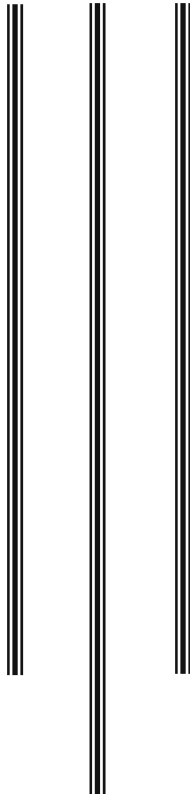




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS  
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
TUBERCULOSIS MENINGEA, ANALISIS  
DE 18 AÑOS.

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA  
PRESENTA  
DRA. R. EIRA PASCUAL ANTONIO



TUTORES DE TESIS:  
DRA. ALEJANDRA NAVA RUIZ  
DRA. MARGARITA NAVA FRIAS



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2009



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ

**UTILIDAD DE LAS PRUEBAS  
DIAGNOSTICAS EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON TUBERCULOSIS  
MENINGEA, EXPERIENCIA DE 18  
AÑOS.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRIA.**

PRESENTA:

Dra. R. EIRA PASCUAL ANTONIO

TUTORES:

Dra. ALEJANDRA NAVA RUIZ  
Médico adscrito al Servicio de Infectología pediátrica  
Hospital Infantil De México "Federico Gómez"

Dra. MARGARITA NAVA FRIAS  
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica

MÉXICO, D. F. AGOSTO 2008

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS  
EN PACIENTES PEDIATRICOS CON  
TUBERCULOSIS MENINGEA, EXPERIENCIA DE  
18 AÑOS.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD EN:

**PEDIATRIA.**

PRESENTA:

**Dra. R. Eira Pascual Antonio.**

TUTORES:

---

Dra. Alejandra Nava  
Médico Adscrito Al Departamento De Infectología Pediátrica  
Hospital Infantil De México "Federico Gómez"

---

Dra. Margarita Nava Frías  
Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica  
Hospital Infantil de México, "Federico Gómez"

MÉXICO, D. F.

Agosto 2008

## DEDICATORIA.

A los generadores de mis más grandes sentimientos...

## INDICE

1. ANTECEDENTES.....	6
2. MARCO TEORICO.....	10
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	29
4. JUSTIFICACION .....	30
5. OBJETIVOS .....	31
6. MATERIAL Y METODOS .....	32
DISEÑO DE INVESTIGACION .....	32
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION .....	33
VARIABLES.....	33
7. ANALISIS ESTADISTICO .....	34
8. RESULTADOS .....	34
9. CONCLUSIONES.....	40
10. BIBLIOGRAFIA .....	42

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del grupo de enfermedades infecciosas, la tuberculosis es actualmente causa de millones de muertes en todo el mundo, motivo por el cual en abril de 1993 la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial, considerando que el impacto ocasionado por tal patología es extenso más aún cuando se habla del daño ocasionado a la población pediátrica ya que sus principales formas de presentación también corresponden a las más graves, como son la tuberculosis miliar y meníngea. El diagnóstico en este grupo de edad es basado principalmente en el antecedente epidemiológico y el cuadro clínico, que habitualmente es inespecífico, aún son muchos los casos en los cuales ante la sospecha diagnóstica se instaura el tratamiento antifímico de forma rápida para reducir las secuelas y mortalidad. Por todo lo expuesto es nos planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la utilidad de las pruebas PCR, y tinción de Ziehl Neelsen utilizadas en pacientes clasificados como caso probable de tuberculosis meníngea en la confirmación diagnóstica?

(9, 13, 14)

UTILIDAD DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS  
CON TUBERCULOSIS MENINGEA ANALISIS DE 18 AÑOS EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO, FEDERICO GOMEZ, DURANTE EL  
PERIODO DE ENERO DE 1990 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2007.

## 1. ANTECEDENTES

La historia de la tuberculosis (Tb) revela su estrecha relación con la historia de la propia humanidad ya que existen evidencias paleológicas de tuberculosis vertebral en restos neolíticos precolombinos, así como en momias egipcias que datan aproximadamente del año 2400 a.C. La primera cita bibliográfica que podemos hallar en relación a ella se encuentra en los libros de El Antiguo Testamento, donde se hace referencia a la enfermedad consuntiva que afectó al pueblo judío durante su estancia en Egipto, tradicional zona de gran prevalencia de la mencionada enfermedad. En Europa se convirtió en un problema grave en el momento en que el hacinamiento en los medios urbanos asociado con la Revolución Industrial generó circunstancias epidemiológicas que favorecieron su propagación. En los siglos XVII y XVIII la Tb fue responsable de una cuarta parte de todas las muertes en adultos que se produjeron en el continente europeo. El médico inglés Benjamín Martel en, su obra "*Una nueva teoría de la destrucción*" fue el primero en aventurar que la causa de la tuberculosis podría ser una "diminuta criatura viviente", que, una vez en el organismo, podría generar los signos y síntomas de la enfermedad.<sup>(1)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) eligió el 24 de Marzo para



instituirlo como “Día Mundial de la Tuberculosis”, debido a que en fecha igual pero de 1882, en la conferencia titulada “La etiología de la Tuberculosis”, Roberto Koch anunció a un reconocido grupo de especialistas del Instituto de Higiene de la Universidad de Berlín, el descubrimiento del bacilo que produce la enfermedad; desde entonces al *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) se le conoce como bacilo de Koch, responsable de la enfermedad infecciosa llamada tuberculosis. Con el conocimiento del agente causante y el mecanismo de transmisión proliferó la aparición de los famosos sanatorios, con los que se buscaba, por un lado, aislar a los enfermos de la población general interrumpiendo la cadena de transmisión de la enfermedad, y por otro, ayudar al proceso de curación con la buena alimentación y el reposo. Pero no fue hasta 1944, en plena segunda Guerra Mundial, con la demostración de la eficacia de la estreptomina, cuando comienza la era moderna de la tuberculosis, en la que el curso de la enfermedad podía ser cambiado. La tuberculosis supone un auténtico problema de salud pública, tanto a nivel nacional como mundial, por lo que merece la pena detenerse a analizar su situación epidemiológica actual, tan importante para comprender correctamente esta enfermedad en su globalidad. No por repetidas, dejan de sorprender las cifras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica en relación a la situación de la tuberculosis en el mundo. Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectado por *Mycobacterium tuberculosis*. De todas las enfermedades infecciosas, ésta es actualmente una de las que más muertes ocasiona en todo el mundo, motivo por el cual en abril de 1993 la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial de igual forma calcula que ocurren 9 millones de casos nuevos y aproximadamente dos millones de

personas mueren cada año debido a la misma. Sin duda una de las formas más graves de Tb., es la meningitis, que se da sobre todo en los niños menores de 5 años. Su incidencia, en una comunidad dada, es directamente proporcional al número de casos de Tb., existiendo una estrecha relación entre el riesgo anual de infección y los casos de meningitis tuberculosa, estimándose en 1% dicha relación para niños menores de 4 años.<sup>(2,3,4)</sup> La OMS estima que la tuberculosis en el niño representa del 5 al 30% de todos los casos, por lo que de los 9 millones de casos nuevos reportados en el mundo 1,300,000 son menores de 15 años de edad, de la misma manera de las 3 millones de muertes registradas anualmente, 450000 son niños.<sup>(2)</sup> En un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez entre 1991 y 2000 se revisaron 47 casos de meningitis tuberculosa en niños atendidos entre 1991-2000. La frecuencia por edad fue mayor en los menores de 36 meses (59.5%); el estadio clínico más frecuente fue el II, con 25 casos (53.2%); la mayoría procedían del medio rural: 14 (30%) y 17 (36%) de áreas suburbanas; hubo 4 decesos por lo que la letalidad fue del 9.5%; con lo que se concluye que la tuberculosis meníngea continúa siendo un problema de salud pública ya que permanece como una importante causa de muerte en la población pediátrica.<sup>(5)</sup> Por lo tanto las principales formas de la patología en cuestión como ya ha sido mencionado antes son, según sus características epidemiológicas, la pulmonar y meníngea; en estas se puede intervenir para bajar la tendencia mediante la detección de casos, la administración de tratamiento, el seguimiento, estudio de contactos, supervisión y vacunación con BCG. La tuberculosis meníngea es una variedad clínica en la cual resulta muy difícil establecer el diagnóstico preciso de forma inicial, las secuelas observadas en estos pacientes son

permanentes, el daño neurológico es tan extenso que imprime incapacidad en la gran mayoría de los afectados; por lo tanto dada la gravedad de esta enfermedad, que es mortal dejada a su evolución natural en menos de 6 semanas, es esencial un diagnóstico precoz por lo que se decidió realizar un análisis retrospectivo de los casos ingresados con este diagnóstico al Hospital Infantil de México en la última década y de la utilidad de las pruebas diagnósticas aplicadas en dichos pacientes. En un estudio realizado en Madrid España en el 2004 para investigar el valor diagnóstico y pronóstico de la determinación de PCR ( Reacción en cadena de la polimerasa) (secuencia de inserción IS6110) y citoquinas en el líquido cefalorraquídeo, la sensibilidad reportada de la prueba fue del 65% y la especificidad del 99%.<sup>(6)</sup> En lo que respecta a nuestro medio, un estudio realizado con seis países latinoamericanos participantes de la Red Latinoamericana y del Caribe de investigación en tuberculosis demostró la diversidad de resultados en el diagnóstico de tuberculosis meníngea al utilizar como método la PCR. Cada laboratorio recibió 30 muestras, pero sin conocer la presencia o no de *M. tuberculosis* en ellas, para ser procesadas por el método de reacción en cadena de la polimerasa utilizado en su laboratorio. Los resultados mostraron gran variabilidad en la sensibilidad y especificidad de acuerdo al laboratorio, la sensibilidad y especificidad general obtenida fue de 55% y 71.6%.<sup>(7)</sup> Lo anterior contrasta con lo reportado por el Instituto Nacional de referencia epidemiológica de nuestro país ya que se afirma que la sensibilidad de esta prueba es mayor al 90%.<sup>(8)</sup> Sin embargo en la guía práctica para la atención de la tuberculosis realizada por la secretaría de salud y las distintas Instituciones

de salud de nuestro país se describe una sensibilidad y especificidad que oscila entre un 65 a 85% en población pediátrica.<sup>(9)</sup>

## MARCO TEORICO.

Debido a que la tuberculosis meníngea es una enfermedad sujeta a vigilancia epidemiológica la definición de la misma es descrita y establecida en la Norma Oficial Mexicana de la cual la última modificación que rige es la realizada en el 2005 y se observan las siguientes definiciones: Caso probable de tuberculosis meníngea: es toda persona que presente cefalea persistente y/o vómito y/o afección de pares craneales y/o alteración del estado de alerta con una evolución subaguda mayor o igual a 7 días con o sin antecedentes de contacto con caso de tuberculosis pulmonar. Caso confirmado de tuberculosis meníngea: es todo caso probable que cuenta con confirmación por laboratorio por medio de baciloscopia, cultivo o reacción en cadena de la polimerasa, en líquido cefalorraquídeo o histopatología presencia de *M. tuberculosis*. Sin embargo en pediatría debido a que la enfermedad es paucibacilar es probable que los exámenes bacteriológicos resulten negativos por lo que es necesario basar el diagnóstico en un antecedente epidemiológico, consideraciones clínicas y pruebas de laboratorio y gabinete, tal como es establecido por el programa Nacional de Tuberculosis en la guía práctica para la atención de tal patología.<sup>(9)</sup>

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, crónica y endémica que afecta a todos los grupos étnicos, y en mayor grado a poblaciones

desprotegidas social, económica e inmunológicamente. El 95% de los casos que se presentan son de tuberculosis pulmonar, la cual afecta principalmente a grupos económicamente activos.<sup>(10)</sup> Es una enfermedad curable, dependiendo de la detección oportuna de los casos mediante el estudio bacilosκόpico, el estudio de los contactos, el tratamiento específico y el seguimiento; cuando todo esto se logra, es posible interrumpir la cadena de transmisión: el 95% de los infectados permanecen en fase de latencia con peligro permanente de reactivación, y el 5% restante puede evolucionar a tuberculosis activa o por diseminación hematόgena causar formas extrapulmonares, de las cuales la más importante es la menίngea debido a que es la principal causante de muerte en estos pacientes y en los sobrevivientes las secuelas neurolόgicas observadas son irreversibles, de ahί el gran impacto causado por esta forma de presentaci3n de tuberculosis.<sup>(5,12, 13)</sup>

Se calcula que anualmente hay nueve millones de casos nuevos en el mundo, lo que daría una prevalencia aproximada de 30 millones de casos y tres millones de muertes. Se sabe que la prevalencia de la infecci3n tuberculosa alcanza cifras del 5 al 10% en algunos grupos poblacionales, dependiendo de sus caracterίsticas socioecon3micas; en algunos paίses con condiciones socioecon3micas deficientes, la prevalencia ha llegado a ser hasta del 40%, y un caso no tratado puede infectar a 10 personas m1s por ańo. En M3xico, el riesgo anual de primoinfecci3n es uniforme de acuerdo a lo descrito por la Organizaci3n Mundial de la Salud y estima que es del 0.5%, es decir se presentan 20,000 casos por cada 100,000 con baciloscopía positiva, la localizaci3n menίngea varía entre un 13 y 42%. En el mundo se refieren 170,000 muertes anuales en menores de 5 ańos por esta presentaci3n de

tuberculosis. Se estima que surge un caso de tuberculosis meníngea por cada 300 infecciones primarias <sup>(8, 9, 11)</sup>. En lo que respecta a inmunocompromiso es necesario resaltar el impacto de la tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA; el cual se produce por una disminución en la inmunidad mediada por los linfocitos T4 o ayudadores, que son los mismos de los que depende la inmunidad protectora contra la tuberculosis, por lo que no es rara la interacción entre ambas enfermedades. Se estima que el VIH eleva el riesgo de enfermar en casi el 10% de los infectados por tuberculosis, pues la infección con VIH interfiere en el mecanismo inmunitario celular responsable de destruir las micobacterias. Los individuos infectados con VIH pueden permanecer asintomáticos por largos periodos, pero a diferencia de la tuberculosis, aunque no hayan desarrollado el SIDA, pueden transmitir esa enfermedad. El mayor riesgo de desarrollar la tuberculosis se da inmediatamente después de la infección por el bacilo de Koch, y disminuye con el tiempo. El riesgo de progresión a tuberculosis activa en personas infectadas por VIH y *M. tuberculosis* es más alto (en promedio 8% anual) que el de personas infectadas sólo por *M. tuberculosis* (0.2% anual), el cuadro clínico presentado por estos pacientes es más severo sobre todo en las formas extrapulmonares, como es el caso de la meningitis tuberculosa la cual es una de las formas extrapulmonares que con mayor frecuencia se presenta . <sup>(9)</sup>

## PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO MUNDIAL

De todas las enfermedades infecciosas, la tuberculosis es actualmente una de las que más muertes ocasiona en todo el mundo, motivo por el cual en abril de 1993 la Organización Mundial de la Salud la declaró una emergencia mundial. La tuberculosis fue un problema enorme en Europa; constituyó la causa más frecuente de mortalidad entre adultos europeos, pero afectó especialmente a Europa del Norte y Occidental. Una de cada 200 personas moría cada año de tuberculosis. Entre tales condiciones, las más propicias para el desarrollo de la enfermedad eran el hacinamiento, que facilitaba la propagación de los gérmenes, y la desnutrición, que comprometía el sistema inmunitario. Actualmente, la tuberculosis ha desaparecido prácticamente de Europa, especialmente de esos países del norte y del oeste que sufrieron sus mayores estragos en el pasado. Hoy, la mayoría de los pacientes con tuberculosis son personas que proceden de lugares donde la tuberculosis es una enfermedad más común como es el caso de la India donde el problema de la tuberculosis alcanza proporciones alarmantes. El 80% de todos los enfermos de tuberculosis del mundo viven en 22 países. Es la India el país donde se registra el número más elevado de pacientes del mundo; le siguen China, Indonesia, Pakistán, Bangladesh y, por supuesto, los países africanos.

La tuberculosis afecta a todos los países, tanto desarrollados como en desarrollo, la diferencia entre unos y otros está en los factores que contribuyen a una mayor o menor incidencia y mortalidad. Al cotejar las tasas de mortalidad por edades en América, Canadá y Estados Unidos presentan una reducción en el riesgo de morir mayor al 6% anual; dichos países no cuentan con un

programa activo de control nacional, pero disponen de los recursos necesarios para hacer el diagnóstico y administrar el tratamiento.

En los últimos años la incidencia de tuberculosis en Estados Unidos se ha aumentado aproximadamente en 10% más de lo esperado; esto tiene relación con la inmigración creciente hacia este país y con la extensión rápida de la infección debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En América Latina la tendencia cambia según el nivel de desarrollo, la calidad de los sistemas de atención en salud, la cobertura y las acciones de control. Con respecto a la mortalidad, los países que tienen las tasas de defunción mayores por tuberculosis pulmonar son: Perú (18.4), Guatemala (10.7), Uruguay (8.9), México (7.6) y Panamá (6.5). México ocupa, como se puede ver, el cuarto lugar.<sup>(8, 10, 11)</sup> En países de otros continentes se presentan tasas de mortalidad similares y más altas que México, como las de Corea y China. Las tasas más bajas de mortalidad por tuberculosis pulmonar se observan en Canadá, Estados Unidos y Cuba. Estos países reflejan la gran disponibilidad de sus servicios de salud y el éxito de las actividades de prevención y control, la capacidad para hacer el diagnóstico oportuno y administrar tratamiento. Cuba en los últimos diez años no ha registrado casos de tuberculosis meníngea, pues su cobertura de vacunación con BCG es del 100%.<sup>(3, 7, 8, 11)</sup>

## PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL

En nuestro país la tendencia de la mortalidad en general ha mostrado una franca curva descendente. El número de casos y defunciones por tuberculosis de los años 1995 al 2005 ha disminuido considerablemente, más de 30% en



los menores de 15 años con tuberculosis pulmonar y 78% en menores de 5 años con tuberculosis meníngea debido a las acciones de prevención tales como vacunación y quimioprofilaxis, sin embargo a pesar de todos los progresos observados en este apartado de salud todavía hoy se registran en México 2000 muertes y 15000 casos nuevos al año de tuberculosis pulmonar, los niños representan el 10% de los casos, las formas pulmonar y ganglionar son las más frecuentes y las formas graves como la miliar y meníngea siguen presentándose y logrando un gran impacto en la población pediátrica debido al daño irreversible que se manifiesta con las secuelas como hidrocefalia, crisis convulsivas, retraso global en el desarrollo psicomotor, espasticidad, hemiplejía, entre otras, las cuales son secuelas irreversibles y la discapacidad que condicionan en el paciente es muy importante. Los estados con las tasas más altas de Tuberculosis en la población pediátrica son Baja California, Tamaulipas, Baja California sur, Colima, Sonora, Guerrero, Chiapas y Nayarit. Las cifras por estado de la República van desde 3.01 casos por cada cien mil habitantes en el estado de México, hasta 45.35 por cada cien mil habitantes en el estado de Baja California Norte. Los estados con menor morbilidad fueron Estado de México, Zacatecas, Tlaxcala, Distrito Federal, Guanajuato, Morelos, Michoacán, Aguascalientes, Querétaro e Hidalgo. <sup>(3, 7, 8, 9, 11)</sup>

Aunque la incidencia de tuberculosis meníngea ha descendido en los últimos años aun en el 2006 se notificaron 146 casos en el país en forma preliminar, lo que representó 0.14 casos por cada 100,000 habitantes. Los estados con mayor morbilidad fueron Baja California, Baja California Sur, Distrito Federal, Querétaro, Nayarit y Veracruz.

Con respecto a la prevención de esta patología afortunadamente existe una vacuna que confiere protección contra la tuberculosis, se ha demostrado que la vacunación con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG), es efectiva en la prevención de 65 a 85% para tuberculosis meníngea y miliar y de 50% para la pulmonar. Desde 1988 la Organización Mundial de la Salud recomienda e incluye en su programa a esta vacuna. En nuestro país desde los años sesentas la vacuna es aplicada de forma rutinaria y obligatoria de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA-2-1999 y actualmente la cobertura de vacunación en nuestro país en menores de cinco años se mantiene alrededor del 95%.<sup>(2, 3, 7, 8, 9)</sup>

#### PATOGENIA.

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis* en los seres humanos y por *Mycobacterium Bovis*(*M. Bovis*) en los bovinos. Generalmente, la primoinfección pasa inadvertida y la sensibilidad a la tuberculina aparece al cabo de cuatro semanas o más; comúnmente las lesiones curan y dejan calcificaciones en los ganglios linfáticos pulmonares o traqueobronquiales. La primoinfección puede evolucionar a tuberculosis pulmonar o, por diseminación linfohematógena, causar tuberculosis miliar, genitourinaria, osteoarticular, pleuresía, adenitis tuberculosa y otras formas extrapulmonares, de las cuales la meníngea es una de las más importantes, pues afecta principalmente a los menores de 15 años, muchos de los cuales pueden presentar invalidez o morir. El reservorio de la bacteria es el hombre principalmente, y en algunas zonas el ganado vacuno enfermo, raras ocasiones los primates, tejones u otros

mamíferos. El modo de transmisión es la exposición al bacilo que se encuentra en núcleos de gotillas suspendidas en el aire, que provienen del esputo de personas que padecen la tuberculosis infecciosa. La exposición prolongada y cercana a un caso activo puede producir la infección. La tuberculosis bovina se transmite por la frecuente presencia de *M. bovis* en las vacas y por la ingestión de la leche o productos lácteos no pasteurizados; algunas veces se transmite a los trabajadores de campo, a través del aire o por la manipulación de dichos animales. El periodo de incubación dura desde el momento de la infección hasta que aparecen las lesiones primarias (4-12 semanas). Sin embargo, el riesgo de transmisión puede persistir toda la vida cuando la tuberculosis permanece como infección latente. El grado de transmisibilidad depende del número de bacilos eliminados, de su virulencia y de las unidades de formación de aerosoles en el acto de toser. El periodo de transmisión se da mientras se expulsan bacilos infecciosos. La tuberculosis extrapulmonar no se transmite en ausencia de secreciones, pero si las hay, la transmisión aumenta. La continuidad de la cadena de transmisión, que mantiene la endemia en la población, depende de factores como la prevalencia de fuentes de infección, los casos de tuberculosis pulmonar (bacilífera), el número de personas infectadas por cada caso y la probabilidad que tienen dichos individuos de desarrollar la enfermedad a consecuencia de la infección. El número de infectados por cada paciente depende de la localización de la tuberculosis, de los hábitos del enfermo, de las personas expuestas y del grado de exposición. La probabilidad de contraer la enfermedad depende también de la dosis infectante y de las condiciones de inmunidad del huésped; por lo tanto, la edad, el sexo, el estado nutricional, las enfermedades concomitantes y el tratamiento

con corticoides pueden aumentar el riesgo de enfermar. El riesgo de infección puede ser de hasta un 30% entre contactos familiares con exposición prolongada, y de ellos es posible que del 1 al 5% en el término de un año presenten la enfermedad.

Susceptibilidad y resistencia. El mayor riesgo de aparición clínica de la enfermedad es de los 6 a los 12 meses posteriores a la infección, siendo mayor en los menores de 3 años; posteriormente, baja en la niñez, y es mucho más alto en adolescentes.

La meningitis tuberculosa se debe a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges, la cual se lleva a cabo por diseminación linfohematógena generalmente. La lesión inicial aumenta de tamaño se forman tubérculos que se localizan en la región subependimaria y en la superficie de la corteza cerebral, al romperse estas formaciones descargan bacilos tuberculosos y antígenos en el espacio subaracnoideo lo que origina la meningitis, hay producción de exudado gelatinoso que infiltra los vasos sanguíneos corticomeníngeos y produce inflamación, infarto de la corteza cerebral, obstrucción, fibrosis que interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo y provoca hidrocefalia por bloqueo de las cisternas interpeduncular y agujeros de Luschka y Magendie. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación extendiéndose el exudado también al piso del tercer ventrículo, región subtalámica, quiasma óptico y médula espinal, lo cual explica la disfunción asociado de los pares craneales III, IV, VI y VII. La vasculitis provocada en pequeñas y grandes arterias que origina lesiones isquémicas o trombóticas en el tallo cerebral y en el cerebro produce áreas de infarto o necrosis, la combinación de todos estos eventos de inflamación,

infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez.

La meningitis tuberculosa suele producirse entre los 6 meses y los 4 años de edad, por lo que los mecanismos de inmunidad juegan un papel importante en la fisiopatología de la infección sobre todo en niños menores de 5 años que no recibieron BCG puesto que tienen un número importante de linfocitos T, células CD4 y macrófagos no activados lo cual facilita que el *Mycobacterium tuberculosis* se instale y desarrolle la infección, además existen evidencias de que los mediadores como las citoquinas liberadas por el macrófago TNF-alfa, INF-gama e IL-10, que forman parte de la respuesta inflamatoria, tienen una actividad prolongada y amplificada durante el proceso infeccioso, lo que aumenta el daño al sistema nervioso central. <sup>(9, 11, 15, 16, 17, 18)</sup>

#### MANIFESTACIONES CLINICAS.

El cuadro clínico es habitualmente de inicio insidioso e inespecífico, la presencia de un cuadro febril de evolución subaguda es la principal característica en esta patología. Los principales signos y síntomas descritos son fiebre (97%), vómito(51-73%), apatía(50%), anorexia (26%), irritabilidad (20-25%), cefalea (20%), convulsiones (50%), letargo (73%), rigidez de nuca (27%), tos (23%), pérdida de peso (23%), la hidrocefalia es observada en un 38 a 100% y es asociada a una mala evolución. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. En lactantes y niños pequeños predomina la progresión rápida, lo más común es que los signos y síntomas progresen con lentitud durante varias semanas y se pueden dividir en tres fases o estadios, la primera fase en la mayoría de los casos dura de

una a dos semanas se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre, irritabilidad, anorexia, vómito, astenia, cefalea, somnolencia y malestar general, no se observan signos neurológicos focales, en los lactantes puede observarse retroceso en las marcas del desarrollo. La segunda fase se caracteriza por datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como rigidez de nuca, Kernig, brudzinski y reflejos osteotendinosos aumentados, puede observarse afección de los pares craneales III, IV, VI y VII, crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla, en la tercera fase se observan alteraciones graves del estado de alerta, pudiendo presentarse incluso coma, hemiplejía, paraplejía, espasticidad generalizada, hipertensión intracraneal grave, respiración irregular, hipertensión arterial, postura de descerebración. La severidad de la enfermedad se clasifica de acuerdo a lo propuesto por el British Medical Research Council la cual tiene gran utilidad al momento de definir el pronóstico. El estadio I tiene una duración de una a dos semanas en promedio, es difícil establecer el diagnóstico en esta etapa ya que las manifestaciones que los pacientes presentan son inespecíficas como: irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración; el pronóstico generalmente es excelente, el estadio II se caracteriza por datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, cefalea, vómitos, signos meníngeos como: rigidez de nuca, Kernig, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales principalmente del III, IV, VI y VII, crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada, más del 90% de los

pacientes se encuentran en esta etapa al momento del diagnóstico; mientras que el estadio III es caracterizado por alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar al coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, los pacientes que sobreviven quedan con lesiones permanentes que incluyen ceguera, hipoacusia, retraso global en el desarrollo. <sup>(9, 15, 16, 17, 18, 19)</sup>

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de tuberculosis en pediatría generalmente se basa en un antecedente epidemiológico, consideraciones clínicas y en las pruebas de laboratorio y gabinete, sin embargo debido a que la enfermedad es paucibacilar es probable que las pruebas bacteriológicas resulten negativas. De acuerdo a lo establecido en la guía práctica para la atención de tuberculosis en nuestro país se diagnostica como caso de tuberculosis a toda persona con cuadro clínico compatible de tuberculosis que además cumpla con cualquiera de los siguientes criterios: respuesta favorable al tratamiento antituberculosis, antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero, reactor positivo al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG, resultado positivo en la baciloscopia, aislamiento de micobacteria por cultivo, detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular o amplificación de RNA, lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con tuberculosis, la meningitis tuberculosa es la forma de tuberculosis que mayores problemas diagnósticos plantea al médico. Llegar al diagnóstico de esta misma es difícil, pues el 40% de los niños tienen un PPD negativo, el 25-50% puede

tener radiografía de tórax normal y en el 67% de los casos no constan contactos con enfermos de tuberculosis hasta después de contraer la enfermedad en pacientes con sospecha de tuberculosis meníngea es necesario para realizar el diagnóstico el estudio de imagen tomográfica más el líquido cefalorraquídeo; a pesar de ello, aunque el diagnóstico de confirmación recaer en la identificación del germen mediante cultivo, la sola sospecha diagnóstica justifica la instauración de tratamiento específico con el objeto de reducir graves secuelas y evitar la evolución natural a la muerte en 1-6 semanas, definitivamente se trata de una situación urgente, la muerte es casi segura sin tratamiento y, si se retrasa la implantación de éste, las secuelas neurológicas pueden ser graves e irreversibles. Se hace necesario dirigir el interrogatorio al antecedente epidemiológico, establecer de forma precisa el contacto del paciente con personas probablemente portadoras del agente etiológico. La sospecha clínica no siempre es consistente y, aunque el examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) aporta datos sugestivos, como son pleocitosis linfocitaria, hipogluorraquia y el aumento de la cifra de adenosinadesaminasa (ADA), habitualmente se inicia un tratamiento empírico sin tener la certeza de que el diagnóstico será confirmado. <sup>(3, 8, 9, 12, 13, 14, 20)</sup> En este contexto el diagnóstico microbiológico clásico no tiene prácticamente ninguna utilidad ya que el examen microscópico es positivo en menos del 10% de los casos, y el cultivo, aún siendo positivo, tarda más de dos semanas en el mejor de los casos, se realiza un estudio del líquido cefalorraquídeo, mediante punción lumbar, la cual se debe practicar ante la menor sospecha de cualquier cuadro febril obscuro con cefalea y compromiso del sensorio; debe hacerse con mucha precaución, tomando en cuenta la presencia de datos de hipertensión



endocraneana. El examen de líquido cefalorraquídeo habitualmente muestra aumento de presión, aspecto turbio o ligeramente xantocrómico, aumento de proteínas por encima de 60 mg/dl y células con predominio de polimorfonucleares al inicio y posteriormente mononucleares, glucosa por debajo de 40 mg/dl, en todos los casos debe solicitarse en líquido cefalorraquídeo tinción de Ziehl Neelsen y cultivo para micobacterias, otras bacterias y hongos, y cultivo del líquido obtenido por lavado gástrico, expectoración o ambos, en serie de 3, otras pruebas con sensibilidad y especificidad variable son la prueba de adenosin desaminasa, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas de ELISA en el líquido cefalorraquídeo. En nuestra Institución se realiza la tinción de Ziehl Neelsen en búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes, el cultivo se hace mediante la técnica de Lowenstein Jensen. El valor predictivo de los diversos métodos no es una cuestión totalmente definida, sobre todo para los métodos que aún se encuentran en estudio como son los de ampliación genética. La prueba cutánea de PPD consiste en la aplicación intradérmica de 0.1ml del derivado proteínico purificado (PPD), en la región anteroexterna del antebrazo, en 72 horas debe realizarse la lectura, para lo cual se toma en cuenta la induración cutánea y el diámetro de la misma para su interpretación, una induración mayor a 5mm se considera positiva en pacientes con contacto con un caso de tuberculosis bacilífera, en pacientes con antecedente de terapia inmunosupresora o portadores de VIH, diabetes, desnutrición. Una induración mayor de 10mm se considera positiva en menores de 5 años, en pacientes con alto riesgo de enfermedad diseminada, o bien aquellos en contacto con casos de tuberculosis bacilífera, si el resultado es positivo se considera como apoyo

al diagnóstico, por lo mismo si es negativo, no se descarta el diagnóstico. La baciloscopia, tiene una sensibilidad muy baja (10%), por lo que un valor negativo no descarta la presencia del bacilo; sin embargo, un resultado positivo constituye una evidencia fidedigna de la presencia de *M. tuberculosis* en un paciente que presenta las características clínicas de la enfermedad. Por su parte, el cultivo tradicional tiene un valor predictivo más alto (95%) y, conjuntamente con las pruebas bioquímicas, constituye la técnica de referencia en la identificación del bacilo de Koch. El aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo sigue siendo la clave del diagnóstico definitivo de tuberculosis ya que su especificidad es del 100%, pero adolece de limitaciones, la más importante de las mismas como ya se ha descrito previamente es su lentitud que, aunque se ha visto parcialmente resuelta con la incorporación de nuevos métodos de cultivo, sobre todo radiométricos, aún siguen siendo necesarias de dos a tres semanas para conseguir el crecimiento e identificación de *M. tuberculosis*. (3, 9, 12, 13, 14, 15, 19, 24)

Hace algo más de 10 años el desarrollo tecnológico permitió la aparición de métodos de amplificación genética (AG) que fueron rápidamente introducidas para el diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Actualmente las técnicas moleculares de diagnóstico constituyen una herramienta insuperable en el campo de la microbiología de la tuberculosis. Desafortunadamente, aunque las técnicas moleculares son lo bastante sensibles para detectar ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de sólo 2 micobacterias, su aplicación en el diagnóstico de la tuberculosis no ha tenido el éxito esperado, principalmente debido a la presencia de inhibidores de la PCR en las muestras clínicas y a la

baja disponibilidad de laboratorios que realicen esta prueba. La PCR se fundamenta en realizar mediante un sistema térmico cíclico una copia y amplificación de hasta un millón de veces del contenido de ADN del germen presente en el LCR este método arroja resultados en el transcurso de horas. La PCR es actualmente la prueba más útil para el diagnóstico de tuberculosis meníngea gracias a la rapidez con que pueden obtenerse resultados y con las modificaciones actuales en las técnicas de ésta ofrece la ventaja de cuantificar el ácido nucleico en las muestras de LCR con lo cual se puede determinar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento así como también es posible la identificación de las distintas especies de micobacterias y de sus mutaciones. En los casos de meningitis tuberculosa los resultados de sensibilidad para la PCR en diferentes estudios han sido variables (entre 54-100%) y la especificidad entre 89-100%. Finalmente la mayor limitante para el uso de este método diagnóstico en nuestro país radica en su baja disponibilidad. (3, 9, 12, 13, 14)

La adenosin deaminasa (ADA) es una enzima que participa en el metabolismo de las purinas y transforma la adenosina en inosina y amoníaco, dicha enzima se encuentra unas treinta veces más elevada en los linfocitos T que en otras células por lo que su nivel en una muestra clínica es indicativo de la actividad de la respuesta inmunológica celular mediada por linfocitos CD4, su valor diagnóstico es considerado por arriba de 40 unidades. Sin embargo, pueden observarse resultados positivos de esta prueba en linfomas con compromiso meníngeo, sarcoidosis, neurobrucelosis y hemorragia subaracnoidea, así mismo pueden haber falsos negativos.

Con respecto a los métodos serológicos como el de ELISA y el de Western Blot, estos ofrecen sensibilidad y especificidad muy bajas, no son útiles para distinguir un proceso activo de una infección latente o bien infección causada por el complejo *M. tuberculosis* o por micobacterias no tuberculosas.

Finalmente, entre los métodos moleculares en estudio, la PCR constituye la mejor opción para la identificación directa de *M. tuberculosis* no solamente por sensibilidad y especificidad ofrecida sino por la rapidez con que se puede establecer el diagnóstico, sin embargo su baja disponibilidad en la mayoría de los Institutos de salud continúa siendo una importante limitante en su aplicación. (3, 9, 20, 21, 22, 23, 24)

La tomografía computarizada de cráneo puede ser normal en la fase inicial, a medida que la enfermedad progresa podrán observarse el refuerzo basal, los datos de hipertensión endocraneana, la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz, en algunos pacientes pueden observarse tuberculomas, que se localizan en la corteza cerebral y en el tálamo. La radiografía de tórax es útil para apoyar el diagnóstico ya que hasta en un 70% de los casos es anormal, a pesar de que las alteraciones radiológicas pueden ser variables e inespecíficas son orientadoras en el diagnóstico. (3, 9, 11, 13, 14, 20)

Por todo lo anterior, aún no es posible disponer de una estrategia diagnóstica rápida que presente todas las ventajas requeridas para que se lleve a cabo su implementación a gran escala y que permita hacer frente al avance de esta patología, por lo que sigue siendo necesario el criterio clínico junto a las

pruebas en la práctica clínica, son muchos los casos en que se inicia el tratamiento tuberculostático sin diagnóstico microbiológico, basado en una sospecha clínica sólida, datos histopatológicos, radiológicos o datos bioquímicos, incluso, con la sola evidencia epidemiológica, con la finalidad de evitar o disminuir las complicaciones y secuelas observadas en estos pacientes. (1, 2, 9, 13, 14)

## TRATAMIENTO.

El tratamiento es enfocado a resolver la urgencia observada en el cuadro del paciente y que compromete la vida del mismo, como es el caso de la hipertensión endocraneana, las crisis convulsivas, hidrocefalia que amerita intervención quirúrgica para realizar una derivación mediante colocación de válvula ventriculoperitoneal, desequilibrio electrolítico lo cual disminuye las secuelas neurológicas.

Durante la fase aguda está indicado el uso de esteroides ya que se ha demostrado que reducen la vasculitis, la reacción inflamatoria, la presión intracraneal, el descenso de esta última limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del encéfalo y las meninges, se recomienda el uso de dexametasona a dosis de 0.25mg/kg/dosis cada 8 horas durante la fase aguda y posteriormente prednisona a dosis de 0.5-1mg/kg/día en una o dos dosis durante 3 a 6 semanas. Ante la sospecha clínica es necesario iniciar tratamiento específico con rifampicina, isoniazida,

etambutol y pirazinamida durante la fase intensiva por 60 días, seguida de rifampicina e isoniazida en forma intermitente hasta completar doce meses de tratamiento. (9, 13, 14, 19, 21 )

#### MORTALIDAD Y SECUELAS NEUROLOGICAS.

Tanto la mortalidad como las secuelas se encuentran relacionadas con el estadio del padecimiento y la duración de los síntomas previos a la admisión del paciente e inicio de tratamiento. Como ya se ha mencionado previamente la severidad de la enfermedad se clasifica de acuerdo a lo propuesto por la British Medical Research Council dicha clasificación es útil también para evaluar el pronóstico de estos pacientes se afirma que para aquellos que se encuentran en el estadio I el pronóstico generalmente es excelente, mientras que en el estadio III los pacientes que sobreviven quedan con secuelas permanentes. En un estudio realizado en Argentina por el Instituto de enfermedades respiratorias en niños menores de cinco años con diagnóstico de tuberculosis meníngea, se reportó que el 100% de los niños se diagnosticaron en estadios avanzados de la enfermedad, ninguno curó sin secuelas y hubo un muy alto porcentaje de letalidad (46%), de las secuelas más frecuentes observadas se refiere en primer lugar a la hidrocefalia, posteriormente cuadriparesia, parálisis del sexto par craneal, parálisis cerebral, crisis convulsivas, enfatizando que las mayores secuelas y la mortalidad más alta se observó en pacientes ingresados en estadio III. Las secuelas referidas en la bibliografía en general son: hidrocefalia, infartos cerebrales múltiples crisis convulsivas, espasticidad, cuadriparesia, cuadriparesia espástica, encefalopatía fija, retraso global en el desarrollo. (2, 8, 9, 20)

## JUSTIFICACION.

La tuberculosis supone un auténtico problema de salud pública, tanto a nivel nacional como mundial, por lo que merece la pena detenerse a analizar su situación epidemiológica actual. La OMS estima que la tuberculosis en el niño representa del 5 al 30% de todos los casos, por lo que de los 9 millones de casos nuevos reportados en el mundo 1,300,000 son menores de 15 años de edad, de la misma manera de las 3 millones de muertes registradas anualmente, 450,000 son niños. Las principales formas de tuberculosis, según sus características epidemiológicas, son la pulmonar y meníngea; en estas se puede intervenir para bajar la tendencia mediante la detección de casos, la administración de tratamiento, el seguimiento, estudio de contactos, quimioprofilaxis, supervisión y vacunación con BCG. La tuberculosis meníngea es una variedad clínica en la cual resulta muy difícil establecer el diagnóstico preciso de forma inicial, las secuelas observadas en estos pacientes son permanentes, el daño neurológico es tan extenso que imprime incapacidad en la gran mayoría de los afectados por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno de tb meníngea impacta en el pronóstico y secuelas neurológicas, se han desarrollado nuevas pruebas diagnósticas, toda vez que el estándar de oro (cultivo) podría retrasar los mismos. <sup>(2, 9, 13, 14)</sup> En nuestro hospital no se han realizado estudios que permitan comparar sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas de laboratorio por lo que decidimos realizar un análisis retrospectivo de los casos ingresados al Hospital Infantil de México Federico Gómez en las últimas décadas y determinar la sensibilidad y especificidad de las pruebas utilizadas para confirmar el diagnóstico de tuberculosis meníngea.

## OBJETIVOS.

### OBJETIVO GENERAL

Describir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de pacientes pediátricos con tuberculosis meníngea en pacientes del Hospital Infantil, Federico Gómez, durante el período de enero de 1990 a diciembre del 2007.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS.

-Describir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de tuberculosis meníngea.

-Describir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la tinción de Ziehl Neelsen en el diagnóstico de tuberculosis meníngea.

- Describir los signos y síntomas predominantes en el cuadro clínico de pacientes con tuberculosis meníngea.

-Describir hallazgos tomográficos en pacientes con tuberculosis meníngea

-Identificar el antecedente epidemiológico en los casos de tuberculosis meníngea.



- Evaluar el antecedente de vacuna BCG en pacientes con tuberculosis meníngea.
- Determinar la mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea.

## MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal de serie de casos.

Población: Pacientes ingresados al Hospital Infantil, Federico Gómez, en el período enero de 1990 a diciembre del 2007 con el diagnóstico de tuberculosis meníngea.

Fuente. Expedientes proporcionados por el departamento de Bioestadística de la Institución, bajo el diagnóstico de meningitis tuberculosa con clave de enfermedad A17.0

.

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea bajo el contexto epidemiológico, clínico, estudios de laboratorio o gabinete ingresados a la Institución durante el período de enero de 1990 a diciembre del 2007 a los cuales se les haya realizado pruebas diagnósticas como reacción en cadena de la polimerasa, tinción de Ziehl Nielsen y cultivo.

- Evaluar el antecedente de vacuna BCG en pacientes con tuberculosis meníngea.
- Determinar la mortalidad en pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea.

## MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio. Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal de serie de casos.

Población: Pacientes ingresados al Hospital Infantil, Federico Gómez, en el período enero de 1990 a diciembre del 2007 con el diagnóstico de tuberculosis meníngea.

Fuente. Expedientes proporcionados por el departamento de Bioestadística de la Institución, bajo el diagnóstico de meningitis tuberculosa con clave de enfermedad A17.0

.

Criterios de inclusión. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea bajo el contexto epidemiológico, clínico, estudios de laboratorio o gabinete ingresados a la Institución durante el período de enero de 1990 a diciembre del 2007 a los cuales se les haya realizado pruebas diagnósticas como reacción en cadena de la polimerasa, tinción de Ziehl Nielsen y cultivo.

Criterios de exclusión.

Pacientes que en el estudio del líquido cefalorraquídeo, presenten aislamiento de un germen que pueda explicar los datos neurológicos presentados. Se excluirán aquellos pacientes que no cuenten con expediente completo para poder recabar los datos necesarios.

Tamaño de la muestra. Se revisarán 98 expedientes de pacientes registrados bajo el diagnóstico de tuberculosis meníngea durante el período señalado

Variables.

Cuantitativas:

- Edad.
- Días de evolución.

Cualitativas, nominales:

- Sexo.
- lugar de origen.
- Antecedente epidemiológico de exposición a micobacterias en la comunidad.
- vacuna BCG
- Cuadro clínico.

- Características de estudios de imagen tomográfica.
- Inmunocompromiso.
- PCR positiva.
- Cultivos positivos.
- Tinción de Ziehl Neelsen.
- Mortalidad.

Instrumento de recolección de datos : Programa excell.

Análisis estadístico.

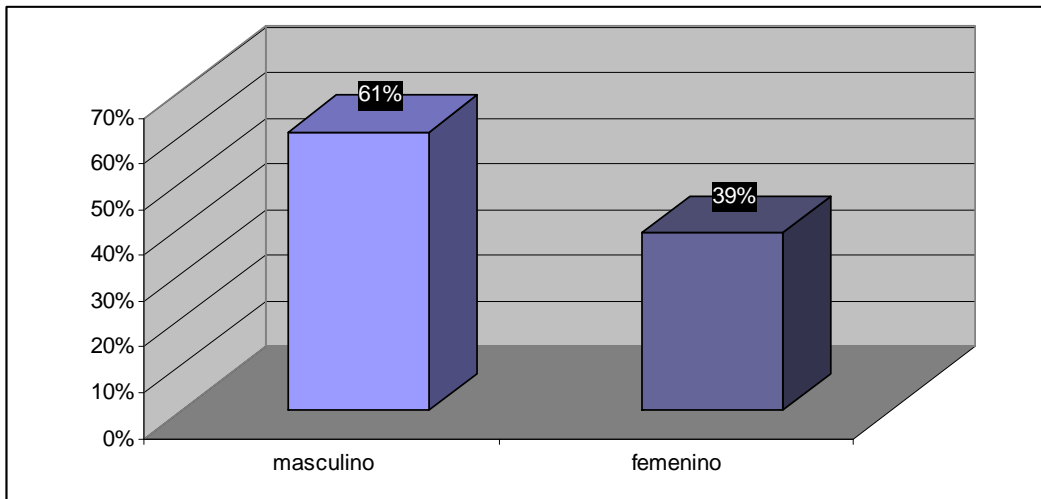
Se utilizará el programa de estadística descriptiva del programa SPSS versión 16, para calcular frecuencias, correlaciones, tablas de contingencia para poder determinar sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivos y negativos respectivamente.

Resultados.

Del total de casos estudiados, 57 fueron masculinos y 36 femeninos(Gráfica 1), la media de edad fue de 24 meses con una mínima de 2 y máxima de 191 meses, el 29% de los pacientes eran originarios del Estado de México, 27% del Distrito Federal 68%, 11% de Puebla, 9.5% de Hidalgo, 8% de Guerrero, y el resto de Chiapas, Morelos, Tlaxcala, Jalisco, Sinaloa y Oaxaca de Hidalgo. EL 68% de la población contaba con vacuna BCG (Grafica 2); los signos y síntomas predominantes fueron: fiebre(93%), vómito(65%), hipertensión

intracraneal (63), irritación meníngea(60%), crisis convulsivas(56%) irritabilidad(53%), espasticidad(43%) y cefalea(26%)(tabla 1), en lo que respecta al antecedente epidemiológico 65% de los pacientes presentaron antecedente de exposición a micobacterias en la comunidad (Gráfica 2). La tomografía computarizada fué anormal en 76 pacientes que corresponde al 82%, las alteraciones observadas fueron: hidrocefalia 72%, aracnoiditis 41%, edema cerebral 33%, higromas 12%, tuberculomas 2%.(Gráfica 3). Dos pacientes contaban con serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana. Fallecieron 13 niños que corresponde al 14% de los pacientes estudiados (tabla 2). El 95% de los pacientes presentaron secuelas, de las cuales las principales fueron: hidrocefalia, epilepsia, encefalopatía fija, alteraciones de la deglución, hipoacusia, déficit visual, síndrome cerebral perdedor de sal. La sensibilidad de la PCR fue del 64%, con una especificidad del 76% y un valor predictivo positivo de 32%, con un valor predictivo negativo del 92% y en lo que respecta a la tinción de Ziehl Neelsen para baciloscopia se encontró una sensibilidad del 64%, especificidad del 93% con un valor predictivo positivo del 64% y un valor predictivo negativo del 93% (tabla 5).

GRAFICA – 1. Distribución por sexo.



GRAFICA – 2. PACIENTES CON ANTECEDENTE DE VACUNA BCG

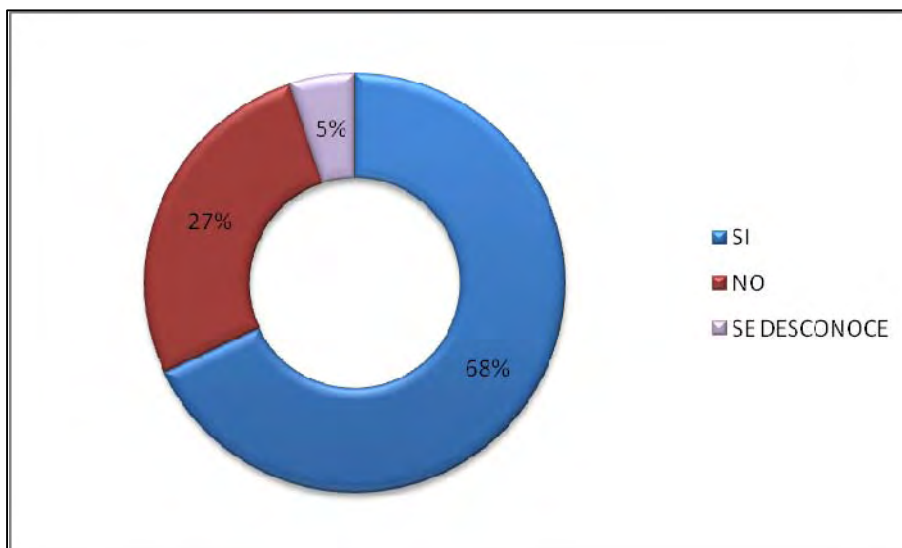
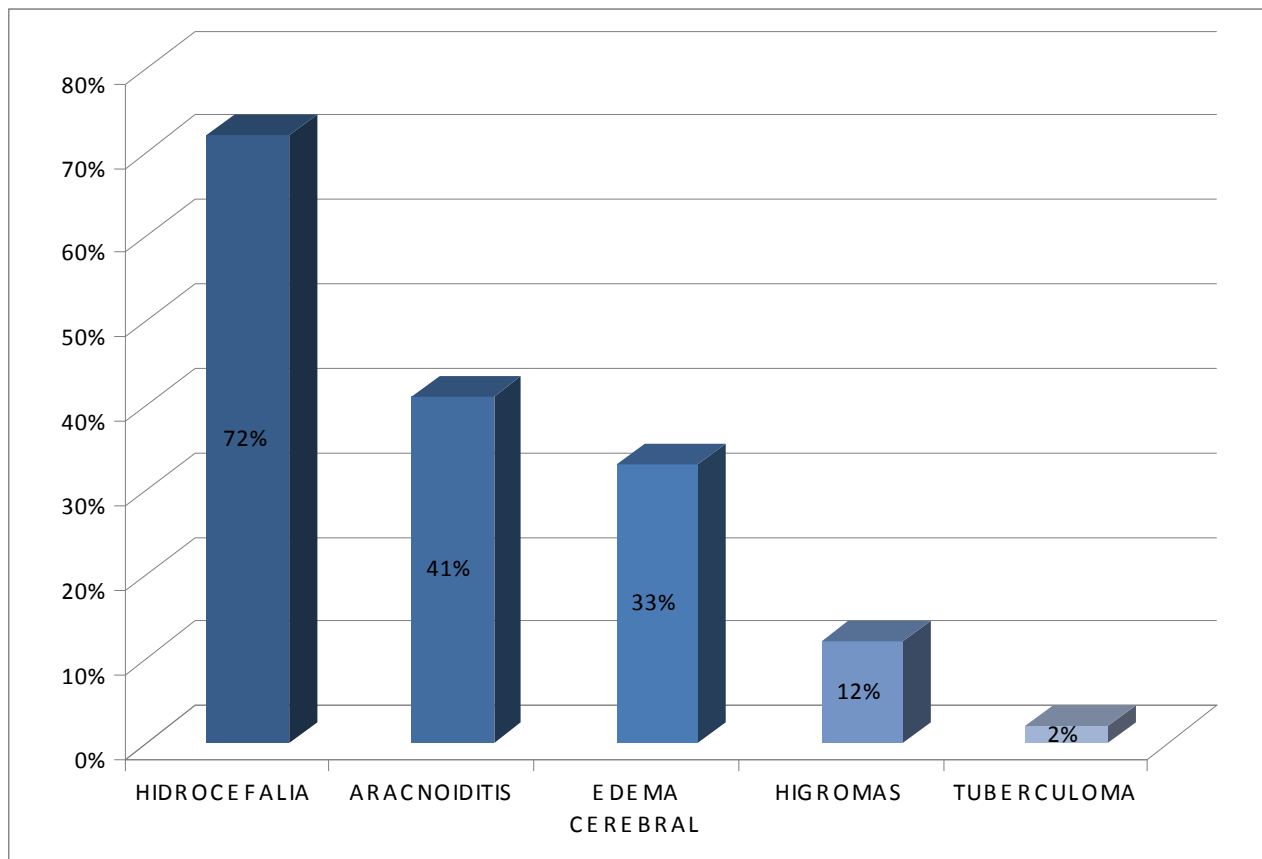


TABLA – 1. MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON  
MENINGITIS TUBERCULOSA

SIGNOS Y SINTOMAS	PORCENTAJE
FIEBRE	93
VOMITO	65
HIPERTENSION INTRACRANEANA	63
MENINGISMO	60
CRISIS CONVULSIVAS	56
IRRITABILIDAD	53
ESPASTICIDAD	43
CEFALEA	26

GRAFICA – 3.

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS



#### GRAFICA – 4.

Antecedente epidemiológico de exposición a pacientes con tuberculosis

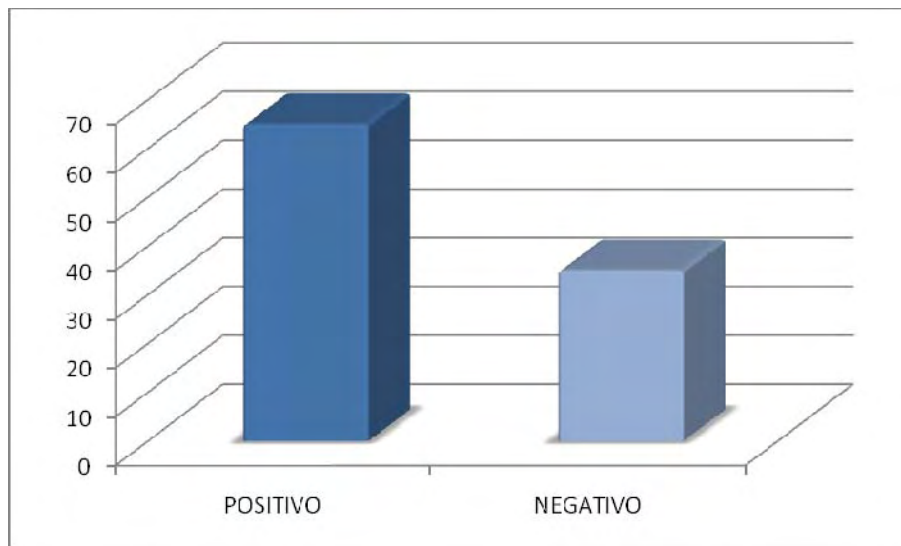


TABLA – 2. SECUELAS reportadas EN LOS PACIENTES

HIDROCEFALIA	53%
EPILEPSIA	19%
CUADRIPLASIA ESPASTICA	9%
VEJIGA NEUROGENICA	5%
HIPOACUSIA	6%
ALTERACIONES DE LA DEGLUCION	14%
DEFICIT VISUAL	9%
SINDROME CEREBRAL PERDEDOR DE SAL	14%
ENCEFALOPATIA FIJA	15%



TABLA – 3. FALLECIMIENTOS

	<b>DEFUNCION</b>	<b>PORCENTAJE</b>
SI	13	14
NO	80	86
TOTAL	93	100

TABLA – 4. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

	PCR	BACILOSCOPIA
SENSIBILIDAD	64%	64%
ESPECIFICIDAD	76%	93%
VALOR PREDICTIVO POSITIVO	32%	64%
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO	92%	93%

## Conclusiones.

La presentación de meningitis tuberculosa continúa siendo importante en nuestro país, el grupo de edad más frecuente fue el de menor de dos años, se observó predominio del sexo masculino. La mayoría de los pacientes habían recibido la vacuna BCG, en un gran porcentaje se encontró positivo el antecedente epidemiológico de exposición a micobacterias de la comunidad. El diagnóstico de esta patología es muy difícil en nuestra población pediátrica, debido a lo inespecífico del cuadro clínico inicial, como se observó en nuestros pacientes quienes presentaron los signos y síntomas más frecuentemente referidos en la bibliografía.<sup>(2, 3, 6, 7, 8, 9)</sup> fiebre, datos de hipertensión intracraneana, irritabilidad, signos meníngeos, crisis convulsivas y cefalea con un curso insidioso; La sensibilidad y especificidad de la PCR y la baciloscopia observada en nuestro grupo de estudio es similar a la referida en los estudios realizados en otros centros de referencia.<sup>(6, 7, 10)</sup> En el 95% de los casos se observaron secuelas neurológicas irreversibles y que imprimen discapacidad importante en los pacientes; desafortunadamente fallecieron trece pacientes que representaban el 14% del total de los mismos. La tuberculosis meníngea continúa siendo una enfermedad devastadora por las secuelas tan graves e irreversibles que causa, por lo tanto debe ser sospechada en todo paciente que curse con una enfermedad inespecífica, de evolución subaguda y con signos neurológicos inespecíficos; a pesar de contar con vacuna BCG y sobre todo si cuenta con el antecedente epidemiológico de exposición a micobacterias de la comunidad. Es importante mencionar que a pesar de que en la actualidad es posible confirmar el diagnóstico temprano de esta enfermedad por medio de las pruebas de ampliación genómica como es el

caso de la PCR, la baja disponibilidad de este método en la mayoría de los centros de referencia continúa siendo la principal limitante para un diagnóstico temprano en la meningitis tuberculosa.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Monografía de la tuberculosis, Argentina: CEP, 2007; 13, 33-46
2. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2003.
3. Manual para la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis, 2004; 10, 14-2
- 4 American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:642-60.
5. Hernández A. Análisis epidemiológico de la Meningitis tuberculosa, revisión de 10 años, Hospital Infantil de México, Federico Gómez. 2000.
6. Jordán A. Meningitis tuberculosa en niños, revisión de 27 años Anales de Pediatría (Barc) 2005; 62: 215 – 220.
7. Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la Tuberculosis Infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100:159-78.
8. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-032 -SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. México, DF: Diario Oficial de la Federación, 27-09-2005; 669 (6), Primera Sección.
9. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes, Formas clínicas: Meningitis Tuberculosa VI, 49-51.
10. March Ayuela P. Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of tuberculous infection. Tubercle and Lung Disease 1994;75:423-428.
11. Instituto de Salud del Estado de Chiapas. Mortalidad y Morbilidad por tuberculosis pulmonar. Estado de Chiapas, 1983-2001
12. Programa Regional de Tuberculosis, Organización Panamericana de la Salud, Marzo 2004, Vol. 7, No.1
13. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, para la atención de la salud del niño. México, DF: Diario Oficial de la Federación, 9-02-2001; 669 (6), Primera Sección: 13-58.

14. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano. México, DF: Diario Oficial de la Federación, 17-07-2003; 598 (13), Primera Sección: 51-77.
15. Sánchez N, Cintado C. Meningitis tuberculosa. ¿Una enfermedad en regresión en nuestro medio? An Esp Pediatr 2000; 52: 232-235
16. Consejo Nacional de Vacunación. Manual de procedimientos técnicos de vacunación. Programa de Vacunación Universal. México, DF: CONAVA, actualización 2004.
17. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:642-60.
18. Farinha NJ, Razali KA, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children a 20 years survey. J Infection 2000; 41:61-8.
19. Nelson: Tratado de pediatría. 15va ed. México: McGRAW-HILL interamerican, 1997; II-1817-18.
20. Robledo J. Et. Al. Actualidad en el diagnóstico de Tuberculosis en el laboratorio. Unidad de Bacteriología y Micobacterias, Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB, Medellín, Colombia.2001; Vol 5-4: 251-259.
21. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 3:CD00224.
22. Ramos BR, Villalobos VH, Macías PM. Vacuna contra la Tuberculosis en inmunizaciones. 2005; 39-52.
23. Correa MF, Diagnóstico de meningitis tuberculosa por la determinación de la actividad de adenosina deaminasa y la amplificación de secuencias nucleotídicas por PCR , Acta cient. venez; 2001;52(supl.1):52-54.
24. Coruña DA, Tipos de tinciones de laboratorio, Coruña, España, Febrero 2008, 03:23-34
25. Micobacterias, medios de cultivo e identificación, patología, tipos de tuberculosis.Editorial CEP, Marzo 2004; Tema 23:113-134.