

11237



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
"FEDERICO GÓMEZ"

106  
2010

## MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA EXPERIENCIA DE 16 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ" 1976 - 1991



TESIS CON  
TABLA DE ORIENTE

**TESIS DE POSTGRADO**

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRÍA MÉDICA**

P R E S E N T A:

**DRA. MONICA MALDONADO MILLAN**

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE TANAKA KIDO

MEXICO, D. F.

1992



*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



## **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 está 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.

## INDICE

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
JUSTIFICACION.....	22
HIPOTESIS.....	23
OBJETIVOS.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	36
CONCLUSIONES.....	48
CUADROS Y GRAFICAS.....	50
BIBLIOGRAFIA.....	78

## INTRODUCCION

### DEFINICION

La Tuberculosis meníngea se refiere a numerosas manifestaciones, que van seguidas de la infección de las membranas meníngeas por el bacilo tuberculoso. En la gran mayoría de los pacientes, el Mycobacterium tuberculosis es el agente causal, aunque en países desarrollados se ha visto implicado al Mycobacterium bovis.

La Meningoencefalitis tuberculosa, que es como correctamente se debe de llamar, ya que la infección de las meninges puede extenderse hacia el cerebro produciendo una encefalitis tuberculosa .

Es un padecimiento de inicio, casi siempre incidioso y progresivo que se presenta predominantemente, por datos de hipertensión intracraneana e irritación meníngea, la evolución puede llevar al paciente a la muerte en un periodo variable de tiempo. Tiene un alto índice de letalidad así como de secuelas graves en aquellos casos que sobreviven. (5)

### ETIOLOGIA

La bacteria causante de la mayoría de las lesiones, en gran parte de los casos es el Mycobacterium tuberculosis, también se conoce a esta bacteria con los nombres de bacilo de Koch o Mycobacterium hominis.

Esta bacteria es un bacilo entre 2 a 4 nanómetros de largo por 0.3 nanómetros de ancho. Tiene la propiedad de teñirse con fuchina básica y ser resistente a la decoloración con alcohol ácido. Esta característica se debe a los componentes lipídicos de la pared celular.

La Mycobacteria es un aerobio estricto y crece mejor con presiones de oxígeno de 140 mmHg. Los órganos mas afectados son aquellos con tensiones de oxígeno relativamente altas, como los vértices pulmonares, los riñones y las metáfisis. (3).

En condiciones óptimas el bacilo se multiplica una sola vez cada 20 horas. Otra característica importante es tener una gran producción de mutantes resistentes a los medicamentos utilizados para su tratamiento, por lo que éste se da con varios fármacos a la vez. Cuando el bacilo crece en el laboratorio lo hace muy lentamente, aún después de haberse habituado a los medios de crecimiento. Las primeras colonias visibles del *Mycobacterium tuberculosis* se observan a las dos semanas en medio de agar y a las tres semanas en medio con huevo. Muy pocas colonias aparecen después de las seis semanas, tiempo hasta el cual se puede considerar negativo un cultivo.

Además del *Mycobacterium tuberculosis*, existen otras mycobacterias que también son patógenas para el hombre, de éstas: el *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium bovis*, *M. paratuberculosis* y *M. avium*, son las mejor conocidas y desde hace más tiempo.

#### ANTECEDENTES HISTORICOS:

Es probable que la meningoencefalitis tuberculosa haya estado presente desde el inicio de la civilización, ya que han sido encontradas lesiones tuberculosas en vértebras de las momias egipcias hace 3000 años (1). Hipócrates hacía referencia de que existía agua en el cerebro en casos de pacientes con manifestaciones concordantes con meningoencefalitis y Galeno hablaba de la "phrenitis", término muy utilizado para abarcar esta enfermedad (2).

Willis (1682), describió un tipo incurable y fatal de cefalea acompañada de edema y abscesos cerebrales, así como placas y tubérculos en las membranas meníngeas (2). En 1763 Savvago describe la "Eclampsia hidrocefalia" enfermedad que probablemente correspondía a casos de meningitis tuberculosa, puesto que afirmaba que la enfermedad atacaba a niños en edades entre 3 a 5 años, acompañado de crecimiento de glándulas menenqueas, esdrófula y cuyos padres se reportaban como sífilíticos (2).

Goldenberg cita a Robert Whytt en 1714, como el primero en describir el cuadro clínico típico. En controversia con esto Kravitz (1) afirmaba que Gaspar Laurent Byle (1774-1816), en sus "Recherches sur la phtisia pulmonaire" fué el primero en describir el cuadro clínico.

Whytt dividía a esta enfermedad en tres estadios, hablaba del estadio I diciendo: niños que empezaban a tener aumento de los ventrículos cerebrales y después de 4 a 6 semanas morían, primero perdían el apetito, se ponían pálidos, presentaban pulso rápido y fiebre. En el estadio II, el pulso se volvía lento, al rededor de la tercera semana. Antes de fallecer presentaban la vista desviada y visión doble. En el estadio III, nuevamente aparece la fiebre y el pulso rápido semejando el estadio I. Así mismo Whytt fué el primero en correlacionar los síntomas clínicos con hidrocefalia, no conoció la etiología del padecimiento, pues lo atribuyó a un trauma o tumor. Bayle (1,3) correlacionó la Tuberculosis pulmonar, con la tuberculosis de otros órganos, reconociendo que las meninges eran algunas de las partes del organismo que podían ser afectadas por la Tuberculosis.

El descubrimiento del agente causal de esta enfermedad, fué hecha por Robert Koch (1843-1872), se le acredita el haber dado la primera descripción clínica cuidadosa de la meningitis tuberculosa en los niños (1). Finalmente toca a Heinrich Quinke en 1891, hacer la descripción de la técnica de la punción lumbar haciendo incapié en que el aumento en la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) corroboraba el diagnóstico.(2)

#### ETIOLOGIA:

A pesar de los grandes avances en la profilaxis de la tuberculosis sigue siendo un grave problema de salud pública mundial. Se calcula que existen 16 millones de casos prevalentes, de los cuales 8 millones son casos nuevos cada año. En relación a la magnitud del problema en el mundo, se aprecia que el 25% de la población mundial ha sido infectada en algunas

etapas de su vida y cada año mueren por este problema 3 millones de personas.

La enfermedad predomina en países sobremal saneados y con desnutrición prevalente. La erradicación de la Tuberculosis en países subdesarrollados esta aún distante, debido en gran parte a la escasez de recursos financieros, materiales y físicos.

En ciertas regiones la quimioterapia, el mejoramiento de las condiciones de salud y probablemente, la vacunación con BCG, lograron reducciones significativas en su incidencia, prevalencia y mortalidad.

En México ésta tasa ha descendido gradualmente en las últimas décadas de 80 por 100 000 habitantes en 1962, hasta 7.4 en 1984. El 92% de las muertes se debe a las localizaciones pulmonares, menos del 1% a la meningea y el 7.2% a otras localizaciones (7,8).

En relación a la epidemiología específica de la meningitis tuberculosa, se ha mencionado a nivel mundial que la entidad es relativamente rara en países desarrollados, esto va directamente proporcional a la prevalencia de la infección tuberculosa en general. Se estima que aproximadamente 100 casos de Meningoencefalitis tuberculosa ocurren cada año en Inglaterra, con una incidencia de 2 casos nuevos por millón de población cada año. (Bateman y cols 1983). Aunque la entidad es curable cuando se detecta a tiempo, la tasa de mortalidad se aproxima al 20% y tanto como el 36% de los pacientes desarrollan secuelas neurológicas.(11)

La Meningitis tuberculosa puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, sexo o grupo étnico. Por lo general es mas común en niños menores de 5 años. Riggs y cols. reportaron compromiso meníngeo en 19.3% de todas las

autopsias, en pacientes tuberculosos de menores de 20 años de edad y 5.9% en mayores de esta edad (10).

#### TRANSMISION Y RESERVORIOS DE LA INFECCION.

La Tuberculosis es una infección que afecta principalmente a los seres humanos. El reservorio más importante de la infección es el hombre y la enfermedad se transmite de persona a persona, sobre todo apartir de los núcleos de las gotitas de Flügge, formados cuando el material infeccioso es expulsado al aire al toser o estornudar, permaneciendo suspendidos en el aire por tiempo prolongado y que sin lo suficientemente pequeños para alcanzar los alveólos pulmonares. La puerta de entrada es generalmente las vías respiratorias bajas, y por tanto, el sitio inicial de infección es el pulmón. También es posible la transmisión indirecta que ocurre através de objetos contaminados (fomites) manipulados por ambas personas: enfermas y susceptibles, aunque este mecanismo de transmisión es relativamente raro. Así mismo, la infección también puede llevarse a cabo através de la piel. Este fenómeno se designa Tuberculosis por inoculación (presentándose entre patólogos y estudiantes de medicina con relativa frecuencia). La forma principal de transmisión del *Mycobacterium bovis*, es la leche de vaca.

Las enfermedades crónicas y la desnutrición pueden incrementar la susceptibilidad de este padecimiento. Algunas enfermedades virales como el sarampión, varicela, tosferina y el estrés condicionado por procedimientos quirúrgicos y el uso de esteroides, pueden favorecer la activación de un foco tuberculoso antiguo (11).

#### TUBERCULOSIS E INFECCION POR VIH.

Se ha observado que la tuberculosis es una de las infecciones oportunistas más frecuentes que presentan las personas infectadas por el VIH, especialmente en los países en vías de desarrollo. Los pacientes



infectados por el bacilo tuberculoso estan infectados por el VIH. Así mismo se ha observado que en los pacientes con SIDA presentan una elevada incidencia de enfermedad relacionada con el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*. (4,8)

Las manifestaciones en éstos pacientes suelen ser poco comunes e incluyen múltiples sitios de enfermedad o involucreo extrapulmonar. La tuberculosis pulmonar puede asemejarse en estos pacientes, una infección por pneumocistis carinii, son infiltrados en cualquier área, generalmente sin cavitaciones, son comunes las adenopatías mediastinales y parahiliares. Puede haber una respuesta negativa a la prueba de tuberculina ya que en estos pacientes se presenta inmunosupresión celular por el VIH. Es importante realizar en éstos pacientes pruebas de sensibilidad a las drogas en especímenes de las diferentes secreciones, que incluyen, secreciones pulmonares, sanguíneas, orina, médula ósea, hígado y ganglio linfático. La mayoría de los pacientes infectados por el VIH responden adecuadamente a las drogas antifímicas. La terapéutica debe siempre de incluir tres drogas inicialmente y el tratamiento puede necesitar ser mayor de 9 meses. Isoniazida, rifampicina mas etambutol o pirazinamida deben de ser administrados por lo menos durante los primeros dos meses. Puede utilizarse una cuarta droga para la forma diseminada. (24)

#### **PATOLOGIA Y PATOGENIA.**

Se ha sugerido que la meningitis se desarrolla a partir de lesiones tuberculosas antiguas, situadas en el cerebro o las meninges, que se desarrollan durante un periodo de bacteriemia en las primeras etapas de la infección y subsecuentemente se encapsulan cuando se ha establecido la inmunidad del huésped.

Rich sugirió que la reacción inflamatoria vista clínicamente en la meningitis tuberculosa era una reacción de hipersensibilidad, notado como un síndrome similar al visto en las etapas tempranas de la meningitis

tuberculosa (incluyendo meningismo, fiebre y cambios en el LCR), puede ser producido por inyección intratecal de una tuberculoproteína en voluntarios tuberculino positivos (10).

La evolución subsecuente del proceso depende de la extensión de la reacción inflamatoria, junto con el espacio subaracnoideo, ventrículos y sobre el daño de la vasculitis, la cual es secundaria a la inflamación alrededor de los vasos (Brain y Walton, 1969).

En relación al edema cerebral, algunos autores mencionan que es debido a un proceso alérgico autoinmune (Koen, 1977), otros mencionan que es debido a una expresión de la respuesta del tejido cerebral a la invasión del microorganismo y a la reacción de hipersensibilidad a la tuberculoproteína subaracnoidea, dependiendo del grado de severidad del edema cerebral puede dejar una presión intracraneana anormalmente elevada y actuar como una masa supratentorial resultado de una mala colocación del contenido intracraneal, con daño al mesencéfalo y la muerte (12).

La parálisis de los nervios craneales a menudo se considera ser el resultado del atrapamiento por el exudado inflamatorio o incluso por la misma inflamación o infarto resultante de la vasculitis. El exudado basal se organiza y forma adhesiones, las que pueden dañar los nervios craneales, obstruir el flujo al LCR y causar hidrocefalia (10).

Casi siempre existe ependimitis. A el examen microscópico, el exudado consta sobre todo de linfocitos y células plasmáticas con focos de necrosis caseosa.

La vasculitis que afecta principalmente a los vasos situados en la base del cerebro constituye una importante característica, tanto clínica como anatomopatológicamente. Los cambios vasculares son difusos y afectan a

arterias de grande, mediano y pequeño calibre y tambien a venas, pudiendo haber oclusión parcial o completa de las arterias.

Histológicamente, las arterias presentan cambios inflamatorios, proliferativos y degenerativos. La invasion de la adventicia por el proceso tuberculoso, desde el espacio subaracnoideo, consta de infiltración celular con o sin formación de tuberculos y necrosis caseosa. La media puede no mostrar lesiones, solo infiltración celular leve y cambios fibrinoides. Las lesiones de la íntima son variables y incluye infiltración subendotelial, proliferación, degeneración y caseificación con cambios fibrinoides hialinos.

Las venas meníngeas que atraviesan el exudado inflamatorio muestran grados variables de flebitis, lo que puede producir trombosis.

No se conoce claramente el mecanismo de la vasculitis en la meningitis tuberculosa, aunque la infiltración mononuclear y los cambios fibrinoides de la pared vascular hacen sospechar una reacción retardada de hipersensibilidad (10).

Es variable la participación del cerebro en este proceso, siendo las lesiones parenquimatosas importantes las siguientes: 1) reacción de la zona circundante 2) cambios isquémicos e infartos e 3) hidrocefalia. En la primera, se encuentra grado variable de edema, infiltración perivascular y reacción microglial, constituyendo una zona límite, la región submeníngea y subependimaria, presentando cambios idénticos, estos cambios vasculares, pueden producir daño isquémico o infartos, que en ocasiones puede ser hemorrágico., la mayoría de los infartos se pueden observar en la arteria cerebral media, a menudo incluyen los ganglios basales e hipotálamo por la invasión de los vasos perforantes.

casi siempre existe un grado variable de hidrocefalia, siendo la complicación más común de la meningitis tuberculosa, presentándose en pacientes que han tenido la enfermedad por más de 4 a 6 semanas. La hidrocefalia es mucho más frecuente, más severa y se desarrolla más tempranamente en niños que en adultos (10,16). Esta puede ser de una variedad comunicante u obstructiva, en etapas agudas, el grueso exudado gelatinoso en el espacio subaracnoideo puede bloquear las cisternas basales, interpeduncular y pontina, dejando una hidrocefalia comunicante. En etapas crónicas, la hidrocefalia comunicante se desarrolla por la adhesividad de una leptomeningitis en la cisterna basal.

La obstrucción de las vías del ventrículo, puede ocurrir a nivel del acueducto o de la salida del cuarto ventrículo, produciendo una hidrocefalia obstructiva. La estrechez acueductal puede ser debida a edema del mesencéfalo por el exudado meníngeo circundante, y más rara vez por tuberculoma ependimario (16).

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

Estas se presentan en forma insidiosa, con aumento gradual de la sintomatología, pero en los niños menores de dos años la signología puede aparecer en forma brusca con crisis convulsivas (8).

El cuadro clínico de la meningitis tuberculosa depende en gran medida de los siguientes factores: 1) exudado basilar espeso (parálisis de los nervios craneales) 2) vasculitis y oclusión vascular (déficits neurológicos focales) 3) reacción alérgica a la tuberculina (cambios en el LCR) 4) edema cerebral (aumento de la presión intracraneana) 5) presencia de tuberculomas (efecto de masa).

Casi todos los pacientes evolucionan a los largo de 3 etapas: (Medical Council Research 1948).

ETAPA I.- Son pacientes con sintomatología inespecífica, con pocos o ningún signo de meningitis, concientes en buen estado general.

ETAPA II.- Pacientes entre las etapas I y II, presentan datos de irritación meníngea con o sin datos de alteración de la conciencia y afectación a pares craneales.

ETAPA III.- Pacientes con graves trastornos de la conciencia, estado de coma.

En muchos pacientes existen datos inespecíficos dos semanas antes del inicio de la irritación meníngea. En niños destacan síntomas principales como: apatía, irritabilidad, cefalalgias, náuseas, vómitos y dolor abdominal, con febrícula intermitente.

Al comienzo de la irritación meníngea, las manifestaciones principales son: vómito y cefalea, sobre todo en niños menores de 3 años de edad. La cefalalgia en pacientes con tuberculosis miliar coincide con invasión meníngea.

La fiebre se presenta en forma variable en un 3 a 5 % de los pacientes pediátricos. Ocorre parálisis de los nervios craneales en un 20 a 30% de los pacientes con meningitis tuberculosa, esto puede ser un síntoma inicial, el VI par es el más frecuentemente afectado, seguido del III y IV, el VII es el más raramente afectado.

En todas las etapas de la enfermedad se pueden presentar convulsiones, siendo las focalizadas más frecuentes en los adultos y las generalizadas en los niños. Estas figuran como signo temprano en el 10 a 15% de los niños.

La hipertensión intracraneana puede en ocasiones, preceder a la sintomatología o a los signos clásicos de irritación meníngea. Poco a poco aumentan la intensidad de los signos y síntomas de hipertensión intracraneana. A medida que la enfermedad progresa, la circulación defectuosa del LCR culminará en hidrocefalia (9).

#### DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de la tuberculosis activa en el adulto, es principalmente bacteriológico, en los niños suele ser epidemiológico e indirecto. En ausencia de cultivos positivos la señal más segura de tuberculosis en un niño es la exposición a un adulto con enfermedad activa, por lo que es muy importante obtener una historia clínica adecuada y datos de exposición, brindándose de información complementaria con técnicas de diagnóstico indirecto como la cutirección, radiografía de tórax y exploración física. El diagnóstico se basa en hallazgos físicos relevantes, datos bioquímicos y citológicos compatibles con la enfermedad. Sin embargo el criterio absoluto para el diagnóstico es la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo, o através de tinción de Ziehl-Neelsen directo o de cultivo.

Desafortunadamente la tinción directa no siempre es posible y las técnicas de cultivo convencionales requieren de semanas (13). Es también importante que cualquier procedimiento propuesto para el diagnóstico sea rápido y fácilmente disponible en los laboratorios clínicos de rutina.

Recientemente han sido propuestas varias pruebas rápidas todas se basan en el estudio de LCR. Estas se pueden considerar como pruebas indirectas y directas, las primeras se encargan de medir el producto de la respuesta del

húesped La infección y las segundas a medir el producto del organismo infectante (13).

#### DATOS DE LABORATORIO.

La prueba de intradermoreacción (Mantoux 2 y 5 u) ha sido positiva en 33 a 93% de los casos. Esta puede ser negativa en desnutridos, inmunocomprometidos, en terapia esteroidea o infecciones virales.

Las radiografías de Lórax, por lo general son negativas. aunque en algunas series se reportan positivas a proceso tuberculoso en un 30% y un tercio de estas presentan patrón miliar. La punción lumbar puede presentar una elevación de la presión de 180 cm de agua, al examinarlo generalmente es turbio xantocrómico (aunque puede ser claro). El contenido de proteínas es elevado de 50mg/100ml o más de 1000mg/100ml, sobre todo cuando se presenta bloqueo espinal. Los niveles de glucosa estan por lo general disminuídos con rango desde la normalidad hasta cero. La cuenta celular va desde 200 células por cm<sup>3</sup> con rango desde 60 a 400 células. La respuesta mononuclear es la regla, aunque la predominancia polimorfonuclear inicial de la evolución es bien conocida. Otras series han reportado que 45% de los LCR muestran predominancia polimorfonuclear y ésta puede persistir durante la terapia. Los cloruros en el LCR son bajos esto sin embargo no es específico y puede verse en otras meningitis bacterianas. Parece que la permeabilidad de los bromuros, es útil para diferenciar a la meningitis tuberculosa de otras meningitis aséptica, particularmente las virales, esta prueba mide la proporción de bromuros en suero/LCR 24 hrs después de la administración por vía oral de bromuro sódico o intravenosamente de bromuro radioactivo. Normalmente esta proporción va de 2:9 a 3:5, y en los pacientes con meningitis tuberculosa cae por debajo de 1:6, lo que indica un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Esta tampoco es

específica, ya que a menudo se observa en las meningitis bacterianas, neurosífilis y más rara vez en la meningitis por parotiditis.

El BAAR en el LCR se debe de realizar en todas las muestras, ésta se ha visto reportada positiva inicialmente en 18 de 43 casos. El cultivo de LCR ha sido reportado positivo en promedio de 38 a 58% de los casos.

#### NUEVOS METODOS DIAGNOSTICOS.

Existe un gran número de técnicas serológicas para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, esto es debido a la revolución moderna de inmunquímica e ingeniería genética que se está aplicando a las enfermedades micobacterianas.

Para el criterio de elección de una técnica se deben de tomar en cuenta los siguientes factores: facilidad para su realización, rapidez en la obtención de resultados, economía, sensibilidad, especificidad y disponibilidad del equipo.

Esto es llevado a cabo básicamente con el propósito de establecer un método inmunológico para el diagnóstico de tuberculosis. Así tenemos que la primera aglutinación de Airloing y Courmont (1898), la fijación de complemento de Wasserman y Buck, la hemaglutinación de Middlebrook y Dubos, la doble difusión de Parlet y Youmans, el consumo de antigammaglobulina de Calderon Alvarez-Morales, la aglutinación de latex de Duboezy y White, el anticuerpo fluorescente con antígeno soluble de Toussaint y cols. Los anticuerpos fluorescentes de Nassau y Menrick, así como su radioinmunoensayo en fase sólida y su ensayo inmunoenzimático (17).

En fecha reciente se ha purificado una proteína específica de 35 000 daltons denominada antígeno 5 y se ha comprobado que es relativamente



específica del *Mycobacterium tuberculosis*. La técnica de inmunovaloración con sorbente enzimático (ELISA), utilizando antígeno 5, es especialmente útil en los casos en que los frotis o cultivos dan poco resultado, como en la tuberculosis extrapulmonar. Un pequeño estudio realizado en Argentina en niños con tuberculosis pulmonar, proporcionó sensibilidad del 86% y especificidad del 100%. En niños con meningitis tuberculosa se descubrió un anticuerpo de tipo IgG en LCR en menos del 20% de los casos utilizando ELISA y antígeno 5. Otros investigadores han intentado descubrir componentes estructurales de micobacterias, como el ácido tuberculoesteárico en esputo, suero y LCR.

Un método muy prometedor es utilizando sondas de DNA, complementarias para secuencias de RNA ribosómico micobacteriano. Se añade DNA radiomarcado a la preparación que contiene RNA micobacteriano, una vez producida la hibridación, se eliminan por lavado RNA y DNA y se mide la hibridación con un contador gamma. Se pueden obtener en el mercado sondas indirectas, las que utilizan colonias o micobacterias aisladas en medios sólidos de tejidos o líquidos corporales. Las sondas directas, utilizadas con muestras de pacientes, están en curso de desarrollo y se ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 100%.

La sensibilidad de cada una de las pruebas indicadas es diferente, entendiéndose como sensibilidad a la capacidad del método para dar un resultado positivo en individuos que se sabe padecen la enfermedad. El problema común a ellos es la especificidad, que se define como la capacidad de la prueba para dar un resultado negativo en individuos que se conoce no padecen la enfermedad en cuestión.

En 1978, Rojas y colaboradores aplicaron la técnica de la inmunoelectroforesis (Born y Swanborn) y se basa, que en condiciones

adecuadas de pH, fuerza iónica del regulador, medio de difusión y corriente eléctrica controlada, los antígenos con carga negativa migran hacia el ánodo positivo y los anticuerpos contenidos en la fracción gammaglobulina del suero, migran en dirección opuesta (contra) como resultado del flujo endosmótico del regulador. Así, en el medio existen uno o varios complejos antígeno-anticuerpo complementarios, en un tiempo muy corto se pueden observar una o varias líneas de precipitación en el punto de equilibrio antígeno-anticuerpo. En general esta se considera una prueba rápida, sensible, confiable y económica para detectar reacciones antígeno-anticuerpo.

La positividad alcanzada de la contraelectroforesis en LCR solo fue del 37% (estudio realizado por Quezada). Esto se explica por la baja concentración de antígenos micobacterianos en LCR. El método de ELISA para la búsqueda de antígenos micobacterianos en LCR mediante la inhibición con este método, ha demostrado que concentraciones tan bajas como 6 ng de antígeno micobacteriano pueden ser detectadas (7,10,13,14,17,18,19).

#### TRATAMIENTO.

El tratamiento de la tuberculosis ha tenido varios cambios en las décadas pasadas. La disponibilidad de alta efectividad, adecuada tolerancia oral de los agentes antituberculosos ha obviado la necesidad de hospitalización para monitoreo de la misma en la mayoría de los casos (23).

Tan recientemente como en los años 80's, se recomendaban duraciones del tratamiento para adultos y niños, tan largas como de 18 meses. Aunque estos regímenes son efectivos bien llevados a cabo, las fallas actuales del tratamiento son un poco mayores, debido al poco interés de los pacientes.

quienes fomentan las resistencia a las drogas antifímicas. Los nuevos regímenes de tratamiento, a menudo llamados de curso corto, ya que duran hasta 6 meses y son rutinariamente exitosos. Sin embargo la clave del tratamiento no son esquemas cortos, sino una terapia inicial intensiva con varias drogas antituberculosas (24).

La quimioterapia de la tuberculosis es complicada, esto debido a dos características de las micobacterias: 1) aparición espontánea de micobacterias mutantes resistentes a los fármacos 2) la persistencia de micobacterias viables, debido a su lento e intermitente crecimiento. La consideración del primer problema, conlleva al principio de la administración de dos o más drogas, ya que la probabilidad de que una sola bacteria, sin exposición previa a medicación antituberculosa sea resistente a una o más drogas es muy difícil. La consideración del segundo problema, antiguamente se recomendaban tratamientos muy largos, actualmente los regímenes cortos de tratamiento de 6 a 9 meses han mostrado que efectivamente se eliminan todas las bacterias susceptibles a las drogas utilizadas (23).

#### BASES MICROBIOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO.

Existen varias características biológicas del mycobacterium tuberculosis que han dejado una hipótesis concerniente a la acción de varias drogas y combinaciones de éstas. El bacilo tuberculoso puede ser destruido solamente durante su replicación, la cual es frecuente entre los organismos metabólicamente activos. Este bacilo existe en el huésped como diferentes tipos de poblaciones bacterianas. Estos organismos tienen diferentes rangos de actividad metabólica y replicación, dependiendo el sitio en donde se encuentren, así el Mycobacterium tuberculosis es una bacteria aerobia estricta y su rango de actividad varía de acuerdo al aporte de oxígeno, así su actividad y replicación aumentan con tensiones de oxígeno

altas, promoviendo su actividad metabólica y crecimiento del pH neutro o alcalino. Las condiciones ambientales para su crecimiento son óptimas en cavidades, dejando grandes poblaciones bacterianas. Los niños con tuberculosis pulmonar primaria y los pacientes con, exclusivamente tuberculosis extrapulmonar se infectan con pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos ya que no hay poblaciones cavitarias.

#### ACCIONES DE LAS DROGAS ANTITUBERCULOSAS.

Las drogas antituberculosas pueden tener varias y diferentes acciones (tabla 1), la acción bactericida se refiere a la habilidad de la droga de matar al M. Tuberculosis. Esta actividad se puede demostrar en la prueba de tubo en un sistema de macrófago infectado o en pacientes con tuberculosis. La actividad esterilizante se debe a la habilidad de matar todos los bacilos en lesiones tuberculosas tan rápido como sea posible, ya que la velocidad de destrucción es lentamente progresiva durante la terapia, la actividad esterilizante, realmente mide la velocidad en la cual es destruido el último bacilo viable. En los humanos esta actividad es medida por medio de la proporción de la negatividad de cultivos de esputo después de dos meses de tratamiento, en adultos con tuberculosis pulmonar y de la proporción de recaídas ocurridas después de la discontinuación de la terapia. La actividad final es la de prevención de resistencias. Esta depende de la habilidad del agente para inhibir el crecimiento, análogo de la actividad bacteriostática.

Los antiguos esquemas de tratamiento de la tuberculosis pulmonar combinaban la acción de drogas bactericidas, tales como la isoniazida y/o estreptomycinina con drogas bacteriostáticas (PAS), pudieran suprimir los mutantes resistentes. Un pequeño número de organismos susceptibles a los medicamentos, sobreviven a pesar de la quimioterapia con estas combinaciones y 18 a 24 meses de terapia eran necesarios para que la

inmunidad del huésped permitiera eliminar al organismo persistente. A pesar de éstos tratamientos tan prolongados, el índice de recaídas era del 5 al 10%.

La Rifampicina y la Pirazinamida, las más potentes drogas esterilizantes, han realizado cambios radicales en la quimioterapia antituberculosa. La Rifampicina en combinación con la isoniazida y la estreptomina, cura casi al 100% de los pacientes con tuberculosis pulmonar en períodos de tratamiento de 9 meses. La Rifampicina es particularmente efectiva contra la micobacteria encerrada en lesiones caseosas. La Pirazinamida se descubrió que tenía potente actividad contra los organismos localizados en medios ácidos, especialmente aquellos que están dentro de los macrófagos. Sin embargo aun no se conocen claramente su efecto bactericida.

Las grandes poblaciones en fase de división activa en cavidades extracelularmente del bacilo tuberculoso es rápidamente destruido por la isoniazida, rifampicina y estreptomina. Los organismos intracelulares son la mayoría afectados por la pirazinamida, siendo también efectivos la rifampicina y la pirazinamida. Es obvio de que los agentes de la terapia multimedicamentosa son rifampicina e isoniazida ya que son efectivas contra los tres tipos de población del bacilo tuberculoso (24).

Tabla 1. Acciones de las drogas antituberculosas.

En la tabla 2 se listan los medicamentos utilizados en la terapia antituberculosa, sus mayores efectos colaterales y sus recomendaciones para monitorizar su uso.

Así como en la tuberculosis pulmonar, hacen falta estudios controlados de la eficacia de los diferentes esquemas terapéuticos en el manejo de la tuberculosis extrapulmonar en niños, en general los esquemas efectivos en la TB pulmonar, también los son en la extrapulmonar, donde las poblaciones de micobacterias son por lo general pequeñas.

**Tabla 2. Efectos colaterales de la mayoría de las drogas antifímicas para los niños.**

El éxito en el tratamiento de pacientes con meningitis tuberculosa esquivada en utilizar drogas que guarden adecuados niveles en LCR. Se prefieren las drogas bactericidas a las bacteriostáticas. La Isoniazida, Rifampicina y Pirazinamida, satisfacen este criterio. Es imperativo de que en la tuberculosis meníngea sea tratada en su inicio con por lo menos, dos drogas a las cuales el Mycobacterium es particularmente susceptible. Se ha documentado bien la resistencia a las drogas en la meningitis tuberculosa, a pesar de que se ha probado de que la terapia con Isoniazida y Rifampicina sola es efectiva, recomendamos la utilización de por lo menos, tres antituberculosos, para cualquier paciente con meningitis tuberculosa (20).

Se han visto buenos resultados en relación a la terapia de la tuberculosis pulmonar en esquemas cortos de 9 meses con Isoniazida y rifampicina, pero no ha habido datos en relación a meningitis.

Algunos autores recomiendan esquemas de un año, adicionando estreptomocina en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento, sin embargo en estudios previos de pacientes quienes han sobrevivido a la meningitis con estreptomocina incluido en el manejo, tienen alto porcentaje en la pérdida de la audición, en donde la estreptomocina pudiera jugar un papel importante. Para evitar esta complicación permanente y evaluar la eficacia

de la combinación de isoniazida-rifampicina en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, se realizó un estudio en la Universidad de Bangkok, Tailandia (1989), con 51 pacientes manejados con bioterapia por un periodo de 12 meses en los que se obtuvieron buenos resultados, asimismo se tomaron en cuenta factores como la severidad de la enfermedad (etapa en la que llegaron), efectividad de las drogas antituberculosas, manejo de las complicaciones neurológicas, particularmente la hidrocefalia y el infarto cerebral y medidas generales apropiadas.

Se pudo observar que casi el 100% de los casos se curan sin secuelas, cuando existe un diagnóstico precoz y manejo oportuno y adecuado en la primera etapa de la enfermedad. La evolución del tratamiento en pacientes en etapas II y III es aún mas desfavorable apesar de un óptimo manejo médico y terapia antituberculosa, siendo la principal razón de esto la arteritis de las arterias cerebrales que causan infartos, aumento de la presión intracraneana e hidrocefalia. Estos dos factores son frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad, causando hipoperfusión y disminución de la capacidad de acción de las drogas antituberculosas. Se basó en esta conclusión para el manejo de estos pacientes con hidrocefalia con punciones evacuadoras frecuentes, lo que disminuía la presión intracraneana, facilitaba la circulación cerebral y facilitó por tanto, la absorción de los medicamentos hacia los sitios de inflamación, otras de los beneficios de estas punciones, fué el examinar constantemente los líquidos para la monitorización adecuada del tratamiento.

El esquema corto con 4 antifímicos (estreptomina, isoniazida, rifampicina y pirazinamida) es de gran utilidad en adultos, pero no en niños. En estudios previos en los que se incluía la estreptomina, 5 a 15% de los pacientes tuvieron secuelas graves de la audición (21, 23, 24).

### CORTICOSTEROIDES.

La utilización de éste tipo de drogas ha sido controvertido, pero indicativo en este tipo de procesos, con el fin de disminuir la inflamación, aunque el papel de éstos no es aun bien conocido en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, aunque un estudio sugiere mejoramiento evidente con su utilización. Recomendamos el uso de prednisona con dosis diaria de 2mg/kg de peso por 4 semanas.

Experimentalmente se ha demostrado que los corticosteroides suprimen ciertos aspectos de la respuesta inflamatoria en la tuberculosis y se ha propuesto como terapia adjunta al manejo de la tuberculosis (12).

Abby, Grant Bulkeley y Corpe han reportado un mejoramiento en la supervivencia de pacientes tratados con esteroides, atribuyendo éstos a una disminución de la inflamación meníngea y a disminución en la incidencia del bloqueo basal. Esta bien establecido de que la cuenta leucocitaria y de proteínas en el LCR regresa a la normalidad más rápidamente en pacientes que reciben esteroides.

Además dentro de la indicaciones en los pacientes con meningitis tuberculosa, para la administración de esteroides, es en aquellos en los que se evidencia elevación de la presión intracraneana, y además de disminuir la presión de la circulación de las drogas antifímicas a través del cerebro y las meninges (12).



## JUSTIFICACION

La realización de este trabajo se lleva a cabo con la finalidad de obtener una casuística de la enfermedad en el Hospital infantil de México "Federico Gómez", durante la última década y observar en forma global la incidencia de casos nuevos por año.

### HIPOTESIS.

Las tasas de mortalidad y morbilidad de meningitis Tuberculosa, han descendido en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", debido a nuevos métodos diagnósticos y a una mejor terapéutica.

OBJETIVOS.

1) Determinar el número de casos de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa Ingresados en el Hospital Infantil de México, en los últimos 16 años.

2) Determinar la modalidad de los esquemas de tratamiento a través de la década pasada e inicios de ésta, así como su eficacia en el manejo de pacientes con meningitis tuberculosa en el HIM.

3) Determinar los aspectos clínicos, de laboratorio (inmunológicos) y de gabinete, como métodos de diagnóstico oportuno de la meningitis tuberculosa en el HIM.

4) Conocer las características citológicas, bioquímicas y de cultivo del LCR, durante el inicio , evolución y fin del padecimiento.

-----

#### MATERIAL Y METODO.

El presente trabajo se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, en el que se revisaron los expedientes clínicos encontrados en el departamento de bioestadística y archivo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", con el diagnóstico de Meningitis tuberculosa durante el período de 1976 a 1991.

##### Criterios de Inclusión:

- 1) Todos aquellos pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa, meningitis mixtas (tuberculosa y bacteriana) y pacientes reingresados por el mismo problema.
- 2) Aquellos pacientes en los que el diagnóstico fue meramente clínico y/o epidemiológico y mejoraron con el tratamiento antifímico.

##### Criterios de Exclusión:

- 1) Todos aquellos pacientes en los que no se corroboró el diagnóstico, ni por clínica, epidemiología o por laboratorio y no presentar mejoría con el tratamiento antifímico.

Después de aplicar los criterios de exclusión, se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, combe, aplicación de BCG, estado nutricional, enfermedad previa, PPD, días de estancia hospitalaria, diagnóstico de ingreso, cuadro clínico, tiempo de evolución del padecimiento, signología, etapa clínicas de la enfermedad al ingreso, estudio de LCR, teleradiografía de tórax, electroencefalograma, tomografía craneal, tratamiento, complicaciones, condición de egreso, secuelas y hallazgos de patología.

Posteriormente estos resultados serán analizados y comparados con lo descrito en la literatura mundial.

## RESULTADOS.

Después de aplicar los criterios de exclusión y de acuerdo a los datos obtenidos del archivo general del HIM, nuestra muestra consistió en 100 pacientes mismos que fueron egresados con diagnóstico de meningitis tuberculosa, dándonos una incidencia de 2.2 casos por año, encontramos dos picos de máxima incidencia en 1983 y 1989 con 10 y 14 casos respectivamente, a los que se les analizaron los siguientes parámetros:

### EDAD.-

Las edades comprendieron un rango desde 2 meses a 13 años, el grupo etario más frecuentemente afectado fue el de los lactantes menores (menores de 1 año) con 59 casos. El promedio de edad fue de 2.5 años. Ver tabla 1.

### SEXO.

Se observó ligero predominio del sexo masculino con 52 casos, lo que nos dió una relación de 1.04:1. Ver tabla 2.

### PROCEDENCIA.

La mayoría de los pacientes fueron originarios del Estado de México y Distrito Federal, con 32 y 20 casos respectivamente, seguidos por pacientes de Puebla, Veracruz, Guerrero, Hidalgo, Michoacán, Oaxaca, Guanajuato, Querétaro, Chiapas, Jalisco y Baja California Norte. Ver tabla 3.

### ESTADO NUTRICIONAL.-

El 90% de los pacientes cursaron con algún grado de desnutrición, predominó el II grado de desnutrición en 52 niños, solo 3 pacientes no presentaron desnutrición. Ver tabla 2.

**COMBE.-**

El antecedente de haberse encontrado en contacto con algún adulto con enfermedad tuberculosa activa se comprobó en más de la mitad de los pacientes (58 casos) y de éstos el 25% correspondieron a familiares de primera línea (padres del enfermo) y el otro 75% a contactos de segunda línea (abuelos o vecinos). El resto de los pacientes negó contacto tuberculoso (42 casos). Ver tabla 2.

**VACUNACION CON BCG.-**

Se comprobó su aplicación en 35 pacientes, no se aplicó en 57 y en 8 pacientes no se reportó el dato. Ver tabla 2.

**PPD.-**

La prueba se aplicó a 45 pacientes y en 55 pacientes se ignora el dato. De los pacientes a los que se les aplicó, en 22 resultó positiva la prueba y negativa en 23. Ver tabla 2.

**ENFERMEDAD PREVIA.-**

El antecedente de haber padecido enfermedad viral o tuberculosa antes del ingreso se presentó en 11 pacientes, 3 niños presentaron varicela, 2 sarampión y 6 tuberculosis pulmonar. El resto de los pacientes (89) negó enfermedad previa. Ver tabla 4.

**DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA.**

El promedio de estancia hospitalaria fué de 36 días con rango desde día a 144 días.

**SINTOMATOLOGIA.-**

Todos los pacientes presentaron fiebre, seguidos de crisis convulsivas, éstas se refirieron en su mayoría generalizadas, siendo tónico clónicas en 50 niños, tónicas en 10, atónicas en 2 y focalizadas solo en 2 pacientes. El

vómito se presentó en 59 pacientes, de éstos en 38 fué francamente en proyectil. Las alteraciones de la conciencia se presentaron en 42 pacientes, desde irritabilidad y somnolencia hasta sopor y coma, ataque al estado general en 36 pacientes caracterizado por astenia, adinamia e hiporexia, la tos fue predominantemente seca en 24 pacientes y la cefalea se presentó en 18 pacientes. Ver tabla 5.

#### SIGNOLOGIA.-

La fiebre fue corroborada en 87 pacientes, termometrada a partir de 38°C, las alteraciones del sensorio se manifestaron como irritabilidad en 14 pacientes, somnolencia en 17, sopor en 20 y coma profundo en 10, así mismo los datos de irritación meníngea se caracterizaron por rigidez de nuca en 48 pacientes, hiperreflexia generalizada en 54, los signos meníngeos como Kerning en 20 pacientes se presentó, Brudzinski en 22, Babinski en 35, la afectación a pares craneales se presentó en 16 pacientes, siendo los más frecuentemente afectados, el III, IV, VI y VII. Llama la atención que en 26 pacientes ya se encontraban con cuadriparesia espástica al ingreso, así, las crisis convulsivas se corroboraron en 8 pacientes, 2 pacientes llegaron en estado epiléptico y en 6 pacientes no se encontraron aparentemente patología neurológica. Ver tabla 6.

#### TIEMPO DE EVOLUCION.

El tiempo de evolución del padecimiento tuvo un rango desde 1 día hasta dos años, la primera en pacientes que fallecían casi al ingreso y la segunda en un pacientes con tos crónica, el promedio fue de 45 días. La gran mayoría se encontró en el rango menor a 15 días (52 enfermos), 16 pacientes de 16 a 30 días, 20 pacientes de 1 a 2 meses y 12 pacientes con tiempo mayor a dos meses de evolución. Ver figura 1.

**RELACION ENTRE EL Dx. INICIAL, Dx. FINAL Y CONFIRMATORIO.-**

Se observó una relación directa entre el diagnóstico inicial y el final en 41 pacientes, aunque en el resto de los pacientes si se sospechó la enfermedad, el diagnóstico inicial no fue igual al diagnóstico final, por lo que encontramos que en 28 pacientes se diagnosticaron al ingreso como meningitis bacterianas de origen a determinar, 9 pacientes como meningitis modificada por antibióticos, 10 pacientes como neuroinfección, 3 como absceso cerebral, 7 como encefalitis viral, 5 como tuberculosis pulmonar, 6 como hipertensión intracraneana de origen a determinar, 4 como tumor intracraneano, 2 como fiebre en estudio, 1 como fiebre tifoidea, un como hepatoesplenomegalia en estudio, éste último paciente cursó con tuberculosis miliar y posteriormente meningitis fúngica. Ver tabla 7.

**ETAPAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD.-**

Se clasificó a cada uno de los pacientes a su ingreso, desde el punto de vista neurológico, de acuerdo a las etapas de la enfermedad descritas en el Council Medical research (1980). En la etapa I, se valoró a los pacientes neurológicamente estables, concientes, que solo presentaron irritabilidad o somnolencia. En la etapa II a los niños que presentaron datos clásicos de irritación meníngea y en la etapa III, en pacientes con afectación a pares craneales y estado de conciencia crítico, estado de sopor o coma.

Así tenemos que se presentaron 6 pacientes en etapa I, 56 pacientes en etapa II y 38 pacientes en etapa III. Ver tabla 8.



#### ESTUDIO DE LCR.-

Se analizaron los LCR obtenidos al ingreso y al final, antes de egresar al paciente del hospital, relacionándolos en base a las condiciones de egreso de cada de ellos.

#### CITOQUIMICO DE LCR.-

Los pacientes se clasificaron en 4 categorías de acuerdo a su condición de salida del hospital, 50 de ellos se egresaron como mejorados, 9 curados, 38 fallecidos y 5 sin mejoría. Se tomó en cuenta en rango y promedio de las cifras de cada uno de los parámetros del citoquímico de los LCR tomados al ingreso y el último del egreso del paciente.

Con respecto a la celularidad, los rangos fueron mayores, con cifras hasta de 1557 células/mm<sup>3</sup> en los LCR iniciales de los pacientes mejorados y fallecidos, que en los pacientes sin mejoría y curados. Aunque el promedio fue aparentemente mayor (224) en los pacientes curados, esta disminuyó considerablemente en los LCR finales, no así, en los pacientes que fallecieron, en quienes la variación de la cifra hacia la mejoría fue poco significativa (de 170 a 153).

Con respecto a las proteínas éstas se encontraron elevadas tanto en rango como en promedio en los pacientes mejorados y en los que fallecieron, sin embargo en los pacientes curados y sin mejoría, la cifra de proteínas no sobrepasó las 200/mm<sup>3</sup> y en sus LCR tomados al final, antes del egreso se observó mejoría hasta cifras normales en la mayoría de ellos, no así en los pacientes fallecidos y sin mejoría, en quienes la cifra aumentó.

En relación al diferencial de células, en todos los pacientes se observó predominio de mononucleares sobre polimorfonucleares, lo que persistió hasta en los LCR finales, existiendo una variación muy pequeña.

Llama la atención que la mayoría de los LCR tuvieron un aspecto/color, claro e incoloro desde el ingreso hasta el final a excepción de los LCR de los pacientes fallecidos en quienes predominó en aspecto color, turbio xantocrómico y blanquesino. Ver tabla 9.

#### TINCIONES DE LCR.

##### GRAM.

Esta tinción se realizó en todas las muestras de LCR, solo se reportó el resultado en 88 muestras de las cuáles, 76 de ellas fueron negativas para formas bacterianas y en otras 12 muestras se encontraron, 3 con cocos Gram positivos y 9 con bacilos Gram negativos, de éstos el aislamiento solo se realizó en un paciente, en quien se reportó salmonella del grupo G, con antecedente de meningitis fímica un año antes de este último ingreso, se encontró con abundantes BAAR en jugo gástrico, cursaba con desnutrición de IIII grade y fallece por hipertensión intracranéana severa.

##### BAAR.

La búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes en LCR por tinción de Zihel-Neelsen reportó una positividad del 8% (8 muestras), 20% se reportaron negativas y 72 muestras no se reportaron. Con la técnica de Auramina rodamina la positividad fue de cero, 72 muestras se reportaron negativas el resto (28) no se reportaron. En otras secreciones como broncoaspirados, se encontró positividad del 8.8% (7/79) en jugo gástrico fué de 3% (5/172), en el resto de las muestras no se encontraron BAAR. tab.10.

Solo en 26 muestras se realizó la técnica de tinta china para búsqueda de hongos en específico de criptococo, no reportandose positividad a ninguna de ellas. Ver tabla 11.

#### INMUNOLOGIA.

La búsqueda de anticuerpo se realizó en 22 muestras de LCR, con la técnica de ELISA mostrando positividad del 36% (8/22). En suero se mostró 71% de positividad con precipitinas (5/7). 2 fueron negativas.

La Lúsqüeda de adenosina desaminasa en LCR mostró muy baja positividad (14%), aunque el número de muestras en que se realizó fue pequeño (7). Ver - tabla 12.

#### CULTIVO.

Se realizó en medio de Lowestein-Jhensen en todas las muestras de LCR, lo que nos proporcionó un porcentaje de asilamiento a los 40 días de 1.5% (3/188). Figuras 2.

#### RADIOGRAFIA DE TORAX.

Se tomó en todos , los pacientes a su ingreso, el reporte por escrito se obtuvo en sólo 55 pacientes, de éstos 29 fueron reportados sin anormalidad y 26 con imágenes sugestivas de proceso tuberculoso. 19 como patrón miliar y 7 como primoinfección. Ver tabla 13.

#### TOMOGRAFIA.

La tomografía de cráneo se tomó en 52 pacientes, reportando alteraciones sugestivas de tuberculosis en 49 de ellas, el hallázgo más frecuente fué la hidrocefalia no comunicante (16/29), seguidos por la comunicante, (13/29), y en menor proporción, aracnoiditis basal (8/49), vasculitis (8/49), ventriculitis (3/49) e infarto (1/49). Ver tabla 14.

#### ELECTROENCEFALOGRAMA.

Se realizó sólo en 28 pacientes, encontrándose alterado en 25 de ellos, oncontrando como hallázgo más frecuente las descargas de onda lenta generalizadas de alto voltaje (13/28), seguidas por las de bajo voltaje, en forma generalizado (7/28), se encontró asimetría en 3 pacientes y ausencia de actividad cerebral en 2 pacientes. Figuré 3.

#### COMPLICACIONES.

Sesenta y ocho pacientes cursaron con complicaciones durante su estancia en el hospital, encabezando la lista la hipertensión intracraneana (54%), seguidos por hidrocefalia (15/68), edema de papila (13/68), Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD) en 3 pacientes.

Ver figuras 4 y 5.

#### CONDICIONES DE SALIDA.

La mitad de los pacientes evolucionaron hacia la mejoría, esto en base a la evolución clínica, y de laboratorio (LCR), 38 pacientes fallecieron, 9 pacientes se egresaron como curados y 5 no mostraron mejoría, ya que 3 de ellos fueron egresados por alta voluntaria y 2 trasladados a otras dependencias. Figura 6

De acuerdo a la etapa clínica en la que fallecieron, observamos que la mayoría se encontraba en etapa III del padecimiento (21/36), lo que corresponde a un 58%, en etapa II 14 pacientes (38%) y solo 1 paciente en etapa I (3%). Ver figura 7.

#### SECUELAS.

Todos los pacientes sobrevivientes (64/100) presentaron secuelas, la mayoría curó con retraso mental (19/64), correspondiendo a 29%, la afectación a pares craneales se presentó en el 22%, seguidos en frecuencia por hidrocefalia, (11/64), cuadriparesia espástica (10/64), y crisis convulsivas de difícil control en 8 pacientes. Figura 8.

#### TRATAMIENTO.

Las drogas más utilizadas por orden de frecuencia fueron: Isoniazida (I), Rifampicina (R), Etambutol (Et), Estreptomina (E), y Pirazinamida (P). En la mayoría de los pacientes se usó triple esquema (80/100), con doble antifímico en 6 pacientes, y con 4 drogas en 4 pacientes. Ver figura 9.

El esquema más utilizado fué, el de I/R/P (30/100), seguido por orden de frecuencia con, I/E/Et en 27 pacientes, I/R/Et en 21 pacientes, I/R/E en 11 pacientes y en un solo paciente I/P/Et.

El tiempo de administración varió de acuerdo a cada fármaco, con rangos tan amplios desde 1 día en pacientes muy graves que fallecieron al inicio de éstas, hasta de 620 días, en el caso de la administración de Isoniacida, el promedio general de administración de éstos fué de 60 días y las dosis utilizadas en general de 20 mg/kg de peso/ día.

La asociación con corticoesteroides se llevó a cabo en 69 pacientes, de los cuales fallecieron 22 de ellos, lo que correspondió a un 32% de mortalidad, y de los 31 pacientes a los que no se les administró esteroides conjunto a la terapia antifímica, se reportó mortalidad del 45% (14/31).

En 7 pacientes (7/69) se utilizó inicialmente en la fase activa de la enfermedad dexametasona, seguido con prednisona por espacio de 45 días en promedio a dosis de 2 mg/kg de peso en la mayoría de los pacientes, en este grupo, se reportó un solo fallecimiento (14%). Ver tablas 16.

También fué aplicada monoterapia a base de prednisona en 39 pacientes, reportándose una mortalidad de 30% (12/39), dexametasona administrada a 22 pacientes reportó 12 fallecimientos (54%) y en un paciente se administró hidrocortizona intratecal, justificando esta vía, la hipertensión intracraneana severa con la que curó, y falleció.

De los 36 fallecimientos reportados en esta serie, el 38% de ellos (14/36) no recibieron terapia esteroides y el 61% si la recibieron (22/36), de la misma forma con los pacientes curados (9), solo 2 pacientes los recibieron y de los 50 pacientes mejorados el 74% (37/50) también recibieron éste manejo.

La prednisona fue el esteroide más utilizado 55% (38/69).

Las drogas anticonvulsivas se administraron a 51 pacientes, predominantemente a base de difenilhidantoina (64%), el resto utilizó fenobarbital (35%). Figura 10.

#### PATOLOGIA.

La Meningoencefalitis tuberculosa fué corroborada por estudio anatomopatológico en 5 pacientes, de un total de 6, lo que corresponde a un 83% de positividad. Ver figura 11.

## DISCUSION.

Nuestra muestra consistió en 100 pacientes a lo largo de 16 años de trabajo en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", lo que nos dió una incidencia de 6.2 casos nuevos por año. Aunque no encontramos trabajos sobre la casuística de la entidad en otros hospitales de concentración como es el nuestro, nuestro resultado es comparable a lo obtenido previamente en nuestro medio donde se reporta una incidencia de 11.0 casos por año, en un estudio de 10 años (25).

Al analizar la edad encontramos un rango muy amplio, sin embargo esto no es de extrañar, ya que la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, predominando en los extremos de la vida. Llama la atención que la mayoría de los pacientes que presentaron la enfermedad fueron menores de 1 año de edad y solo 30% tuvieron edades entre 1 a 5 años, esto difiere a lo reportado en otras series, en donde el grupo de edad de mayor frecuencia de presentación fue de 1 a 5 años de edad.

Con respecto al sexo se comprobó que no existe predilección por alguno de ellos.

Tanto los factores epidemiológico como socioeconómico desempeñan un papel importante dentro de la patogénesis de la enfermedad, ya que la mayor incidencia de ésta, se presentó en pacientes desnutridos y de nivel socioeconómico bajo. Así mismo la mayor afluencia de pacientes fue procedente del Distrito federal, área metropolitana y región centro de la República, en donde se presentan en forma importante los factores de riesgo ya señalados.

Comprobamos que el diagnóstico clínico de la Tuberculosis en los niños se realiza, con el antecedente de contacto con alguna persona enferma de tuberculosis, más que por pruebas de laboratorio, ya que más del 50% de los pacientes tuvieron Combe positivo.

Por otra parte es importante hacer mención que el antecedente de BCG en solo 35 pacientes, es un factor que pudo haber estado involucrado en la patogénesis de la entidad, ya que esta vacuna protege contra las formas meníngeas de la enfermedad.

La prueba de intradermoreacción o PPD, es una prueba indirecta de inmunidad celular tardía muy utilizada como método complementario en el diagnóstico de Tuberculosis y que a la vez nos ayuda a la detección de contactos. En nuestro estudio se reportaron resultados positivos en 22 pacientes (22%), lo que es un índice bajo, comparado con la literatura, ya que en ésta se reporta positividad desde 33 a 93% (7).

Sin embargo es importante mencionar que en más de la mitad de los pacientes no se reportó el dato, ya sea porque no se aplicó o se aplicó y no se leyó el resultado, lo que constituye un grave problema ya que es uno de los estudios preliminares en todo paciente con sospecha de tuberculosis y no se le ha considerado lo suficientemente importante. La prueba fue negativa en 23 pacientes, esto posiblemente debido a que cursaban concomitantemente con desnutrición, inmunosupresión, terapia esteroidea o inadecuada técnica de aplicación.

Otro punto importante es el estado de salud previo al ingreso de los



pacientes al hospital, ya que en la literatura se menciona, que las enfermedades crónicas, la desnutrición, y algunas enfermedades virales como el sarampión y la varicela, pueden incrementar la susceptibilidad de éste padecimiento o favorecer la activación de un foco tuberculoso antiguo (11) y que en parte, explicara el desarrollo de los mecanismos de la enfermedad según la teoría de Rich y McCordock, sin embargo estos aspectos deberán tomarse con reserva, ya que solo el 11% de los pacientes estudiados cursaron con dichas enfermedades y el resto de los pacientes cursaron aparentemente sanos previos a la enfermedad en cuestión.

El tiempo de estancia hospitalaria ha disminuído en relación a lo reportado en otras series, en las que mencionan un tiempo de estancia hospitalaria de 45 días, en nuestra serie se reportó un promedio de 36 días. Lo anterior nos permite plantear que es el resultado de una mejor y más rápida estabilización neurológica del paciente, además de contar con una terapia antiférmica por vía bucal y una concientización del paciente con tuberculosis a la constancia del tratamiento, lo que evita la monitorización del mismo en forma intrahospitalaria.

Con respecto a la sintomatología, los hallazgos mas frecuentes fueron la tríada de fiebre, crisis convulsivas y alteraciones de la conciencia, las que se presentaron en casi el 80% de los pacientes y que en desacuerdo con la literatura, en donde se menciona que la forma más común de presentación es la sintomatología de evolución crónica e inespecífica, en nuestro estudio lo más común fué la sintomatología neurológica y además pudimos apreciar que más de la mitad de los pacientes cursaron con un tiempo de evolución corto (menor a 15 días), de acuerdo a esto podemos

inferir en que los padres no toman demasiada importancia a la sintomatología vaga, no así la neurológica, que demostró ser el motivo más común de consulta.

Con respecto a los hallazgos a la exploración física, apreciamos que más del 90% de los niños tuvieron compromiso neurológico. predominando los datos de irritación meníngea y alteraciones de la conciencia, lo que explica el gran porcentaje que se obtuvo de pacientes que ingresaron en etapas II y III de la enfermedad observándose una alta mortalidad en este grupo de pacientes, esto es de 36% que es ligeramente mayor a lo reportado en la literatura en donde se menciona oscila desde 15 a 31%. Así mismo, observamos que los 6 pacientes reportados como neurológicamente sanos se consideraron en etapa I de la enfermedad, lo que apoya lo reportado en otras series que entre más rápido se realice el diagnóstico y se inicie la terapia antifébril, mejor será el pronóstico y disminuirán considerablemente las secuelas. En relación a este último punto observamos que las secuelas se presentaron en todos los pacientes sobrevivientes y las más frecuentes aparte del retraso psicomotor, fué la hidrocefalia comunicante y la afectación a pares craneales, en donde corroboramos que los más afectados son los pares III, IV y VI y el menos frecuente el VII par, éste porcentaje de presentación en nuestra serie fué similar (22%) a lo referido en la literatura de un 20 a 30% de los casos. La cuadriparesia espástica y las crisis convulsivas de difícil control fueron las secuelas más graves.

También llama la atención la relación entre la etapa en la que se encontró al paciente al ingreso y la severidad de las secuelas; siendo que

la hidrocefalia fué un hallazgo constante en todos los pacientes ,independientemente de la etapa en la que se inicio el manejo antifímico.

En relación a los hallazgos radiológicos de tórax, estos son inespecíficos en la mayoría de las veces, encontrando un positividad hasta del 30%, lo que se asemeja a los que reportamos, que fue del 26%, con predominio de patrón miliar.

El electroencefalograma es otro estudio, al que no se le ha dado el valor importante que tiene en la detección de otros serie de diagnósticos diferenciales como podrían ser tumores, abscesos, etc., que nos dan descargas focalizadas a algun hemisferio cerebral, ya que es nuestro estudio solo se le realizó a 28 pacientes .

La tomografía craneal es uno de los estudios primordiales en todo paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa del SNC ya que reporta datos como son la vasculitis, ventriculitis, bloqueo basal ,etc y es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial como la presencia de abscesos, tumores intracraneanos, etc. En nuestra serie se presentaron todos los hallazgos mencionados, a excepción de tuberculomas en el 94% de los pacientes a los que se les realizó el estudio, y el hallazgo más frecuente fué la hidrocefalia comunicante como es referido en la literatura mundial (15).

La búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes, tanto en LCR como en otras secreciones, comprobamos que no son de utilidad en los niños, ya que

como se ha referido, estos no son bacilíferos y en las formas extrapulmonares de tuberculosis, se requiere de escasa cantidad de los mismos para producir la enfermedad, lo que dificulta su visualización y aislamiento, lo que se reflejó en los resultados obtenidos, ya que solo el 2% de los LCR fueron positivos con Ziehl-Neelsen, que aplicando bien esta técnica es la más confiable, sin embargo por la técnica de auramina rodamina no se obtuvo ninguna positividad, aunque la cifra encontrada se encuentra aún dentro del rango mencionado en otras series desde un 5 a 15% de demostración del bacilo en LCR por estas técnicas. Así mismo el porcentaje de aislamiento fue sumamente bajo, en relación a lo reportado en otras series, en unas se reporta desde 5 a 35% y en otras desde 38 a 88%.

En la presente casística se encontró positividad en el cultivo de sólo un 1.5% de los pacientes.

Ya se ha mencionado la posibilidad de que la tuberculosis sea considerada una infección oportunista y la posible relación que guarda en que una meningitis bacteriana se complique con una tuberculosa, ya que se encontró positividad en la tinción de Gram en el 12% de los LCR, en los que se encontraron cocos Gram positivos se consideraron muestras contaminadas y en los 9 pacientes con bacilos gram negativos, no se mencionan pruebas de coagulación, ni aislamiento por cultivo de estas bacterias, a excepción de un solo aislamiento que fué salmonella del grupo G en un paciente con antecedente de tuberculosis meníngea, desnutrición de III grado, en el que se demostraron BAAR abundantes en jugo gástrico y que todos estos pacientes fueron tratados inicialmente y conjuntamente con manejo de doble antibiótico y antifímico. No encontramos trabajos específicos de meningitis mixtas, como se les consideró en el diagnóstico final, sin embargo cabe la posibilidad.

El estudio del LCR es el más útil y sencillo. En esta serie observamos con respecto a la celularidad que ésta cursó con amplios rangos, desde 2 hasta 1557 células/mm<sup>3</sup> en general, en los LCR iniciales, lo cual fue observado con mayor frecuencia en los LCR de los pacientes mejorados y fallecidos, sin embargo la evolución de ambos fué diferente, ya que en los pacientes mejorados, las cifras disminuyeron hasta la normalidad, no así en los pacientes que fallecieron en que las cifras de células e incluso de proteínas aumentaron todavía más, encontrando cifras de proteínas hasta de 3500/mm<sup>3</sup>. Con respecto a las proteínas, pudimos apreciar que estas podrían jugar un papel importante como factor pronóstico, ya que en los LCR iniciales de los pacientes fallecidos y sin mejoría e incluso en los mejorados, éstas se encontraban muy elevadas y durante su evolución éstas se modificaron, ya sea hacia su disminución a aumento progresivo, dato que se observó en los pacientes sin mejoría y fallecidos, en quienes las cifras se elevaron, en los LCR finales de éste último grupo de pacientes con promedio inicial de 267 y en los finales de 665 proteínas/mm<sup>3</sup>. Así en los pacientes curados apreciamos que la celularidad no sobrepasó las 500 células/mm<sup>3</sup> y las proteínas ascendieron hasta 400/mm<sup>3</sup>, las que en los LCR finales disminuyeron a la normalidad, el diferencial siempre se mantuvo con predominio de mononucleares en todos los pacientes modificándose hacia la disminución con poca variación en los LCR finales. La glucosa presentó variaciones desde 0 hasta 132 con promedios generales de 30mg, evolucionando a la normalidad en la mayoría de los pacientes, a excepción de los que fallecieron, donde la cifra se reportó en 31 en los LCR finales, como cifra promedio.

Otro dato que llamó la atención, fué que la mayoría de los LCR al inicio e incluso al final, permanecieron con aspecto color, claro incoloro,

lo que se documenta en la literatura como posibilidad y que en nuestra serie resultó un hallazgo muy común, a excepción de los LCR de los pacientes fallecidos en los que se reportó turbio xantocromico o blanquesino.

Con lo anterior podemos asumir que un LCR con alteraciones tan importantes como turbidez, gran pleocitosis a expensas de mononucleares, elevada proteinorraquia y glucosa disminuída o incluso normal, además de que nos da prácticamente el diagnóstico, nos aporta el pronóstico del paciente, que como lo corroboramos en este estudio, es muy desalentador ya que nos habla de un importante bloqueo a nivel basal por el exudado espeso característico de esta entidad, así como la inflamación y por tanto aumento de la permeabilidad de las membranas meníngeas,

La aplicación de varias técnicas inmunológicas para la detección de antígenos o anticuerpos del bacilo tuberculoso se han empleado en años recientes, lo que representan ser de gran ayuda en el diagnóstico oportuno de la enfermedad. En nuestra serie las técnicas más utilizadas fueron ELISA, precipitinas y adenosina desaminasa, aunque éstas no se realizaron en todos los pacientes ya que cuando se realizó el estudio, éstos no constituían ser estudios de rutina. Con la técnica de ELISA se reportó una positividad de 36%, con precipitinas de 71% y adenosina desaminasa 14%, aunque nuestra muestra fué pequeña (22 pacientes), en otras series se reporta positividad para ELISA en LCR de menos del 20%, así con la búsqueda de adenosina desaminasa, la cual es una técnica de reciente utilización en el diagnóstico de meningitis tuberculosa, por lo que no se tiene la suficiente experiencia, ni una adecuada estandarización de la misma, como se tiene para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en derrames pleurales, en donde se muestra especificidad del 100%, sin embargo existen trabajos en

donde se reporta que es un estudio muy prometedor como prueba de diagnóstico rápido y seguro de meningitis tuberculosa.

Por otro lado, la meningitis tuberculosa constituye aun un problema común, sobre todo en hospitales y países en vías de desarrollo como el nuestro, ya que la entidad se consideró en el diagnóstico inicial en el 41% de los casos.

Con todo esto, nos permite plantear lo difícil que es llegar a un diagnóstico inicial de certeza, por lo que los pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa e involucro del SNC, deben de someterse a estudios inmunológicos o de diagnóstico rápido, tanto séricos como de LCR, aunado a el resto de protocolo de estudio de éstos pacientes, así como valorar adecuadamente el resultado de cada uno de ellos, en especial cuando el reporte nos dé resultados falsos negativos o falsos positivos. También consideramos importante que el estudio tomográfico se realice en todos éstos pacientes independientemente de la etapa clínica que cursen y en forma seriada durante, su evolución, ya que como pudimos apreciar en nuestra serie aportó una positividad hasta del 94%.

Con respecto al tratamiento, las drogas más utilizadas fueron isoniazida, rifampicina y etambutol. Se ha mencionado que el éxito en el tratamiento de estos pacientes estriba en utilizar drogas que guarden adecuados niveles en LCR, prefiriéndose drogas bactericidas a bacteriostáticas, por lo que las drogas ya mencionadas satisfacen este criterio, a excepción del etambutol que es bacteriostático y que se esta utilizando en su lugar, a partir de 1988, de acuerdo a nuestra serie, la

pirazinamida, que es un fármaco de reciente uso, ya que anteriormente se temía utilizarlo en niños por los efectos colaterales, principalmente hepáticos lo cual se ha comprobado que son mínimos y sin embargo es muy efectivo, ya que es bactericida, actúa muy bien en medios ácidos e intracelularmente, alcanzando buenos niveles, tanto séricos como en LCR.

Aunque ya se ha probado la eficacia de la utilización de dos drogas antifímicas como tratamiento de la tuberculosis meníngea (I/R) se sigue recomendando la utilización de triple esquema para estos pacientes. En nuestro estudio encontramos que de los 6 pacientes a los que se les administró este esquema con doble antifímico, la mitad de ellos fallecieron y en 2 de estos recibieron esquema con Isoniazida y etambutol, y uno con isonazida y rifampicina, lo que apoya lo anterior, y corrobora que éstos fármacos son los de elección, tanto en esquemas con doble, triple o cuádruple fármaco antituberculoso.

Paradójicamente encontramos que de los 4 pacientes a los que se les administró esquema con 4 drogas, 3 de ellos fallecieron y uno se egreso sin mejoría, y además cursaban con etapas muy avanzadas de su enfermedad (III), por lo que sugiere que fueron utilizados por este motivo. La literatura nos muestra, que la evolución del tratamiento en pacientes en etapa II y III de la enfermedad aún es muy desfavorable a pesar de un óptimo manejo médico y terapia antituberculosa y la principal razón de ésto son los cambios vasculares (inflamación), que causan hipoperfusión y disminución de la capacidad de acción de las drogas antituberculosas (23). En 1976 el esquema antifímico fue isoniazida/etambutol/estreptomina y en 1980 se agregó la rifampicina con los que se obtuvieron mejores resultados y



apartir de 1988 se inicia la utilización de la pirazinamida, hasta la fecha como droga de elección en el tratamiento de la tuberculosis en sus formas pulmonar y extrapulmonar.

Con respecto a los efectos indeseables secundarios a las drogas antifímicas se documentó hepatotoxicidad en 2 pacientes (transaminitis) y en un paciente hipoacusia, lo que es un porcentaje muy bajo, y en pacientes con terapia de más de un año.

En cuanto al uso de corticoesteroides se observó eficacia en asociación a la terapia antifímica, ya que la mortalidad disminuyó en este grupo de pacientes, que fué de 32%, en relación un 45% en los pacientes que no recibieron este manejo tomando en cuenta las limitaciones de este estudio, por lo que se recomienda su utilización, de acuerdo a lo que se menciona en la literatura, ya que esta se ha propuesto como terapia adjunta al manejo de la meningitis tuberculosa, en especial en aquellos casos en que cursan con hipertensión intracraneana inminente, al disminuir la inflamación meníngea y encefálica y ayudar a prevenir que las secuelas sean mayores y compliquen la evolución del padecimiento.

En resumen, la Meningitis tuberculosa, a pesar de que es la complicación más severa de las formas extrapulmonares de tuberculosis, afortunadamente constituye un problema poco común como causa de muerte a nivel nacional (menos de 1%) y a nivel mundial, no deja de preocupar la mortalidad que se presenta en la mayoría de los niños que la padecen y de las graves secuelas neurológicas en los que sobreviven, de acuerdo a lo revisado en la literatura y en lo que apreciamos en este estudio.

Sabiendo que el factor más importante en el pronóstico de esta enfermedad es ofrecer una terapéutica precoz y adecuada, se requiere un diagnóstico oportuno, para lo cual se han venido realizando grandes avances en los métodos diagnósticos, especialmente en los serológicos, inmunológicos y de ingeniería genética, que si bien no nos son accesibles algunos de ellos, por el costo o la falta de tecnología para realizarlos posiblemente en el futuro mediato serán herramientas muy útiles en el diagnóstico de la enfermedad. Todavía en el diagnóstico de meningitis tuberculosa, la clínica es la principal y casi única vía para llegar al diagnóstico y poder iniciar una terapéutica antifímica adecuada ante la mínima sospecha del padecimiento.

Es pues, el propósito, despertar una motivación para la realización de estudios en relación a este tipo de meningitis con las de otro tipo bacteriano y su relación con estados de inmunodeficiencia (SIDA) o del papel que desempeña en la inmunidad del huésped en casos de reinfección, recaída o reactivación, excluyendo la negligencia en el tratamiento antituberculoso, ya que continúa, sin embargo siendo un grave problema de salud pública, sobre todo, por el grupo de edad que más afecta, que son los niños, y así, las curvas de incidencia y mortalidad dependerán en gran medida del papel que desempeñen los servicios de salud, en cuanto al control y detección de casos de tuberculosis pulmonar. También es necesario intensificar la supervisión y el asesoramiento que reciben los responsables de los programas de prevención y vigilar la notificación y el seguimiento de casos a nivel jurisdiccional, estatal y nacional, incluyendo programas intensivos de BCGización en pacientes de 0 a 5 años y por último y seguramente el punto más importante, es el de elevar la calidad de vida de los niños en nuestro país.

#### CONCLUSIONES.

1) La meningitis tuberculosa es un padecimiento que se puede presentar a cualquier edad, incluso en niños menores de 1 año.

2) La desnutrición es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad en este grupo etario.

3) Los pacientes no BCGizados pueden ser más susceptibles a desarrollar la enfermedad.

4) El antecedente epidemiológico, es muy importante para realizar el diagnóstico.

5) La enfermedad puede debutar con sintomatología neurológica (crisis convulsivas) y en forma subaguda, sobre todo en niños menores de 2 años de edad.

6) Los hallazgos neurológicos pueden estar ausentes al inicio de la enfermedad.

7) La búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes en LCR y otras secreciones es de utilidad limitada en niños, ya que estos no son bacilíferos y en las formas extrapulmonares de la enfermedad, la cantidad de inóculo es pequeña, requiriéndose de métodos más específicos y sensibles.

8) Aún sigue siendo muy bajo el porcentaje de aislamiento del bacilo y muy lento su crecimiento, por lo que son necesarias técnicas de diagnóstico rápido e instituir una terapia antifúngica precoz para evitar al máximo las secuelas neurológicas irreversibles.

9) La hidrocefalia es una secuela encontrada frecuentemente en esta entidad, independientemente de la etapa clínica en la que se haya realizado el diagnóstico.

10) El diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, conlleva a una mejor y más rápida respuesta al tratamiento antifímico y por lo tanto a un pronóstico favorable.

11) La hiperproteinoorraquia puede ser un factor pronóstico en la evolución del paciente.

12) El manejo con 4 drogas antifímicas no está justificado en los niños, de primera instancia.

13) No se recomienda el uso de dos drogas antituberculosas para el manejo de esta enfermedad.

14) Aparentemente es eficaz y seguro el uso de pirazinamida en los niños.

15) La asociación de esteroides al tratamiento antifímico disminuye la mortalidad y la severidad de las secuelas.

# GRUPOS DE EDAD AFECTADOS EN 100 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM

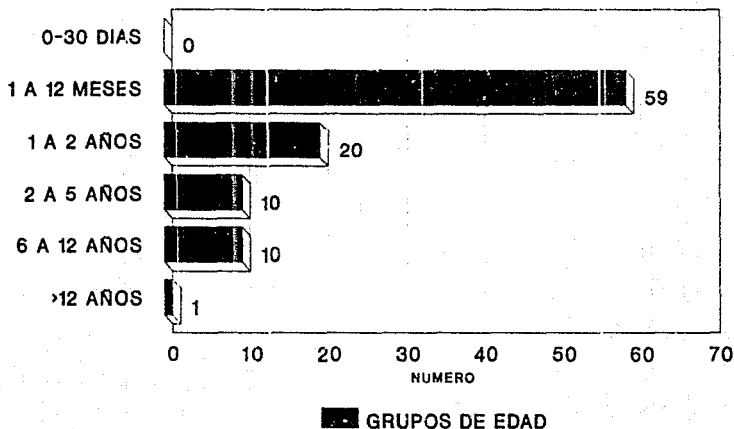


Tabla 1.

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE 100 PACIENTES CON DX.  
DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM.**

<u>CARACTERISTICA</u>	<u>NUMERO</u>
EDAD (Rango)	X=2.5 (2meses a 13 años)
SEXO (Rel M/F)	52m:48f (1.04:1)
COMBE POSITIVO	58
NEGATIVO	42
BCG POSITIVO	35
NEGATIVO	57
NO REPORTADO	8
PPD POSITIVO	22
NEGATIVO	23
NO REPORTADO	55
NUTRICION:	
EUTROFICOS	3
DESNUTRIDO 1er GRADO	14
DESNUTRIDO 2º GRADO	52
DESNUTRIDO 3er GRADO	24
NO REPORTADO	7

Tabla 2.

**ESTADO DE PROCEDENCIA DE 100 PACIENTES CON  
DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM**

<u>ESTADO</u>	<u>NUMERO</u>
EDO. DE MEXICO	31
D.F.	20
PUEBLA	8
VERACRUZ	8
GUERRERO	8
HIDALGO	7
MICHOACAN	7
OAXACA	3
GUANAJUATO	4
QUERETARO	1
CHIAPAS	1
JALISCO	1
BAJA CALIFORNIA NORTE	1

Tabla 3.

# ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD PREVIA EN 100 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM

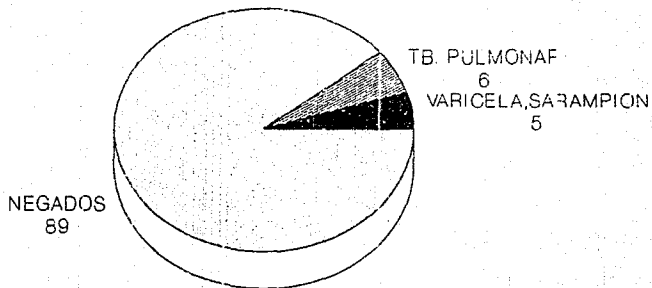


Tabla 4.



# SINTOMAS PREDOMINANTES EN NIÑOS CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA

## SINTOMA

## NUMERO DE PACIENTES

Fiebre	100
Vómito	59
Tos	24
Cefalea	18
Ataque al Edo. General	36
Alteraciones de conciencia	42
Crisis convulsivas	61

Tabla 5.

**SIGNOS PREDOMINANTES EN 100 NIÑOS CON DX. DE  
MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM**

<u>SIGNO</u>	<u>NUMERO</u>
Fiebre	87
Irritabilidad	14
Somnolencia	17
Sopor	20
Coma	10
Rigidez de nuca	48
Hiperreflexia	54
Kernig	20
Brudzinski	22
Babinski	35
Parálisis de pares craneales	16
Cuadriparesia espástica	26
Estado epiléptico	2
Crisis convulsivas	8
Sin signos	6

**Tabla 6.**

# TIEMPO DE EVOLUCION ANTES DEL INGRESO EN 100 PACIENTES CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM

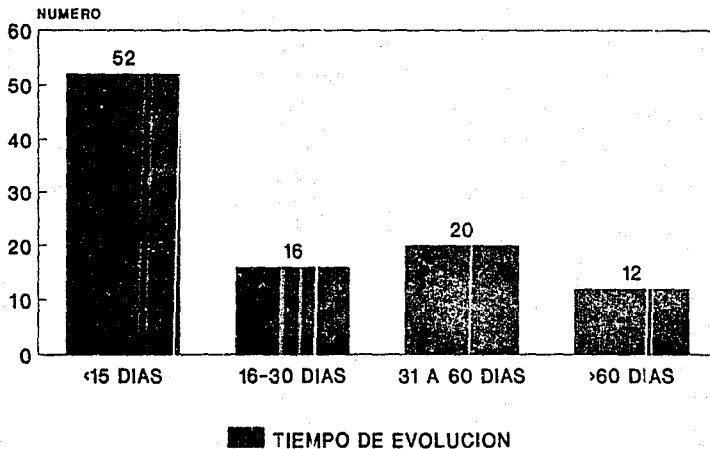


figura 1.

## DIAGNOSTICO DE INGRESO EN 100 PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA

<u>DIAGNOSTICO DE INGRESO</u>	<u>NUMERO</u>
MENINGITIS BACTERIANA	28
MENINGITIS MODIFICADA POR ABX.	9
NEUROINFECCION	10
ABSCESO CEREBRAL	3
ENCEFALITIS VIRAL	7
MENINGITIS TUBERCULOSA	41
TUBERCULOSIS PULMONAR	5
HIPERTENSION INTRACRANEANA	6
TUMOR INTRACRANEANO	4
FIEBRE EN ESTUDIO	2
FIEBRE TIFOIDEA	1
HEPATOESPLENOMEGALIA	1

Tabla 7.

**ETAPA CLINICA AL INGRESO DE 100 PACIENTES CON  
DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM**

<b>ETAPA CLINICA</b>	<b>NUMERO</b>
<b>ETAPA I</b>	<b>6</b>
<b>ETAPA II</b>	<b>56</b>
<b>ETAPA III</b>	<b>38</b>
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>

**Tabla 8.**

ESTUDIO DE LCR Y CONDICIONES DE SALIDA DE 100 PACIENTES CON DX DE MENINGITIS TUBERCULOSA  
INICIALES / FINALES

PACIENTES	C.E.L	PROT	M N	PMN	GLUC	A / C													
						A/I	X	T/B	H/R	I	F	I	F						
CURADOS (9)	RANGO	87-469	1-62	101-400	16-50	20-100	61-100	15-80	10-70	0-55	30-75	I	F	I	F	I	F		
	PROMEDIO	224	18.4	199	28.3	52	55	26	19.4	21	48	7	9	1	0	1	0	0	
MEJORADOS (50)	RANGO	8-1557	0-110	24-3500	11-61	10-100	20-100	10-74	2-80	0-132	26-52	34	48	9	0	6	2	1	0
	PROMEDIO	204	32	492	48	66	60.3	17	9.6	36	44								
FALLECIDOS (36)	RANGO	6-1020	2-945	42-1750	18-3100	20-100	4-100	10-80	4-96	0-112	0-75	9	11	11	17	16	8	0	0
	PROMEDIO	170	153	267	665	45	47	17	22	27	31								
SIN MEJORA (5)	RANGO	2-316	2-194	80-324	27-280	60-100	90-100	15-40	0-10	11-82	13-70	2	1	1	1	2	3	0	0
	PROMEDIO	110	57	195	156	69	38	11	4	43	40								

\* EGRESADOS POR ALTA VOLUNTARIA (3), TRASLADADOS ISSSTE (2)  
A/I = AGUA ROJA / INCOLORA  
X = XANTOCRIMICO  
T/B = TURBIO / BLANQUESINO  
H/R = HEMATICO / ROJIZO

Tabla 9.

**BAAR EN BRONCOASPIRADO, JUGO GASTRICO  
Y ORINA EN PACIENTES CON DX. DE MTB.**

**BAAR**

<b>BRONCOASPIRADO:</b>	<b>79</b>
<b>POSITIVOS</b>	<b>7</b>
<b>NEGATIVOS</b>	<b>12</b>
<b>NO REPORTADOS</b>	<b>60</b>

<b>JUGO GASTRICO:</b>	<b>172</b>
<b>POSITIVAS</b>	<b>5</b>
<b>NEGATIVAS</b>	<b>158</b>
<b>NO REPORTADAS</b>	<b>9</b>

<b>ORINA:</b>	<b>16</b>
<b>POSITIVAS</b>	<b>0</b>
<b>NEGATIVAS</b>	<b>16</b>

**Tabla 10.**

**GRAM, ZIEHL NEELSEN, AURAMINA RODAMINA Y TINTA CHINA EN LCR DE 100 PACIENTES CON MTB**

TINCION	NUMERO
GRAM	100
POSITIVOS	12
NEGATIVOS	76
NO REPORTADOS	12
ZIEHL NEELSEN	100
POSITIVOS	8
NEGATIVOS	20
NO REPORTADOS	72
AURAMINA RODAMINA	100
POSITIVOS	0
NEGATIVOS	72
NO REPORTADOS	28
TINTA CHINA	26
POSITIVOS	0
NEGATIVAS	26

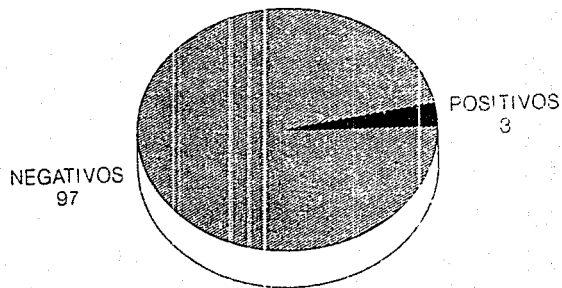


## PRUEBAS DE DIAGNOSTICO RAPIDO UTILIZADAS EN PACIENTES CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA

<u>PRUEBA</u>	<u>NUMERO</u>
ELISA PARA BUSQUEDA DE Ac.	22
Positivos	8
Negativos	14
PRECIPITINAS EN SUERO	7
Positivos	5
Negativos	2
ADENOSINA DESAMINASA EN LCR	7
Positivas	1
Negativas	6

Tabla 12.

**CULTIVOS POSITIVO PARA *M. tuberculosis*  
EN 100 PACIENTES CON DX. DE MENINGITIS  
TUBERCULOSA EN EL HIM**



**Figura 2 .**

## HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN 100 PACIENTES CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM

<u>HALLAZGOS RADIOLOGICOS</u>	<u>NUMERO</u>
Datos compatibles con primoinfección tuberculosa	7
Patrón miliar	19
Negativos	29
No reportados	45
<b>TOTAL</b>	<b>100</b>

Tabla 13.

## HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA DE 52 NIÑOS CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA

POSITIVOS	49	→	VASCULITIS	8
			VENTRICULITIS	3
			ARACNOIDITIS BASAL	8
			HIDROCEFALIA	
			COMUNICANTE	13
			NO COMUNICANTE	16
			INFARTO CEREBRAL	1
NEGATIVOS	3			

Tabla 14.

# REALIZACION DE ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRAFICO A NIÑOS CON MENINGITIS TUB.

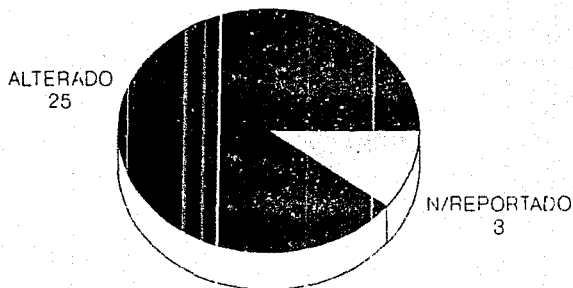


Figura 3.

# COMPLICACIONES EN NIÑOS CON DX DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM.

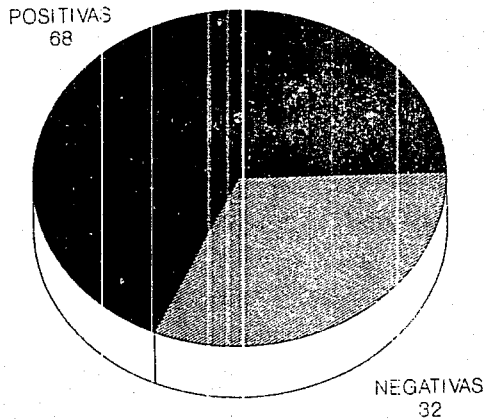
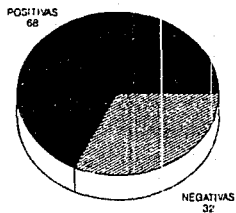
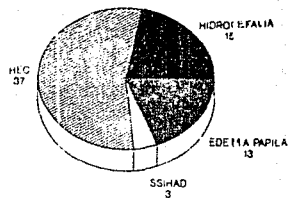


Figura 4.

COMPLICACIONES EN NIÑOS CON DX DE  
MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM.



COMPLICACIONES POSITIVAS



SSIHAD = SINDROME DE SECRECION INAPROPIADA  
DE HORMONA ANTIDIURETICA.

HIC = HIPERTENSION

Figura 5.

# CONDICIONES DE SALIDA DE 100 PACIENTES CON DX. DE MININGITIS TUBERCULOSA.

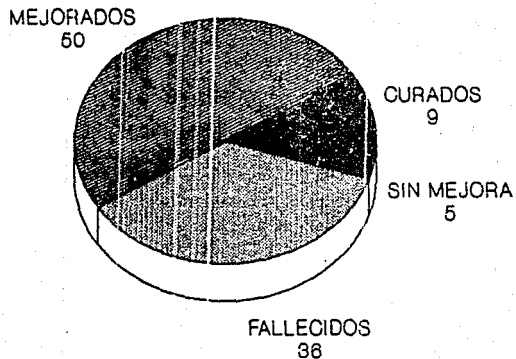


Figura 6.



# MORTALIDAD EN LOS 100 NIÑOS CON DX. DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN HIM 1976-1992.

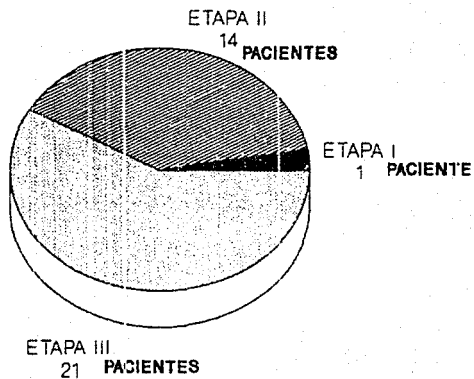
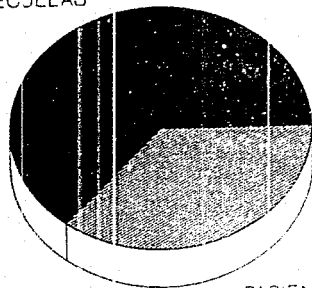


Figura 7.

# SECUELAS EN NIÑOS CON MENINGITIS TUBERCULOSA

PACIENTES C/SECUELAS  
64



PACIENTES S/SECUELAS  
36

Figura 8.

# ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA 100 PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA

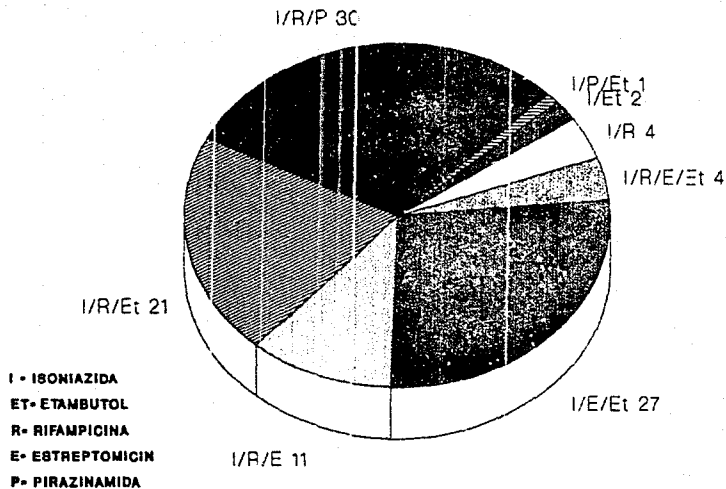


Figura 9.

USO DE CORTICOSTEROIDES EN NIÑOS CON DX DE  
MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM.

ESTEROIDES

		NO			
ADMINISTRO	FALLECIO	%	ADMINISTRO	FALLECIO	%
69	22	32	31	14	45

ESTEROIDES	No. PACIENTES	No. FALLECIDOS	PORCENTAJE
PDN	39	12	57%
DEXAM	22	8	12%
DEXAM/PAN	7	1	14%
HIDROCORTI	1	1	14%
NO ADMINIS	31	14	45%
TOTAL	100	36	

		NO		TOTAL
	ADMINISTRO	ADMINISTRO		
CURADOS	7 (78%)	2 (22%)	9	
MEJORADOS	37 (74%)	13 (26%)	50	
S/M	3 (60%)	2 (40%)	5	
FALLECIDOS	22 (61%)	14 (39%)	36	
TOTAL	69 (69%)	31 (31%)	100	

CORTICOSTEROIDES

	PAN	DEXA	DEXA/PAN	HIDR	TOTAL
C	4	3	0	0	7
M	22	10	5	0	37
S/M	0	2	1	0	3
F	12	8	1	1	22
TOTAL	38	23	7	1	69

CLAVES :

PDN = PREDNISONA  
DEXA = DEXAMETASONA  
HIDR = HIDROCORTIZONA

C= CURADOS

S/M= SIN MEJORIA

M= MEJORADOS

F= FALLECIDOS.

MANEJO DE ANTICONVULSIVO ADMINISTRADO A  
 PACIENTES CON DX. MENINGITIS TUBERCULOSA  
 EN EL HIM.

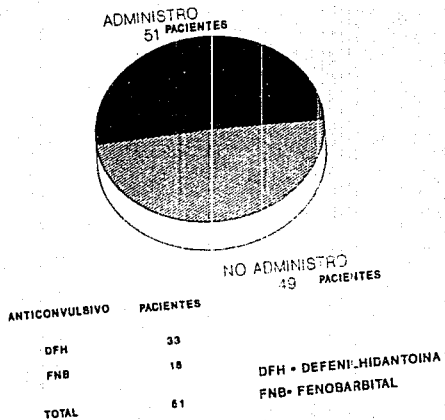


Figura 10.

# ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO EN PACIENTES CON DX.MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HIM.

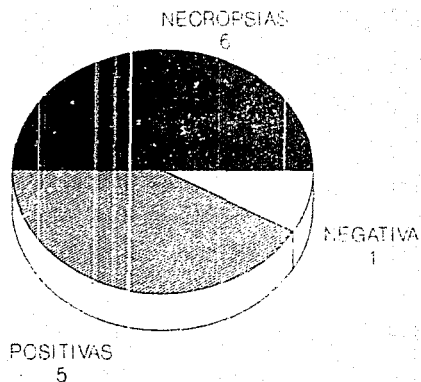


Figura 11.

Extensión de la actividad	Bactericida	Esterilizante	Prevención de la resistencias
Alta	Isoniazida	Rifampicina	Isoniazida
	Ethambutol	Piracinamida	Rifampicina
	Rifampicina	Isoniazida	Ethambutol
	Estreptomicina	Estreptomicina	Estreptomicina
Baja	Pirazinamida	Ethambutol	Pirazinamida

Cuadro 1 . Acciones de las drogas antituberculosas.

Medicamento	Efecto colateral	Interacción con otras drogas
Isoniazida	Hipersensibilidad, neuritis periférica, hepatotoxicidad (raro en niños)	Puede potencializar la toxicidad de la fenitoína; la absorción puede inhibirse por antiácidos que contienen aluminio.
Rifamicina	Hepatotoxicidad, leucopenia, trombocitopenia, orina roja	Inhibe el efecto de los contraceptivos/orales quinidina, corticoesteroides, derivados de la cumarina y digoxina.
Pirazinamida Ethambutol	Hiperuricemia, hepatotoxicidad, hipersensibilidad, neuritis óptica	Causa bloqueo neuromuscular prolongado con drogas curariforme. Aumenta la toxicidad con diuréticos.

**CUADRO 2 . Efectos colaterales de la mayoría de drogas antituberculosas para los niños.**



BIBLIOGRAFIA.

- 1) Kravitz M.H. Tuberculous meningitis. Archivos de pediatria, 1955;72:207.
- 2) Golderberg B. Consideraciones historicas de la meningitis tberculosa. A. Davis Co.Publishers.Philadelphia,1962;2:65.
- 3) Perry T.L.Natural history and pathogenesis of miliary tuberculosis in childrens. Pediatrics,1950;5:988.
- 4) Youmans G.P. Infectologia clinica.2a ed.,1982.
- 5) Calderon Jaimes E.,Pichardo A. Manual de Infectologia.8va. edicion,1983.
- 6) Fortuol I. Tuberculosis pulmonar,1982.
- 7) Quezada Pascual E. Diagnostico inmunologico de la Tuberculosis. Salud publica.Mexico,1983;25:601-611.
- 8) Gutierrez,Kumate J.,Santos,Munoz. Manual de infectologia,20va edicion,1990.
- 9) Cybulska E. Tuberculous meningitis. Med Clin North Am,1985;69:315-329.
- 10) Molavi A.,Le Frock J. Tuberculous meningitis. Med Clin North am.1985;69:315-329.
- 11) Weaker N.,Connor J. Central nervous system Tuberculosis in childrens. Pediatr Infect Dis J, 1990;9:539-543.
- 12) O'toole R.,Thorthon F. Dexamethazone in Tuberculous meningitis.Annals on internal medicine,1969;70:163-650.
- 13) Radhakrshnan V.,Mathaim A. Detection of Mycobacterium Tuberculosis antigen 5 in CSF by inhibition ELISA. J of Infec Dis,1991;163:650-652.

- 14) Daniel M.T. New Approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. The J of Inf Dis ,1987;155:599-602.
- 15) Paiur R.,Rajsherkhar V.Shunt Surgery for hidrocefalous in tuberculous meningitis. J Neurosurg,1991;74:64-69.
- 16) Meyers R.B. Tuberculous meningitis. Med Clin of North Am,1982;66:755-763.
- 17) Krambovitis E.,Mackmurray B.M.Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by latex particle agglutination.The Lancet,1984;2:1229-1231.
- 18) Sada E.,Ruiz-palacios G.M. Detection of mycobacterial antigens in CSF of patients with Tuberculous meningitis by ELISA. The lancet,1983;2:651-652.
- 19) Snider D.E. Tuberculous in childrens.Pediatr Infect Dis J,1988;7:271-278.
- 20) Visudhipan P.,Chiemchanya S. Tuberculous meningitis in children,1989;114:875-879.
- 21) Forcz Stable E.,Hopewell C.P.Current Tuberculosis treatment regimens. Clinics in chest medicine,1989;10:323-325.
- 22) Kline M.W.,Lorin J.M.Chilhood tuberculosis.Adv Pediatr Infect Dis,1987;2:135-160.
- 23) Starke R.J.,Jeffrey A.,Multidrug therapy for tuberculosis in children.Pediatr Infect Dis J,1990;9:785-793.
- 24) Committe on Infectious Diseases.American Academy of Pediatrics. Report of the committe on Infectious disease Red Book,.21 va. edicion, 1988.
- 25) Karam B.,Sosa R.,Naime L.Meningitis Tuberculosa,Revison de 10 anos en el Hospital infantil de mexico.Salud publica,Mexico,1991;33:70-76.