

204 11237



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS
MENÍNGEA EN 10 DE REVISIÓN EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA

ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA PRESENTA:

M.C. FLOR MAGDALENA LOZANO VILLALBA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Asesor: Dr. José de
Jesús Coria Lorenzo
Médico adscrito de
Infectología Pediátrica.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FEBRERO 2002
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA
2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Con este trabajo agradezco el tiempo y la paciencia otorgados por mi Maestro, el Dr. José de Jesús Coria Lorenzo, quien siempre tuvo a bien apoyarme y alentarme para realizar esta tesis, que significa la culminación de un esfuerzo que implicó más que un aspecto personal. ¡ Gracias por la comprensión y apoyo en los momentos difíciles de mi formación como especialista!

Agradezco a mi familia: A mis Padres, mi hermana y mi hijo, por su cariño, paciencia y apoyo

A mis Maestros Universitarios de los cuales recibí el aliento para elegir una especialidad que seguirá redituándome tantas satisfacciones, como hasta el momento; Dedico así esta tesis al Dr. Víctor Ruvalcaba C., al Dr. Marcelino Rojas, al Dr. Raymundo Paredes Sierra , al Dr. Salvador Rodríguez Peñaflores y en forma especial, a mi Padrino el Dr. Raymundo Ramírez Tapia, quien fue el Médico que me inspiró para ser Pediatra

**“PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN 10
AÑOS DE REVISIÓN EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
“FEDERICO GÓMEZ”**

INDICE

	Página
I -ANTECEDENTES _____	1
II.-OBJETIVO GENERAL _____	15
III.-OBJETIVO ESPECÍFICO _____	15
IV.-MATERIAL Y METODO _____	16
V -METODOLOGÍA _____	18
VI.-RESULTADOS _____	19
VII.-ANÁLISIS DE RESULTADOS _____	34
VIII.-CONCLUSIONES _____	38
BIBLIOGRAFÍA _____	40.

INTRODUCCIÓN.

La Dirección General de Epidemiología, en su boletín número 200, publicado en enero del año 2000, informa de 13,930 casos de Tuberculosis acumulados hasta Diciembre de 1999, comparados con 16,455 durante 1998. de los cuales menos del 5% fueron pacientes menores de 15 años de edad.

La localización meníngea varía del 13 al 42%; de acuerdo a la serie estudiada; pero existe un acuerdo general en que representa la más grave forma de presentación de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, y la más común causa de muerte en niños con tuberculosis en todas sus formas.

La presente investigación, se basa en el estudio retrospectivo a 47 casos diagnosticados con tuberculosis meníngea confirmados basándose en criterios epidemiológicos y de laboratorio en la población del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante la última década; Encontrándose que de 1992 a 1994 aumento la incidencia de casos con la patología estudiada, y como reporta la literatura los meses prevalentes corresponden al periodo invernal y parte inicial de la primavera

En México, el riesgo de infección o enfermedad tuberculosa, de acuerdo con la OMS, es relativamente uniforme en la población. La presentación de esta enfermedad es muy variada ya que el bacilo tiene capacidad para desarrollarse prácticamente en cualquier órgano o sistema, pero debido a que la infección se adquiere generalmente por transmisión aérea, la localización pulmonar predomina en la población infantil hasta en un 75%. Se estima que surge un caso de meningitis tuberculosa por cada 300 infecciones primarias. Finalmente es necesario enfatizar, que una significativa proporción en casos de tuberculosis meníngea (TBM) puede ocurrir en ausencia de evidencia clínica de infección extracraneal, o de defectos aparentes de la función inmune del huésped. Por lo que el Médico debe estar atento a los antecedentes clínicos del paciente, ya que la mayoría de las veces es ahí donde se encuentra la clave del diagnóstico para un tratamiento oportuno y efectivo

ANTECEDENTES

La tuberculosis meníngea es una variedad clínica en la que es difícil establecer de forma inicial un diagnóstico preciso, por lo que se decidió realizar un análisis retrospectivo de las características epidemiológicas en la población del Hospital Infantil de México, ingresada con este diagnóstico durante la última década. ¹

La tuberculosis es una enfermedad, probablemente tan vieja como la humanidad misma. Fragmentos óseos humanos cuyo origen se remonta al periodo paleolítico, han mostrado lesiones patológicas sugestivas de esta enfermedad y al examinar más de 1400 esqueletos prehistóricos que datan del periodo comprendido entre los años 100 A.C. y 1300 D.C., Bukistran y cols encontraron en muchos de ellos lesiones y deformidades sugestivas de tuberculosis. ^{1,2}

Con el descubrimiento de la transmisibilidad y del agente etiológico por Robert Koch en 1882, aunado al movimiento sanitario de esa misma década, se inician las bases del manejo racional de esta patología, siendo en 1890 cuando los investigadores Calmette y Guern atenuaron una cepa de *M. Bovis* (BCG), después de 231 pasos, encontrándose las bases para producir la vacuna que se utilizó por primera vez en París, en el año de 1921.

Para 1900, los índices de mortalidad anual por tuberculosis en todas sus formas, en los Estados Unidos fueron de 200/100,000 habitantes aproximadamente, y para 1953, en los albores de la era de la quimioterapia antifúngica este índice anual fue cercano a 12.4/100,000 habitantes, declinando hasta el 6.7% por año hasta 1985, en que bajo la influencia del deterioro en la estructura de los servicios de salud, el incremento de la población inmigrante y el crecimiento epidémico del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, se marcaron dramáticos cambios en la morbilidad por tuberculosis. ^{5,6}

Así en 1994 el CDC (Centers for Disease Control and Prevention), reportó un índice de 9.4/100,000 habitantes, y de estos 1,695 casos de tuberculosis fueron en menores de 15 años, lo que corresponde a un 7% del total. ⁶⁰

En países en vías de desarrollo alrededor de un 30% de la población pediátrica está infectada y aproximadamente de 5 a 6% de todos los casos de

tuberculosis reportados anualmente ocurren en menores de 15 años de edad
11,12,13

En México, el riesgo de infección o enfermedad tuberculosa, de acuerdo con la OMS, es relativamente uniforme en la población en el orden de un 0.5%.

Así, el riesgo anual de infección corresponde a una incidencia aproximada de 20,000 por cada 100,000 individuos con baciloscopia positiva.

La Dirección General de Epidemiología en su boletín No 2 de enero del 2000, informa de 13,930 casos de tuberculosis acumulados hasta diciembre de 1999, comparados con 16,455 casos durante 1998. de esta casuística, menos del 5% fueron enfermos menores de 15 años de edad y más del 90% tenían tuberculosis pulmonar.

Geográficamente, los estados con el mayor número de casos informados fueron, en orden decreciente: Veracruz, Chiapas, Nuevo León, Baja California, Guerrero y el Estado de México; para los cuales, corresponde en total, aproximadamente el 50% de los casos. 7.

La presentación de esta enfermedad es muy variada ya que el bacilo tiene capacidad para desarrollarse virtualmente en cualquier órgano o sistema, pero debido a que la infección se adquiere generalmente por transmisión aérea, la localización pulmonar predomina en la población infantil hasta en un 75%, pero su localización extrapulmonar tiene una presentación relativamente alta, ocurriendo hasta en el 25% de los casos pediátricos para tuberculosis 14,15.

Para la localización meníngea se han reportado cifras que varían del 13 al 42%, de acuerdo a las series estudiadas, pero existe un acuerdo general en que esta representa la forma más grave de presentación de infección por *Mycobacterium Tuberculosis* y la causa más común de muerte en niños que presentan tuberculosis de localización extrapulmonar . 11,14,15,16,17.

El antecedente epidemiológico de infección tuberculosa en la familia (COMBE positivo) es un dato que debe ser investigado intencionadamente, ya que puede ser encontrado en el 50 al 70% de los casos, siendo los padres o hermanos los que con mayor frecuencia originaron el contagio. Y este aspecto sigue siendo válido, aún en unidades de tercer nivel en el primer mundo, como lo reporta Fannha NJ y cols quienes refieren la presencia de COMBE en un 47%, de sus pacientes estudiados 3,20,22,23.

El PPD puede ser positivo en 23% de los pacientes, como se encontró en la serie estudiada en el Hospital Infantil de México (24) o en cifras tan cercanas al 48% como informo el Dr. Hernández Porras en su estudio de pacientes. Pero debe de tomarse en cuenta que la intradermoreacción tienen una sensibilidad del 75% y que esta prueba en pacientes con tuberculosis meníngea puede ser positivo solo en el 50% de los casos 20,23,25,26

Aun cuando el concepto generalmente difundido y aceptado de que la inmunización protege contra las formas graves de la enfermedad (Pulmonar Miliar y meníngea) el antecedente de vacunación con BCG suele existir en el 23% de los pacientes con TBM en nuestro país, con rangos que varían del 7% al 65%. 20,22,26

La vacunación con BCG, ha demostrado protección contra la tuberculosis, ya que existe gran cantidad de información que indica que esta vacunación protege a los niños contra la tuberculosis en su forma diseminada y meníngea. Sin embargo, no se ha demostrado que evite

hasta en 80% y en tuberculosis meníngea hasta en 80 a 100%, a pesar de que en esta última en ocasiones se presenta en niños vacunados inadecuadamente o con cepa caducada 10

Se estima que surge un caso de meningitis tuberculosa por cada 300 infecciones primarias, prácticamente nunca se ve antes de los cuatro meses de edad; es más frecuente en niños menores de seis años; aparece entre los tres y seis meses después de la infección inicial en 50% de los casos y se acompaña de tuberculosis miliar. En revisiones realizadas en nuestro país se encontró que existe un predominio del 73% para el grupo de menores de 4 años. 9.

La bacilemia persistente que existe en los casos de tuberculosis miliar progresiva incrementa en forma importante el riesgo de diseminación linfohematogena, que favorece el desarrollo de granulomas yuxtaependimales, parenquimatosos o meníngeos, que pueden abrirse al espacio subaracnoideo descargando bacilos tuberculosos, como lo mencionaron Rich y McCordock en su estudio de 82 casos. Esto es más evidente en la población infantil, ya que es especialmente susceptible de presentar bacilemias durante la infección fímica primaria. Por lo anterior es que los niños que presentan tuberculosis diseminada en el momento de la primoinfección tiene mayor riesgo de adquirir meningitis que los adultos. 8, 18,19

También la reactivación de una tuberculosis latente puede resultar en una bacilemia intermitente; en ambas situaciones los bacilos se diseminan a órganos distantes, produciendo tuberculomas de diversos tamaños y localizaciones, incluyendo algunos adyacentes al espacio subaracnoideo; así el paciente puede ser asintomático por varios años, pero presentar en forma súbita una diseminación masiva de la enfermedad. 20

La presencia de bacilos tuberculosas dentro de el espacio subaracnoideo favorece el desarrollo de un exudado grueso y gelatinosos que se distribuye en las redes de la piaracnoides, donde infiltra las paredes de las arterias y venas meníngicas, lo que se traduce en inflamación, caseificación y obstrucción de los pequeños vasos de la corteza, lo cual ocasiona infartos.

El exudado también interviene con el flujo normal del liquido cefalorraquídeo tanto dentro como fuera del sistema ventricular, ya que bloquea su absorción por los cuerpos de Paccioni. La predilección del exudado por la base cerebral explica la afectación frecuente de los pares craneales III, VI, VII, así como del quiasma óptico.

En relación con la extensión del proceso inflamatorio a las cisternas de la base puede impedirse la libre circulación y reabsorción del liquido cefalorraquídeo (LCR) produciendo hidrocefalia no comunicante, que existente en la mayoría de los casos que cursan con 2 a 3 semanas de evolución. 19,21.

En un estudio realizado en el Hospital General de México que incluyo 13,689 autopsias, se encontraron 1129 casos de tuberculosis y 321 de ellas tenían afección del SNC, de estos 204 presentaban infartos que ocurrieron en múltiples territorios predominando en la cerebral media y en la basilar; Otras lesiones reportadas fueron los tuberculomas hasta en un 23.3% de los casos. Otra referencia menciona que en el estudio realizado por el Philippine Children Medical Center (1987 a 1998) se encontró que los hallazgos neuropatológicos de 31 casos autopsiados fueron exudado basal en 100% de los casos, hidrocefalia en 71%, necrosis caseosa en 68% y 35% mostraron infartos 4,21

Los síntomas y signos parece que se deben a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa, liberada al liquido cefalorraquídeo, a partir de los granulomas o los tuberculomas meníngicos.

El curso clínico de la enfermedad, ordinariamente es gradual, en un lapso de 3 semanas, pero también puede ser violento. Y al parecer en algunos casos, puede acompañarse de una infección viral concomitante ó traumatismo a nivel cefálico. Cabe mencionar que existe una frecuente asociación entre el traumatismo craneoencefálico y el desarrollo de MTB, que sugiere que los focos caseosos intracraneales pudieran ser desestabilizados por factores físicos como el traumatismo craneal

De ahí que es importante dividir la evolución en 3 etapas, de acuerdo a los lineamientos del Medical Research Council de 1948, utilizada por Lincoln desde la década de los 50's. 54,28,34

El primero tiene una duración de una a dos semanas y durante este periodo es difícil establecer con precisión el diagnóstico de esta enfermedad, se caracteriza por anorexia e inquietud pero predominan los síntomas generales como fiebre (47% al 97%), vómito (30% al 73%), e irritabilidad (20% al 57%), junto con cambios en la personalidad (10% al 20%) y cefalea (45% al 60%).

El segundo, muestra datos de afectación meníngea así como signos de hipertensión intracraneal y daño orgánico cerebral: somnolencia, rigidez del cuello, parálisis de pares craneales, en especial el III, VI, VII, anisocoria, vómitos, mancha meníngea (tache cerebrale), ausencia de reflejos abdominales y convulsiones que pueden ser tónicas o clónicas, focales o generalizadas

Un hecho importante respecto a esta etapa clínica es que la afección de pares craneales es un hallazgo común (72%) y que la alteración ocular puede ocurrir hasta en el 27% de los casos, como lo reportan algunas series. En este estadio suelen encontrarse hasta un 92% de los pacientes al momento del diagnóstico. 17,20, 22, 23.

El tercer estadio, se presenta como deterioro del estado de conciencia hasta llegar al coma, junto con respiración y pulso irregulares, así como incremento de la fiebre, en ocasiones se observa papiledema. 3,18,24, 25

Es necesario enfatizar la dificultad para establecer un diagnóstico oportuno en estadios iniciales de la enfermedad cuando el cuadro clínico es inespecífico, lo que origina que en nuestro medio la mayoría de los pacientes (76%) sean diagnosticados hasta la 3ª y 4ª semanas del padecimiento, cuando se encuentra el 69 al 71% de ellos en estadio II y el 19% en estadio III de la enfermedad.

Sin embargo estos datos difieren de los informados por Waecker y asociados, en California, Estados Unidos, en donde el 73% de los pacientes tienen de 1 a 4 semanas antes de ingresar al Hospital y solo el 10% de los pacientes se diagnosticaron en el estadio I de la enfermedad. Datos similares han sido reportados por Steiner, Curless e Idross ^{11,17,30}

Junto con el antecedente encontrado por Garg en la India ó Delage en Canadá, quien reporta solo el 22% de sus pacientes diagnosticados en estadio I. ^{20,22, 23 26,28,31,32,34.}

Continuando con el panorama clínico que se muestra en centros de atención pediátrica en países que pertenecen tanto a medios de primer mundo como tercermundistas; Por ejemplo tenemos el reporte de Pagan y cols, en Buenos Aires, Argentina, en una unidad pediátrica de Tercer Nivel, donde se realizó un estudio retrospectivo de Junio de 1989 a diciembre de 1995, en el cuál 45% de los niños fueron clasificados en estadio I, 40% en estadio II y 15% en estadio III. ^{52.}

En Inglaterra en un centro pediátrico de referencia de tercer nivel, Farinha NJ y cols, Efectuaron también un estudio retrospectivo de pacientes pediátricos admitidos en el Street Great Ormond, durante un periodo de 20 años (1977-1997), Los síntomas y signos presentes a la admisión fueron alteración de la conciencia en 30 pacientes (79%), signos neurológicos en 25 (66%) y fiebre en 25 (66%) Las convulsiones fueron observadas en 20 pacientes (53%) y el meningismo en 18 (47%) ⁵³

En la península ibérica, de acuerdo al reporte de Parilla y cols., de 13 niños admitidos en el Hospital de la Virgen del Rocío de Sevilla, España entre 1984 y 1999, estos mostraron a su admisión que 23% de los pacientes se encontraron en el primer estadio, 69% en el segundo y 8% en el tercero, en base a los criterios del medical Research Council.

Y por último en el Philippine Children Medical Center de 1987 a 1998, en un estudio a cargo de Lee Lv y cols; se encontró que la mayor parte de los hallazgos incluyeron alteraciones del sensorio, rigidez de nuca, neuropatología sensitiva y motora. 54, 55.

Con el objetivo de ofrecer métodos auxiliares diagnósticos que faciliten la identificación rápida y oportuna de estos pacientes se han desarrollado diversas pruebas de laboratorio:

La tinción de Gram. durante el examen microscópico es el paso inicial en la valoración microbiología del LCR, sus sensibilidad es del 60 al 90% ocurriendo a veces falsos negativos con concentraciones bacterianas inferiores a 1000 microorganismos por mililitro de LCR analizados. Estudios realizados en pacientes con Meningitis Tuberculosa demostraron que solo el 25% de las tinciones de Gram. son positivas cuando las concentraciones bacterianas en LCR sean menores a 10 a la 3 por ml 35,36,37.

Pueden encontrarse resultados falsos positivos con una tinción precipitada o contaminada por bacterias no viables en el equipo de punción lumbar, porta objetos, etc. La tinción de Ziehl-Neelsen para *Mycobacterium Tuberculosis* tiene una sensibilidad cercana al 40%, sin embargo cuando se examina una serie de 4 líquidos la sensibilidad se incrementa hasta el 80%. 38,39

La tinción fluorescente de Auramina-Rodamina puede proporcionar una sensibilidad un poco mayor que la de Ziehl-Neelsen. La positividad del frotis de LCR en México oscila entre el 3 y 7.7% (27-28) esta cifra contrasta con el 37% reportado por Curless en Estados Unidos. 11,41.

Tradicionalmente se han utilizado en zonas de alta prevalencia las bacilos copias y cultivos y en las de baja prevalencia, la intradermoreacción (PPD). 23,25,26.

El cultivo de LCR en medio Lowenstein Jensen y Middlebrook es considerado aun el "Estándar de oro" (42), y en pacientes con Meningitis Tuberculosa la sensibilidad del cultivo inicial es de alrededor del 50% y aumenta hasta el 80% en cultivos repetidos (43), en una serie proporcionada por el Instituto nacional de Pediatría el cultivo fue positivo en el 2.2% de 148 casos, y de 3.8% de 26 casos en el Hospital General de México (25-28), muy por debajo del 37% al 50% reportados en Estados Unidos 20, 26.

Sin embargo tiene como desventajas la necesidad de concentración y descontaminación de las muestras de LCR y fundamentalmente el tiempo de obtención de los resultados, que generalmente es de 4 a 6 semanas para aislar el microorganismo y otras tres o cuatro para las pruebas de susceptibilidad. 46.

Estudios comparativos acerca de la sensibilidad del cultivo de lavado gástrico y lavado bronco alveolar para aislamiento de Mycobacterium Tuberculosis realizados en niños reportaron una positividad del 50 % y 10% respectivamente cuando son realizados en 3 días consecutivos. 48

El diagnóstico inmunológico para diagnóstico de tuberculosis meníngea en LCR presenta dos alternativas, una es la detección de anticuerpos contra

antígenos micobacterianos y la otra es la determinación de antígenos de *Mycobacterias* presentes en la muestra. La sensibilidad y especificidad y valores predictivos varía con la prevalencia de la enfermedad y la técnica utilizada. Empleando dos sistemas de ELISA para la detección en suero de anticuerpos dirigidos a *M. Tuberculosis*, se realizaron recientemente estudios en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en donde la detección con ELISA mostró una sensibilidad de 50% con especificidad del 60%, mientras que con LAM (Lipoarabinomanana Purificada de *M. Tuberculosis* -antígeno de pared-) la sensibilidad fue del 50% y especificidad del 90% ^{41,44}

Recientemente, se ha desarrollado un procedimiento sensible y rápido para la detección de microorganismos, incluyendo a *Mycobacterium* basado en la amplificación de DNA utilizando el método de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR).

Esta prueba, fue descrita por primera vez, en su forma inicial en 1985 (54) y en los siguientes tres años, se ha extendido de manera gradual la apreciación de su potencial. Esta prueba puede ser realizada en muestras de aspirado gástrico, esputo, LCR o tejidos orgánicos. ^{42,43}

En 1993, Donald PR y cols, consideraron que la sensibilidad de la PCR para la tuberculosis meníngea es del 63% en LCR, además de que permite realizar el diagnóstico etiológico aun después de 3 a 4 semanas de iniciada la terapia antifúngica. ^{45,47}

Es importante enfatizar la utilidad de la radiografía de Tórax en el estudio integral de estos pacientes, ya que del 40% al 79.7% (67% en promedio) presentaron algún tipo de lesión radiológica, siendo las más frecuentes. adenopatías mediastinales (6% al 54%), tuberculosis miliar (30% al 46%), calcificaciones (30%), neumonitis (5 -7%), síndrome de lóbulo medio (1.6%), atelectasia (1%). Las alteraciones radiográficas son muy variables e inespecíficas,

pero cuando son consideradas en conjunto presentan un patrón que es característico y puede ser orientador del diagnóstico 12,13,27,33.

Existen otros medios auxiliares diagnósticos, como la Tomografía Axial Computarizada, siendo los hallazgos más frecuentes: aracnoiditis basal, hidrocefalia comunicante, Infartos y formación de tuberculomas.

El rastreo cerebral y la tomografía computarizada están indicadas para llevar a cabo la evaluación de todos los pacientes con tuberculosis meníngea. A través de esta se puede reconocer la evolución de la hidrocefalia que tal vez amerite derivación 31,36,27.

El exudado inflamatorio se encuentra en la fase contrastada, mostrando la imagen característica de aracnoiditis basal, que se caracteriza por imágenes nodulares en el área basal de las meninges.

Al estudio de la RMN estas lesiones se observan isointensas en la fase T1, e hipointensas en la fase T2 8,37

Se encuentra entonces que las claves para el diagnóstico, además de los datos clínicos es el antecedente de contacto con tuberculosis, prueba de tuberculina (positiva en el 73% de los casos) Radiografía de tórax, a menudo con cambios, aunque esta puede presentarse normal y alteraciones en la TAC de Cráneo. Además de la presencia de un cultivo positivo a *Micobacterium Tuberculosis* o su aislamiento en LCR, esputo o jugo gástrico, además de la respuesta clínica al tratamiento ³⁵.

Respecto a la mortalidad y secuelas neurológicas, algunos estudios mencionan que se encuentran relacionados al estadio del padecimiento y la duración de los síntomas previos a la admisión del paciente.

La mortalidad se encuentra significativamente menor al ingresar en un estadio II ó con una corta duración del padecimiento, comparados con aquellos en estadio III ó en aquellos con duración prolongada de la sintomatología previa a su ingreso

Otro factor relacionada a la reducción de la morbilidad, es el uso de dexametasona, lo cual reduce significativamente las secuelas oculares, así como el índice de mortalidad. ^{10,11}

Estos pacientes presentan una variedad de complicaciones neurológicas entre las que se incluyen: infartos cerebrales múltiples, hidrocefalia, vasculitis y aneurismas micóticos. ³⁶

Lo que condiciona un alto índice de mortalidad que vana del 19.2%, reportada por Moreno²⁴ al 31% reportada en 1993 por Davis Las secuelas neurológicas en los sobrevivientes son de igual manera, muy frecuentes, encontrándose en el 85.9% de los casos ^{29,20}.

Esta incidencia se reporto también en el Great Ormond Street Hospital for Children, tras 20 años de revisión detectándose una mortalidad de 13%, y la morbilidad para secuelas neurológicas permanentes en el 47% de la población Enfatizándose que la mortalidad y morbilidad fue mayor entre los pacientes admitidos con estadio III. ⁵³.

Esto es similar a lo reportado en regiones del tercer mundo, como hace referencia el estudio de Alsoub H. y cols, En el Hamad Medical Corporation, en Doha-Qatar., publicado en Julio de 1998, en el cual el 15% presentaron secuelas neurológicas severas y 3% fallecieron. Encontrándose también que un pobre pronóstico se asocio con un estadio avanzado del padecimiento ⁵⁰.

Sin embargo, pueden producirse secuelas neurológicas permanentes en aproximadamente un 25% de los pacientes, a pesar de que el tratamiento sea adecuado. El edema cerebral puede provocar la muerte del enfermo como resultado de una hernia del tallo cerebral ⁵⁰

Finalmente es necesario enfatizar, que una significativa proporción en casos de tuberculosis meníngea (TBM) puede ocurrir en ausencia de evidencia clínica de infección extracraneal o de defectos aparentes de la función inmune del huésped. Por lo que el clínico debe estar atento a los antecedentes clínicos del paciente, ya que la mayoría de las veces es ahí donde se encuentra la clave del diagnóstico para un tratamiento oportuno y efectivo. ^{35,39}.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la epidemiología de tuberculosis meníngea en la población de pacientes del Hospital Infantil de México, durante el periodo de enero de 1991 a Diciembre del 2000.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1. Frecuencia de Factores de Riesgo para la población con tuberculosis meníngea**
- 2. Determinar la evolución clínica más frecuente.**
- 3. Conocer el procedimiento diagnóstico más frecuente en la población de estudio.**
- 4. Conocer el patrón radiológico torácico y de Tomografía Axial Computarizada más frecuente.**
- 5. Frecuencia de procedimientos quirúrgicos en la población detectada con Tuberculosis meníngea**
- 6. Morbilidad de secuelas en población diagnosticada con tuberculosis meníngea.**
- 7. Mortalidad en la población diagnosticada con tuberculosis meníngea.**

OBJETIVO GENERAL

Conocer la epidemiología de tuberculosis meníngea en la población de pacientes del Hospital Infantil de México, durante el periodo de enero de 1991 a Diciembre del 2000.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1. Frecuencia de Factores de Riesgo para la población con tuberculosis meníngea**
- 2. Determinar la evolución clínica más frecuente.**
- 3. Conocer el procedimiento diagnóstico más frecuente en la población de estudio.**
- 4. Conocer el patrón radiológico torácico y de Tomografía Axial Computarizada más frecuente.**
- 5. Frecuencia de procedimientos quirúrgicos en la población detectada con Tuberculosis meníngea**
- 6. Morbilidad de secuelas en población diagnosticada con tuberculosis meníngea.**
- 7. Mortalidad en la población diagnosticada con tuberculosis meníngea.**

MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio retrospectivo de serie de casos, de la población de pacientes admitidos con diagnostico de tuberculosis meníngea de enero de 1991 a diciembre del 2000

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron 75 casos de pacientes hospitalizados en esta institución con diagnóstico de tuberculosis meníngea durante el periodo ya señalado.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todos los pacientes con diagnostico de tuberculosis meníngea, diagnosticados bajo criterios clínicos y epidemiológicos y/o por algún método de laboratorio específico, para detectar *M. Tuberculosis*

DESCRIPCION DE VARIABLES.

Variables Cuantitativas

A) Edad

b) Sexo

c) Días de evolución

Variables Cualitativas

a) Antecedente de BCG y COMBE

b) Cuadro Clínico

c) Reactividad del PPD

d) Forma de diagnóstico

e) Características de la radiografía de tórax

f) Características de la Tomografía de Cráneo

g) Complicaciones Inmediatas

h) Procedimientos quirúrgicos empleados

g) Esquema de tratamiento utilizado

h) Uso de esteroides

i) Secuelas

j) Mortalidad

METODOLOGÍA

La revisión de expedientes se llevo a cabo en los archivos del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", de enero de 1991 a diciembre del 2000.

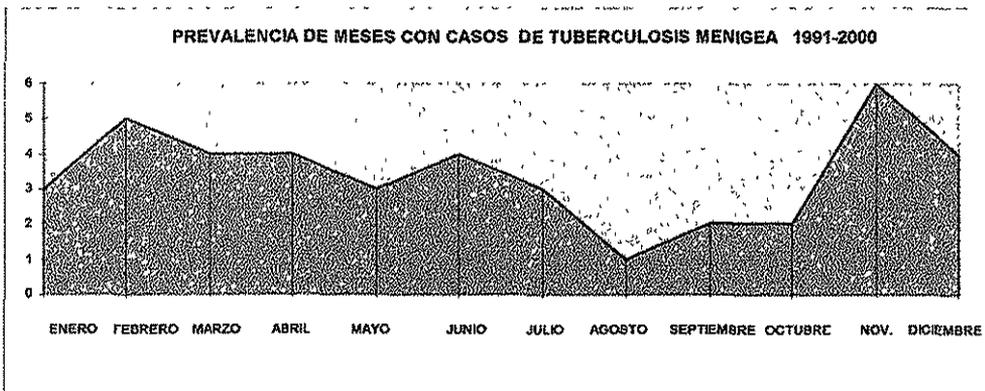
De estos 75 expedientes clínicos de pacientes diagnosticados a su ingreso como tuberculosis meníngea, se excluyeron 28 al no contar con la confirmación epidemiológica, comprobación por alguno de los métodos diagnósticos de laboratorio o en aquellos que se identifico un agente diferente de *Mycobacterium Tuberculosis*.

Se efectuó un estudio de tipo descriptivo de las variables consignadas, sobre la base de la determinación de frecuencias, media, mediana y graficas de líneas para las de tipo cuantitativo y de calculo de porcentajes y graficas de barras y pastel para las de tipo cualitativo

RESULTADOS:

De los 75 pacientes identificados como tuberculosis meningea, 28 fueron excluidos al no confirmarse a través de los criterios diagnósticos establecidos (confirmación epidemiológica, de laboratorio o respuesta al tratamiento), por lo que la población que se analizo consto solo de 47 casos.

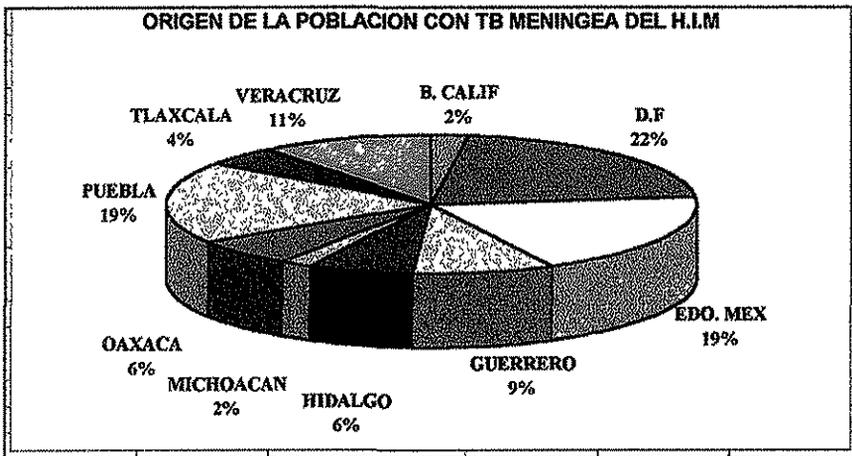
Al análisis de resultados se encontró que los meses con prevalencia de tuberculosis meningea, correspondieron al periodo invernal, abarcando los meses de noviembre, diciembre, enero, febrero y marzo, a lo largo de la década estudiada. (Ver gráfica 1.1)



Gráfica 1.1.

La entidad de origen reportada con más frecuencia en la población incluida fue el Distrito Federal (22%), seguida del Estado de México(19%), Puebla (19%) y Oaxaca (6%). (Ver gráfica 1.2)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



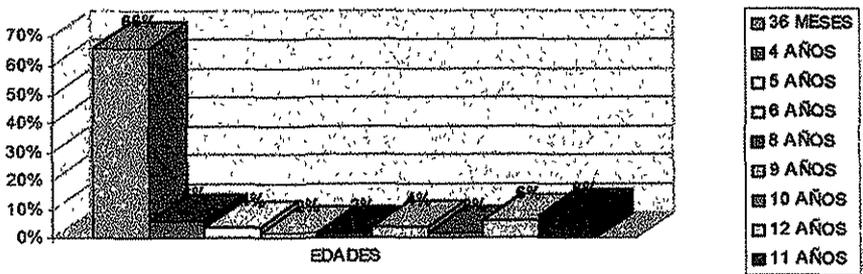
Gráfica 1.2

El medio socioeconómico más frecuente, basándose en los criterios de clasificación por parte del área de Trabajo Social de esta unidad, mostró predominio del medio rural en 38% y suburbano con 36%, mientras que el urbano mostró un porcentaje del 26%.

La edad de presentación más frecuente en la población de estudio fue en menores de 36 meses con un 66% (Ver gráfica 1.3). Y dentro este grupo etáreo la población con 12 meses fue la más representativa con un 41%, seguido por el grupo de 24 meses con un 25%, y a los 36 meses el porcentaje observado es de 13%. (Ver gráfica 1.4). La media corresponde a 13 meses y la mediana a 13 meses

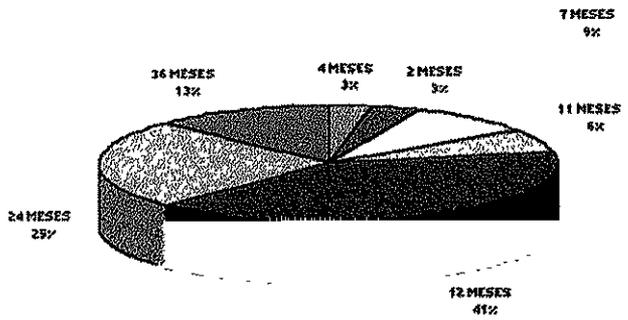
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EDAD MAS FRECUENTE EN LA POBLACION DEL H.I.M CON TB MENINGEA



Gráfica 1.3

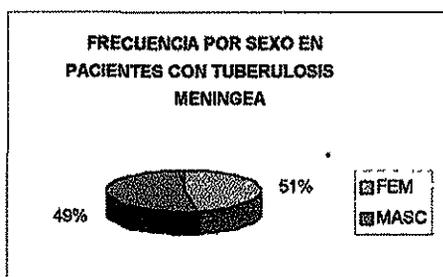
PORCENTAJE DE TUBERCULOSIS MENINGEA EN MENORES DE 36 MESES



Gráfica 1.4

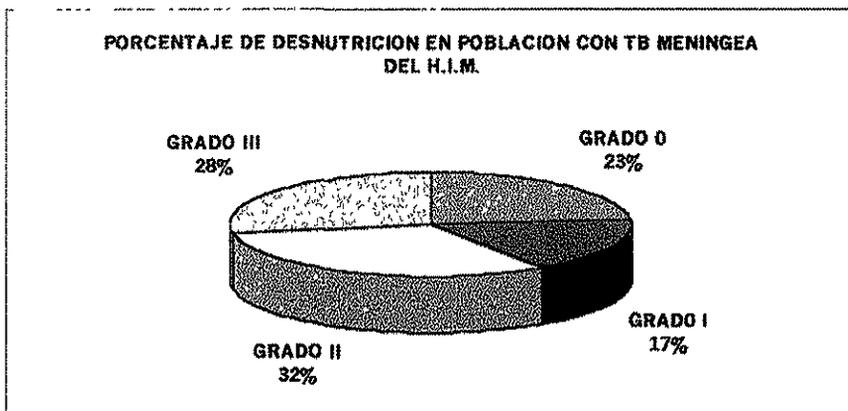
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Respecto a sexo predominante, no se encontró diferencia significativa, ya que de 47 casos, 23 individuos fueron mujeres (49%) y 24 fueron varones (51%). (Ver gráfica 1.5)



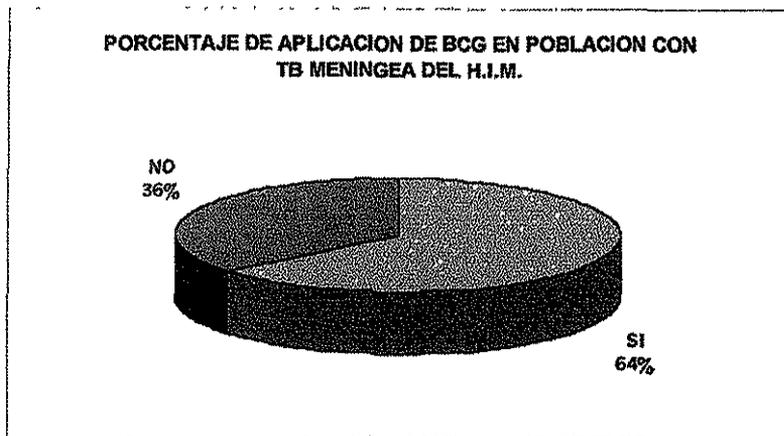
Gráfica 1.5

En relación con el grado de desnutrición de acuerdo a los criterios de Gómez, encontramos que la población estudiada, presentaba principalmente un cuadro de desnutrición de II grado (32%), siguiendo en frecuencia la presencia de desnutrición de III grado (28%), aunque llama la atención que un 23% de la población estudiada correspondieron a pacientes eutróficos. (Ver gráfica 1.6)



Gráfica 1.6

Al analizar los factores de riesgo para desarrollar un proceso como es la tuberculosis meníngea, la población estudiada mostró que el 64% de estos habían recibido la aplicación de BCG (Ver gráfica 2.1)



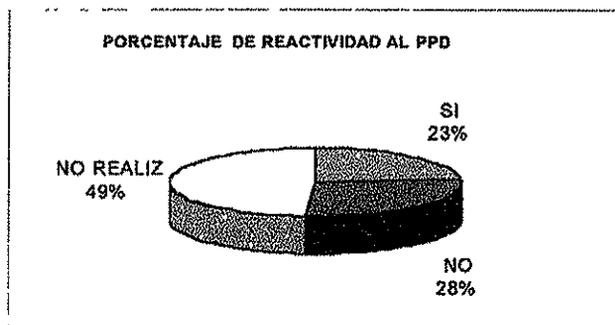
Gráfica 2.1

Y respecto al antecedente de COMBE positivo, se corroboró en el 62% de la población afectada (Ver gráfica 2.2)



Gráfica 2.2

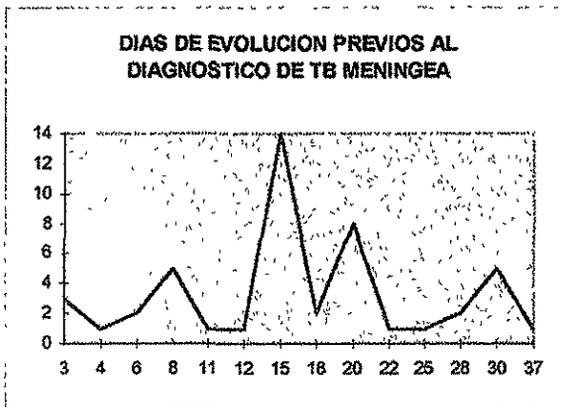
Respecto al reporte de la reactividad a la prueba de intradermoreacción del Derivado Proteínico Purificado (PPD), en 23 pacientes no se llevo a cabo; y en la población en que se aplicó, 23 de los casos (11 pacientes), mostraron resultado positivo y el 28% (13 pacientes) negativo. (Ver gráfica 2.3)



Gráfica 2.3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

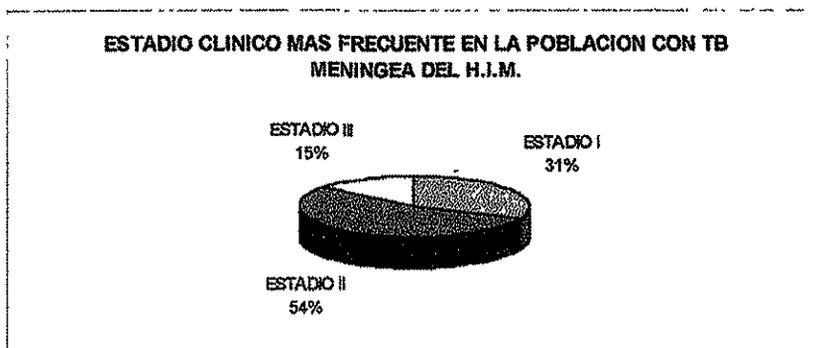
El cuadro clínico, mostró que los días de evolución, tuvieron una frecuencia entre 12 a 18, con una mediana de 15 y moda de 15 (Ver gráfica 3.1)



Gráfica 3.1

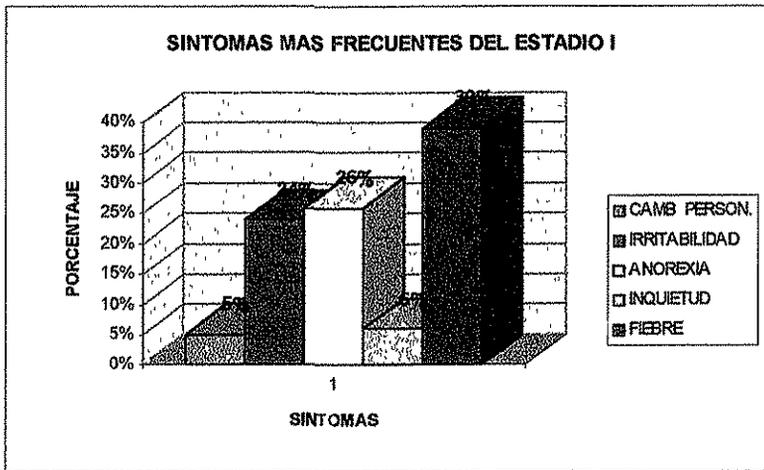
En relación con los síntomas que al momento de su ingreso, de acuerdo a los criterios referidos por el Medical Research Council, se encontró que el estadio de presentación más frecuente fue el estadio II, en un 54% de los casos, seguido del estadio I con un 31% y por último el estadio III reportando en un 15%.

(Ver gráfica 3.2)



Gráfica 3.2

Respecto a la frecuencia de síntomas y signos en el estadio I, el síntoma más frecuente fue la fiebre, reportándose en 24 de los 47 casos estudiados (39%), la anorexia en 16 pacientes (26%), la irritabilidad en 15 (24%), inquietud en 4 (6%) y cambios de personalidad en 3 (5%). (Ver gráfica 3.3).

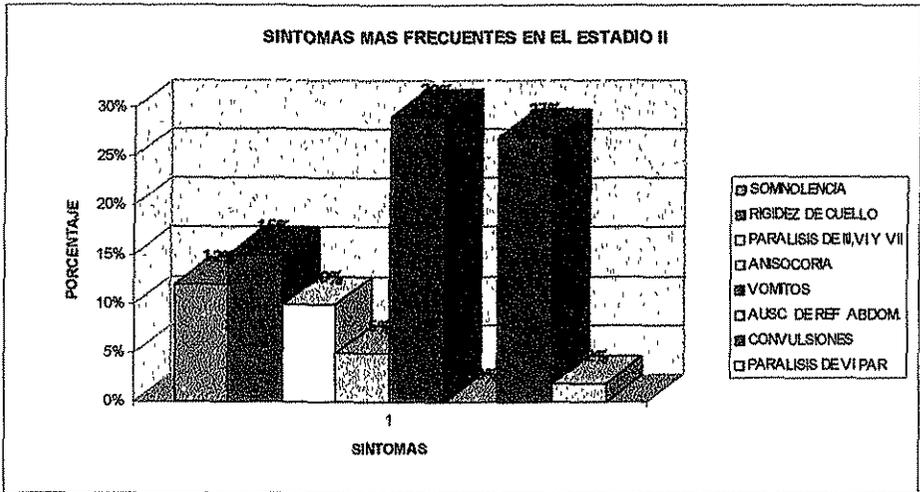


Gráfica 3.3

En el estadio II, el síntoma predominante fue el vómito, encontrándose en 32 pacientes (29%), las crisis convulsivas en 29 casos (27%), la rigidez de cuello en 16 (15%), seguida de la somnolencia en 13 (12%), y la parálisis de III, VI y VII par en 11 (10%), la anisocoria en 5 (5%) y la parálisis aislada del VI par en 2 (2%)

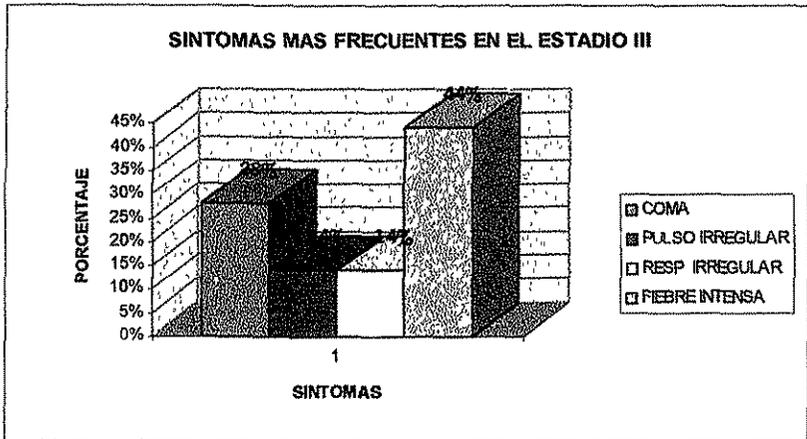
(Ver gráfica 3 4)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica 3.4

Y por último en el estadio III, la fiebre intensa se encontró en 13 casos (44%), seguido de la presencia del coma en 8 (28%) el pulso irregular en 4 (14%) y la respiración irregular también en 4 (14%). (Ver gráfica 3.5)

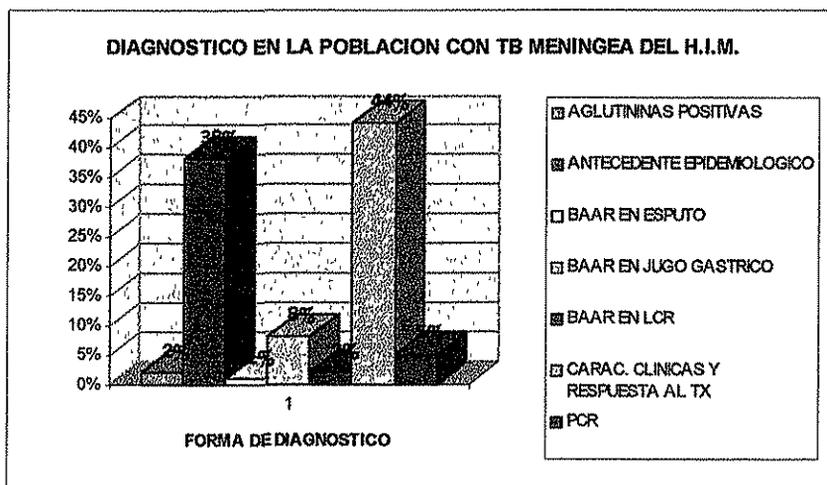


Gráfica 3.5

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

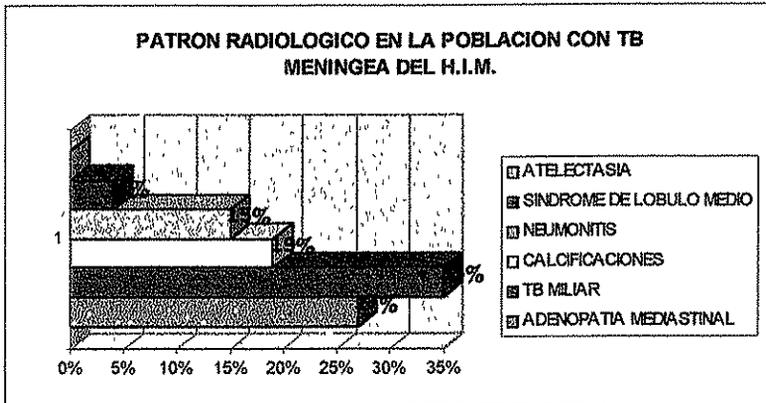
El diagnóstico de la población estudiada se realizó en base a características clínicas y respuesta al tratamiento en 44% de los pacientes y el 38% contaba con un antecedente epidemiológico. El aislamiento del *M. Tuberculosis* se realizó en jugo gástrico en un 8% y en 2% en Líquido Ceforraquídeo. La prueba de aglutininas fue positiva en 2% de los pacientes y la prueba de reacción en cadena de la Polimerasa para *M. Tuberculosis* (PCR), solo fue en 5% de los pacientes

La Reacción en Cadena de la Polimerasa para *M. Tuberculosis* (PCR), solo fue positiva en 5% de los pacientes. (Ver gráfica



Gráfica 4.1

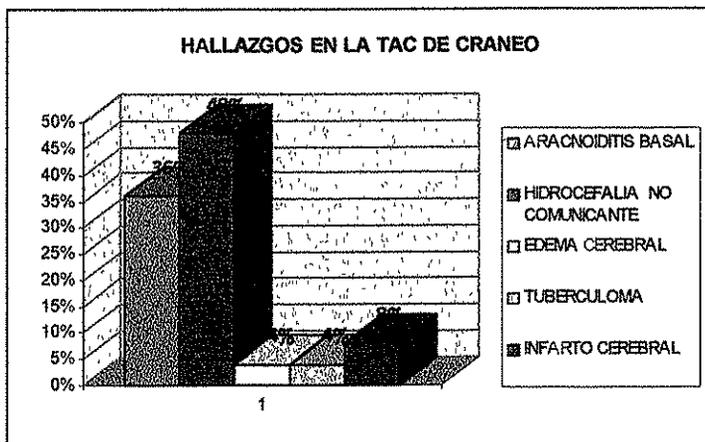
En cuanto al patrón radiológico más frecuente en la población detectada con tuberculosis meníngea, destaca que el hallazgo sobresaliente fue la forma conocida como tuberculosis miliar (35%), seguida de la presencia de adenopatías mediastinales en un 27%, las calcificaciones en 19%, la neumonitis en un 15% y el síndrome del lóbulo medio en 4%. (Ver gráfica 4 2)



Gráfica 4.2

En relación con los hallazgos a través de la Tomografía Axial Computarizada, los más frecuentes fueron la hidrocefalia no comunicante (48%) y la aracnoiditis basal (36%), que corresponderían a una fase de estadio II, que coincide con los criterios clínicos más frecuentes encontrados en nuestra población de estudio.

Se encontró también la imagen de infarto cerebral en 8% de los pacientes y la presencia de edema cerebral (4%) y tuberculomas (4%). (Ver gráfica 4.3)



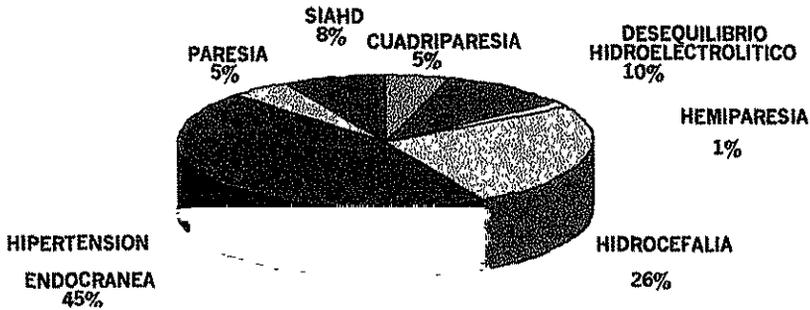
Gráfica 4.3

El tratamiento con fármacos antifímicos se instalo desde su ingreso ante la sospecha clínica en el 100% de los pacientes, y continuándose posteriormente al corroborar los hallazgos clínicos con los antecedentes epidemiológicos, así como los estudios de laboratorio y gabinete de tipo confirmatorio. Se utilizo en 42 pacientes (89%), triple esquema antifímico con pirazinamida (30mgkgdía), rifampicina (10mgkgdía),e Isoniazida (10mgkgdía), y en 5 de ellos (11%) 4 drogas antituberculosas etambutol (15mgKgdía), Rifampicina(10mgkgdía), Isoniazida (10mgkgdía) y Pirazinamida (30mgkgdía). El plan de tratamiento fue el mismo recomendado en los lineamentos del CDC, para el 100% de los casos, pero desgraciadamente no fue posible por falta de seguimiento en los expedientes clínicos, corroborar si el 100% de los casos llevaron a termino su tratamiento.

La administración de esteroides se realizo en el 100% de la población bajo tratamiento antifímico; Utilizándose en 28 pacientes (60%) Prednisona y en 19 (40%) Dexametasona, a dosis de 1mgkgdía y 2mgkgdo respectivamente

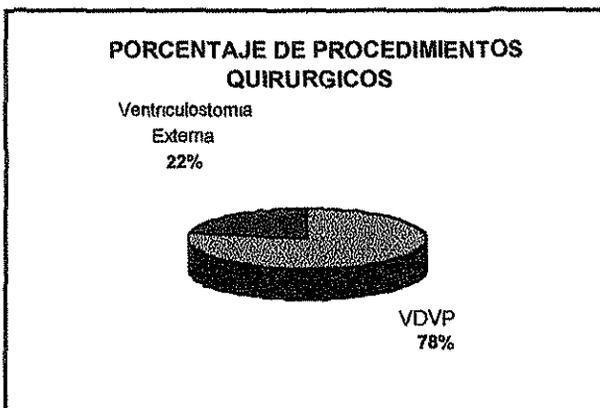
En relación con la morbilidad de este padecimiento se encontró que las complicaciones inmediatas se presentaron con más frecuencia fue la hipertensión endocraneana en el 45% de los casos, seguida de hidrocefalia activa en (26%), la presencia de desequilibrio hidroelectrolítico en el 10%, y Síndrome de secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética en 8%. El desarrollo de cuadriparesia se observo en 5% y de paresia también en un 5%. (Ver gráfica 5 1)

COMPLICACIONES



Gráfica 5.1

De acuerdo a las complicaciones inmediatas mencionadas, fue necesario realizar 37 procedimientos quirúrgicos (78%), en los 47 pacientes incluidos en el estudio. Efectuándose en forma más frecuente la colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal en 29 pacientes (78%) y ventriculostomía externa en 8 (22%). (Ver gráfica 5.2)

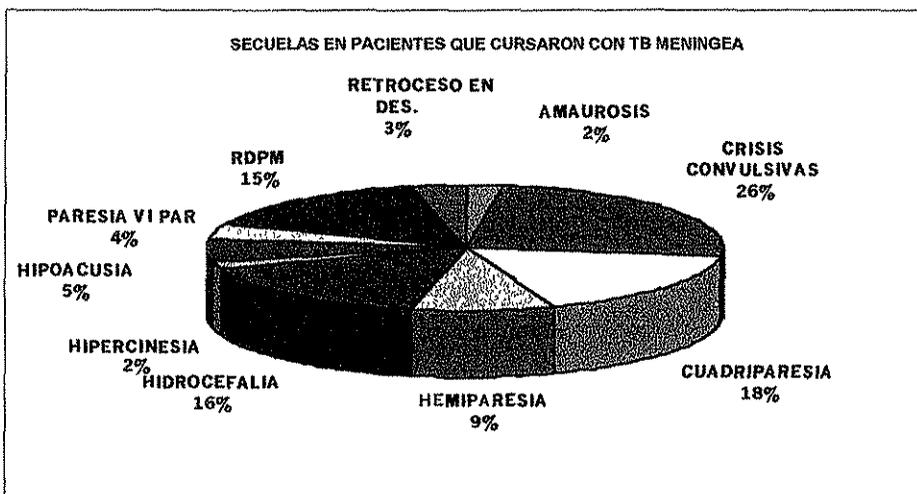


Gráfica 5.2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las secuelas a largo plazo se encontraron en 42 (89%) de los pacientes siendo la más frecuente la presencia de crisis convulsivas en un 26%, el desarrollo de hidrocefalia persistente en 16%, y de cuadriparesia también con un porcentaje del 16%. El retraso en el desarrollo psicomotor se observó en 15%, mientras que el retroceso en el desarrollo sobre habilidades previamente adquiridas fue del 3%. La hipoacusia se encontró en 5% de los pacientes, la paresia del VI par en 4% y amaurosis en 2%, así como hipercinesia también con un 2%. La presencia de dichas secuelas se evaluaron a través de seguimientos que variaron de 2 a 5 años después del evento infeccioso, en la consulta externa de infectología.

(Ver gráfica 5.3)



Gráfica 5.3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mortalidad en el grupo de 47 pacientes evaluados fue de 8%, reportándose 4 defunciones durante el periodo de estudio, 3 casos por desarrollar hipertensión endocranena, en forma secundaria a disfunción valvular, edema cerebral e infarto parenquimatoso respectivamente y un caso por desequilibrio hidroelectrolítico

severo, ante la presencia de un síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética; este caso mostraba a su ingreso datos clínicos de estadio II, al igual que dos de los casos que desarrollaron hipertensión endocranena y el correspondiente a infarto parenquimatoso se encontró al momento de su admisión en estadio III.

ANALISIS DE RESULTADOS:

Al análisis de los datos generales, se encontró que esta enfermedad tiene su prevalencia durante la época invernal, que favorece el hacinamiento y la convivencia más estrecha entre individuos portadores bacilíferos, mismos que a través de "flush" dispersan los microorganismos por vía aérea, siendo este uno de los principales mecanismos de diseminación en la comunidad.

El hecho de que las entidades de origen de nuestros pacientes sean más frecuentemente del distrito federal seguido de su área conurbana en el Estado de México, es lógico por la cercanía geográfica y facilidad de referencia, aunque la presencia en las estadísticas de estados considerados con incidencia de tuberculosis, tales como Veracruz y el Estado de México, en nuestro estudio los resultados indican que estas áreas continúan siendo de alto riesgo para la población que las habita.

No es extraño que el medio socioeconómico siga siendo predominantemente el rural y suburbano, manteniéndose a esta enfermedad como parte del espectro de pobreza en que vive la mayor parte de los habitantes de estas áreas de referencia

La edad de presentación en nuestra población fue principalmente en lactantes de 12 meses de vida, encontrándose que de toda la población la edad pediátrica más afectada fue aquella menor de 36 meses, presentándose un nuevo pico de incidencia en la etapa preescolar 4 a 5 años, en un 12% de los casos y antes del inicio de la pubertad entre los 10 a 12 años con 8%.

De acuerdo a los resultados registrados en otras series nacionales previas en las que el 73% de la población afectada es menor de 4 años, los resultados son coincidentes. Aunque para los reportes en series de unidades de tercer nivel en que la media de edad para su población es de 46 meses de edad (3 8 años), de acuerdo a lo que refiere el estudio de Farinha NJ y cols; en Inglaterra y el de Paganini y cols, en Argentina, los resultados de este estudio son diferentes

La frecuencia por sexo no mostró diferencias significativas a pesar de que la relación masculino femenino fue del 1.1 1.

Llama la atención que en el análisis de factores predisponentes como la desnutrición, una cuarta parte de la población afectada (23%) se encontraba dentro de las percentilas esperadas para la edad; y que la mayor parte de los pacientes mostraron desnutrición de II grado.

Respecto a los factores de riesgo, se encontró que la mayor parte de los casos (64%) contaban con el antecedente de aplicación de BCG, lo cual no coincide con los argumentos referidos a que la aplicación de esta, disminuye la incidencia de formas extrapulmonares de la tuberculosis. Ya que por lo menos en nuestra población de estudio, esta se presento aun cuando la mayoría de los pacientes contaba con su aplicación.

La presencia de COMBE positivo se detecto en 62% de los casos, lo cual es coincidente con lo referido en otros reportes nacionales e incluso en países del primer mundo como Inglaterra donde se reporta un 47% de frecuencia de antecedente epidemiológico entre su población, lo anterior sustenta lo importante que es la presencia de dicho dato epidemiológico para sustentar inicialmente el diagnostico de tuberculosis meníngea.

Desafortunadamente durante el estudio se detecto, que la prueba de PPD no fue realizada y corroborada de forma habitual en el seguimiento de los pacientes con la probabilidad de este diagnóstico a su ingreso, manteniéndose falta de seguimiento sobre dichos resultados en la mayor parte de los expedientes, encontrándose sin realizar hasta en 49% de los casos. Por lo cual este parámetro no se logro evaluar en forma adecuada.

Respecto a los días de evolución, se describe una frecuencia entre 12 a 18 días con moda de 15, que coincide al análisis final de los datos con el tiempo de evolución del estadio II, que en la población estudiada fue el más frecuente, reportándose en 54%, seguido del estadio I con 31% y afortunadamente solo el 15% de la población presento datos de estadio III.

Al análisis de las características de la población encontrada en el estadio II, llama la atención que en nuestra población fueron más frecuentes el vómito (29%) y las crisis convulsivas (27%), al momento de su ingreso. A diferencia de lo que se informa en la literatura, en que es más frecuente la afectación de pares craneales, encontrándose esta solo en el 12% de los casos de este estudio.

Lo que si es concordante a los reportes de series estudiadas para el medio hospitalario de primer como de tercer mundo, es que el estadio más frecuente es el II

Respecto al patrón radiológico más frecuente este fue patológico en el 62% de los pacientes, reportándose más frecuentemente el patrón miliar con 35% y las adenopatías mediastinales en 27%.

Los hallazgos a la TAC de cráneo apoyan lo importante y urgente que es su idealización al evidenciar que la complicación más frecuente es la hidrocefalia comunicante (48%) y la aracnoiditis basal(36%). Haciendo prioritario antes que nada la colocación de una VDVP

Los procedimientos neuroquirúrgicos afortunadamente se efectuaron en el 78% de los pacientes. Sin embargo, esto aparentemente no coincidió con la etapa de estadio a su ingreso, ya que se encontró que el número de pacientes fue semejante para aquellos con estadio II ó III.

La secuela más frecuente en nuestra población de estudio fueron las crisis convulsivas (26%), la hidrocefalia persistente (16%) y la cuadriparesia (16%). Llama la atención que de la población que curso sin secuelas neurológicas severas, alrededor del 2% mostró problemas de hiperactividad durante su desarrollo.

Con respecto a la mortalidad, la hipertensión endocraneana secundaria descontrolada a pesar de las medidas instauradas, fue la causa principal de muerte en la población de estudio, reportándose en 8%.

CONCLUSIONES:

Una vez más se confirma que esta enfermedad debe descartarse en todo aquel paciente que curse con un padecimiento febril inespecífico acompañado de signos neurológicos, haciendo énfasis en la aplicación de la historia clínica y el análisis clínico del paciente.

Esta entidad de acuerdo a nuestros resultados debe sospecharse en todo aquel paciente a pesar de contar con antecedentes y/o cicatriz de BCG, y más aún si carece de ello, que cuente con COMBE positivo, y que sea menor de 36 meses, a través del análisis de los casos que fueron manejados a lo largo de 10 años.

Considerando que en el mayor número de casos, el cuadro clínico no es seguramente de meta es válido iniciar el tratamiento antes de confirmar el aislamiento del germen casual, que en numerosas ocasiones no es posible realizar de manera efectiva como ya se ha observado, teniendo más importancia para el diagnóstico inicial la presencia de un antecedente epidemiológico, los datos clínicos a su ingreso y la respuesta observada después del tratamiento.

A pesar de lo anterior esta entidad continua considerándose difícil para llevar a cabo su diagnóstico, aún cuando actualmente se cuenta con elementos de laboratorio y gabinete avanzados que ya han sido mencionados.

Respecto a las causas de mortalidad lo observado nos lleva a sugerir que se debe poner mayor atención en el manejo integral (sobre todo de Terapia Médica) en estos pacientes cuando se detecte hipertensión endocraneana

Por último cabe mencionar que en la mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio aunque mostraron una mortalidad baja (8%), demostraron una morbilidad elevada (89%) para las secuelas, independientemente del estadio al momento del diagnóstico y de que aparentemente se estableció un diagnóstico

oportuno. Esto podría ser motivo de un análisis comparativo en un estudio posterior que analice específicamente las medidas de tratamiento y su relación directa con las secuelas en la población afectada

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

En orden de referencia:

- 1 - Steele JH. Ranney AF. Animal Tuberculosis, American review of tuberculosis. 1958, 177 908.
- 2.- Bukistra JE. Prehistoric Tuberculosis in the Americas University Archeologic program. 1981, pag. 89.
- 3.- Allison MR, Mendoza O Pezzia A. Documentation of case a case of tuberculosis in Precolumbian America. Am Rev Resp Dis 1973, 107-985.
- 4.- Mac Gregor RR. Tuberculosis. from history to current management. Semin Roent 1993,12, 101-108.
- 5 - US Departament of Health, Education, and Walfare.
Extrapulmonar Tuberculosis in the United States (HEW Publication No CDC-78-8360). Atlanta GA, US, Government Printing Office.
September 1978.
- 6 - US Departament of Health and Human Services Morbidity and Mortality, Weekly Report.1993, 42 RR-7
- 7.- Calderón Jaimes E. Tuberculosis Pulmonar. Infectología Clínica. Volumen 2, No. 3, mayo-Junio 2000.
- 8.- Lawrence RM . Tuberculosis extrapulmonar.Tratado de Infectología Pediátrica. Capitulo 33
- 9 Feigin-Cherry. Tratado de Infecciones en Pediatría.

Tercera Edición Volumen II. Edit. Interamericana McGrawHill.
- 10 Hanna L S, Mateczun AJ. Tuberculosis Meningitis, Abassia Fever

- Hospital Naval Medical Research Unit. No 3, Cairo, Egypt, from 1976 a
1996. American Journal of tropical medicine & Hygiene
58 (1) 28-34, 1998, Jan.
- 11 Curless ERFG, Mitchell CD Central Nervous System Tuberculosis
In Children Pediatric Neurol. 1991,17:270-274.
 - 12 Leung AN Muller NL et. al. Primary Tuberculosis in Childhood:
Radiographic Manifestations. Radiology 1992,182:87-91.
 - 13 - Morkowitz RI, Kramer SS Pulmonary Tuberculosis in Children.
Seminars in Roentgenology, 1993, 12:158-172. Agrons GA
 - 14 - Strake JR. Multidrug therapy for tuberculosis in children
Pediatric Infectious Dis J . 1990, 19:785-793.
 - 15.- Jacobs RF, Strake JR Tuberculosis in Children
Med Clin North Am 1993,77(6).1335-1351
 - 16 - Waagner DC. The Clinical presentation of Tuberculosis
Disease in Children. Pediatric Ann. 1993, 10: 622.
 - 17 - Icriss Zh. Sinno AA, et al. Tuberculosis meningitis in Childhood.
Am J Dis Child 1976,130: 364-367.
 18. González S. Infectología Clínica Pediátrica 5ª Ed, Edit
Trillas, 1993. México
 - 19 Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis.
Infect Dis Clin North Am 1990. 4(4) 769-787
 20. Hernández PM, Arredondo JL, González SN.

- Meningitis Tuberculosa en Niño. Acta Pediátrica de México
1982, 13: 165-171.
- 21 Delgado MM Chávez LGM et al. Algunos datos de la neurotuberculosis obtenidos en la revisión de 13,698 autopsias Patología (mex) 1992;30:139-143.
 - 22 Karam BJ, et. al. Meningitis Tuberculosa: análisis de diez años en el Hospital Infantil de México, Dr Federico Gómez Salud Publica de México. 1991; 33:70-76.
 - 23 Waeker NJ Connor JD. Central Nervous System Tuberculosis in children: a review of 30 cases. Pediatric Infectious Dis J 1990, 19 (8): 539-543
 24. Lincoln EM. Sabato VR. Tuberculosis Meningitis in Children. Pediatrics, 1960; 57(6): 807-823
 25. Sumaya CV, Simek M. et. al. Tuberculosis meningitis in children during the isoniazid era. Pediatrics 1975; 87 (1): 43-49.
 26. Moreno MJ, Siqueiros LE. Gómez BD. Meningitis Tuberculosa: estudio de 26 casos. Rev Mex Ped 1987 (2:55-60).
 - 27.- Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM. Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the paediatric age group Pediatric Radiol 1986; 16: 2-7
 27. Amodio J, Abramson, S, Berdon W. Primary pulmonary tuberculosis in infancy a resurgent disease in the urban United States Pediatric Radiol 1986; 16 185-189.
 - 29.-Davis LE. Rastogi KR. Et. al Tuberculosis meningitis in the

- southwest, United States: a community based study.
Neurology 1993. 43 1775-1778.
- 30.- Steiner P Potugaleza C Tuberculosis Meningitis in Children.
Pediatrics, 1960; 57(6).807-823
- 31 Garg BK. Tuberculosis Meningitis in Children.
Indian J. Pediatr 1977; 44 (351) . 87-91
- 32.- Idriss,Z. H Sinno, a. and Kronfol. Tuberculous meningitis in childhood:
Forty-three cases. Am. J Dis. Child. 130: 364-367, 1976
- 33.- Zarabi, M, Sane, S and Girdany. Chest Roentgenogram in the
early diagnosis of tuberculous meningitis in children
Am. J. Dis Child 121: 389-392, 1971
- 34.- Red Book 2000. Report of the Committee on Infectious
Diseases. 25th edition.Pág. 607.
- 35.- Rashimi Kumar,S.N Singh. A diagnostic rule for tuberculous
meningitis. Arch dis Child 1999; 81: 221-224.
- 36.- Tartaglione T. Diagnostic imaging of neurotuberculosis.
(Review) (21 refs). Rays. 23(1):164-80, 1998 Jan-Mar.
- 37.- Images in clinical medicine. Tuberculous meningitis.
New Eng Jour Med 341(16)· 1997.Oct. 14
38 - González Saldaña (12)Vacunas en Pediatría. McGrawHill.
Interamericana. 1999. Pág. 151-155.
39 Hanna LS, Mateczun AJ Tuberculosis meningitis,

- Abbassia Fever Hospital Naval Medical Research Unit. No. 3
Caro, Egypt, from 1976 a 1996 American Journal of tropical
medicine & Hygiene. 58(1) 28-34, 1998, Jan.
- 40.-Goyal M Sharma A Imaging apperance of pachymeningeal tuberculosis.
Am Jour of Roentgenology 169(5): 1421-4,1997 Nov.
- 41.- Kadival GV Mazarelo TBMS, et. al. Sensivity and especifity of ELISA
in the detection of antigen in CSF in Tuberculous meningitis.
J. Clin. Microbiol. 1986;23;901-904
42. Mullis KB. Falcona FA. Methodos in enzimology: Specific ayntthesis
of DNA in vitro via Polymerase-Catalyzed Chain Reaction.
1987.Vol 155.335-350.
43. Saiki RK. Scharf S. Faloona F. Mullis KB et. al. Enzymatic amplification
of beta-globin genomic secuences and restriction site analysis
for diagnosis of shikle cell anemia. Science. 1988:230, 1350-1354
44. Pierre C Olivier C Lecossier D. Et. al. Diagnosis of
primary tunerculosis in children by amplification and detection
of mycobacterial DNA. Am Rev Resp Di. 1993. 147:420-424.
- 45.- Shamkar P Manjunath N. Lakshmi R. Identification of Mycobacterium
tuberculosis by polimerasa chain reaction Lancet. 1991. 339:5-7.
- 46 -Kitchin PA. Szotyori, Z. Fromholc, C. Almond N. Avoidance of
false positives. Nature 1990 344:201.
47. Kwow S. Higuchi R Avoiding false positive with PCR.
Nature 1989.339:237-238

48. Abadaco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatric Infectious Dis J* 1992;11:735-738
49. Karam BJ. Diagnostico y tratamiento de la tuberculosis durante la infancia. *Rev Mex Ped*. 1994;1(4):117-124.
50. Alsoub H Hamad medical Corporation, Doha-Qatar. Tuberculous Meningitis: a clinical and laboratory study of 20 patients in Qatar. *International Journal of Clinical practice* 52(5): 300-4, 1998 Jul-Aug.
51. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiologica*. 41 (1):13-7, 2000 Jan.
52. Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L. Tuberculosis meningitis in children: Clinical features and outcome in 40 cases. *Scandinavian Journal of Infectious Disease*. 32 (1): 45-5, 2000.4.
- (53) 4.- Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, Great Ormond Street, London, WC1N 3 JH, U.K: Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *Journal of Infection* 41 (1): 61-8, 2000 Jul.
- (54) 5 - Parrilla Parrilla JS, Sanchez Fernandez N, Cintado Bueno C. Sección de infectología pediátrica. Hospital Infantil universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Meningitis Tuberculosa. Una enfermedad en regresión en nuestro medio ?. *Anales Españoles de Pediatría*. 52(3):232-7, 2000 Mar.
- (55) 6.- Lee LV. Child Neurosciences Division, Philippine Children's Medical Center, Quezon City, Philippines. Neurotuberculosis among Filipino

children an 11 years experience at the Philippine Children's Medical Center Brain & Development. 22 (8).469-74,2000 Dec.

(56) 7 -Clarck WC. Metcalf JC Jr. Muhlbauer MS Dohan FC Jr Robertson JH. Mycobacterium tuberculosis meningitis: a report of twelve cases and a literature review. Neurosurgery. 18(5): 604-10, 1986 May

(57) 8.- Tartaglione T. Di Lella GM. Cerease A. Leone A. Moschi. Diagnostic imaging of neurotuberculosis (Review) Rays 23(1):164-80,1998 Jan-Mar

(58) 9.- Tan EK. Ches MW. Chan LL. Lee YI Culture positive tuberculosis meningitis. clinical indicators of poor prognosis. Clinical neurology & Neurosurgery. 101(3):157-60,1999. Sep

(59) 10.- Jeffrey R. Satarke. Prevention of tuberculosis infection disease. Vol. 8. No.2 (April),1997:pp 85-95

(60) 11. Rosalind S. Abenarti MB Tuberculosis an Up Date. Ped In Rew Vol 18,No2, Feb 1997.