linfocitos, neutrófilos y las reac--ciones de hipersensibilidad retardada están alteradas (24,62, 63). En nuestra serie tres pacientes eran diabéticos de lar--ga evolución, dos con cirrosis hepática por alcoholismo y - cinco padecían insuficiencia renal crónica por diversas cau--sas (gota, lupus eritematoso y pielonefritis crónica). Dos - casos con insuficiencia renal crónica por lupus habían reci--bido esteroides e inmunosupresores. A una paciente con artr*it*is reumatoide de quince años de evolución se le habían prescrito esteroides dos meses antes de su fallecimiento. Por o--tra parte en el grupo I hubo seis casos con diabetes melli--tus y seis con cirrosis hepática por alcoholismo respectiva--mente.

La incidencia de la tuberculosis activa clínicamente sin diagnosticar en material de autopsia, ha sido objeto de

varios reportes (60,64). Estos han demostrado con sorprendente frecuencia que el diagnóstico de tuberculosis activa no es hecho en vida del enfermo. En nuestra revisión, en diecinueve casos no se hizo el diagnóstico clínico, mientras que en el grupo I fue más más bajo ya que no se realizó en sólo catorce casos. Los factores que influyeron en ello fueron las manifestaciones floridas de los padecimientos asociados, la rapidez de la evolución del cuadro clínico y el estado de coma terminal en que fueron admitidos. Los casos diagnosticados clínicamente fueron en base al cuadro clínico de síndrome febril, hipertensión intracraneal, depresión del estado de vigilia, crisis convulsivas, síndrome meníngeo, alteraciones de pares craneales y diversos trastornos motores.

Estos casos por razones no bien conocidas (¿inmunodepresión, diseminación extensa?) tuvieron una mala respuesta al tratamiento antituberculoso, a pesar que se administraron las drogas más modernas a dosis óptimas.

El estudio más útil para orientar y confirmar el diagnóstico es el análisis metódico del líquido cefalorraquídeo (1,2,13,24,46). Los datos más sugestivos son el aspecto turbio y la presión elevada. El estudio citológico muestra una pleocitosis a base de linfocitos y células mononucleares, hiperproteinorraquia, hipogluorraquia e hipoclororraquia. La confirmación se hace en base a la observación del bacilo.

En los trece casos del grupo II a los que se les realizó estudio del líquido, se encontraron alteraciones sugestivas de leptomeningitis tuberculosa similares a las descritas en la literatura, pero no se aisló el bacilo en ningún caso. Es sobresaliente destacar que en los casos del grupo I (59) todos tuvieron aumento tanto de linfocitos como de polimorfonucleares, probablemente en relación con la fase de la enfermedad en que se realizó el procedimiento. En un caso se observó el bacilo.

En las fases tempranas de la enfermedad puede ser encontrado un predominio de polimorfonucleares, lo cual confunde el diagnóstico con una meningitis piógena, como sucedió en un caso del grupo I. La ausencia ha sido descrita en pacientes Mantoux negativo y con tratamiento a base de inmunosupresores (61). Sin embargo, Udani y Dastur (65,66) han encontrado ausencia de respuesta celular y bioquímica en el líquido cefalorraquídeo en la llamada encefalopatía tuberculosa sin meningitis y en la leucoencefalopatía hemorrágica sin meningitis. En nuestra casuística dos casos mostraron ausencia de pleocitosis y no tenían enfermedades asociadas.

La presencia de focos de hemorragia subaracnoidea han sido descritas, lo cual explica la presencia de eritrocitos y crenocitos (15,20). En este trabajo encontramos un caso de hemorragia subaracnoidea secundaria a un aneurisma roto co--

existiendo con una leptomeningitis fímica. En el grupo I hubo nueve casos con eritrocitos y crenocitos. No presentaban aneurismas.

La teoría con más bases clínicas y experimentales para explicar la patogenia es la expuesta por Rich y McCordock (17,18). Dichos autores postularon que en la mayoría de los casos la leptomeningitis era secundaria a pequeños focos - granulomatosos en la corteza cerebral, o cerca del sistema ventricular aparentemente "inactivos" pero que por diversas circunstancias se extendía la infección al espacio subaracnoideo e invariablemente producían la enfermedad. Posteriormente dicha teoría fue confirmada por Green y McGregor (19) y finalmente por Dastur quien hace hincapié en la leucoencefalopatía con su posible mecanismo inmuoalérgico y en la meningitis tuberculosa serosa con encefalopatía (20,65,66). Los tuberculomas son secundarios a un foco de infección fímica en la superficie cerebral debida a la extensión hematogena de la enfermedad procedente de otro órgano. Gajendra - Sinh y colaboradores (67) analizan la patogénesis de los tuberculomas infrecuentes y de las lesiones tuberculosas ocupantes de espacio. En nuestra revisión en el 35.7% de los casos se demostró tuberculomas, en seis ocasiones múltiples y en otros cinco eran solitarios. En el grupo I fueron un total de 41% tuberculomas, en seis ocasiones múltiples y en -

diez solitarios. En ambos grupos se encontró un predominio en hemisferios cerebrales, cerebelo y tallo cerebral.

Previamente se analizaron los factores que disminuyen la resistencia del huésped a la tuberculosis y que permiten que un tuberculoma pueda reactivarse con la consecuente extensión de los bacilos al espacio subaracnoideo. En esta revisión como en la anterior, la incidencia de participación meníngea con tuberculomas vecinos a la corteza cerebral fue similar, lo cual está en apoyo a la teoría de Rich y McCordock (17,18,20). Se encontró que la infección estaba exclusivamente localizada en las leptomeninges en tres casos del grupo II y en ocho del grupo I. En treinta y cinco de los casos (89.7%) había lesiones fímicas por lo menos en dos órganos en el grupo I y en 24 casos (86%) del grupo II. En ninguno de los dos grupos se encontraron hallazgos anatomopatológicos sugestivos de la llamada leucoencefalopatía por Dastur y Udani (20,65,66). Sin embargo, la posibilidad de una meningitis tuberculosa serosa con encefalopatía no se puede descartar en base a los hallazgos clinicopatológicos (65).

De las complicaciones neuropatológicas destacan las lesiones vasculares y parenquimatosas, la hidrocefalia y las lesiones de los nervios craneales (33). Olvera y colaboradores (35) dividen las primeras en tres fases: en la etapa ini

cial hay linfocitos y macrófagos entre el endotelio y la lámina elástica; en la etapa intermedia se encuentra una panarteritis necrosante y en la fase tardía lo sobresaliente es la presencia de una proliferación fibroblástica subendotelial con los cambios isquémicos ulteriores, e incluso infartos en diversos territorios. La incidencia de vasculitis tuberculosa en diversos grados de evolución fue muy parecida en ambos grupos. En el grupo I fue un 69.2% mientras que en el grupo II de 64%. A consecuencia de dicha vasculitis se encontraron lesiones isquémicas en forma de infartos de antigüedad variable, en diversos territorios arteriales. Se encontró un mayor número de casos con dichos hallazgos en el grupo II con quince casos (53.5%), por trece (33.3%) del grupo I. Por lo que respecta a la ependimitis granular como potencial evidencia de invasión del sistema ventricular, se observó en ocho casos (26.5%) en el grupo I y en siete casos (25%) del grupo II.

En relación a la hidrocefalia obstructiva, está demostrado que es secundaria a la leptomeningitis basal y al bloqueo de los agujeros de Luschka y Magendie por el exudado (14,15,20). Esta complicación fue observada en 30.7% del grupo I y en 28.5% del grupo II.

La causa de la muerte en veinticinco pacientes (64.1%) en el grupo I y en catorce (50%) del grupo II, fue debido a

la hipertensión intracraneal ya sea por edema o hidrocefalia o ambos. A consecuencia de ello hubo hernia de amígdalas cerebelosas y del uncus en diversas combinaciones, en dieciocho pacientes (46.1%) del grupo I y en diez (35.7%) del grupo II.

Es sobresaliente destacar que la incidencia de muerte por meningoencefalitis tuberculosa, así como la diseminación extensa en otros órganos fue mayor en el grupo I con 87.2% , mientras que en el grupo II fue de un 64.3% . A pesar de que la incidencia de muerte por la enfermedad se ha disminuído - sigue siendo lo suficientemente elevada como para demostrar la gravedad del padecimiento,

RESUMEN Y CONCLUSIONES:

1. Se presentan los hallazgos clínicos, de laboratorio y anatomopatológicos en sesenta y siete casos de tuberculosis del sistema nervioso central en siete mil quinientas setenta y siete autopsias en adultos en quince años de actividades del Hospital General del Centro Médico Nacional del I.M.S.S.

Se hicieron dos grupos. En el grupo I se incluyeron los casos de la revisión de los primeros diez años y en el grupo II a los de los últimos cinco años.

2. No se encontró diferencias relevantes en cuanto a edad y sexo.

3. La incidencia de antecedentes fímicos fue diferente ya que en el grupo I se encontró un 30.8% y en el grupo II de 28.6%. El Combe fue similar para ambos grupos.

4. La certeza en el diagnóstico clínico fue de un 64% en el grupo I y un 28.6% en el grupo II.

5. Se encontró asociación frecuente en las dos series con padecimientos que disminuyen la resistencia del huésped a la tuberculosis.

6. En el grupo I todos tuvieron aumento tanto de linfocitos como de polimorfonucleares en el estudio de líquido cefalorraquídeo.

7. En el grupo II a pesar de tener una meningoence-

falitis severa no tuvieron respuesta citoquímica en el líquido cefalorraquídeo de tipo granulomatoide.

8. En el grupo I 53.3% tenían tuberculomas y en el grupo II 35.7% . En ambos grupos en seis ocasiones fueron múltiples, con predominio en los hemisferios cerebrales.

9. La participación meningoencefalítica fue similar para ambos grupos.

10. En ninguno de los dos grupos se encontraron hallazgos anatomopatológicos sugestivos de la llamada leucoencefalopatía por Dastur y Udani.

11. La vasculitis tuberculosa se encontró en ambos grupos en más del 60% .

12. La presencia de hidrocefalia obstructiva fue detectada en un 30.7% del grupo I y en 28.5% del grupo II.

13. La causa de la muerte en veinticinco pacientes (64.1%) en el grupo I y en catorce (50%) del grupo II fue debido a la hipertensión intracraneal tanto por edema como por Hidrocefalia o ambos.

14. El pronóstico es grave fundamentalmente en los pacientes con enfermedades que interfieren con la respuesta defensiva inmunológica a pesar de las más modernas drogas antituberculosas.

B I B L I O G R A F I A

1. Des Prez, R.: Tuberculosis. Textbook of medicine. Beeson, P.B. (eds.), Dermott, W.M. Saunders Company Philadelphia. London, Toronto. 1977, 391-410.
2. Bell, W.E. and McCormick, W.F.: Tuberculous meningitis. - Neurologic infections in children. W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toronto, 1975, 73-89.
3. Lincoln, E.M. y Sewell, E.M.: Tuberculosis, Enfermedades - Infecciosas. Krugman, S. y Ward, R. (Eds.) Nueva editorial interamericana, S.A. de C.V. México, D.F., 1974, 324-380.
4. Aronson, J.D.: J Infect Dis., 39: 315, 1926.
5. Feldman, W.H.: Avian tuberculous infections. Baltimore, The Williams and Wilkins, Co., 1938.
6. Meyers, F.H., Jawetz, E., y Goldfien, A.: Aminoglucósidos - y polimixinas. Manual de Farmacología Clínica. Editorial el Manual Moderno, S.A. México, D.F., 1975, 593-600.
7. Clark, C.M., Elmandorf, D.F., Canithon, W.U., et al: Isoniazid in the treatment of miliary and meningeal tuberculosis. Amer. Rev. Tuberc. 66: 391, 1952.
8. Valtueña, J.A.: Prevención de las enfermedades transmisibles. Praxis Médica VI. Editions Techniques, Reforma - 250/211, México, D.F. Praxis Médica, S.A. Madrid, 1975, 6080.
9. Blancarte, J.R.: La tuberculosis en México y sus implicaciones futuras. Salud Pública de México. 10: 327-330, 1968.
10. Senties, R., Cano, P.G. y Herrera, C.M.: El control de la - tuberculosis en México. Salud Pública de México, 10: 331-349, 1968.
11. Izaguirre, J.A. Blancarte, J.R. y Santos González, C.: Panorama epidemiológico de la tuberculosis pulmonar en México. Salud Pública de México. VI, No. 5, 1964.
12. Senties, V.R.: Control de la tuberculosis. Actividades básicas. Anuario de Actualización en Medicina. Medicina - Preventiva. Segunda Parte. I.M.S.S. Fascículo 23, Vol. VII, 197-218.

13. Kumate,R., Gutiérrez,G.: Meningitis tuberculosa. Manual de infectología. Ed.Med. del Hosp.Inf. de Méx.,1977,
14. Sánchez,C.J.M., Madrazo,N.I., Medina,H.L.A.: Complicaciones quirúrgicas de la meningitis tuberculosa. Rev.Med.del I.M.S.S. (Méx.), 18: 73-80, 1979.
15. Blackwood,W. and Corsellis, J.: Greenfield's neuropathology. 3rd.Ed., Longman,New York, 1976, 247-252/662-663.
16. Blacklock,J.W.S., and Griffin,M.A.: Tuberculosis meningitis in children. J. Path Bact. 40: 489-502, 1935.
17. Rich,A.R., and McCordock,H.A.: The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bull Hopkins Hosp. 52:5, 1933.
18. Rich,A.R.: The pathogenesis of tuberculous. 2nd.ed.Springfield Charles C. Thomas, 1951.
19. MacGregor, A.R., and Green,C.A.: Tuberculosis of the central nervous system with special reference to tuberculous meningitis. J. Path Bact., 45: 613, 1937.
20. Dastur,D.K.: Neurotuberculosis. Pathology of the nervous system. McGraw-Hill Book Company. Jeff Minckler (eds.) - Vol.3, Parte XXV, 1972, 2412-2422.
21. Kment,H.: Tuberk Biblioth 14:1,1924
22. Hektoen,L.: J. Exptl. Med. 1: 112, 1896.
23. Jawetz,E., Melnick,J., and Adelberg,E.: Micobacterias. - Manual de microbiología médica. El Manual Moderno,S.A. - 1973, 220-226.
24. Bornstein,D.L.: Tuberculous meningitis. Scientific approaches to Clinical Neurology. Eli S. Goldensohn and Stanley H. Appel (Eds.) . Lea and Febiger, Philadelphia,1977, 461-481.
25. Mackaness,G.B.: The immunology of antibuerculous immunity. Amer.Rev.Resp.Dis., 97: 337-344, 1968.
26. Raffel, S.: Tuberculosis. Immunological diseases. Max Sauter,M.D.(Eds.) Little, Brown and Company.Boston,1971,Vol.1 618-629.

27. Noll, H., Block, H., Asselineau, J. and Lederer, E.: The chemical structure of the cord factor of mycobacterium tuberculosis. *Biochim. Biophys. Acta* 20:299, 1956. Citado por Sidney Raffel (26).
28. Taylo, B.K., Smith, H.V. and Vollum, R.L.: Tuberculosis meningitis of acute onset. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 18: 165, 1955.
29. Hahn, H. Char, D.C., Postel, W.B. et al: Studies on the pathogenesis of fever. XV. The production of endogenous pyrogen by peritoneal macrophages. *J. Exp. Med.* 126: 385, 1967.
30. Atkins, E., Bodel, P., and Francis, L.: Release of an endogenous pyrogen in vitro from rabbit mononuclear cells. *J. Exp. Med.*, 126: 357, 1967.
31. Escourolle, R., and Poirier, J.: Pathology of infectious - diseases. *Manual of basic neuropathology*. W.B. Saunders - Company, Philadelphia, London, Toronto, 1978, 105-120.
32. Schochet, S.S., and McCormick, W.F.: Tuberculous meningitis. *Neuropathology. Case Studies*. Editorial el *Manual Moderno*, S.A. México, D.F., 1976, 102=108.
33. McCormick, W.F., and Schochet, S.S.: Vasculitis due to tuberculosis. *Atlas of cerebrovascular disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London. Toronto, 1976, 200-204.
34. Ginsburg, S., Gross, E., Feiring, E.H. and Scheingerg, L.C.: The neurological complications of tuberculous. *Spondylitis Arch. Neurol.* 16: 265-276, 1967.
35. Olvera, R.J.E., Rabiela, C.M.T., Altamirano, D.M., Alvarado, A.F., y García, M.E.: Alteraciones vasculares y parenquimatosas en 60 casos de leptomeningitis tuberculosa. *Patología*, 8: 257-276, 1970.
36. Wilson, K., and Bruce, A.N.: *Neurotuberculosis*. Neurology. - The Sillianms and Williams Company, 2nd. Ed. Baltimore, 1955, Vol. I., 588-617.
37. Pedro, A.P. y Farreras, P.V.: *Enfermedades infeccioso-inflamatorias del sistema nervioso y sus cubiertas*. Tratado de Patología y Clínica Médicas. IV Tomo. Salvat Editores. S.A. Mallorca 43, Barcelona (España), 1974, 222-232.

38. Sahs, A.L. and Joynt, R.J.: Tuberculous meningitis. *Clinical Neurology*. A.B. Baker, M.D. (eds.) A Hoeber-Harper International Edition, 1965, Vol. 2, 748-755.
39. Duke Elder, S.S.: *Neuroophthalmology*, Vol. XII. System of Ophthalmology. Edited Sir Stewart Duke-Elder, London, 1971.
40. Massaro, D., Katz, S., and Sachs, M.: Choroidal tubercles a clue to hematogenous tuberculosis. *Annals of Internal Medicine*. 60: 231-241, 1964.
41. Udani, P.M., Parekh, U.C., and Dastur, D.K.: Neurological and related syndromes in CNS tuberculosis. Clinical features and pathogenesis. *J. Neurol. Sci.*, 14: 341-357, 1971.
42. Wilkinson, H.A., Ferris, E.J., Muggia, A.L. and Cantú, R.C.: Central nervous system tuberculosis: a persistent disease *J. Neurosurg.* 34: 15-22, 1971.
43. Kocen, R.S., and Parsons, M.: Neurological complications - of tuberculosis: some unusual manifestations. *Quart J. Medicine*, 39: 17-30, 1970.
44. Mayers, M.M., Kaufman, D.M. and Miller, M.H.: Recent cases of intracranial tuberculomas. *Neurology*, 38: 256-260, 1978.
45. Hass, E.J., Madhavan, T., Quinn, E.L. et al: Tuberculous meningitis in an Urban General Hospital. *Arch Intern Med.* - 137: 1518-1521, 1977.
46. Voljavec, B.F., Orton, S.P., and Corpe, R.F.: Tuberculous meningitis. Prognosis and treatment. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 80: 388-396, 1959.
47. Fierro, H., Chacón, A., Gutiérrez, G., y Muñoz, O.: Valores - de pH y ácido láctico en el líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica para diferenciar meningoencefalitis viral y purulenta. *Arch. Invest. Méd. (Méx.)* 8: 185-192, 1977.
48. Mathew, N.T., Abraham, J., Chandy, J.: Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. *Neurology*. 20: 1015-1023, 1970.
49. Kooi, K.A.: Meningitis. *Fundamentos de electroencefalografía* Ediciones Toray, S.A., 1975, 190-191.
50. Cano, P.G.: Prevención de enfermedades del aparato respiratorio. *Anuario de Actualización en Medicina, IMSS. Fascículo de Medicina Preventiva (tercera parte) Méxi.* 1976, 415-429.

51. Sagar, S.M.: Tuberculous Infection of the CNS. *Manual of neurologic therapeutics*. Samuels, M.A. (eds.) Littel, Brown and Company, Boston, 1978, 152-157.
52. Goldman, A.L. and Braman, S.S.: Isoniazid: A review with - on adverse effects. *Chest*, 62: 71-76, 1972.
53. Place, V.A., Pyle, M.M., and de la Huerga, J.: Ethambutol - tuberculous meningitis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 99: 783-785, 1969.
54. Bobrowitz, I.D.: Ethambutol in tuberculous meningitis. *Chest* 61: 629-632, 1972.
55. Newman, R., Doster, B., Murray, F.J. and Ferebee, S.: Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 103: 461-476, 1971.
56. Ostrow, J.H.: Levels of rifampin in cerebrospinal fluid. -- *Chest*, 63: 648-649, 1973.
57. Steiner, M.: Newer and second-line in the treatment of drug-resistant tuberculosis in children. *Med. Clin. N. Amer.* 51: 1153-1167, 1967.
58. Hughes, I.E., and Smith, H.: Ethionamide: Its passage into the cerebrospinal fluid in man. *Lancet*, 24: 616-617, 1962.
59. Lombardo, L., Flores Barroeta, F.: Tuberculosis del sistema nervioso. *Rev. Med. IMSS. (Mex.)* 22: 36, 1973.
60. Asger, J.: Clinically undiagnosed active tuberculosis. *Acta - Med. Scand*, 202: 225-229, 1977.
61. Beerman, B.: Disseminated tuberculosis in elderly patients. *Acta Med. Scand.* 190: 45, 1971.
62. Bagdade, J.D., Root, R.K. and Bulger, R.J.: Impaired leukocytes function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 23: 9-15, 1974.
63. Tan, J.S., Anderson, J.L., Watanakunakorn, C., et al: Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. *J. Lab. Clin. Med.* 85: 26-33, 1975.
64. Casey, T.P.: Undiagnosed fatal tuberculosis. *Br. Med. J.* 68: 492, 1968.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

65. Udani, P.M. and Dastur, D.K.: Tuberculous encephalopathy with and without meningitis clinical features and pathological correlations. J. Neurol. Sci. 10: 541-561, 1970.
66. Dastur, D.K. and Udani, P.M.: The pathology and pathogenesis of tuberculous encephalopathy. Acta Neuropathologica 6: 311-326, 1966.
67. Gajendra Sinh, F.R.C.S.; Pandya, S.K., and Dastur, D.K.: Pathogenesis of unusual intracranial tuberculomas and tuberculous space-occupying lesions. J. Neurosurg. 29: 149-159, 1968.