



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO Dr. FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE RIGIDEZ DE NUCA Y
SIGNOS DE KERNIG Y BRUDZINSKI EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS
TUBERCULOSA DURANTE EL PERIODO
DE 1990- 2007

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Margarita Nava Frías.

MÉXICO, D. F

MARZO

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.

**A mi familia,
en especial a mis padres,
por su apoyo incondicional.**

**A mis niños
que siempre serán
mi inspiración.**

**A Adrian por su amor
incondicional.**

2.2 Etiología

El agente causal de la Tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis*, aunque en otros en vías de desarrollo también se ha visto implicado el *Mycobacterium bovis*.

El género *Mycobacterium* incluye más de 100 especies que pueden clasificarse en dos grupos desde el punto de vista bacteriológico, una línea filigrana se divide en los perlas:

- Complejo *Mycobacterium tuberculosis*: Incluye las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis* (incluida la cepa H37Rv) y *M. africanum*, productores viables de tuberculosis, siendo el primero el que se causa una mayor incidencia. Se incluye también *M. mageritense*, productor de tuberculosis en la zona.
- Complejo *Legre*: En el que se incluye las especies *M. goodii*, productor de la *Legre* buena.
- Otros *Mycobacterium*: Algunos *Legre* a ser patógenos, otros pueden ser patógenos oportunistas y finalmente otros pueden ser no patógenos. Producen no enfermedades micobacteriales.

INDICE

1. Introducción.....	1
1.1 Epidemiología.....	1
1.2 Etiología	1
1.3 Fisiopatología	2
1.4 Manifestaciones Clínicas.....	3
1.5 Diagnóstico.....	4
1.5.1 Antecedentes y Semiología	4
1.5.2 Líquido Cefalorraquídeo	4
1.5.3 Baciloscopia	4
1.5.4 Cultivo de Líquido Cefalorraquídeo.....	5
1.5.5 PPD.....	5
1.5.6 ELISA.....	5
1.5.7 PCR en Líquido Cefalorraquídeo	6
1.5.8 Gabinete.....	6
1.5.9 Electroencefalograma	6
1.6 Tratamiento.....	6
1.6.1 Isoniacida.....	6
1.6.2 Rifampicina	7
1.6.3 Pirazinamida	7
1.6.4. Etambutol	8
1.6.5 Estreptomina.....	8
1.6.6 Fármacos combinados	8
1.6.7 Esteroides	9
1.7 Complicaciones	9
1.8 Inmunización	10
2. Marco Teórico	11
3. Planteamiento del Problema	16
4. Justificación	17
5. Objetivos.....	18
6. Hipótesis	19
7. Material y Métodos.....	20
7.1 Descripción de variables.....	20
7.2 Plan de análisis estadístico	21

8. Limitaciones del estudio.....	22
9. Resultados.....	23
10. Discusión y conclusiones	27
11. Bibliografía.....	29.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

A nivel mundial la Tuberculosis es responsable de 1.6 millones de muertes, incluyendo a 195 mil pacientes con VIH¹. La OMS (Organización Mundial de la Salud) reporta en el 2005 un estimado de 8.8 millones de casos nuevos de Tuberculosis (Tb) en el mundo.

De acuerdo con la OPS (Organización Panamericana de la Salud), en la región de las Américas se producen aproximadamente 352 mil casos de Tb y 50 mil muertes por su causa cada año. Tomando en cuenta estas cifras, cada hora se producen 40 nuevos casos de Tb y cada 10 minutos muere una persona por Tb¹⁵.

En México se encuentra un incremento anual de 28% de los casos notificados. Hasta la semana 52 del 2007 se reporta un total de 14,736 casos nuevos de Tb respiratoria, y 165 casos de meningitis tuberculosa a nivel nacional¹⁰.

La meningitis tuberculosa se presenta como complicación en 1 de cada 300 casos de Tb primaria que no recibe tratamiento oportuno, y es la forma mas grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia, presentándose en alrededor del 4% de los niños con tuberculosis.

La tuberculosis generalmente se transmite en el medio ambiente familiar, hasta en 75 a 80% de los casos, un caso de tuberculosis en el paciente pediátrico representa un fracaso de los sistemas de salud para diagnosticar y tratar los casos de tuberculosis pulmonar bacilíferos.

1.2 Etiología

El agente causal de la Tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis*, aunque en países en vías de desarrollo también se ha visto implicado al *Mycobacterium bovis*.

El género *Mycobacterium* incluye más de 100 especies que pueden clasificarse en seis grupos desde el punto de vista bacteriológico; con fines didácticos se dividen en tres apartados¹.

- Complejo *Mycobacterium*: Incluye las especies *M. tuberculosis*, *M. bovis* (incluida la cepa BCG) y *M. africanum*, productoras todas ellas de tuberculosis; siendo el primero el que se aísla con mayor frecuencia. Se incluye también *M. microti*, productor de tuberculosis en la rata.
- Complejo lepra: En el que se incluyen las especies *M. leprae*, productor de la lepra humana.
- Otras *Micobacterias*: Algunas llegan a ser patógenas, otras pueden ser patógenas oportunistas y finalmente otras suelen ser saprofitas. Producen las denominadas micobacteriosis.

La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo que mide entre 2 a 4 nanómetros de largo por 0.3 nanómetros de ancho. Se caracteriza por ser un microorganismo intracelular obligado, aerobio estricto, inmóvil, que se replica dentro de los fagosomas de los macrófagos^{5,26}.

Su tiempo de multiplicación es de 12 horas o más por lo que su crecimiento en medios de cultivo es muy lento (seis a 12 semanas)¹⁸.

Es sensible al calor, rayos ultravioleta y al sol directo, presenta resistencia a ácidos, alcoholes, desinfectantes y a la desecación; además es naturalmente resistente a muchos antibióticos debido, principalmente, a su pared celular altamente hidrofóbica que actúa como una barrera impermeable lo que dificulta su tratamiento.

Tiene la propiedad de teñirse con fuchina básica y ser resistente a la decoloración con alcohol ácido debido a los componentes lipídicos de su pared celular, esta es compleja, posee un alto contenido de lípidos (40%), proteínas y polisacáridos; es rica en ácido micólico, el cual se encuentra unido covalentemente con glicolípidos tales como α, α -tetrahalosa dimicolato (TDM, cord factor) y α, α -trihalosa monomicolato (TMM)^{3,18},

Debido a que el bacilo es un aerobio estricto, los órganos más afectados son aquellos con tensiones de oxígeno relativamente altas, como los vértices pulmonares, los riñones y las metáfisis.

1.3 Fisiopatología

Existen la forma pulmonar y las extra pulmonares (linfadenopatía periférica, tuberculosis meníngea, tuberculosis miliar, tuberculosis peritoneal, tuberculosis ósea, tuberculosis renal, por mencionar las más frecuentes).

En la tuberculosis meníngea el organismo se asienta en las meninges y forma microgranulomas, el curso clínico tiende a ser subagudo, progresando en días.

El desarrollo de tuberculosis meníngea se divide en dos etapas:

Inicia con la transmisión del bacilo, es fundamentalmente aérea (95% de los casos) a través de secreciones expulsadas por los pacientes con tuberculosis pulmonar bacilíferos. El primer punto de infección se localiza en los macrófagos alveolares donde el bacilo crece con un periodo de incubación de 5 a 8 semanas (4-90 días).

La infección localizada avanza diseminándose a través de los ganglios linfáticos regionales produciendo el complejo primario de Ghon. Durante esta etapa se produce una bacilemia, que puede sembrar al bacilo en otros órganos del cuerpo como las meninges o el parénquima cerebral, dando como resultado la formación de pequeñas lesiones caseosas subependimarias. Estas se denominan focos de Rich.

El siguiente paso es el incremento de tamaño de los focos de Rich hasta que se rompen hacia el espacio subaracnoideo¹³. La meningitis se da como resultado de la inflamación que sigue a la ruptura de los tubérculos subependimarios hacia el espacio subaracnoideo.

El bacilo tuberculoso infecta preferentemente a las células de la microglía debido a su tropismo, ya conocido. La infección de la microglía desencadena la producción de citocinas (FNT- α , IL-1 β , e IL-6) y quimosinas (CCL2, CCL5, CXCL8 y CXCL10). Aunque estos mediadores proinflamatorios pueden jugar un rol directo o indirecto (reclutamiento de linfocitos T al cerebro), en la respuesta inmune contra el *M. tuberculosis*, también es probable que estos mediadores contribuyan al daño cerebral²⁸.

La localización de los tubérculos determina el tipo de afección del sistema nervioso central, aquellos tubérculos más profundos en encéfalo producen tuberculomas o abscesos cerebrales tuberculosos.

La aracnoiditis que se desarrolla compromete tanto a los nervios craneales como a los vasos penetrantes, provocando parálisis de los nervios craneales e hidrocefalia comunicante¹³.

La patología neurológica subsecuente se produce por 3 procesos: formación de adherencias, vasculitis obliterante y encefalitis o mielitis.

La vasculitis intracraneal puede favorecer el déficit neurológico focal. La hipersensibilidad a las proteínas de la micobacteria causa datos de meningismo y los hallazgos en líquido cefalorraquídeo. El edema cerebral compromete el estado de alerta, causa crisis convulsivas e hipertensión intracraneal.

1.4 Manifestaciones clínicas

Robert Whytt fue el primero en describir el cuadro clínico típico en 1768 y Bayle correlacionó la tuberculosis pulmonar con la tuberculosis de otros órganos.

En 1948 el British Medical Research Council, describió 3 estadios para establecer la gravedad de la enfermedad:

- Estadio I: signos y síntomas no específicos, caracterizado por astenia, malestar general, náusea, irritabilidad, cefalea, fiebre de grado variable, aunque por lo general de poca intensidad; con o sin crisis convulsivas, sin alteración en el estado de alerta, con pocos o ningún signo de irritación meníngea. (5-7 días de evolución).
- Estadio II: además de los signos del estadio I, se agrega irritación meníngea y/o hipertensión intracraneal, crisis convulsivas generalizadas, déficit neurológico focal con afectación de los pares craneales (con mayor frecuencia el par craneal VI, seguido de los pares craneales III, IV y en menor frecuencia el par craneal VII), con alteración del estado de alerta sin llegar al coma o delirio. (7-10 días de evolución).
- Estadio III: Afectación neurológica grave con coma, respiración y pulso irregular, estatus epiléptico, etc. (más de 10 días de evolución).

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Antecedentes y Semiología.

El diagnóstico se basa en los antecedentes epidemiológicos, el conocimiento del cuadro clínico y los factores predisponentes. En los niños el diagnóstico suele ser epidemiológico e indirecto.

En ausencia de cultivos positivos, el dato más fidedigno de tuberculosis en un niño es la exposición a un adulto con enfermedad activa. En muchos pacientes existen datos inespecíficos dos semanas antes del inicio de la irritación meníngea. En los niños destacan como síntomas principales, en los estadios iniciales: astenia y adinamia, irritabilidad, cefalea, náusea, vómito y dolor abdominal con febrícula intermitente. La fiebre se presenta en forma variable en un 3- 5% de los pacientes pediátricos. La parálisis de los nervios craneales se presenta en un 20-30% de los casos con meningitis tuberculosa y puede ser un síntoma inicial, el VI par es el más frecuentemente afectado, seguido del III y IV. El VII par es el menos afectado.

En todos los estadios se pueden presentar crisis convulsivas, siendo las focalizadas más frecuentes en los adultos y las generalizadas en los niños. Estas se encuentran como signo temprano en el 10- 15% de los niños.

Síntomas de hipertensión intracraneal puede en ocasiones, preceder a la sintomatología o a los signos clásicos de irritación meníngea. A medida que la enfermedad progresa, la circulación defectuosa del líquido cefalorraquídeo culminará en hidrocefalia.

En el fondo de ojo el hallazgo de tubérculos en coroides es casi patognomónico, pero no constante. Puede aparecer edema de papila de variable intensidad y éstasis de los vasos retinianos.

1.5.2 Líquido cefalorraquídeo.

Presenta características específicas que nos orientan a sospechar de afección meníngea por micobacterias tales como color xantocrómico, con pleocitosis moderada (100- 500 células por microL) con predominio de linfocitos. Hiperproteinorraquia, que varía de 100-500 mg/dl e hipogluorraquia con glucosa menor de 45mg/dL o menos del 60% del valor sérico de la glucosa¹³.

1.5.3 Baciloscopia:

Es un método de detección rápida. Se realiza un extendido del material y mediante la tinción de Ziehl-Nielsen, se puede evidenciar la presencia de BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes) en las muestras de cualquier tejido. Detecta a los pacientes bacilíferos, fuente de transmisión de la enfermedad. Para obtener un resultado positivo requiere que la muestra presente, 5, 000 – 10, 000 bacilos/ml, lo cual lo hace aún menos sensible en pediatría, en donde la enfermedad es habitualmente paucibacilar. Su especificidad es baja, ya que no diferencia otras micobacterias.

Otra técnica de tinción utilizada es auramina-rodamina. Requiere un microscopio de fluorescencia y reduce el tiempo de identificación del germen a 1 o 2 minutos. Aunque siempre se debe realizar la confirmación de BAAR por medio de la tinción clásica de Ziehl-Nielsen⁵.

1.5.4 Cultivo:

El criterio absoluto para el diagnóstico es la demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo. Su sensibilidad se limita al 15%. Los medios de Lowenstein-Jensen y Middlebrook son los más utilizados y seguros, aunque se requiere de 4 a 8 semanas para aislar el germen y otras 3 a 4 semanas para realizar las pruebas de sensibilidad.

El método radiométrico (BACTEC 460 TB) permite disminuir a 10-15 días las primeras lecturas positivas, así como diferenciar rápidamente entre micobacterias tuberculosas y otras micobacterias. Sus desventajas son el mayor costo, mayor complejidad en aparatos y bioseguridad necesaria, mayor riesgo de contaminación de la muestra y mayor riesgo de contaminación para el personal.

1.5.5 Prueba de Mantoux (PPD):

La prueba de intradermorreacción (Mantoux) detecta la respuesta inmune celular a los antígenos de la micobacteria. Puede ser positiva en 33 a 93% de los casos. Esta puede ser negativa en desnutridos, inmunocomprometidos, en pacientes con tratamiento con esteroides o infecciones virales. La prevalencia de resultados negativos en pacientes con cualquier forma de tuberculosis es de 10-20%.

La dosis estandarizada de tuberculina recomendada por la OMS es 2 UT de PPD-S (derivado proteínico purificado estándar) contenidas en 0.1ml. La aplicación se realiza mediante inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo, en la unión del tercio medio con el distal.

La prueba se debe leer a las 72 horas de aplicada, aunque puede leerse entre las 48 y 96 horas. La lectura se limita a medir el diámetro de la induración (pápula); no se debe tener en cuenta la zona de eritema. Se determina su diámetro en milímetros (transversal en relación al eje del brazo)¹⁵.

1.5.6 ELISA

La tuberculosis meníngea se ha asociado con niveles detectables de anticuerpos específicos en el LCR. Se puede correlacionar el reconocimiento de diferentes antígenos con los diferentes estadios de la tuberculosis meníngea. La disponibilidad de antígenos y/o presencia de anticuerpos puede cambiar conforme progresa la enfermedad, aparentemente disminuyen los niveles de anticuerpos encontrados en el líquido cefalorraquídeo a medida que progresa la enfermedad.

Sólo se detectan anticuerpos anti-*M. tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con tuberculosis activa⁷. Su sensibilidad es baja (52%) con especificidad del 91%⁸

1.5.7 PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) en líquido cefalorraquídeo:

Se realiza detectando una secuencia repetitiva específica para *Mycobacterium tuberculosis* (IS6110). Su especificidad es de 82-100% y la sensibilidad de 32-100%. Se reporta un alto rango de resultados falsos positivos y los resultados falso negativo pueden presentarse en muestra que contengan menos de 2 UFC/ml. No es suficiente como único método para confirmar el diagnóstico de tuberculosis.

1.5.8 Gabinete

La radiografía de tórax muestra imágenes de tuberculosis pulmonar hasta en un 30% de los casos. La radiografía simple de cráneo tiene interés en las formas crónicas, donde se pueden apreciar calcificaciones y signos de hipertensión craneal.

La TAC de cráneo con medio de contraste revela aracnoiditis basal, infartos, hidrocefalia o tuberculomas. La imagen de reforzamiento de la base de cráneo con o sin tuberculoma se encuentra en el 90% de los niños con tuberculosis meníngea.

1.5.9 Electroencefalograma:

El EEG se caracteriza inicialmente por ondas lentas en las derivaciones posteriores; cuando llega el segundo estadio y aparece sufrimiento de las estructuras basales, la disritmia lenta destaca en derivaciones anteriores. En el estadio III aparece un trazado lento e irregular en todas las derivaciones.

1.6 Tratamiento

Se recomienda seguir el tratamiento por 9 a 12 meses, con un régimen de 4 drogas antituberculosas. Los primeros 2 meses (fase intensiva) con isoniazida, pirazinamida, rifampicina y un cuarto fármaco (ej: estreptomycin, etambutol), seguido de isoniazida y rifampicina por 10 meses (fase de mantenimiento), con un esquema de una dosis diaria o dos veces por semana³⁰.

En todos los casos la duración del tratamiento corresponde al plazo mínimo y la decisión de suspenderlo se basará en la evaluación clínica, radiológica y bacteriológica.

Drogas antituberculosas de primera línea:

1.6.1 Isoniacida:

Bactericida intracelular y extracelular. Inhibe la síntesis de ácido micólico que altera la pared celular del bacilo. Alcanza excelentes niveles terapéuticos en líquido

cefalorraquídeo, caseum y cavernas. Tiene buena absorción por vía oral y rápido inicio de acción. Es el fármaco más económico, el mejor tolerado y el más potente.

1 Presentación: comprimidos de 100 y 300 mg.

2 Dosis 5 mg/kg/día, máximo 300mg/día.

3 Efectos adversos:

-Poco frecuentes: hepatitis, hipersensibilidad cutánea, neuropatía periférica.

-Raros: convulsiones, anemia hemolítica, síntomas mentales, anemia aplásica, anemia sideroblástica, agranulocitosis, reacción lupoide, artralgia, ginecomastia.

1 Interacción con otros medicamentos: aumenta niveles de fenitoína, carbamacepina y diazepam (en individuos acetiladores lentos).

1.6.2 Rifampicina:

Bactericida intracelular y extracelular con inicio de acción muy rápido. Inhibe la síntesis de RNA en la bacteria al unirse a la subunidad beta de la polimerasa de RNA dependiente de DNA, bloqueando así la transcripción de RNA. El porcentaje de mutantes resistentes es muy bajo en las cepas salvajes. Su asociación con isoniazida puede producir hepatotoxicidad. Algunos niños presentan elevación transitoria de las transaminasas en las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, solo la elevación de los valores de transaminasas 4 a 5 veces por encima de los niveles séricos normales, es indicación de suspender transitoriamente el tratamiento. Se puede presentar coloración anaranjada de las secreciones o de la orina.

▪ Presentación: cápsulas de 150 y 300mg, suspensión 100mg/5ml, jarabe 55mg/5ml.

▪ Dosis 10-20 mg/kg/día, dosis máxima 600mg/día.

▪ Efectos adversos:

-Poco frecuentes: hepatitis, reacciones cutáneas, reacciones gastrointestinales, púrpura trombocitopénica, fiebre, síndrome gripal.

-Raro: taquipnea, choque, anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda.

1 Interacción con otros medicamentos: Aumenta la toxicidad hematopoyética de AZT. Su efectividad es disminuida por los antirretrovirales. Incrementa el metabolismo de anticonceptivos, analgésicos opioides, corticoides, anticoagulantes warfarínicos, hipoglucemiantes orales, quinidina, digital, ketoconazol, ciclosporina, anticonvulsivantes, tacrolimus.

1.6.3 Pirazinamida:

Bactericida en el ambiente ácido dentro de los macrófagos y de alto poder esterilizante, lo que permite acortar el tratamiento. Se convierte en ácido pirazinoico en cepas sensibles de *Mycobacterium*, lo que disminuye el pH del ambiente. La importancia de su acción durante las primeras semanas de tratamiento radica en su contribución a la destrucción de los bacilos intracelulares y prevención de las recaídas. Tiene muy buena concentración en líquido cefalorraquídeo.

- Presentación: comprimidos de 250mg y 500mg.
- Dosis 25 mg/kg/día, dosis máxima 2000 mg/día.
- Efectos adversos:

-Poco frecuentes: Hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, exantema, artralgias, hiperuricemia, hipersensibilidad cutánea.

-Raro: gota, fotosensibilidad.

1.6.4 Etambutol:

Bacteriostático, asociado a isoniazida y estreptomycinina, puede prevenir o retrasar la aparición de resistencia a otros medicamentos del mismo esquema. Suprime la multiplicación micobacteriana por interferencia con la síntesis de ARN. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo en presencia de meninges inflamadas. Se debe monitorizar agudeza visual y visión a color, los efectos adversos en la visión son reversibles si se descontinúa con rapidez su uso.

- Presentación: comprimidos de 200 y 400 mg.
- Dosis: 25mg/kg/día, dosis máxima 1200mg/día.
- Efectos adversos:

-Poco frecuentes: neuritis retrobulbar, artralgia, hepatitis.

-Raro: hipersensibilidad cutánea, neuropatía periférica.

1.6.5 Estreptomycinina:

Bactericida en el medio alcalino extracelular. Inhibe la síntesis de proteínas al unirse de manera directa a las subunidades ribosómicas 30S, lo que ocasiona una sucesión defectuosa de péptidos en la cadena proteica. Actúa sobre los bacilos que se multiplican con rapidez, en especial los que se encuentran sobre las paredes de cavidades. Por su mecanismo de acción puede ser útil durante las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento en las lesiones cavitarias. La nefrotoxicidad y ototoxicidad la desplazan a droga de segunda línea. No atraviesa meninges sanas. Contraindicada en pacientes con miastenia gravis.

- Presentación: liofilizado, ampola inyectable de 1 gr.
- Dosis 15-20mg/kg/día, dosis máxima 1 gr. Intramuscular.
- Efectos adversos:

-Poco frecuentes: nefrotoxicidad, ototoxicidad, vómitos, dolor en el sitio de la inyección, hipersensibilidad cutánea.

- Interacciones medicamentosas: potencia el bloqueo neuromuscular (curare).

1.6.6 Fármacos combinados:

Existen dos asociaciones

- Isoniacida + rifampicina:

Cápsula: 300mg de rifampicina y 150 mg de isoniazida o 150 mg de rifampicina y 100 mg de isoniazida.

- Isoniacida + rifampicina + pirazinamida.

Comprimido o gragea: 75mg de isoniazida, 150mg de rifampicina y 400mg de pirazinamida o 75 mg de isoniazida, 120mg de rifampicina y 300mg de pirazinamida

1.6.7 Esteroides:

Se ha logrado demostrar en pruebas in vitro el efecto supresor de la dexametasona sobre la producción de citocinas y quimosinas proinflamatorias de la microglía²⁸. Este efecto puede explicar el beneficio del tratamiento adjunto con esteroides en la tuberculosis meníngea.

El tratamiento adjunto con esteroides se basa en la premisa de que el daño neurológico se asocia a una respuesta de tipo hipersensitiva a la infección

El tratamiento con dexametasona durante las primeras 6 a 8 semanas se ha asociado a disminución en la mortalidad aunque aún existe controversia sobre su asociación con la disminución de secuelas neurológicas^{13, 8}.

La dosis recomendada es el equivalente a prednisolona 1-2 mg/kg/día, con dosis máxima de 40mg.

1.7 Complicaciones

Aunque la entidad es curable cuando se detecta a tiempo, la tasa de mortalidad se aproxima al 20%, hasta 36% de los pacientes desarrollan secuelas neurológicas.

Las complicaciones son: recurrencia de la tuberculosis meníngea, la que se presenta en raras ocasiones, y puede presentarse incluso en pacientes que han recibido tratamiento adecuado aún después de la esterilización del líquido cefalorraquídeo.

Hidrocefalia, infarto cerebral, formación de tuberculomas, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética,

La hidrocefalia es la complicación más común, presentándose en pacientes que han tenido la enfermedad por más de 4 a 6 semanas. Es mucho más grave y se desarrolla más tempranamente en niños que en adultos. Esta puede ser de una variedad comunicante u obstructiva.

Entre las complicaciones neurológicas se encuentran la presencia de crisis convulsivas, afección de pares craneales, el más afectado es el séptimo par, retraso en desarrollo psicomotor, cuadriparesia espástica y afección de motricidad fina.

1.8 Inmunización

La vacuna BCG es una preparación liofilizada de bacterias vivas obtenidas de un cultivo de bacilos de *Mycobacterium bovis* atenuados (bacilo de Calmette y Guérin). La inmunidad que desarrolla es de tipo celular.

Más de 90% de las vacunas utilizadas contienen una de las cuatro cepas de BCG:

- Danesa 1331, introducida en 1931 en Dinamarca, es la cepa de referencia de la OMS y la utilizada en México.
- Glaxo 1077, año 1961, derivada de la Danesa.
- Tokio 172, año 1965, derivada de la Glaxo.
- Francesa Pasteur 1173 P2, año 1961.

En México a partir de 1971 la vacuna BCG se prepara en forma liofilizada en el Instituto Nacional de Higiene con la cepa Danesa 1331.

El efecto de la vacuna es limitar la multiplicación de bacilos tuberculosos y su diseminación hematogena tras la infección primaria. No actúa sobre la reinfección exógena y no está comprobado su papel en la reactivación endógena⁵.

La dosis a aplicar es de 0.1 ml en todas las edades, en inyección intradérmica, un centímetro por debajo de la inserción inferior del músculo deltoides en la línea media de la cara externa del brazo derecho.

Debe formar una pápula aplanada. A las dos o tres semanas se desarrolla un nódulo, apareciendo una costra que se desprende dejando una pequeña úlcera. Ésta puede supurar hasta dos o tres meses, luego de los cuales queda una cicatriz plana. Un 5-10% de los vacunados no presenta cicatriz.

Existe controversia sobre el efecto protector de la inmunización con BCG, sobre todo en países desarrollados donde solo se aplica a población de alto riesgo. Se ha reportado que el efecto protector para formas pulmonares es del 50%, para formas diseminadas 78%, para meningitis 64%, y 71% para la muerte. La duración del efecto protector no se conoce con certeza, aunque se estima que es alrededor de 10 a 20 años¹⁴.

Actualmente se realizan esfuerzos para desarrollar una vacuna más eficaz aprovechando el conocimiento de la secuencia genómica de *M. tuberculosis*; se encuentran en fase I o II de estudio vacunas recombinantes de BCG, que incluyen regiones que codifican proteínas y antígenos específicos. La vacuna recombinante de BCG que expresa la listeriolisina O de la *Listeria monocytogenes* en fase I de ensayos clínicos, así como otra vacuna de BCG en investigación es la MVA85A, un virus de viruela que no puede replicarse y que expresa el Ag 85^a, actualmente en fase II de ensayos clínicos. Otra vacuna de este tipo está hecha de adenovirus que expresa el Ag85A y se encuentra en fase I de ensayos clínicos.

2. MARCO TEORICO

La meningitis tuberculosa puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, sexo o grupo étnico.

Es un padecimiento de inicio, casi siempre insidioso y progresivo que se caracteriza predominantemente por presentar de hipertensión intracraneal e irritación meníngea, la evolución puede llevar al paciente a la muerte en un periodo variable de tiempo. Tiene un alto índice de letalidad así como de secuelas graves en aquellos casos que sobreviven.

Las manifestaciones clínicas se presentan en forma insidiosa, con aumento gradual de la sintomatología, conforme avanza la enfermedad pero en los niños menores de dos años puede aparecer en forma aguda con crisis convulsivas.

En el 75 % de los casos hay datos de tuberculosis activa en otra parte del cuerpo y el antecedente epidemiológico de tuberculosis en la familia. Desde el momento de la infección el riesgo de presentar tuberculosis activa extrapulmonar es mayor en los dos primeros años de la infección y este riesgo puede persistir durante toda la vida en forma de infección latente.

La vacuna BCG disminuye fundamentalmente las formas meníngeas y miliars de tuberculosis primaria o formas complicadas de primoinfección, las que ocurren en México con mayor frecuencia en la población infantil.

La tuberculosis meníngea sigue siendo en la actualidad un serio problema de salud pública en países en vías de desarrollo.

Continúa siendo motivo de investigación la asociación de manifestaciones clínicas que sugieran un diagnóstico temprano. Actualmente existen nuevos métodos diagnósticos de laboratorio; aunque aún se encuentra en entredicho la sensibilidad y especificidad de cada uno. Cabe mencionar que el costo y la infraestructura necesaria no siempre se encuentran al alcance de los países en vías de desarrollo.

Rashmi Kumar et al (1999), realizaron un estudio prospectivo, en el Hospital King George's Medical College, en 232 niños con diagnóstico de neuroinfección de los cuales 110 cursaron con diagnóstico de tuberculosis meníngea. Encontraron 5 factores productores del diagnóstico de tuberculosis meníngea: a) más de 7 días de fase prodrómica, b) atrofia en fondo de ojo, c) déficit focal, d) movimientos extrapiramidales, e) conteo de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo menor de 50%. La asociación de 3 o mas de estos factores predictores reportó una sensibilidad de 54% y especificidad de 98%; correlacionando con sensibilidad y especificidad de algunos métodos de diagnóstico mas costosos y en algunos casos poco disponibles.

En Argentina Darnaud et al, en 2006 realizaron una revisión de casos de tuberculosis meníngea en niños menores de 5 años, durante un periodo de 3 años, encontrando que solo en 15 casos correlacionó el diagnóstico tardío con una evolución tórpida. Los autores

reportaron como manifestaciones clínicas más frecuentes la fiebre, rigidez de nuca y crisis convulsivas.

En Chile 1986, Vernal et al, en una revisión de 7 años en el Hospital Roberto del Río de Santiago solo reportaron 10 casos. Analizaron la frecuencia de las variables dependiendo de los días de evolución en los que se presentaron, encontrando que los signos meníngeos en 10 pacientes se presentaron en los primeros 14 días. Las alteraciones identificadas con mayor frecuencia fueron: alteración en el estado de alerta, vómito y fiebre presente en 11 de los 14 pacientes.

Una revisión de casos en Madrid, España, por Jordán Jiménez et al, reporta 24 casos de tuberculosis meníngea de los cuales solo 4 se presentaron en los últimos 13 años; a pesar de la supresión desde 1987 de la aplicación de la vacuna BCG, demostrando que la epidemiología de la meningitis tuberculosa en niños dentro de cada comunidad sigue un patrón paralelo a la incidencia de enfermedad tuberculosa en el adulto en dicha comunidad. Este hallazgo nos habla sobre las diferencias que se pueden presentar en países desarrollados y países en vías de desarrollo, endémicos, como el nuestro.

En México se realizó una revisión de una serie de casos en el 2000 por Navarro Cano y colaboradores, reportando 31 casos en 3 años en el Hospital Central Dr. Morones Prieto de San Luis Potosí, las manifestaciones clínicas identificadas más frecuentemente fueron cefalea en 68% con un promedio de 27 días de duración, fiebre 74% y alteraciones de la conducta 61%.

Se encuentra en la literatura un estudio prospectivo sobre la utilidad diagnóstica de los signos meníngeos en pacientes adultos con sospecha de meningitis. Como resultado obtuvieron que la presencia de los signos de Kernig y Brudzinski era pobre en pacientes con inflamación meníngea moderada (más de 100 leucocitos en el líquido cefalorraquídeo) con una sensibilidad y especificidad de 8.8%. La rigidez de nuca fue el único signo meníngeo con utilidad clínica con 100% de sensibilidad y valor predictivo negativo de 100% en los pacientes con datos de meningitis severa. Dejando como conclusión la necesidad de nuevas herramientas diagnósticas aunadas a la exploración física y la necesidad de realizar estudios de extensión como la punción lumbar en pacientes en quienes se sospeche meningitis a pesar de no tener los signos meníngeos positivos contribuirá a un diagnóstico temprano.

En 1909 Brudzinski reportó que para los pacientes con meningitis bacteriana o tuberculosa, el signo de Kernig tenía una sensibilidad de 57%, mientras que la sensibilidad para el signo de Brudzinski fue de 96%. Desde entonces la presencia de estos signos se ha interpretado como evidencia de inflamación meníngea.

En niños los signos meníngeos suelen ser inespecíficos y de difícil exploración dependiendo de la edad del paciente.

Los signos meníngeos aparecen cuando existe una inflamación de las meninges y los que se buscan con mayor frecuencia a la exploración física son el signo de Kernig, signo de Brudzinski y la rigidez de nuca.

1. Kernig: descrito por el médico ruso Vladimir Kernig, en 1882. Durante la exploración de Kernig el paciente se encontraba sentado con la cadera y las rodillas flexionadas. A continuación Kernig trataría de extender la rodilla del paciente. Notó que en pacientes con meningitis, era incapaz de extender la rodilla más de 135 grados sin causar dolor. En la actualidad la maniobra se realiza con el paciente en supino con la cadera y las rodillas flexionadas. La incapacidad de extender la rodilla del paciente más de 135 grados sin causar dolor constituye el signo de Kernig positivo³⁴.

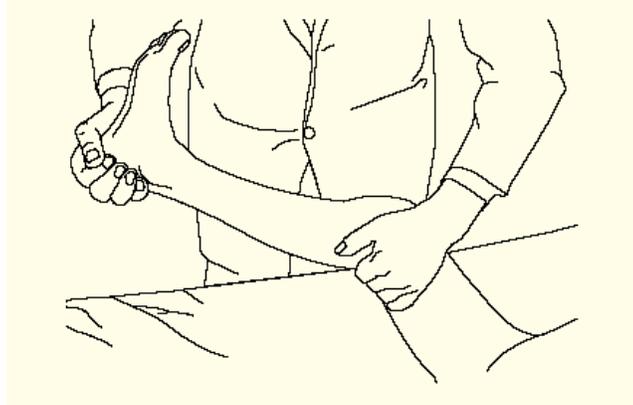


Fig. 1. Signo de Kernig

2. Brudzinski: descrito por Jozef Brudzinski, médico polaco, a principios del siglo 20, cuando el signo de Kernig ya era bien conocido. Describió varios signos en pacientes con meningitis, pero el más reconocido es el signo del cuello de Brudzinski. Con el paciente en supino, el médico coloca una mano por detrás del cuello del paciente y la otra mano sobre el pecho del paciente. El médico levanta la cabeza del paciente, mientras que la mano en el pecho detiene al paciente y previene que el paciente se levante. La flexión de las extremidades inferiores constituye el signo de Brudzinski positivo⁶.

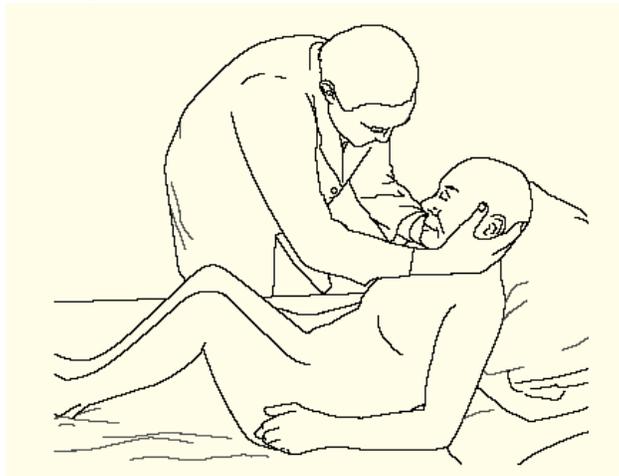


Fig. 2. Signo de Brudzinski

3. Rigidez de nuca: el paciente debe estar en decúbito dorsal, relajado, sin almohada. Se toma su cabeza por la nuca. Primero se moviliza hacia los lados para comprobar que el paciente está relajado y que no existen problemas musculares o de la columna cervical que desencadenen dolor. Luego se flexiona la cabeza poniendo mucha atención en la resistencia que existe para lograrlo. Cuando existe irritación meníngea, la resistencia es al flexionar la cabeza y no con los movimientos laterales.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Describir la frecuencia de presentación de los signos de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca al ingreso en pacientes pediátricos con diagnóstico final de meningitis tuberculosa y su correlación con el estadio clínico de la misma.

4. JUSTIFICACION

La Tuberculosis es un problema de salud pública, que continua presentándose a pesar de las medidas de prevención, detección y tratamientos. Entre las formas clínicas de presentación la meningitis tuberculosa es la más grave y mortal, la cual si no se diagnostica y recibe tratamiento oportuno tiene un rango elevado de mortalidad y secuelas permanentes. El diagnóstico de meningitis se relaciona con la aparición de datos de irritación meníngea, aunque estos no se presentan con tanta frecuencia como se debe sospechar. Con este estudio se describirá la frecuencia de los signos de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca como elementos en la exploración física de pacientes pediátricos con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

4. JUSTIFICACION

La Tuberculosis es un problema de salud pública, que continua presentándose a pesar de las medidas de prevención, detección y tratamientos. Entre las formas clínicas de presentación la meningitis tuberculosa es la más grave y mortal, la cual si no se diagnostica y recibe tratamiento oportuno tiene un rango elevado de mortalidad y secuelas permanentes. El diagnóstico de meningitis se relaciona con la aparición de datos de irritación meníngea, aunque estos no se presentan con tanta frecuencia como se debe sospechar. Con este estudio se describirá la frecuencia de los signos de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca como elementos en la exploración física de pacientes pediátricos con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

5. OBJETIVOS

El objetivo principal de este análisis de casos es el de describir la prevalencia de los signos de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca al ingreso de los niños del Hospital Infantil de México con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Los objetivos secundarios son:

- Clasificar por sexo a los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa.
- Describir el estado nutricional de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa según la clasificación de Federico Gómez, ordenados de acuerdo a estadio clínico.
- Enumerar la distribución en años de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa, ordenados de acuerdo al estadio clínico.
- Enumerar a los pacientes que cuenten con antecedente de aplicación de BCG.
- Enumerar a los pacientes que tengan antecedente de combe positivo.
- Enumerar a los pacientes a los que se les aplicó la prueba de Mantoux y reportar la frecuencia de cuantos fueron positivos, negativos, y en cuantos no se aplicó la prueba.
- Describir los días de evolución del padecimiento previo a su ingreso.
- Describir las manifestaciones clínicas más frecuentes al ingreso y ordenarlas de acuerdo al estadio clínico.
- Describir características más frecuentes de examen citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo.
- Describir distribución de signos meníngeos por grupo de edad.
- Describir distribución de signos meníngeos de acuerdo al estadio clínico.
- Enumerar las complicaciones más frecuentes relacionadas con el estadio clínico.
- Describir el tratamiento establecido, además de la asociación de esteroide.
- Describir las condiciones del egreso: mejoría, o defunción.

6. HIPOTESIS

Los signos de Kernig, Brudzinski y de rigidez de nuca se encontraran positivos con mayor frecuencia en los pacientes que ingresen con diagnóstico de tuberculosis meníngea en estadio III.

7. MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo, retrolectivo de una serie de casos.

Sujetos de estudio: se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico según la clasificación del CIE 10 de meningitis tuberculosa durante el periodo de 1990 a 2007.

Se consideró diagnóstico de tuberculosis meníngea aquellos casos con:

- LCR con citoquímica compatible y:
 - Microscopia positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes en LCR, aspirado gástrico, esputo o fluidos estériles del organismo

Criterios de exclusión: expedientes incompletos, expedientes donde no se confirme el diagnóstico de meningitis tuberculosa según los criterios antes mencionados

7.1 Descripción de Variables

Comentario [KOD1]: OK

1. Sexo: cualitativa, categórica, masculino, femenino.
2. Edad cuantitativa continua, expresada en años, menor de 1 año, 1-2 años, 2-9 años, 10-15 años.
3. Estado nutricional: cuantitativa ordinal según la clasificación de Federico Gómez.: desnutrición primer grado, déficit 10-24%, desnutrición segundo grado, déficit 25-39%, desnutrición tercer grado, déficit +40%.
4. Días de evolución antes del ingreso. Cuantitativa continua expresada en días.
5. Aplicación de vacuna BCG: cualitativa categórica. Si o No.
6. Combe: cualitativa categórica. Positivo o negativo.
7. Resultado de prueba de tuberculina: cualitativa categórica. Positivo, negativo o no aplicado.
8. Características del fondo de ojo: cualitativa nominal
9. Características de citología y citoquímica del líquido cefalorraquídeo: aspecto, color, proteínas, glucosa, leucocitos, % polimorfonucleares, % mononucleares, Gram.
10. Kernig: cualitativa categórica. Presente o ausente al ingreso.
11. Brudzinski: cualitativa categórica . Presente o ausente al ingreso.
12. Rigidez de nuca: cualitativa categórica. Presente o ausente al ingreso.
13. Estadio clínico al momento del diagnóstico: cualitativa nominal.
 - Estadio I: signos y síntomas no específicos, caracterizado por astenia, malestar general, náusea, irritabilidad, fiebre de grado variable, con o sin crisis convulsivas, sin alteración en el estado de alerta.
 - Estadio II: además de los signos del estadio I, se agrega hipertensión intracraneal, crisis convulsivas generalizadas, déficit neurológico focal con afectación de los pares craneales, con alteración del estado de alerta sin llegar al coma.

-Estadio III: además de lo descrito, se agrega pérdida del estado de alerta, movimientos involuntarios y exacerbación de los déficit neurológicos focales.

14. Reporte de TAC de cráneo contrastada según servicio de radiología: cualitativa nominal.

15. Complicaciones: cualitativa nominal.

16. Condición al egreso: cualitativa nominal. Mejoría, muerte.

17. Manifestaciones clínicas al ingreso: cualitativa nominal.

18. Tratamiento: isoniazida, pirazinamida, rifampicina, estreptomina, etambutol y dexametasona.

19. Días que transcurrieron desde el ingreso y hasta el inicio del tratamiento antifímico.

7.2 Plan de Análisis Estadístico:

Estadística descriptiva, prueba de X^2 para variables cualitativas, estadística descriptiva, medias de tendencia central y de dispersión.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio retrolectivo la valoración de los signos de Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca no se encuentra estandarizadas por un solo observador. El resultado dependerá del médico que los evalúa, la opinión del residente de neurología será considerada para los fines de este estudio.

9. RESULTADOS

Se revisaron 90 expedientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa según la clasificación de CIE 10 de los cuales 74 cumplieron con los criterios de inclusión.

De estos 75 casos el 54.1 % fue masculino y el 45.9% femenino. Clasificados por grupos de edad 43.2% en menores de 2 años, 25.7% en el grupo de 3 a 9 años y 31.1 % en el grupo de 10 a 15 años. Según su estadio nutricional al ingreso el 79.8% de los casos presentó algún grado de desnutrición.

ESTADO NUTRICIO	Frecuencia(N)	Porcentaje (%)
Eutrófico	15	20.3
Desnutrición I	17	23.0
Desnutrición II	25	33.8
Desnutrición III	17	23.0
Total	74	100.0

Tabla 1. Clasificación de pacientes por estado nutricional al ingreso.

El 75% de los casos recibió la vacuna BCG. En 64.9 % se identificó antecedente de Combe positivo. La prueba de PPD solo se aplicó en 31.1 % pacientes de los cuales el 9.5% de los resultados fueron positivos.

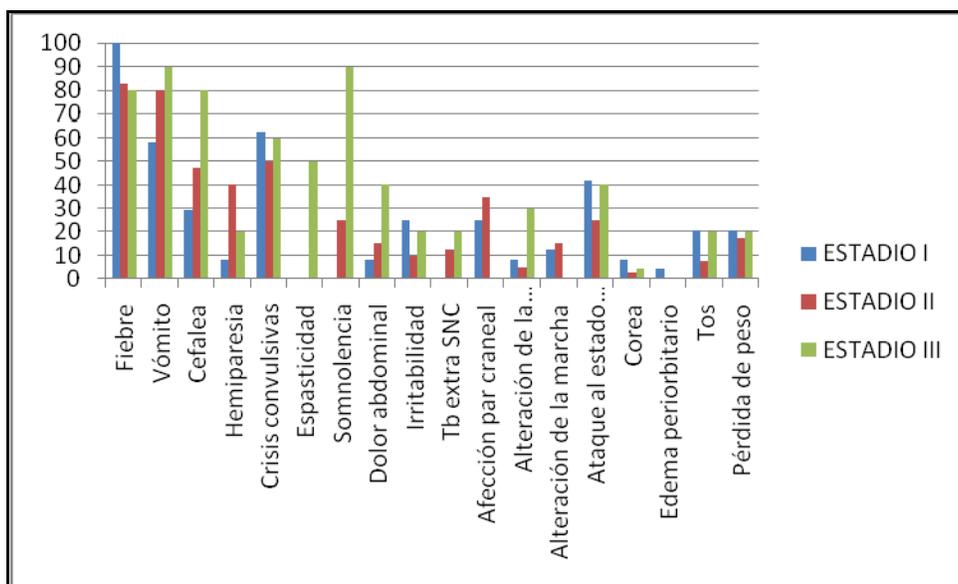
La media de días de evolución del padecimiento previo a su ingreso fue de 12.32 días, con un mínimo de 1 día y un máximo de 23 días.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre (87.8%), vómito (74.3%), crisis convulsivas (55.4%) y cefalea (45.9%).

Manifestaciones clínicas	Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
Fiebre	65	87.8
Vómito	55	74.3
Cefalea	34	45.9
Hemiparesia	20	27
Crisis convulsivas	41	55.4
Espasticidad	5	6.8
Somnolencia	21	28.4
Dolor Abdominal	12	16.2
Irritabilidad	12	16.2
Tb extra SNC	7	9.5
Afección de pares craneales	20	27
Alteración de la conducta	7	9.5
Alteración de la marcha	9	12.2
Ataque al estado general	24	32.4
Corea	3	4.1
Edema periorbitario	1	1.4
Tos	10	13.5
Pérdida de peso	14	18.9
Hiporexia	22	29.7

Tabla 2. Manifestaciones clínicas

Su clasificación según el estadio clínico se muestra en la Gráfica 1.



Gráfica 1. Manifestaciones clínicas según estadio clínico (%).

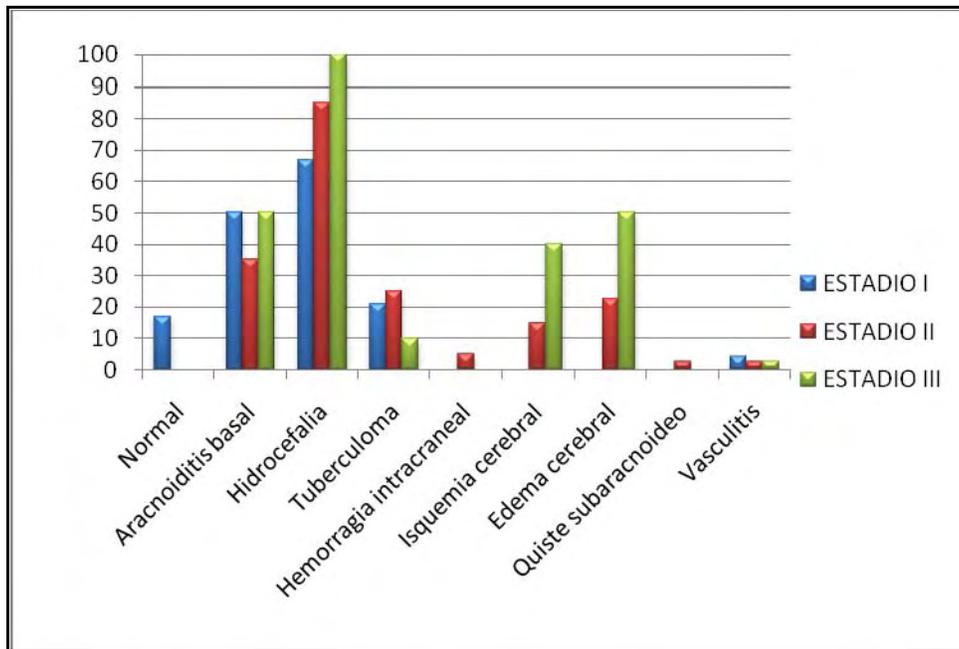
Los estadios clínicos se distribuyeron de la siguiente manera: 32% de los casos se presentaron en estadio I, 53.3 % en estadio II y 13.3% en estadio III.

ESTADIO	EDAD (%)				Total
	MENOR 1 AÑO	1-2 AÑOS	3-9 AÑOS	10-15 AÑOS	
ESTADIO I	2(8.3)	8 (33.3)	5(20.8)	9 (37.5)	24(32)
ESTADIO II	2(5)	16 (40)	12(30)	10(25)	40(53.3)
ESTADIO III	2(20)	2 (20)	2(20)	4(40)	10(13.3)
Total	6(8.1)	26(35.1)	19(25.9)	23(31)	74(100)

Tabla2. Estadio clínico en relación con grupo de edad.

Las características del líquido cefalorraquídeo fueron las siguientes: Aspecto turbio 75%, color: 47.3% incoloro, y 33.8% xantocrómico, 91.9% de los casos tuvo valores de proteínas mayor de 54mg/dl, 82.4% presento hipogluorraquia menor de 45 mg/dl, 97.3% de la población se encontró con leucocitosis con predominio de mononucleares. En el 100% de los casos no se observaron formas bacterianas en la tinción de Gram. Al 100% de la población se le realizó tomografía de cráneo contrastada.

En la Gráfica 2 se observa las principales características en relación con el estadio clínico.



Gráfica 2. Características de TAC de cráneo contrastada en relación a estadio clínico (%).

Los signos meníngeos se distribuyeron de la siguiente manera: Kernig positivo 20%, Brudzinski positivo 20% y rigidez de nuca positivo 41%.

La comparación entre los distintos grupos etarios y la presencia de los signos meníngeos no tuvo significancia estadística al analizarlos con la χ^2 .

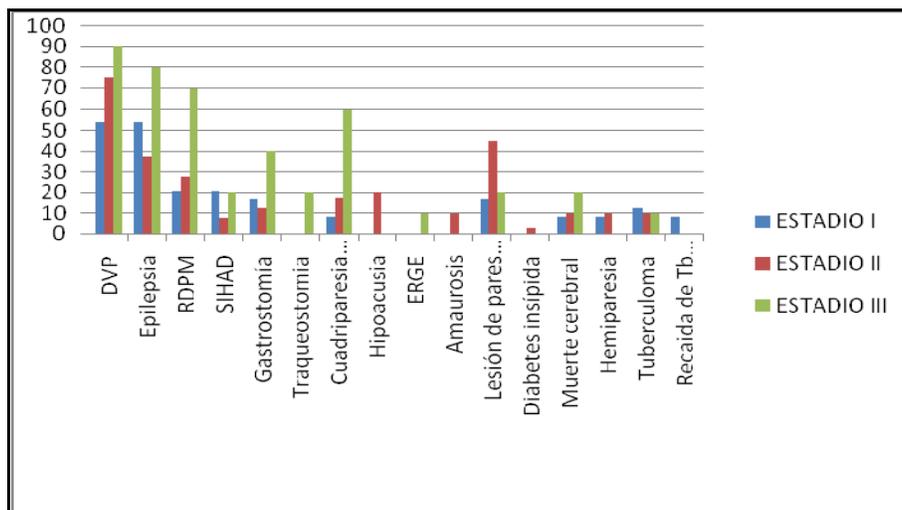
La distribución de los signos meníngeos de acuerdo al estadio clínico se puede observar en la Tabla 3.

	KERNIG (%)	BRUDZINSKI (%)	RIGIDEZ DE NUCA (%)
ESTADIO I	4 (16.7)	8(33)	14(58.3)
ESTADIO II	12 (30)	6(15)	19 (47.5)
ESTADIO III	4 (40)	6(60)	8 (80)
Total	20(27)	20(27)	41(55.4)

Tabla 3. Signos meníngeos positivos de acuerdo a estadio

Las complicaciones más frecuentes fueron hipertensión intracraneal con colocación de derivación ventriculoperitoneal (70.3%), epilepsia (48.6%), lesión irreversible de pares craneales (32.4%) y retraso del desarrollo psicomotor (31.1%).

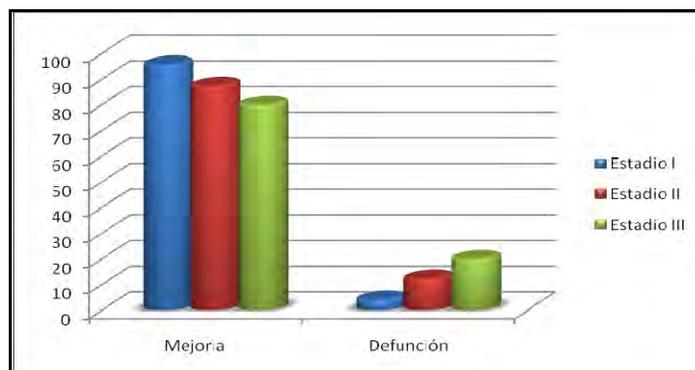
Las complicaciones clasificadas de acuerdo al estadio clínico se presentan en la Gráfica 3.



Gráfica 3. Complicaciones agrupadas por estadio clínico (%)

El 100% de los pacientes recibió tratamiento con isoniazida, rifampicina y esteroide, 97.2% con pirazinamida, 16.2% recibió tratamiento con estreptomina y 13.5% recibió tratamiento con etambutol. Los días que transcurrieron desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento fueron de un mínimo de 0 días y un máximo de 41 días, con una media de 3.5 días y una mediana de 0 días.

Se presentó un porcentaje de 10.8% defunciones, a continuación se muestra una gráfica (Gráfica 4) con los porcentajes de condición al egreso por estadio clínico.



Gráfica 4. Porcentaje de defunciones y egresos por mejoría en relación con el estadio clínico.

10. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La meningitis tuberculosa continua siendo la forma más grave y mortal de tuberculosis. Acorde con lo reportado en la literatura se encontró que afecta con mayor frecuencia a niños menores de 2 años y que la desnutrición juega un papel importante como factor de riesgo.

De manera similar, la proporción de casos en que se encontró antecedentes de contacto con enfermos bacilíferos (86/69.5%), subraya su importancia para el diagnóstico.

Es digno de mención el hecho de ser un antecedente difícil de obtener y que el abordaje oportuno de búsqueda de infección por *Mycobacterias* entre los adultos que conviven con el niño incrementa la posibilidad de un diagnóstico oportuno y temprano.

No es extraño que se hallaran niños enfermos que no reaccionaran a la aplicación de tuberculina, debido a que factores como la desnutrición, presente en 79.8% de nuestros casos, altera el resultado de esta prueba. Cabe mencionar que el 70% de los casos no fue sometido a esta prueba, ya que no se contó con la disponibilidad de este recurso.

Aunque en menores de 2 años puede presentarse de forma aguda, en general el comienzo de la meningitis tuberculosa es gradual, los síntomas son inicialmente poco específicos y de evolución subaguda. Solo casos aislados presentaron síntomas atípicos. La asociación de fiebre, cefalea, vómito y crisis convulsivas nos obligan a sospechar el diagnóstico de meningitis y a realizar una punción lumbar para analizar el líquido cefalorraquídeo.

Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo concuerdan con lo descrito en la literatura, se encontró elevación de las proteínas, pleocitosis moderada con rangos que fueron independientes del estadio clínico, hipoglucoorraquia y predominio de mononucleares. Es importante recalcar que se puede encontrar predominio de polimorfonucleares en pacientes que inician con el cuadro sintomático y que al repetir la punción lumbar después de varios días se podrá observar el cambio citológico hacia mononucleares.

Con respecto a los signos meníngeos, se corrobora la hipótesis señalando que los tres datos: Kernig, Brudzinski y rigidez de nuca se presentan en mayor porcentaje en los pacientes con estadio III, aunque no fue posible comprobar la significancia estadística.

En adultos el hallazgo de signos meníngeos positivos se ha asociado a estadios avanzados de meningitis de diferentes etiologías. Sin embargo no se debe de esperar hasta encontrar estos datos a la exploración física para sospechar compromiso meníngeo, ya que como se mencionó se encuentran con mayor frecuencia en estadios avanzados y el pronóstico será más favorable cuanto más tempranamente se realice el diagnóstico.

Tres de las 4 complicaciones más frecuentes se encontraron en mayor porcentaje en los pacientes con estadio III (colocación de derivación ventriculoperitoneal, epilepsia, retraso en el desarrollo psicomotor) así como las dos complicaciones más graves: cuadriparesia espástica y muerte cerebral.

El diagnóstico tardío de la enfermedad coincidió con una evolución tórpida. Dada la naturaleza retrospectiva del presente estudio es lamentable la falta de información sobre el desarrollo de secuelas.

Es bien conocido que la vacuna BCG no previene la infección, sino la diseminación hematógena de los bacilos desde el sitio de infección hacia los otros órganos. Sólo el 75% tuvieron vacuna, es importante implementar acciones que mejoren las coberturas de vacunas.

En el momento del diagnóstico de un caso índice bacilífero, entre 30% y 40% de los contactos pediátricos en el núcleo familiar habrán sido infectados³⁵. La mejor prevención de la meningitis tuberculosa, es a través de la identificación y tratamiento oportuno de los casos de tuberculosis pulmonar bacilíferos.

En conclusión, el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa debe basarse en la presencia de datos sugestivos de neuroinfección (fiebre, vómito, cefalea y crisis convulsivas) asociado a algún grado de desnutrición y tiempo de evolución subagudo, en promedio 12 días. La presencia de vacuna BCG no descarta el diagnóstico. El líquido cefalorraquídeo se observa de aspecto turbio, xantocrómico, con proteinorraquia, hipogluorraquia y pleocitosis moderada con predominio de mononucleares.

La presencia de signos meníngeos se asocia con mayor frecuencia a estadios avanzados de meningitis tuberculosa. La ausencia de éstos no descarta una infección en estadio I o II.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Arredondo G, Calderón J. Conceptos clínicos de infectología, 1995, 10ª edición, Méndez Editores, México DF, 225-233
2. Baker C. et al, Early detection of central nervous system tuberculosis with the Gen-Probe nucleic acid amplification assay: Utility in an inner city hospital. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 35: 339-42.
3. Bradley J, Mckluskey J. *Tuberculosis, Clinical immunology* 1997, Oxford.
4. Brewer T., Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guérin vaccine: a meta-analysis of the literature. *Clinical infectious diseases* 2000; 31 (Suppl 3): S 64-7.
5. Broglia B. et al, Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil, *Arch Argent Pediatr*, 2002; 100 (2) 159-178.
6. Brudzinski J: Un sign nouveau sur les membres inferieurs dans le meningitis chez les infants (sign de la nuque). *Archives de la Medicine Infant* 1910 : 12; 745 – 752.
7. Chandramuki, A. et al, Detection of antibody to Mycobacterium tuberculosis protein antigens in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *The Journal of Infection Diseases*, 2002; 186:678-83.
8. Coria Lorenzo J. et al, Frecuencia de niños hospitalizados por meningitis tuberculosa en un hospital de pediatría entre 1991 y 2000, *Rev Mex de Ped* 2006; 73 (3) (May-Jun) 119-122
9. Daniel and Daniel, Old Testament biblical references of tuberculosis, *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 1557-1558.
10. Fuente: Sistema Unico para la Vigilancia Epidemiológica.
11. Global Tuberculosis Control : surveillance, planning, financing. WHO report 2007, WHO. (WHO/HTM/TB/2007.376)
12. González Serrano , et al. Analizando la vacuna contra la tuberculosis, *Vacunación hoy*, vol 14, Num 84, jul-ago 2007.
13. <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps070323.htm>
14. Jordán Jimenez A, et al. Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. *An pediatr (Barc)* 2005; 62(3); 215-20.
15. Karande S, et al. Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: an experience from Mumbai, India. *Neurology India*, June 2005, vol 53, issue 2.
16. Koneman W. *Mycobacterias, Diagnóstico microbiológico*, 1992, 3ª ed, Ed Médica Panamericana, Buenos Aires.
17. Kumar R, et al. A diagnostic rule for tuberculous meningitis, *Arch Dis Child*; 81: 221-224.
18. Lugones Botell, et al. Apuntes históricos sobre la epidemiología, la clínica y la terapéutica de la tuberculosis en el mundo, *Revista cubana de higiene y epidemiología*. Vol 45 No. 2, May-Aug 2007.
19. Mahadevan B, Tuberculin reactivity in tuberculous meningitis, *Indian Journal of Pediatrics*, vol 72-March, 2005.
20. Maldonado Millán M. Meningoencefalitis tuberculosa experiencia de 16 años en el HIM 1976-1991. T 2358.
21. Maltezou H C, et al. Extra-pulmonary tuberculosis in children, *Arch Dis Child* 2000; 83; 342-346.

22. Marais and Pai, Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis, Arch Dis Child. 2007; 92; 446-452.
23. Navarro Cano G. et al. Tuberculosis del Sistema nervioso central. Experiencia de 3 años en su diagnóstico y tratamiento en el Hospital Central Dr Moronones Prieto de San Luis Potosí. Revista Mexicana de Neurociencia 2000; 1(3) 12-18.
24. Perskvist N, Zheng L. Stendahl O. The Journal of Immunology, 2000, 164: 959-965
25. Quan C, et al. Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different assays. Journal of Clinical Microbiology, vol 44, No 9, sept 2006, 3160-3166.
26. Rock B. et al, Mycobacterium tuberculosis-Induced cytokine and chemokine expression by human microglia and astrocytes: effects of dexamethasone. Journal of infectious diseases 2005; 192: 2054-8.
27. Saberi A, Syed S., Meningeal Signs: Kernig's Sign and Brudzinski's sign. Hospital Physician, July 1999.
28. Shingadia and Baumer, Tuberculosis: diagnosis, management and prevention, Arch Dis Child Ed Pract. 2007; 92; 27-29.
29. Sociedad Argentina de Pediatría, Consenso: Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch. Argent. Pediatr 2002; 100 (2).
30. Thomas K, et al, Diagnostic Accuracy of Signs of Kernig's sign, Brudzinski's sign, and Nuchal rigidity in Adults with Suspected Meningitis • CID 2002;35 (1 July) 46-52.
31. Vacuna BCG, <http://www.conava.gob.mx/vacun/faqbcg.htm>
32. Verghese A, Gallemore G: Kernig's and Brudzinski's signs revisite, Rev infect Dis 1987; 9: 1187 – 1192.
33. Walker, Selby and Wacogne, Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis?, Arch Dis Child 2006;91; 789-791.
34. Yang Z, Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis, Clinical infectious Diseases 2004; 38:199-205.
35. Roullon A, Perdrizet S, Parro R. Transmission of tubercle bacilli. The efficacy of chemotherapy. Tubercle 1976; 57:275-99