

11233

6
20
j.



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

"MANUEL VELAZCO SUAREZ"

Utilidad de la Pirazinamida en el Tratamiento
de la Meningitis Tuberculosa.
Ensayo Clínico Controlado



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

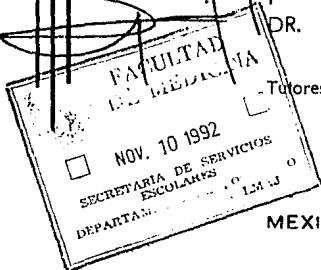
INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIROGIA

TESIS DE POSGRADO

SUB DIRECCION GENERAL DE
ENSEÑANZA

Que para obtener la Especialidad de
NEUROLOGIA CLINICA
P R E S E N T A
DR. SAUL JESUS GARZA MORALES

Tutores: DR. JOSE LUIS SOTO HERNANDEZ
DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS



MEXICO, D. F.

1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

	página
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
HIPOTESIS	30
METODOLOGIA	31
RESULTADOS	47
DISCUSION	83
CONCLUSIONES	95
BIBLIOGRAFIA	99

INTRODUCCION.

La tuberculosis es un problema endémico en muchos países incluyendo México, una de las formas más graves de ella es la afección del sistema nervioso. Al Instituto Nacional de Neurología (I.N.N.N.) llegan en promedio 15 casos nuevos por año que representan el 0.34 % de la población hospitalaria (Montalvo Colón C.: Tuberculosis del sistema nervioso central. Tesis, 1987.). Al igual que en otras partes del mundo, en lugares donde es endémica la tuberculosis no se ha establecido la mejor combinación de drogas antifímicas para la forma meningoencefálica, probablemente debido a dificultades en el diagnóstico bacteriológico, falta de infraestructura para una adecuada evaluación, seguimiento y de apoyo paraclínico (radiológico y electrofisiológico).

El I.N.N.N. cuenta con la infraestructura necesaria para el óptimo manejo de estos enfermos además de ser un centro de concentración de tercer nivel para enfermedades neurológicas. Este estudio evaluó en forma prolectiva, en pacientes con meningitis tuberculosa, cuatro de las drogas más utilizadas para su tratamiento en dos esquemas de eficacia comprobada para las formas extrapulmonares administrándose por un periodo de 9 meses.

COMENTARIOS HISTORICOS

Cerca de Heidelberg en 1904 un esqueleto con evidencia de tuberculosis espinal que data de más de 5000 años A.C. fué encontrado en un cementerio neolítico y constituye el primer caso documentado de tuberculosis humana (Morse 1961).

Homero (900 A.C.), Herodoto (450 A.C.), Hipócrates (400 A.C.) y Aristóteles (350 A.C.) hacen evidente la tuberculosis en su tiempo. Un caso de tuberculosis en un niño de la cultura Nazca al Sur de Perú data de aproximadamente 700 años A.C., tiene evidencia de enfermedad de Pott con abscesos en el músculo psoas, tuberculosis en pulmón, pleura, hígado y riñón derecho con organismos ácido-alcohol resistentes demostrables y fué descrito por Allison y cols. en 1973.

Whytt (1768) dá un relato detallado del cuadro clínico y las autopsias de 10 casos de meningitis con el título de " Dropsy in the Brain" donde algunos de sus casos son indudablemente de naturaleza tuberculosa.

Mac Bride utiliza el término "febris hydrocephalica" para esta condición y en 1779 Quinn introduce la expresión "acute hydrocephalus" para diferenciar este tipo séptico de la bien conocida hidrocefalia congénita.

Odier en 1790 bajo el título de "hydrocéphalie combinée avec l'inflammation des méninges" es probablemente la primera referencia que implica a la patología meníngea como la causa primaria de la enfermedad y la hidrocefalia como un fenómeno secundario.

El primer documento que utiliza el término meningitis es atribuido al cirujano francés Herpin en 1803 bajo el título de

"Meningitis, ou inflammation des membranes de l'encéphale, ...".

Senn (1825) aclara los datos anatomopatológicos correlacionando la hidrocefalia a la meningitis constituyendo probablemente la primera insinuación del probable origen tuberculoso de la meningitis.(1)

INCIDENCIA

Se estima que hay anualmente 10 millones de casos nuevos de tuberculosis en el mundo y de ellos 3 millones mueren por este problema.(2)

La incidencia de meningitis tuberculosa en una población es directamente proporcional a la prevalencia de infección tuberculosa en general, que es dependiente del nivel socioeconómico y las condiciones de higiene de la comunidad.

La incidencia de meningitis tuberculosa en pacientes con tuberculosis ha sido reportada del 7-12%. Riggs y cols. (1956) reportan afección meníngea en el 19.3% de todas las autopsias en pacientes tuberculosos menores de 20 años y de 5.9% para aquellos mayores de 20 años.

De las 3,646 autopsias consecutivas en un hospital pediátrico de Bombay, el 9.8% tuvieron lesiones tuberculosas y de éstos el 65% con afección tuberculosa del S.N.C. (tres cuartas partes de ellos con evidencia de tuberculosis en otra parte del cuerpo).(1)

En países industrializados como Inglaterra, la meningitis tuberculosa es frecuente sólo en comunidades con gran cantidad de inmigrantes hindúes(3).

MICROBIOLOGIA

El Mycobacterium es un bacilo inmóvil, no esporulado, aeróbico, ácido alcohol resistente y de crecimiento lento.

Diecinueve especies de micobacterias están asociadas con enfermedad en humanos, produciendo desarrollo lento de granulomas destructivos que pueden llevar a la necrosis con ulceración o cavitación.

En 1959 Runyon agrupó las micobacterias en 4 grupos de acuerdo a su velocidad de crecimiento y a su producción de pigmento y en donde están contenidas 25 especies de las cuales M. tuberculosis y M. bovis son las más frecuentes en el humano, y el resto solo se aíslan en humanos esporádicamente.

La identificación de la especie se puede realizar por su velocidad de crecimiento, morfología, pigmentación de sus colonias y por propiedades bioquímicas; en donde destaca del M. tuberculosis su lento crecimiento, sus colonias rugosas y eugónicas y su producción de niacina, requiere de tres semanas para su identificación en condiciones óptimas y de 4 a 6 semanas para aquellas resistentes a la isoniacida.(4)

La mayoría de los casos de meningitis tuberculosa son producidos por el tipo humano del bacilo tuberculoso, la variedad bovina causa menos del 5% de los casos y sólo se conocen casos aislados de meningitis tuberculosa causados por Mycobacterium avium o kansasii.

PATOGENIA

La tuberculosis del sistema nervioso siempre es secundaria a

tuberculosis en cualquier otra parte del cuerpo.

En el niño está relacionado a una extensión del complejo primario; la diseminación hematógena ocurre mientras el complejo primario se mantiene estable en un estadio temprano del desarrollo y la meningitis se presenta mientras que los focos hematógenos en diferentes partes del cuerpo y el complejo primario están en un estadio avanzado de curación. Este fenómeno ocurre entre 1 y 3 años de edad.

En el adulto, a diferencia de lo que ocurre en el niño, se asocia frecuentemente a tuberculosis extrapulmonar activa extraneural en el 86% y una extensión miliar en el 60% de los casos.

En base a sus estudios Rich y Mc Cordock concluyeron que la meningitis tuberculosa generalmente resulta de descarga de bacilos directamente en el espacio subaracnoideo de un foco caseoso localizado en el cerebro o en las meninges adyacentes. Ellos encontraron lo siguiente:

1. El bacilo tuberculoso no escapa libremente desde el sistema sanguíneo hacia las meninges, por el contrario, las meninges pertenecen al grupo de tejidos que retiene poca cantidad de bacilos de la circulación.
2. En animales de experimentación es difícil producir meningitis después de la inyección de bacilos en la carótida interna (aún en animales sensibilizados), a diferencia de la tuberculosis miliar.
3. Muchos casos de meningitis tuberculosa ocurren en ausencia de tuberculosis miliar.

4. La inyección directa del bacilo tuberculoso en el L.C.R. produce meningitis.
5. La tuberculosis miliar puede ocurrir a partir de infección directa de las meninges en animales de experimentación.
6. Cuando la tuberculosis miliar y meníngea ocurren juntas, la edad de las lesiones viscerales puede no corresponder a las meníngeas.
7. Un foco antiguo en el tejido cerebral o las meninges en 77 de los 82 casos estudiados.

El origen de los focos caseosos locales puede obedecer a diseminación temprana del bacilo durante la infección primaria y otros durante la reinfección, muchos de estos focos pueden permanecer estériles y otros inactivos por años y sufrir reactivación por condiciones favorables locales. El tipo y extensión de la lesión seguida a la descarga del bacilo en el líquido cefalorraquídeo depende del número de bacilos y su virulencia y del estado de inmunidad o alergia del huésped (en animales de experimentación Tandon demostró por inyección cisternal meningitis difusa en monos no vacunados y meningitis localizada en aquellos vacunados con BCG, resultando mayor necrosis y edema como reacción de hipersensibilidad inducida por la tuberculina).

Estas lesiones locales pueden ser intracerebrales, intraespinales, meníngeas o parameníngeas, únicas o múltiples y generalmente sólidas pero ocasionalmente con un centro de licuefacción y pueden presentarse de forma aguda, subaguda o crónica. (5)

PATOLOGIA

Los datos patológicos de meningitis tuberculosa se clasifican en:

1. Tubérculos miliares diseminados.

Es parte de una tuberculosis miliar generalizada y se observa en el 75 a 80 % de los casos de tuberculosis miliar, generalmente se encuentran en la cara lateral de los lóbulos parietal y temporal, en cada lado de la cisura de Silvio y a lo largo de los pequeños vasos sanguíneos.

2. Placas caseosas focales.

Estas lesiones representan un tuberculoma solitario de las meninges comparable a un tuberculoma solitario del cerebro o médula espinal y es resultado de bacilemia que ocurre durante el desarrollo de una lesión primaria o durante una infección progresiva postprimaria.

Corresponden a pseudoplasmas de 1 a 2 mm. y hasta un centímetro de diámetro y se sitúan en la profundidad de los surcos; histológicamente consisten en un área central de caseificación rodeadas por células gigantes y epitelioides en la fase aguda o una cápsula de tejido conectivo hialinizado en la fase tardía.

3. Meningitis caseosa inflamatoria aguda.

Es la forma más común de neurotuberculosis y es en su forma difusa la responsable del cuadro clínico reconocido como meningitis tuberculosa.

Mientras que la mayoría de las lesiones se encuentran en las meninges de la base, las lesiones parenquimatosas por extensión del proceso inflamatorio o secundarias a cambios vascu-

lares son consistentemente encontradas, cuando menos en los casos fatales.

Microscópicamente en el caso típico, las cisternas de la base están ocupadas por una masa de exudado gelatinoso que resulta en una opacidad grisácea difusa de las leptomeninges. La lesión es más marcada en la región de las cisternas pontinas e interpeduncular y frecuentemente se extiende hacia adelante a través del piso del tercer ventrículo hasta la cisterna quiasmática.

El exudado preferentemente se extiende hacia la cisura de Silvio, la cisterna ambiens y cerebelopontina; en algunas ocasiones la extensión hacia la cisterna cerebelobulbar oblitera el forámen de Luschka, mientras que el de Magendie frecuentemente no se oblitera. En casos avanzados las leptomeninges contienen diminutos nódulos de 1 mm de diámetro particularmente en 2 localizaciones:

- a). en la superficie interior de la aracnoides
- b). como protuberancias en la superficie adventicia de los vasos sanguíneos.

Cuando la meningitis es de larga duración el epéndimo que recubre los ventrículos tiene un aspecto granular.

El exudado se extiende hacia la médula espinal en extensión variable, principalmente hacia su superficie dorsal, a mayor duración el exudado se torna espeso.

El cerebro es generalmente más pesado de lo normal, con las circunvoluciones aplanadas y los surcos obliterados, los vasos de la superficie están congestionados. Los cortes coronales

revelan grados variables de hidrocefalia y edema de la sustancia blanca. Areas de infarto pueden verse generalmente en el territorio de la arteria cerebral media. Un exámen cuidadoso puede revelar uno o varios granulomas en el parénquima o en la región de los ganglios basales.

4. Meningitis proliferativa.

Está caracterizada por una reacción fibroblástica excesiva, frecuentemente focal localizada en los márgenes de las lesiones tuberculosas en la corteza o en las meninges. Fué relativamente rara en la época preantibiótica, sin embargo, es común en pacientes que sobreviven por largo tiempo como resultado del tratamiento.

Exámen Microscópico:

I. MENINGES

La reacción leptomenígea está caracterizada por una capa profunda de exudado serofibrinoso, entre la piamadre y aracnoides, acompañada de dilatación de los vasos sanguíneos y grandes áreas de necrosis caseosa con forma serpentiginosa. El exudado celular consiste principalmente en linfocitos y células plasmáticas; algunas ocasiones, particularmente en los estratos superficiales, hay gran cantidad de polimorfonucleares. Los tubérculos macroscópicos son focos de caseificación del exudado. La respuesta celular característica observada en un tuberculoma es poco frecuente, mientras que los microtubérculos típicos son bien documentados en los casos no tratados y en aquellos con meningitis fulminante.

II. EPENDIMO Y PLEXOS COROIDES

Un dato casi constante de meningitis tuberculosa es la ependimitis, ocasionalmente un tuberculoma bien formado puede ser visto en los plexos coroides, la imagen histológica de esta lesión es idéntica a la vista en leptomeninges.

III. CAMBIOS VASCULARES

Estos constituyen un dato importante desde el punto de vista clínico y patológico. Macroscopicamente y angiograficamente la porción terminal de la carótida interna y los 2 cm proximales de la arteria cerebral media son los vasos más frecuentemente involucrados; la arteria basilar igualmente envuelta en exudado inflamatorio generalmente no se afecta. Microscopicamente los cambios vasculares son difusos e involucran a todos los tipos de vasos (arterias de pequeño, mediano y gran calibre, venas y capilares).

La alteración vascular inicia en la capa íntima y progresivamente involucra toda la pared del vaso constituyendo una panarteritis. El hallazgo más constante en las arterias afectadas es un engrosamiento de la capa adventicia de los vasos de todos tamaños excepto los grandes; dentro de la adventicia hay tubérculos circunscritos que tienen las características celulares de las meninges que los rodean. Tubérculos microscópicos se describen en la media. (6) Células endoteliales mezcladas con linfocitos están limitadas generalmente a la íntima.

La panarteritis necrotizante observada en los casos no tratados es reemplazada por extrusiones endarteriales con fibrosis de la adventicia y la íntima en los casos bajo tratamiento. La arteritis puede llevar a la trombosis con infarto secundario.

Las venas que atraviesan el exudado inflamatorio tienen grados variables de flebitis que pueden conducir a trombosis. La flebitis precede a la arteritis en las zonas limítrofes entre la pia-aracnoides sana y la infectada.

IV. EL CEREBRO

Patológicamente la meningitis tuberculosa es una verdadera meningoencefalitis y se pueden considerar 4 lesiones parenquimatosas importantes:

1. Zona limítrofe de lesión parenquimatosa.

Dondequiera que el parénquima cerebral tenga contacto con el exudado se precipita una reacción inflamatoria caracterizada por grados variables de edema, respuesta perivascular, reacción microglial y en casos de larga duración gliosis; al igual que la zona submeníngea, la zona subependimaria constituye una zona limítrofe con cambios idénticos.

2. Infartos y lesiones isquémicas.

La mayoría de los infartos se encuentran en el territorio de la arteria cerebral media, en la cisura de Silvio pero frecuentemente involucran a los ganglios basales y el hipotálamo por lesión de los vasos perforantes. Infartos macro y microscópicos se observan en el tallo cerebral tanto en humanos como en animales de experimentación. Los infartos hemorrágicos son poco frecuentes.

Dastur en 100 cerebros con meningitis tuberculosa examinados en autopsia observó cambios vasculares gruesos en 46 casos e infartos francos en 41.(6)

3. Hidrocefalia.

Algún grado de hidrocefalia se observa en casi todos los casos de meningitis tuberculosa que sobreviven por más de 4 a 6 semanas. En la mayoría de los casos es secundario al bloqueo de las cisternas de la base (especialmente la pontina y la interpeduncular) por exudado tuberculoso en la etapa aguda y por leptomeningitis adhesiva en el estadio crónico, resultando en una hidrocefalia comunicante; otra causa de hidrocefalia es la interferencia con la absorción en las granulaciones aracnoideas rodeadas de exudado inflamatorio.

En un pequeño porcentaje de casos la hidrocefalia es causada por la obstrucción del acueducto o bloqueo de los forámenes del cuarto ventrículo. El estrechamiento del acueducto puede ser causado por compresión circunferencial del tallo cerebral por el exudado meníngeo que lo rodea, raramente por un tuberculoma intraluminal subependimario o por un tapón de exudado que obstruya en el interior. Dastur y Laitha sugirieron que la causa más común del estrechamiento del acueducto es por tejido edematoso del mesencéfalo, particularmente donde el collar de exudado inflamatorio es muy denso.

Ocasionalmente puede haber dilatación asimétrica de los ventrículos laterales asociado a infartos, loculaciones secundarias a adherencias ependimarias o septum intraventriculares.

La hidrocefalia es más frecuente y de desarrollo más temprano en niños que en adultos.

4. Encefalopatía tuberculosa.

Descrita por Dastur y Udani (1966) para algunos casos de daño cerebral difuso en ausencia de infarto, tuberculoma o hidrocefalia severa. Patológicamente se caracteriza por edema y menos

frecuentemente desmielinización perivascular o leucoencefalopatia hemorrágica, afecta a las vénulas y capilares que se rompen o dilatan con o sin una pequeña reacción hemorrágica peri o paravascular y edema. Es atribuida a una reacción alérgica a las proteínas liberadas por el bacilo tuberculoso lisado resultando en una "microangiopatía cerebral".

Los datos patológicos varían en los casos sometidos a tratamiento y se debe a sobrevida prolongada; en los casos tratados el exudado gelatinoso se transforma en una masa grisácea que oblitera el espacio subaracnoideo, causado por el acúmulo de gran cantidad de tejido conectivo firmemente adherente al cerebro y médula espinal adyacente, encerrado en esta masa gris están áreas de caseificación. Microscópicamente 2 cambios característicos ocurren en el exudado fibrino-celular: un grado de caseificación en exceso a diferencia de los casos no tratados y marcada proliferación del tejido de granulación que se extiende y reemplaza parcialmente al tejido caseificado; conforme continúa la curación las fibras de colágena aumentan y el tejido de granulación es reemplazado por tejido conectivo hialinizado.

En base al estudio patológico de 120 casos Grumbach describe la evolución del infiltrado en 3 periodos: necrótico durante el primer mes, granulomatoso del primero al tercer mes y resolutivo después del tercer mes de tratamiento. (1)

Dioniach y Terplan observaron que en contraste con la panarteritis necrotizante de los casos no tratados, se observa una endarteritis fibrosa en los casos tratados, con disminución del

lumen que puede ser segmentario. La incidencia de hidrocefalia es mayor en los casos tratados.

CUADRO CLINICO

En áreas donde la meningitis tuberculosa es endémica adquiere la categoría de "gran impostor" de todas las enfermedades neurológicas y constituye un diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad neurológica de curso agudo, subagudo o crónico; de inicio febril o no, con evidencia de hipertensión endocraneal o sin ella asociada a deterioro neurológico súbito o progresivo.

Muchos factores pueden hacer modificar el cuadro clínico que presenta el enfermo:

1. El estado nutricional
2. La edad del paciente. Desde Gowers (1893) es reconocido que la sintomatología varía en el niño y en el adulto.
3. La virulencia del germen.
4. La localización de la lesión patológica.
5. El estado de alergia e inmunidad del paciente.
6. La severidad de la respuesta meníngea, etc.

Wilson describe los datos clínicos sobre la base de 5 síndromes diferentes: síndrome meningítico agudo, síndrome meningítico crónico, tipo seroso, tuberculosis meníngea específica y tuberculoma en placa. Dastur y Udani agregan la encefalopatía tuberculosa con o sin meningitis.

EDAD DE INICIO.

Clasicamente la meningitis tuberculosa es considerada una enfermedad de la niñez que inicia como complicación de una infección primaria. La mayor incidencia es en los primeros 3 años de vida, sin embargo es poco común antes de los 6 meses y rara antes de los 3 meses; el 50-60% de las series lo constituyen menores de 3 años. Recientemente se ha reportado un aumento de incidencia en los grupos de mayor edad, probablemente debido a una adquisición de la infección tuberculosa a mayor edad en los países desarrollados.

La tuberculosis extrapulmonar afecta al 0.1% de las mujeres embarazadas y se han reportado en la literatura sólo 37 casos hasta 1971 (7)

SIGNOS Y SINTOMAS.

Son dependientes de uno o más de los siguientes factores:

1. Signos meníngeos causados por exudado en las meninges, afección a nervios craneales e hidrocefalia.
2. Extensión de la infección al parénquima cerebral causando alteración de la conciencia, crisis epilépticas, signos de tallo cerebral e hipotálamo.
3. Arteritis y oclusión vascular responsable de déficit neurológico focal.
4. Respuesta de hipersensibilidad o alergia produciendo edema cerebral masivo y aumento de la presión intracraneal en ausencia de hidrocefalia.

El British Medical Research Council (1948) dividió la enfermedad en 3 estadios:

- I. Síntomas neurológicos no definitivos a la admisión o en la

historia.

II. Vómito, cefalea y/o rigidez de nuca, irritabilidad, alteración leve del estado de conciencia o parálisis de nervios craneales.

III. Alteración grave del estado de conciencia, convulsiones, hemiplejía o movimientos involuntarios.

La forma típica de la enfermedad está caracterizada por:

- Estadio prodrómico.

Cualquier condición que disminuya la resistencia general del huésped del bacilo tuberculoso puede precipitar meningitis fímica (infección viral aguda, cirugía de lesiones osteoarticulares tuberculosas etc.).

Habitualmente dura 2 a 3 semanas (aunque puede durar 1 a 2 meses) y está caracterizada por enfermedad vaga, irritabilidad, cefalea, constipación, desinterés, náusea, vómito o dolor abdominal; en adultos característicamente hay depresión, cambios conductuales que pueden confundirse con estado psicótico.

- Estadio de irritación meníngea.

Con la aparición de signos meníngeos, la cefalea y el vómito se hacen aparentes además de fiebre no mayor de 39o.C. El 10 a 20% de los casos no tienen fiebre.

En niños el vómito es más frecuente que la cefalea en estadios iniciales. Las crisis convulsivas se presentan en el 10 al 17% de los casos (llega al 47% de los casos en niños).

Parálisis de nervios oculares, mono-hemiparesia pueden ser signos iniciales especialmente en pacientes con granulomas localizados cerca de la convexidad.

En niños, Undali describe 10 tipos de inicio atípico:

1. Inicio tipo Tifoidico.
2. Inicio súbito con crisis convulsivas.
3. Inicio Paralítico.
4. Inicio tumoral.
5. Inicio bronconeumónico.
6. Inicio gastrointestinal.
7. Inicio con dolor abdominal.
8. Inicio con hidrocefalia.
9. Inicio tipo espinal.
10. Inicio asintomático.

- Estadio de involucro cerebral difuso o focal.

Cuando la enfermedad progresa aumenta la disfunción cerebral, apatía e irritabilidad seguidas de estupor y coma. Los signos y síntomas de hipertensión endocraneal se hacen aparentes. Crecimiento de perímetro cefálico y tensión de la fontanela en niños y papiledema en adultos se hacen obvios en la mayoría de los pacientes.

Más tarde cuando el exudado inflamatorio es sustituido por adherencias fibrosas la hidrocefalia puede dominar el cuadro clínico.

Los síntomas más frecuentemente encontrados son fiebre, cefalea y alteración del estado mental (letargia, conducta anormal) (8,9,10).

Geimos(1964) observó cambios en el fondo de ojo en el 61% de los casos (neuritis óptica en el 51% y papiledema con coriorretinitis en el 11%). La frecuencia de atrofia óptica varía de 4.2 a 14.2% en las series reportadas.

La alteración de nervios craneales se encuentra en el 17 a 31% siendo los más afectados el facial, motor ocular común y motor ocular externo.

Monoplejía, hemiplejía y afasia pueden presentarse como fenómenos postictales aunque más frecuentemente secundarios a infarto por vasculitis y cuando menos en algunos casos por el aumento de la presión intracraneal con estrechamiento de los vasos ya afectados produciendo isquemia.

El déficit motor puede presentarse en forma gradualmente progresiva por meningitis de la convexidad junto a la corteza sensorimotora o tuberculoma en placa.

Una pequeña parte de los pacientes (6-11%) en estadios avanzados tendrán de manera sobresaliente movimientos anormales (temblor, corea o mioclono) particularmente niños.

La encefalopatía tuberculosa constituye una entidad recientemente descrita por Udani-Dastur, aparentemente restringida a niños caracterizada por alteración cerebral difusa en forma de convulsiones, estupor o coma sin signos significativos de meningitis, con un LCR característicamente normal o con aumento moderado de proteínas y células con un pronóstico malo en los casos agudos.

Durante la evolución de la enfermedad la extensión del exudado a las meninges espinales produce una variedad de signos de radiculomielopatía o bloqueo en el 6-13% de los casos (1,11)

Udani reporta un curso fulminante en el 12% de los casos, agudo (1-3 semanas) en el 24.8%, subagudo (4-8 semanas) en el 18.8% y crónico (2 o más meses) en el 44.4%.

DIAGNOSTICO.

La historia clínica constituye el arma más importante para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, aunque existen casos de formas "leves" con inicio insidioso y evolución crónica antes de ser reconocidos. (12)

El contacto con un paciente tuberculoso conocido se encuentra en el 20-56% de los casos (1,13).

Los cambios en el L.C.R. de los pacientes con meningitis tuberculosa son muy variables y reflejan la etapa de la enfermedad. Típicamente es claro o ligeramente coloreado y puede formar una película a temperatura ambiente o después de refrigeración lo que refleja la presencia de fibrinógeno. Generalmente y en estadios tempranos hay una pleocitosis moderada que no excede de 500 células por mililitro, en su mayoría linfocitos y algunas veces durante el curso de la enfermedad una respuesta celular con predominio de polimorfonucleares puede confundir al clínico. El nivel de proteínas es por lo general moderadamente elevado y el nivel de glucosa esta típicamente disminuido. Así los cambios observados en el L.C.R. simulan a los encontrados en meningitis micótica, sarcoide u otras formas de meningitis granulomatosa, meningitis carcinomatosa o algunas meningitis virales (especialmente herpes).

En enfermedad avanzada la glucosa está baja en casi todos los casos (promedio de 28 mg/ml) y generalmente menor a lo encontrado en meningitis purulentas.

Hay variaciones sustanciales en los datos de L.C.R. dependientes de la presentación inicial, el curso y estadio de la

enfermedad, pudiendo ser normal a pesar de la presencia de múltiples tuberculomas; el nivel de proteínas puede ser normal al inicio de la enfermedad o llegar a tener 1 g/ml en casos de bloqueo subaracnoideo; puede ser hemorrágico en los casos de degeneración fibrinoide de los vasos sanguíneos meningeos o corticales. (14)

Udani reporta L.C.R. normal en el 16% de los casos (15), por lo que el exámen seriado de LCR es esencial para el diagnóstico cuando hay sospecha.

La intradermoreacción con tuberculina es de poco valor en nuestro medio por la positividad encontrada en individuos vacunados con BCG o contacto previo con *Mycobacterium tuberculosis*.

Las pruebas de partición de bromuro entre LCR y sangre, cuantificación de cloro, aminoácidos libres en LCR han demostrado poca especificidad.

El Ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) con detección de anticuerpos (IgG e IgM) dirigidos contra BCG tomado dentro de la segunda y tercera semana de enfermedad ha demostrado tener una sensibilidad y especificidad del 100% (16).

El método de ELISA dirigido contra antígeno soluble de *Mycobacterium Tuberculosis* tiene una especificidad de 95% y una sensibilidad del 81%. (17)

En vista del bajo índice de aislamiento bacteriológico en el frotis directo de LCR (10-40%) y en los cultivos (45-90%) además de requerir de 3-6 semanas para el crecimiento bacteriano (1,13,18) y la necesidad de instituir un tratamiento en forma rápida, se han ensayado otros tipos de reacciones inmu-

nológicas (cuantificación de actividad de adenosindeaminasa y radioinmunoensayo para detectar antígeno tuberculoso en LCR) con resultados prometedores. (19,20)

La radiología de tórax es anormal en menos del 50% y en cualquier caso ni confirma ni excluye el diagnóstico (1,5,10) se pueden encontrar lesiones calcificadas, complejo primario, linfadenopatía hilar o paratraqueal o imagen de tuberculosis miliar.

Los estudios radiológicos de cráneo muestran cambios inespecíficos en los estadios agudos y calcificaciones (intracraneales y meníngeas) 2 a 3 años después del inicio de la enfermedad (más frecuentemente en niños). (1).

El neumoencefalograma y la gammagrafía cerebral son de utilidad limitada por su baja especificidad. (1)

La tomografía axial computarizada (TAC) es de gran utilidad, permite detectar desde el inicio hipercaptación del medio de contraste por las cisternas y las meninges de la base además de evaluar el desarrollo de complicaciones como hidrocefalia, áreas de infarto cerebral o hemorragia secundaria a vasculitis, desarrollo y/o evolución de lesiones ocupativas (tuberculoma, absceso) y respuesta al tratamiento médico y/o quirúrgico (2,5,10,21,22,23,24,25).

La triada angiográfica característica descrita por Lehrer (26) se compone de :

- Dilatación Ventricular. Evidenciada por el trayecto de la arteria cerebral anterior en la fase arterial o por el curso de la vena tálamoestriada en la fase venosa anteroposterior.

- Estrechamiento de los vasos de la base. Consecutiva a compresión por las meninges engrosadas, proliferación endotelial o espasmo secundario a elementos sanguíneos en el LCR.

- Arteritis Tuberculosa. Por proliferación endotelial que resulta en estrechamiento que puede llevar a la oclusión de los vasos de pequeño y mediano calibre, especialmente las ramas insulares (por estar rodeadas de reservorios de exudado en la cisura de Silvio) y la porción proximal de la arteria cerebral anterior.

Otros datos angiográficos son agregados por Mathew (27) en el estudio de 48 casos, como oclusión de la arteria carótida interna, circulación colateral (vasos delgados en forma de red en los ganglios basales y en la región anterior de la base del cráneo y anastomosis transdural entre la arteria carótida interna y externa), patrón anormal de la vasculatura cortical (anastomosis leptomenígea) y retardo de la circulación. No se encontró correlación entre los hallazgos angiográficos y la duración de la enfermedad o el tratamiento antituberculoso.

Las complicaciones encontradas en angiografía son atribuidas a hipersensibilidad vascular a los medios de contraste por la alteración de la barrera hematoencefálica secundaria a vasculitis. (27)

Otra utilidad de la angiografía ha sido el diagnóstico diferencial entre tuberculomas y gliomas. (28,29)

TRATAMIENTO.

Desde principios de siglo, se puntualizaba la importancia de encontrar un tratamiento profiláctico para mejorar la evolución de los pacientes con meningitis tuberculosa, hasta entonces tratados sólo con yoduros y narcóticos. (30)

Actualmente existen antifímicos de acción probada y sin embargo el control epidemiológico es aún lejano.

La quimioterapia moderna de la tuberculosis se fundamenta en dos consideraciones bacteriológicas:

La primera es la selección de mutantes resistentes, lo que ocurre espontáneamente con una frecuencia de 1 en un millón (1×10^{-6}), la probabilidad de que una célula bacteriana no expuesta previamente a una droga antituberculosa sea resistente a dos drogas se asume como el producto de la suma de la probabilidad de resistencia a cada droga por separado, lo que duplica la seguridad para contrarrestar la emergencia de resistencia genética. En este contexto, dos drogas aumentan a 1×10^{-12} las posibilidades; las poblaciones más grandes de organismos en infecciones humanas son las cavidades (cavernas) activas y contienen aproximadamente 1×10^9 organismos, por ello se considera que dos drogas evitan la selección de mutantes genéticos resistentes.

La segunda consideración es la persistencia de micobacterias viables debido a su crecimiento lento o intermitente; este problema se resolvió en el pasado extendiendo la duración del tratamiento a 18 meses. La adición de rifampicina ha permitido acortar la duración del tratamiento cuando no existe resistencia a drogas.

Se postula que existen tres poblaciones de microorganismos tuberculosos en las infecciones humanas activas; el número más grande se encuentra en crecimiento activo y es de localización extracelular (ésta es la población de organismos que puede volverse resistente y es tratada en forma más efectiva con dos drogas bactericidas). La segunda población es mucho menor y corresponde a organismos en fase de crecimiento lento o intermitente y que residen en el interior de macrófagos en un pH ácido. La tercera población es la de organismos de crecimiento lento o intermitente en áreas sólidas caseosas donde el pH es neutral. La rifampicina es la única droga bactericida para estas tres poblaciones de organismos, la isoniacida es bactericida para las primeras dos poblaciones y la pirazinamida es particularmente efectiva como bactericida para organismos de localización intracelular a pH ácido; la estreptomycin es bactericida para organismos en fase de crecimiento rápido de localización extracelular y todos los demás medicamentos anti-fímicos son bacteriostáticos.

El modo de acción de las drogas antituberculosas puede considerarse en tres puntos principales:

- prevención de resistencias
- actividad bactericida temprana
- actividad esterilizante

La prevención de las resistencias es graduada por la prevención de emergencia de gérmenes resistentes a una segunda droga (generalmente isoniacida).

La actividad bactericida temprana medida en pacientes con

tuberculosis pulmonar es mayor para la isoniacida seguida del etambutol y rifampicina y menos aún por estreptomycinina y pirazinamida.

La actividad esterilizante es la capacidad de matar todos los bacilos de las lesiones tan rápido como sea posible e indica un lugar para la incorporación de dicha droga en regímenes cortos de tratamiento. Rifampicina e isoniacida tienen el mayor índice de esterilización, mientras que etambutol no tiene actividad esterilizante. (31)

Múltiples han sido los esquemas de antifímicos utilizados con el afán inicial de esterilizar las lesiones y disminuir la mortalidad (32,33,34), mientras que el abandono a los esquemas convencionales ha llevado a un alta incidencia de resistencias (35).

Los esquemas recomendados generalmente consisten en una combinación de isoniacida, rifampicina, estreptomycinina, etambutol y pirazinamida (5,9,11,13), mientras que actualmente el uso de pirazinamida, rifampicina e isoniazida es recomendable por su alta difusión a sistema nervioso central (36) y la posibilidad de disminuir la duración de los esquemas convencionales con la misma efectividad (37,38,39).

Con estas consideraciones los principios de la terapia anti-tuberculosa son:

- Eliminar rápidamente la población de crecimiento acelerado y disminuir la posibilidad de que surjan resistencias; si esta población no se destruye con rapidez el fracaso terapéutico está condicionado por la aparición de gérmenes resistentes. La isoniacida, rifampicina y estreptomycinina son de gran

utilidad en esta fase.

- Destruir las poblaciones metabólicamente menos activas de organismos de crecimiento lento o intermitente, situación en la cual la combinación de isoniacida, rifampicina y pirazinamida potencia las actividades bactericida y esterilizante y se considera que tres meses de un régimen con estos medicamentos seguidos por seis meses de dos drogas bactericidas, tiene una posibilidad de recaída de menos del 2% .
(37,38,39)

El papel del etambutol en el régimen seleccionado a pesar de carecer de actividad bactericida o esterilizante juega un papel fundamental en la prevención de fracasos como resultado de resistencias. (31)

Los esteroides han sido utilizados junto con la terapia antituberculosa desde 1950 (40) con las siguientes indicaciones teóricas:

- Reducir el edema cerebral.
- Disminuir la formación y ayudar en la reabsorción del exudado del espacio subaracnoideo y así reducir la posibilidad de hidrocefalia obstructiva, daño a nervios craneales, raíces nerviosas y bloqueo espinal.
- Prevenir el desarrollo de vasculitis e infarto secundario.

Las desventajas y complicaciones originadas como resultado del uso de esteroides son :

- Disminuye la reacción inflamatoria meníngea, lo que reduce la penetración a través de la barrera hematoencefálica de

ciertos antifímicos (estreptomocina).

- Suprimen la respuesta inmune que puede resultar en falla para limitar la infección tuberculosa.
- Pueden romper lesiones tuberculosas causantes de futura diseminación en el curso del tratamiento y ocasionalmente el desarrollo súbito de edema cerebral o espinal.
- Alteran la respuesta usual de LCR y hacen imposible el estudiar la respuesta al tratamiento, pueden causar mejoría espuria en la condición del paciente y condicionar un retiro prematuro de los antifímicos.
- Pueden desarrollar complicaciones como hemorragia gastrointestinal, úlcera perforada, diabetes, desequilibrio electrolítico, psicosis e infección secundaria.

Las indicaciones clínicas para terapia esteroidea son determinadas por el nivel de conciencia y el desarrollo de signos progresivos de lesión hemisférica, tallo o médula espinal y se prefiere el uso de dexametasona y en caso de tratamiento prolongado prednisona (5), con reportes de disminución de la mortalidad (41)

El tratamiento rápido de las complicaciones (especialmente hidrocefalia) se ha postulado como fundamental para mejorar el pronóstico. (38,42)

Todos los principios de terapéutica antifímica son derivados de estudios realizados en adultos con tuberculosis pulmonar y se asume que son aplicables a tuberculosis extrapulmonar (37), sin embargo, no existen estudios controlados en donde se haya demostrado la superioridad de un régimen de 3 ó 4 drogas en meningitis tuberculosa, en poblaciones de baja probabilidad de

resistencia como son enfermos vírgenes a tratamiento que constituyen la mayoría de los que se manejan en el I.N.N.N.

PRONOSTICO

El pronóstico depende de los siguientes factores:

- Edad. Niños menores de 3 años y ancianos mayores de 50 tienen alta mortalidad.
- Raza. La participación de factores genéticos en la susceptibilidad o resistencia a la tuberculosis ha sido descartada por algunos autores aunque probada en modelos animales. (43)
- Desnutrición. El encontrarla afecta en forma adversa el pronóstico.
- Enfermedades asociadas. El encontrar enfermedad diseminada a otros órganos o enfermedades hematológicas se ha asociado a pobre pronóstico.
- Estado de enfermedad a la admisión. Hay una relación estrecha y directa entre peor pronóstico y estadios avanzados de enfermedad, especialmente en los asociados a estupor o coma (96% entre los que tienen estado de conciencia normal contra 75% de sobrevida y solo 35% de buena recuperación en aquellos con estado de estupor o coma al ingreso).
- Líquido cefalorraquídeo. Los reportes son conflictivos aunque se ha tratado de correlacionar el nivel bajo de glucosa en LCR y la mortalidad).

La incidencia de secuelas ha sido reportada mayor en la población infantil, aunque se acepta en general que del 20 al 30% sobreviven con alteraciones mentales y el 50% de los casos con

alguna alteración neurológica.

Los nervios craneales III y VII son los más afectados aunque se pueden encontrar secuelas oftálmicas hasta en el 35% de los casos. Las secuelas motoras se han reportado en el 25% y el bloqueo espinal en el 6.5% de los casos.

HIPOTESIS.

Dado que la pirazinamida es un antifímico de utilidad probada en tuberculosis pulmonar (Bailey W.C., London R.G.: Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. Am. Rev. Resp. Dis. 127:790, 1983) y con una penetración adecuada a sistema nervioso central (Phuapradit P., Vejjajiva A.: Treatment of tuberculous meningitis: Role of short-course chemotherapy. Q.J.Med. 62:249-258, 1987.), el agregarlo al esquema tradicional de tres antifímicos modificará favorablemente la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con meningitis tuberculosa. Además de permitir acortar el tiempo de administración de medicamentos con la misma eficacia.

Dado que la tuberculosis pulmonar representa un problema de salud pública en México y que del 50 al 70 % de los casos de meningitis fímica tienen este antecedente, el encontrar una alternativa de tratamiento con un período de administración más corto y con igual o mejor efectividad ayudará a controlar esta complicación, evitando el abandono de tratamiento que ocurre con el esquema tradicional de 12 a 18 meses.

Se han descrito en la literatura diversos factores pronósticos relacionados con meningitis tuberculosa, sin embargo estos hallazgos están basados en estudios de tipo retrolectivo, que tienen menor potencia que el diseño propuesto en este estudio. Esto permitirá corroborar los factores pronósticos previamente descritos y proponer nuevos, apoyados en la tecnología de imagen y diagnóstico inmunológico, con el fin de incorporar a la historia clínica y al seguimiento tradicionales tablas para el establecimiento integral de un pronóstico desde el ingreso.

METODOLOGIA

El diseño del estudio de acuerdo a la clasificación analítica (Feinstein A.R.: Clinical Epidemiology. The architecture of Clinical Research. Philadelphia. W.B. Saunders Co. 1985) es el siguiente:

- | | |
|--------------------------|--------------|
| - Propósito: | Comparativo |
| - Agente en estudio: | Maniobra |
| - Asignación del agente: | Experimento |
| - Temporalidad: | Longitudinal |
| - Recolección de datos: | Prolectiva |
| - Tipo de estudio: | En Paralelo |

El estudio se llevó a cabo en forma doble ciego (tanto el paciente como el investigador principal desconocían el esquema de tratamiento asignado). Uno de los coautores (infectólogo) se encargó de vigilar la adherencia al tratamiento así como los efectos colaterales.

El número mínimo de pacientes requerido fué calculado en base a lo establecido por Snedecor. Nueve pacientes por estadio de conciencia de acuerdo a la Clasificación de Glasgow, dando un total de 36.

1. Selección de pacientes:

Se eligieron a todos los pacientes que ingresen al I.N.N.N. en el período comprendido entre el 1o de febrero de 1989 al 1o de febrero de 1991 de acuerdo a los criterios de inclusión.

Se consideró como "momento cero" común a todos ellos el primer día de tratamiento antifímico asignado.

2. Asignación del tratamiento:

A) Se indicó a los pacientes que ingresaron al protocolo uno de dos tratamientos antifímicos asignado por sorteo balanceado cada 4 pacientes, empleando una tabla de números aleatorios. El investigador principal dió a cada paciente un frasco foliado que contenía el medicamento o placebo según las asignación -previo consentimiento por escrito ya sea del paciente o del familiar cuando existía alteración de las funciones mentales.

El esquema de tratamiento fué el siguiente:

Durante 3 meses:

Rifampicina 600 mg/día (15 mg/kg/día a menores de 35 Kg. de peso) Vía oral o sonda nasogástrica.

Isoniazida 300 mg/día (10 mg/kg/día a menores de 35 Kg. de peso) Vía oral o sonda nasogástrica.

Etambutol 25 mg/Kg/día en dosis única matutina en ayuno.

Piridoxina 100 mg/día, vía oral.

Pirazinamida ó Placebo una tableta cada 8 hs. Vía oral o sonda nasogástrica.

Durante 6 meses:

Rifampicina 600 mg/día (15 mg/kg/día a menores de 35 Kg) Vía oral o sonda nasogástrica.

Isoniazida 300 mg/día (10 mg/kg/día a menores de 35 kg) Vía oral o sonda nasogástrica.

Piridoxina 100 mg/día, vía oral.

B) La utilización de esteroides quedó restringida al empleo de dexametasona (0.25 mg/kg/dosis ó 8 mg cada 8 horas como dosis máxima por vía endovenosa u oral) ó prednisona (1 mg/kg/día, vía oral) durante un mes, en cualquiera de los siguientes casos: .lm 3

- Aracnoiditis basal fundamentada en:

Afectación de pares craneales y/o hidrocefalia asociados a evidencia de reforzamiento meníngeo con la administración de medio de contraste en la tomografía axial computada.

- Vasculitis basada en uno o más de los siguientes parámetros:

a. historia clínica. Déficit neurológico súbito o fluctuaciones en el estado de conciencia.

b. Tomografía axial computada. Hipodensidad compatible en imagen y territorio con área de infarto.

c. Angiografía. Estrechamiento u oclusión de segmentos arteriales

- Lesiones ocupativas con edema y desplazamiento de tejido con riesgo de herniación, fundamentado en evolución clínica y radiológica (TAC, IRM, angiografía).

- Datos de bloqueo espinal (clínicos y de LCR).

- Deterioro neurológico con hipertensión endocraneal durante los primeros 3 meses de tratamiento.

- Sólo en caso de tuberculoma con gran edema perilesional, crecimiento paradójico, vasculitis activa o aracnoiditis activa se dejó a juicio del médico tratante la prolongación del tratamiento esteroideo.

C) La utilización de otro tipo de medicamentos sintomáticos (antiácidos, analgésicos, laxantes, antihipertensivos, etc.), quedaron a juicio del médico tratante.

3. Evaluación inicial y seguimiento.

A) A todos los pacientes se les realizó historia clínica de acuerdo al formato del I.N.N.N. y los datos recabados en ella fueron corroborados en una segunda ocasión por el investigador principal dentro de las siguientes 24 horas.

B) De acuerdo a los hallazgos se clasificó al paciente en uno de los siguientes estadios: (Gordon A, Parsons M: The place of corticosteroids in the management of tuberculous meningitis. Br.J.Hosp.Med.7:651-655, 1972.)

Estadio I. Paciente alerta y racional con signos meníngeos pero sin signos neurológicos focales o signos de hidrocefalia.

Estadio II. Paciente somnoliento u obnubilado con signos neurológicos focales.

Estadio III. Alteración profunda de la conciencia (estupor o delirio), hemiplejia o paraplejia.

C) Evaluación nutricional al inicio del estudio, de acuerdo a historia alimenticia, peso, talla, albúmina sérica y número absoluto de linfocitos en sangre periférica.

D) Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio y gabinete en el siguiente orden:

a) Exámenes Generales.

Se realizaron en las primeras 48 horas de ingreso al protocolo, a la segunda, cuarta, sexta y octava semanas de seguimiento y

cada 2 meses en el seguimiento ambulatorio.

Biometria hemática (hemoglobina, hematocrito, cuenta total de leucocitos y diferencial, plaquetas), velocidad de sedimentación globular, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina), pruebas de función hepática (Bilirrubinas, albúmina sérica, transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética, fosfatasa alcalina, tiempo de protrombina), VDRL, exámen general de orina.

b) Punción lumbar.

Con medición de presiones inicial y final además de la toma de 4 tubos con 3 cc cada uno para realizar los siguientes estudios:

- tubo 1. Citoquímico (glucosa, proteínas, células totales y diferencial).
- tubo 2. Cultivo en medio de Lewenstein-Jensen, tinción de auramina rodamina, Ziehl-Neelsen, tinción de Gram, tinta china y cultivos en medios de sangre de carnero al 5%, chocolate, Mac Conkey, Sabouraud y tioglicolato.
- tubo 3. ELISA y Reacción de microfijación de complemento para cisticercosis, ELISA para tuberculosis.
- tubo 4. Congelación para futura corroboración de alguno de los datos inmunológicos.

Las punciones lumbares se realizaron por el método habitual en posición de decubito lateral con la siguiente periodicidad: los días 1, 3, 5, 7, a la segunda y cuarta semanas y cada 2 meses en el seguimiento ambulatorio. Además de las ocasiones que juzgaron conveniente los tratantes del paciente.

c) PPD.

Se aplicó dentro de las primeras 72 horas de ingreso al protocolo.

d) Tomografía axial computada de cráneo.

Dentro de las primeras 48 hs. de ingreso al protocolo y a las 8 semanas. Además de las veces necesarias para el caso clínico individual.

e) Resonancia magnética de cráneo.

Dentro de las primeras 2 semanas y al terminar el tratamiento.

f) Panangiografía cerebral digital.

Dentro de las primeras 48 hs de ingreso del paciente al protocolo y se repetía en caso necesario de acuerdo a la evolución individual.

g) Estudio radiológico de Tórax y de la región sospechosa de afección tuberculosa durante la primera semana de tratamiento.

- Todos los estudios radiológicos fueron revisados en forma conjunta por el neuroimagenólogo, neurólogo (tutor) e investigador principal, y se determinó la topografía exacta de las lesiones y su correlación.

h) Valoración oftalmológica

Durante las primeras 48 horas de ingreso al protocolo, al tercer mes de tratamiento y al finalizar el estudio.

i) Valoración audiológica

Audiometría tonal, Reflejos estapediales, logaudiometría y potenciales evocados auditivos de tallo al inicio del protocolo, al tercer mes de tratamiento y al final del noveno mes de tratamiento.

j) Valoración neuropsicológica

Escalas de Bender y Wechler para memoria, prueba espacial con reloj y prueba aritmética de Wais al inicio de tratamiento, al tercer mes y al final.

k) Búsqueda de BAAR

En esputo (4 muestras dentro de las primeras dos semanas de ingreso al protocolo) o jugo gástrico (cuando existía imposibilidad para expectorar), orina y biopsia de lesiones sospechosas.

4. Evaluación de las secuelas.

Se hizo de acuerdo a la siguiente clasificación:

Grado I. Asintomático.

Grado II. Integro, con síntomas neurológicos inespecíficos (cefalea, alteración de funciones mentales).

Grado III. Déficit neurológico leve (parálisis de un nervio craneal, disfasia, alteración motora o de coordinación no incapacitante).

Grado IV. Déficit neurológico moderado (Hemiparesia o monoparesia, afasia, incontinencia de esfínteres, asistencia para las labores cotidianas aunque con capacidad de alimentarse y movilizarse).

Grado V. Déficit neurológico severo. Requiere de asistencia constante para las labores elementales (alimentación, vestido, movilización, etc.), estado de coma o estupor con persistencia en cama.

Grado VI. Muerte.

Además de la puntuación de Karnofsky al ingreso, al tercer y noveno mes de tratamiento.

5. ANALISIS ESTADISTICO

Las variables estudiadas se consignaron en tablas descriptivas. Para las variables dimensionales se emplearon pruebas paramétricas y para las nominales y ordinales no paramétricas.

CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo estuvo sujeto a los postulados propuestos en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18a. Asamblea Médica Mundial en 1964 y revisada por la 29a. Asamblea Médica Mundial en 1975 en Tokio, Japón.

Además se sujetó al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación editado por la Secretaría de Salud en 1987.

Se firmó hoja de consentimiento informado por el paciente o por el familiar en caso de deficiencia mental.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con síndrome febril y/o síndrome meníngeo asociado a uno o más de los siguientes criterios:

a. LCR sugestivo de meningitis fímica.

b. LCR inflamatorio asociado a:

- contacto estrecho con paciente tuberculoso conocido o sospechoso.
- LCR inflamatorio y tuberculosis comprobada en un sitio diferente a SNC.
- LCR inflamatorio y ELISA para Tb positiva en LCR.
- LCR inflamatorio asociado a cultivo positivo para bacilo

tuberculoso en LCR o comprobación histológica de bacilo tuberculoso en tejido cerebral o meninges.

En casos de estupor o coma se incluyeron aún sin signos meníngeos.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

Síndrome febril:

Temperatura axilar mayor de 38 grados centígrados en más de 2 ocasiones con 12 hs de diferencia o historia de aumento de la temperatura no cuantificada asociada a sudoración y/o escalofrío en forma persistente.

Síndrome Meningeo

Comprobación por exploración física de rigidez de nuca y signo de Kernig o Brudzinski cefálico positivos, por el investigador principal.

LCR sugestivo de meningitis tuberculosa:

Aspecto claro o xantocrómico; pleocitosis de menos de 500 células por milímetro cúbico con predominio de linfocitos en la cuenta diferencial; proteínas de más de 45 mg %; glucorraquia menor de 30 mg % (o un tercio de la glicemia).

LCR inflamatorio

Aspecto claro o xantocrómico, aumento de proteínas mayor de 45 mg % asociado a pleocitosis mayor de 10 células por milímetro cúbico, glucosa normal o baja.

Tuberculosis comprobada

Aislamiento del bacilo tuberculoso por cultivo u observación en

material histológico.

Anemia grado I: 12.3-14.5 g% (hombres), 10.8-12.7 g% (mujeres)

Anemia grado II: 9.3-12.2 g% (hombres), 8.1-10.7 g% (mujeres).

Anemia grado III: 6.2-9.2 g% (hombres), 5.4-8 g% (mujeres).

Anemia grado IV: < 6.2 g% (hombres), < 5.3 g% (mujeres).

Trombocitopenia: menos 100,000 plaquetas/ ml.

Trombocitosis: más de 500,000 plaquetas / ml.

Leucopenia: menos 5000 leucocitos / ml

Leucocitosis: más de 10,000 leucocitos / ml.

Linfopenia: menos de 1500 linfocitos / ml.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

1. Diagnóstico bacteriológico de meningitis bacteriana no tuberculosa, al ingreso.
2. Antecedente de enfermedad vascular cerebral no relacionada al padecimiento actual.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

1. Intolerancia a cualquiera de los tres antifímicos comunes a los dos grupos de tratamiento, no controlable con suspensión temporal (dos semanas).
2. Diagnóstico bacteriológico y/o inmunológico de meningitis bacteriana, micótica o parasitaria activa, durante el seguimiento.
3. Diagnóstico de meningitis micótica o viral, establecido por clínica y/o laboratorio.
4. Diagnóstico clínico o por imagen de otra enfermedad neuro-

lógica activa diferente a meningitis tuberculosa.

La exclusión o eliminación del protocolo no influyó para que el paciente continuara su evaluación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de acuerdo a los estándares óptimos de atención del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

ESTADÍSTICA.

Se realizaron pruebas paramétricas cuando las variables fueron dimensionales, la distribución normal y existía homogeneidad de varianzas. Para comparar los grupos de tratamiento se empleó prueba de t de muestras independientes (t) y para evaluar el cambio en las diferentes variables a lo largo del estudio se empleó prueba de t pareada (tp).

Se realizaron pruebas no paramétricas cuando las variables fueron nominales, ordinales, cuando no existía una distribución normal u homogeneidad de varianzas. Para comparar los grupos de tratamiento se empleó U de Mann-Whitney (U), cuando la muestra de estudio era menor de 20, o existían valores de cero en cualquiera de los grupos se empleó la prueba exacta de Fisher (F) y para evaluar el cambio en las diferentes variables a lo largo del estudio se empleó la prueba de pares señalados de Wilcoxon (W).

Para todas las pruebas realizadas el error alfa aceptado fué de 0.05 bimarginal.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROTOCOLO: UTILIDAD DE LA PIRAZINAMIDA EN EL
TRATAMIENTO DE MENINGITIS TUBERCULOSA.
ENSAYO CLINICO CONTROLADO.

NOMBRE:

REG:

FECHA:

Por medio de la presente manifiesto estar de acuerdo en el ingreso de mi familiar al protocolo antes mencionado.

Esto implica la utilización o no de Pirazinamida aunado al tratamiento antituberculoso habitual y procedimientos de diagnóstico radiológico y de laboratorio similares a los usados en casos de enfermedad igual a la de mi familiar.

La utilización de Pirazinamida tiene como objeto el controlar más rápido y eficientemente la infección tuberculosa aunque mi familiar podría presentar efectos colaterales leves como irritación gástrica, elevación de ácido úrico y de enzimas hepáticas. Dichos efectos serán vigilados estrechamente por el médico tratante y en caso de no controlarse en 2 semanas se suspenderá el medicamento definitivamente.

La exclusión o eliminación del protocolo no influirá para que mi familiar continúe su evaluación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de acuerdo a los estándares óptimos de atención del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

MEDICO TRATANTE

FAMILIAR RESPONSABLE.

(Parentesco)

TESTIGO

TESTIGO

MENINGITIS TUBERCULOSA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA DE INGRESO: DIA _____ MES _____ AÑO _____ SEXO: M F
 EDAD: _____ ANOS. REG: _____ # PAC: _____
 MOTIVO DE INGRESO: _____

SINTOMATOLOGIA DE INGRESO:

Sind. Meningeo _____ Sind. Febril _____ Sind. Infeccioso _____
 Sind. Convul. _____ Sind. FMS _____ Deficit Motor _____
 Estupor-COMA _____ Mov. anormal _____
 Sind. Medular _____ OTROS _____

TIPO DE INICIO: SUBITO _____ INSIDIOSO _____

TIPO DE EVOLUCION: PROGRESIVA _____ REGRESIVA _____
 RECURRENTE _____ REMITENTE _____

TIEMPO DE SINTOMATOLOGIA. ANOS _____ MESES _____ DIAS _____

COMBE: POSITIVO _____ NEGATIVO _____ DUDOSO _____

HISTORIA DE Tb EXTRANEUROLOGICA SI _____ NO _____
 En caso de SI: LUGAR _____ Comprobación Bacter. _____ (+/-)

CLASIFICACION SOCIAL: A--B--C--D--E--F--G-- (Cruzar X).

CUADRO CLINICO:

FIEBRE	SI _____	NO _____	ANOREXIA	SI _____	NO _____
PERDIDA DE PESO	SI _____	NO _____	SUDORES NOCTURNOS	SI _____	NO _____
TOS	SI _____	NO _____	HEMOPTISIS	SI _____	NO _____
CEFALEA	SI _____	NO _____	ALT. CONCIENCIA	SI _____	NO _____
ALT. FMS	SI _____	NO _____	ALT. OCULAR	SI _____	NO _____
CRISIS CONVULSIVAS	SI _____	NO _____	HEMATURIA	SI _____	NO _____

ENF. SUBYACENTE.

DIABETES	SI _____	NO _____	ALCOHOLISMO	SI _____	NO _____
DESNUTRICION	SI _____	NO _____	EPOC	SI _____	NO _____
ENF. CARDIOVASCULAR	SI _____	NO _____	CANCER	SI _____	NO _____
GASTRECTOMIA	SI _____	NO _____	ESTEROIDES	SI _____	NO _____
COLAGENOPATIA	SI _____	NO _____			

EXPLORACION DE INGRESO

PESO :

ESTADO MENTAL: NORMAL _____ OTROS _____
 Delirio SI ___ NO ___ alucinacion SI ___ NO ___ agitacion SI ___ NO ___
 agresividad SI ___ NO ___ mutismo SI ___ NO ___ afasia SI ___ NO ___

ESTADO DE CONCIENCIA:
 Alerta SI ___ NO ___ Somnoliento SI ___ NO ___
 Estupor SI ___ NO ___ Coma SI ___ NO ___

PARES CRANEALES:

I	SI ___ NO ___	II	SI ___ NO ___	III	SI ___ NO ___
IV	SI ___ NO ___	V	SI ___ NO ___	VI	SI ___ NO ___
VII	SI ___ NO ___	VII	SI ___ NO ___	IX	SI ___ NO ___
X	SI ___ NO ___	XI	SI ___ NO ___	XII	SI ___ NO ___

REFLEJOS: PAT. _____ ATAVICOS _____

FO: Papiledema _____ Hemorragias _____ Exudados _____
 Neuritis _____ Coriorretinitis _____ Atrofia _____
 ALTERACION MOTORA: NORMAL _____
 Monoparesia-plejia SI ___ NO ___ Hemiparesia-plejia SI ___ NO ___
 Paraparesia-plejia SI ___ NO ___
 ALTERACION SENSORIAL SI ___ NO ___
 SIGNOS MENINGEOS SI ___ NO ___
 MOV. ANORMALES: _____
 ALT. DE CEREBELO _____
 ESCALA DE KARNOFSKY. _____

LABORATORIO

FECHA:
 Hb/Hto
 Leucos
 dif(N/L/B/E)
 Tp/TPT/PLAQ
 VDRL
 Bilis (D/I)
 TGO/TGP/FA
 Alb/Glob.
 Urea/Cr/Gluc
 Na/K
 EGO:DU/pH
 PROT/GLUC
 GB/GR
 LCR: TI/TF
 PROT. GLUC.
 CEL. /SEG/LINF
 CULTIVO
 BAAR
 ELISA/NIETO CISTI
 ELISA TB IgG/M
 PPD +/-
 BAAR/SITIO/+ -

GABINETE

Rx de torax Sugestiva ___ Normal ___

TAC # _____

TAC # _____

angio-mielo _____

EEG # _____

IRM # _____

IRM # _____

EVOLUCION

Estancia ___ dias.

Complicaciones:

Hidrocefalia SI ___ NO ___ EVC SI ___ NO ___ Tuberculoma SI ___ NO ___

Aracnoiditis SI ___ NO ___ Vasculitis SI ___ NO ___

Intolerancia a medicamentos: SI ___ NO ___

En caso de SI: Hepatotoxicidad ___ Gastritis ___

Hematológicas ___ Renales ___

INICIO DE TRATAMIENTO: INGRESO ___ TIEMPO ___ DIAS.

ANTIBIOTICOS: SI ___ NO ___

Estado inicial ___ Final ___

EXPLORACION AL FINAL DEL TRATAMIENTO.

PESO :

ESCALA DE KARNOFSKY _____

ESTADO MENTAL: NORMAL

OTROS

Delirio SI ___ NO ___

alucinacion SI ___ NO ___

agitación SI ___ NO ___

agresividad SI ___ NO ___

mutismo SI ___ NO ___

afasia SI ___ NO ___

ESTADO DE CONCIENCIA:

Alerta SI ___ NO ___

Somnoliento SI ___ NO ___

Estupor SI ___ NO ___

Coma SI ___ NO ___

PARES CRANEALES:

I SI ___ NO ___

II SI ___ NO ___

III SI ___ NO ___

IV SI ___ NO ___

V SI ___ NO ___

VI SI ___ NO ___

VII SI ___ NO ___

VIII SI ___ NO ___

IX SI ___ NO ___

X SI ___ NO ___

XI SI ___ NO ___

XII SI ___ NO ___

REFLEJOS: PAT. _____ ATAVIÇOS _____
 FO: Papiledema _____ Hemorragias _____ Exudados _____
 Neuritis _____ Coriorretinitis _____ Atrofia _____
 ALTERACION MOTORA: NORMAL _____
 Monoparesia-plejia SI _____ NO _____ Hemiparesia-plejia SI _____ NO _____
 Paraparesia-plejia SI _____ NO _____
 ALTERACION SENSORIAL SI _____ NO _____
 SIGNOS MENINGEOS SI _____ NO _____
 MOV. ANORMALES: _____
 ALT. DE CEREBELO _____
 CAUSA DE MUERTE _____
 AUTOPSIA TOTAL _____ PARCIAL _____
 Focos extraneurologicos activos _____
 Formas anatómicas: _____
 Meningitis _____ Infarto _____ Tuberculoma _____
 Hidrocefalia _____ Absceso _____ Hemorragia _____
 otros _____
 LOCALIZACION: _____
 DIAGNOSTICO : _____
 ESCALA DE KARNOFSKY.

Puntuación: 100. Normal, asintomático.
 90. Realiza actividad normal con signos y síntomas menores.
 80. Actividad normal con esfuerzo, tiene signos y síntomas de enfermedad.
 70. Cuida de sí mismo, incapaz de actividades normales o de trabajar.
 60. Requiere asistencia ocasional de otros pero es capaz de cuidar la mayoría de sus necesidades.
 50. Requiere considerable asistencia de otro y cuidado médico frecuente.
 40. Incapacitado, requiere cuidados y asistencia especiales.
 30. Gravemente incapacitado, requiere de hospitalización. Sin muerte inminente.
 20. Muy enfermo, requiere de hospitalización, y tratamiento de sostén activo para continuar con vida.
 10. Moribundo.
 0. Muerto.

CATEGORIAS GENERALES:

80-100 No requiere de cuidado especial
 50-70 Incapacitado para trabajar, vive en casa. Satisface sus necesidades personales con una cantidad de asistencia variable.
 10-40 Incapaz de autocuidado. Requiere de cuidado institucional u hospitalario, la enfermedad puede estar progresando rápidamente.

RESULTADOS

ESTUDIO CLINICO GENERAL

EVALUACION CLINICA.

Se incluyeron 21 pacientes de los cuales se eliminaron 4, dos por seropositividad al virus de la Inmunodeficiencia Humana (ELISA y Western Blot) asociado a meningoencefalitis tuberculosa confirmada en cultivo de LCR y otro con toxoplasmosis diagnosticada por inmunología, imagen y respuesta al tratamiento; en dos pacientes ingresados por meningitis crónica y LCR inflamatorio se demostró en uno coccidioidomicosis en autopsia y en otro brucelosis en serología de LCR y respuesta al tratamiento.

De los 17 pacientes estudiados 4 fueron mujeres y 13 hombres, la edad fué de 19 a 76 años, promedio 38.2 años (43 para las mujeres y 36.5 para los hombres). (Fig. 1)

Ocho pacientes radicaban en el Distrito Federal, 4 en el Estado de México y 5 en otros estados de la República Mexicana (Puebla, Tlaxcala, Hidalgo, San Luis Potosí y Guanajuato).

Los antecedentes más frecuentes fueron: alcoholismo (n= 12), desnutrición (n= 7) y utilización de esteroides (n= 5) por indicación médica extrahospitalaria en presencia de déficit motor o estado confusional en 3 casos y dos pacientes en forma crónica por artritis reumatoide y coxoartrosis. (Tabla 1)

El contacto con un paciente tuberculoso comprobado o sospechoso (tosedor crónico con hemoptisis) se encontró en 5 (23%); el antecedente de haber padecido tuberculosis existió en 5 (29%) de los cuales 2 fueron formas ganglionares, una meníngea y una pulmonar.

MENINGITIS TUBERCULOSA DISTRIBUCION POR EDAD

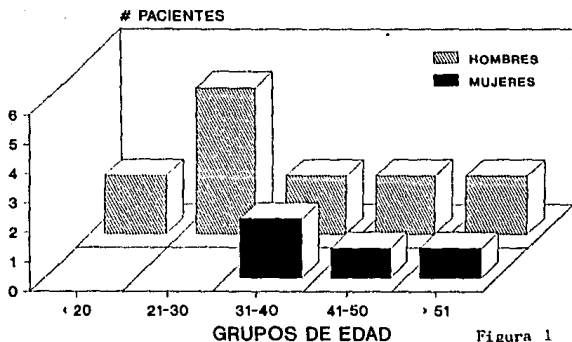


Figura 1

MENINGITIS TUBERCULOSA TIEMPO DE EVOLUCION

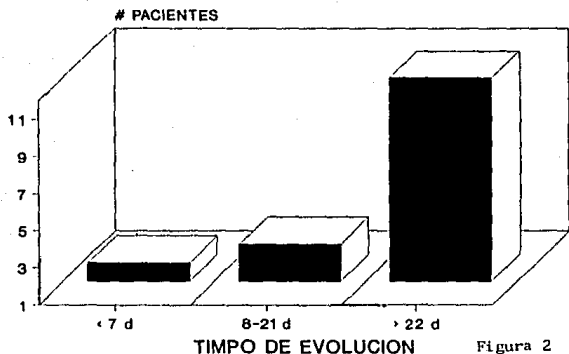


Figura 2

MENINGITIS TUBERCULOSA
TABLA 1. ANTECEDENTES

ANTECEDENTE	TOTAL	%
ALCOHOLISMO	12	70
DESNUTRICION	7	41
USO DE ESTEROIDES	5	29
H.T.A.	2	11
ARTRITIS REUMATOIDE	1	5

La intradermorreacción al derivado protéico purificado (PPD) fué positiva en 4 casos (23%) y el VDRL en un caso (con FTA-ABS negativo) asociado a artritis reumatoide.

El inicio del padecimiento fué insidioso en 16 pacientes, uno tuvo un inicio súbito con cefalea, náusea y vómito. La evolución del padecimiento fué progresiva en todos los casos.

El tiempo de sintomatología osciló entre 3 y 120 días (promedio 49 días). (Fig. 2)

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, cefalea, alteración de las funciones mentales, náusea-vómito. (Tabla 2)

El estado mental al ingreso consistió en estado confusional (delirium) en 10 pacientes; el estado de conciencia se catalogó como somnolencia en 9 y estado de coma en 2. (Tabla 3)

La exploración de los nervios craneales evidenció anormalidades en 15 pacientes; el nervio facial fué el más afectado como parte de afectación piramidal (10 casos), el nervio óptico como manifestación de hipertensión endocraneal (8 casos) y el motor ocular común como manifestación de aracnoiditis basal o vasculitis de tallo (8 casos).

MENINGITIS TUBERCULOSA
TABLA 2. FRECUENCIA DE SINTOMAS

SINTOMAS	TOTAL	%
PIEBRE	16	94
CEFALEA	13	76
ALT. FMS	10	58
NAUSEA-VOMITO	10	58
ESCALOFRIO	10	58
ALT. CONCIENCIA	9	52
TOS	7	41
ALT. MOTORA	6	35
ALT. OCULAR	6	35
ANOREXIA	6	35
PERDIDA PESO	4	23
CRISIS CONVULSIVAS	2	11

MENINGITIS TUBERCULOSA
TABLA 3. HALLAZGOS DE EXPLORACION AL INGRESO.

DATO EXPLORATORIO	TOTAL	%
I. ESTADO MENTAL		
1. Normal	4	23
2. Delirium	10	58
3. Mutismo	1	6
II. ESTADO DE CONCIENCIA		
1. Alerta	6	35
2. Somnolencia	9	52
3. Coma	2	11
III. NERVIOS CRANEALES		
N. Optico	8	47
N. Motor Ocular Común	7	41
N. Patético	1	5
N. Motor Ocular Externo	3	17
N. Facial	10	58
N. Auditivo	1	6
IV. SISTEMA MOTOR		
1. Paraparesia	6	35
2. Hemiparesia	4	23
3. Cuadriparesia	1	6
V. ALT. SENSITIVAS		
	2	11
VI. SIGNOS MENINGEOS		
	16	94

La manifestación oftalmológica más común fué papiledema en 9 pacientes, alteraciones motoras en 11 pacientes (paraparesia en 6, hemiparesia en 4 y cuadriparesia en 1).

Los signos de irritación meníngea se encontraron en 16 casos y sólo uno que ingresó en estado de coma no los mostró. El más frecuente fué rigidez de nuca seguido por el signo de Kernig. No se encontraron anormalidades del movimiento ni alteraciones cerebelosas en los pacientes.

De acuerdo a la clasificación del British Research Council 2 pacientes ingresaron en estadio I, 5 en estadio II y 10 en estadio III. El seguimiento varió entre 16 y 432 días (promedio 186), el tiempo de estancia hospitalaria fué de 13 a 142 (42 días promedio).

La valoración inicial con la escala de Karnofsky puntualizó un promedio de 40 puntos: 12 pacientes tenían menos de 40, 3 entre 50-70 y dos 80 puntos y aumentó a 85 puntos en promedio hasta el momento de corte: 4 de cero (muertos), 4 entre 60-70 y 9 más de 80 puntos. (Tabla 4)

El tratamiento específico se inició dentro de las primeras 24 horas de ingreso en 16 pacientes (94%) y uno a las 36 horas.

En 9 pacientes se requirió la administración de antibióticos en ciclos cortos para infecciones extraneurológicas.

La evolución fué hacia la mejoría en la comparación de la puntuación inicial de la escala de Karnofsky de 42 con la de 85 en promedio al final del seguimiento. (Tabla 4)

MENINGITIS TUBERCULOSA
 TABLA 4 . ESCALAS DE EVALUACION

ESTADIO DE INGRESO	KARNOFSKY	
	INGRESO	ACTUAL
3	20	0
3	30	100
3	30	0
3	30	0
3	30	80
2	30	100
2	30	60
3	30	70
2	30	0
3	40	90
3	40	60
3	40	60
3	50	80
1	60	100
2	60	100
2	80	100
1	80	100

Se utilizaron esteroides (prednisona-dexametasona) en 15 pacientes (88%) desde su ingreso, 3 requirieron de prolongación o reiniciación además de un ciclo de 30 días (uno por vasculitis retiniana y dos por reaparición de cefalea y vómito).

EXAMENES DE LABORATORIO.

La Biometría hemática de ingreso mostró una cifra de hemoglobina normal en 6 pacientes (5 hombres y una mujer), anemia grado I en 8 pacientes (5 hombres y tres mujeres) y anemia grado II en 3 hombres. La evaluación de las plaquetas mostró cifras normales en los 17 pacientes. La cuenta total de leucocitos fue normal en 7, se encontró leucopenia (menor de 5000 / mm³) en 4 pacientes y leucocitosis mayor de 10,000 /mm³ en 6. La cifra absoluta de linfocitos fue normal en 3, no valorada en 5 y en 9 casos linfopenia (menos de 1500 linfocitos /mm³).

El ácido úrico tomado durante la primer semana en 15 pacientes varió entre 1 y 8.1 mg% (promedio 4.3, D.E. 2.24); entre los 30 y 90 días de tratamiento osciló entre 4 a 13 mg% (promedio 7.9, D.E. 3.22) y después de 150 días se mantuvo en promedio de 4.1 mg%.

Siete pacientes presentaron hiperuricemia (> 7.4 mg%) en el transcurso de los tres primeros meses de tratamiento y todos ellos se normalizaron entre los 4 y 9 meses.

Las proteínas totales oscilaron entre 4.4 y 8 mg% al ingreso, (promedio de 6.16, D.E. 0.97); el nivel de albúmina sérica varió entre 2 y 4.6 g% (promedio 3.31, D.E. 0.75); se encontró hipoalbuminemia (albúmina sérica menor a 3.8 mg%) en 10 pacientes. Entre el cuarto y noveno mes de tratamiento se observó un aumento del nivel de albúmina sérica (promedio de 3.73, D.E. 1.04) y de proteína total promedio de 6.60 (D.E. 1.20) sin llegar a ser estadísticamente significativo ($t_p = 0.69$ para albúmina y $t_p = 1.25$ para proteínas, $p > 0.05$).

La cifra de colesterol sérico se mantuvo en rangos normales en todos los pacientes, tanto al ingreso como durante el seguimiento.

El nivel sérico de transaminasa glutámico pirúvica (TGP) al ingreso fué en promedio 41.6 UI/l (D.E. 51.69) y aumentó a 45.6 UI/l (D.E. 40.9) durante el tercer mes de tratamiento, sin llegar a ser significativa la diferencia ($t = -0.22$, $p > 0.05$). Si se toma en cuenta el nivel superior normal (37 UI/l), 7 pacientes sobrepasaron el límite al ingreso y 15 durante toda la evolución. Solo dos pacientes sobrepasaron el nivel cinco veces más al normal superior en una determinación, que estable-

ció la American Thoracic Society para revalorar el tratamiento antifímico (un paciente al ingreso con antecedente de administración de quimioterápicos y otro asociado a colestasis por alimentación parenteral al día 186 de evolución). El nivel de transaminasa glutámico oxalacética al ingreso fué en promedio 31.7 IU/l (D.E. 20.8) y se elevó durante el tercer mes de tratamiento a 36.42 UI/l (D.E. 24.9) sin llegar a ser una diferencia significativa ($t p = -0.55, p > 0.05$); 6 pacientes sobrepasaron el nivel basal (30 UI/l) al ingreso y 15 durante la evolución aunque solo un caso sobrepaso el nivel de cinco veces el valor máximo normal (alimentación parenteral).

La cifra de bilirrubina total al ingreso fluctuó entre 0.4 y 2.2 mg%, promedio 1.13 (D.E. 0.58); durante todo el seguimiento 6 pacientes sobrepasaron el nivel normal superior (1.7 mg%): 3 al ingreso con mejoría progresiva en determinaciones subsecuentes y tres con evoluciones fluctuantes sin sobrepasar los 2.2 mg%.

El estudio de LCR inicial contuvo entre 21 y 576 células/dl (promedio 256, D.E. 212); entre 72 y 2700 mg/dl de proteínas (promedio 362 mg/dl, D.E. 621) y entre 8 y 52 mg/dl de glucosa (promedio 29, D.E. 12).

Entre el sexto y octavo día de tratamiento se apreció un aumento del número de células entre 10 y 1960 por dl (promedio 317, D.E. 507) y de proteínas entre 19 y 4920 mg/dl (promedio 621, D.E. 1319); el nivel de glucosa aumentó entre 8 y 91 mg/dl (promedio 40, D.E. 23).

Entre el 20o y 35o día de tratamiento se apreció una reducción

progresiva del número de células, en promedio 77 (D.E. 93) y de proteínas, promedio 148 mg/dl (D.E. 80), aunque en ningún caso llegaron a ser cifras normales. La glucosa aumentó en promedio a 30 mg/dl (D.E. 8.6); solo en dos casos de 14 muestras analizadas se observó glucorraquia mayor de 40 mg/dl.

Entre los 80 y 100 días de tratamiento se analizaron 10 muestras de LCR en donde se apreció una reducción de células promedio 32 (D.E. 53), proteínas de 89 mg/dl (D.E. 42) y un aumento de glucosa a 45 mg/dl (D.E. 13); en 7 casos se apreció glucorraquia mayor de 40 mg/dl, y solo un caso tuvo proteinorraquia menor a 45 mg/dl y menos de 5 células por dl.

Entre los 120 y 175 días de tratamiento se analizaron muestras de LCR de 7 pacientes y se encontraron más de 5 células/ dl. en 6 casos, promedio 17 (D.E. 16); proteinorraquia menor a 45 en 5 casos, promedio 52 mg/dl (D.E. 39); glucorraquia mayor de 40 en 5 casos, promedio 52 mg/dl (D.E. 20).

Después de los 250 días de tratamiento se analizaron muestras de 5 pacientes y se encontró normalización del número de células en 4, proteinorraquia menor de 45 mg% en 4 (promedio 37 mg%) y glucorraquia mayor de 40 mg% en todos los pacientes (promedio 53 mg%).

Se cultivaron 227 muestras, la mayoría fueron LCR (112), espectoración o jugo gástrico (45) o urocultivo (44) (Tabla 5). En 10 pacientes (58%) se identificó el M. Tuberculosis en el LCR (dos en frotis directo, 6 en cultivo y 2 en frotis y cultivo) de éstos 8 se identificaron en los primeros 10 días de tratamiento y dos entre los 10 y 25 días. Los 7 pacientes en quienes no se aisló el bacilo en LCR correspondieron a 3 pacientes

Tabla 5. MENINGITIS TUBERCULOSA
MUESTRAS CULTIVADAS

MUESTRAS	TOTAL	POSITIVOS
- L. C. R.	112	13
M. Tuberculosis		13
- J. G. - ESPECTORACION	45	21
M. Tuberculosis		11
Estreptococo gpo "D"		1
Estreptococo Beta H.		1
Pseudomona Sp		1
Stafilococo Sp		1
Klebsiella Sp.		2
E. Coli		1
Neumococo		1
Serratia M.		1
Enterobacter		1
Candida Albicans		1
- UROCULTIVO	44	23
E. Coli		10
Stafilococo Sp		3
Enterobacter		2
M. Tuberculosis		2
Klebsiella		2
Candida Albicans		2
Serratia M.		1
Pseudomona		1
Bacilo Gram (-)		1
- COPROCULTIVOS	10	0
- CATETERES IV	9	1
Stafilococo Sp		1
- SECRECIONES	6	4
Bacilos Gram Neg		1
Pseudomona		2
Klebsiella		1
- GANGLIO LINFATICO	1	0

Nota. Los cultivos totales pueden no corresponder a los germenés aislados por el aislamiento polibacteriano de algunos cultivos.

con meningitis crónica , dos de ellos con imágen en radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis pulmonar y aislamiento del M. Tuberculosis en secreción bronquial; un paciente que ingresó en estado de coma con meningitis crónica y biopsia de ganglio linfático con imágen histopatológica compatible con tuberculosis ganglionar; un paciente alcohólico con meningitis crónica

e imagen radiológica de tuberculosis cavitada; un paciente alcohólico con historia de tuberculosis pulmonar con tratamiento incompleto que ingresó con meningitis crónica y engrosamiento pleural en la radiografía de tórax y una mujer con historia de uso crónico de esteroides que ingresó con meningitis crónica. Todos ellos tuvieron respuesta satisfactoria desde el punto de vista de laboratorio con el tratamiento antifímico. Las infecciones agregadas fueron en su mayoría pulmonares y urinarias y tuvieron una estrecha relación con el deterioro del estado de conciencia y el tiempo de hospitalización así como la presencia de datos de bloqueo espinal y necesidad de sonda de Foley para evacuar la orina.

ESTUDIO PSICOLOGICO.

De los 17 pacientes analizados solo en 8 fué posible realizar una evaluación completa inicial, en los restantes 9 pacientes el estado neurológico impidió una correcta evaluación inicial (4 con delirium, 2 en estado de coma, 1 con deshinibición, 1 con desatención y uno con insuficiencia respiratoria).

Las valoraciones iniciales de la escala de memoria de Wechsler mostraron una afectación más importante de las áreas de memoria de textos, memoria auditiva inmediata y memoria visual que provocó rendimientos globales entre el 20 y 60%; el resto de la evaluación psicológica evidenció mayor afectación en la prueba de Bender y las pruebas de aritmética. (Figuras 3 y 4)

El análisis global de la muestra con una segunda evaluación (8 pacientes entre los 60 y 130 días) presentó datos similares a los de la primera.

ESCALA DE WECHSLER VALORACION INICIAL

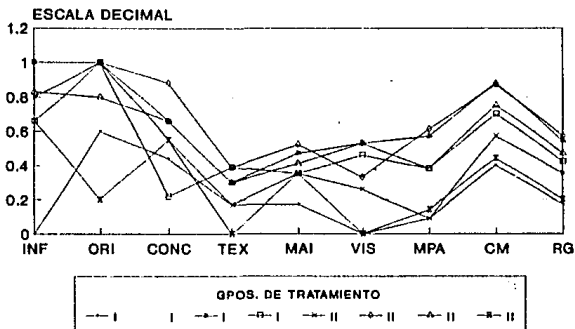


Figura 3

VALORACION PSICOLOGICA EVALUACION INICIAL

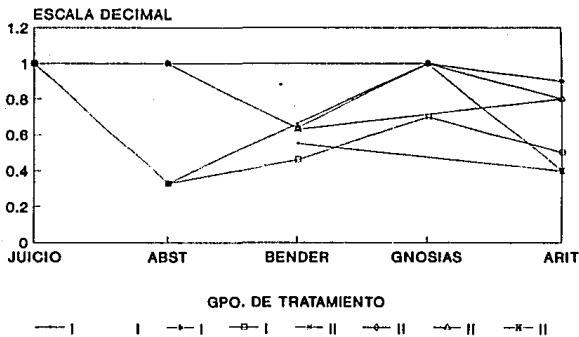


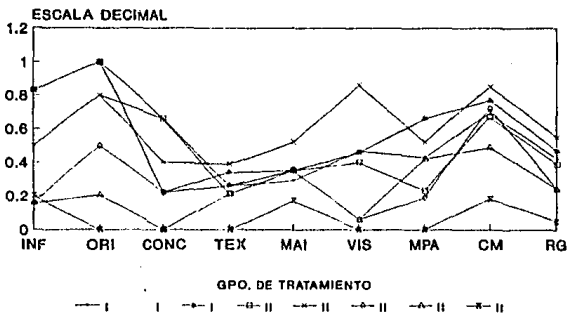
Figura 4

La inclusión de pacientes cuya condición inicial imposibilitaba una evaluación adecuada provocó dicho efecto. (Figuras 5 y 6)

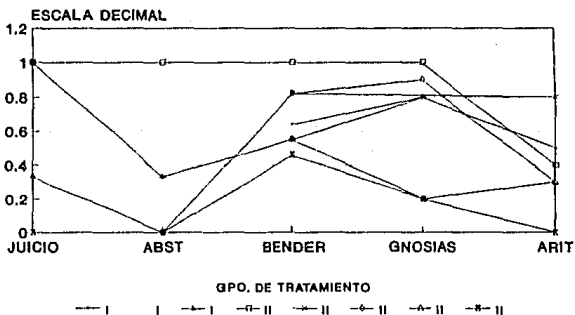
La evaluación de los casos individuales fué hacia la mejoría en comparación con la evaluación inicial (en los pacientes que fué posible realizarla) y su condición global fué sensiblemente mejor que aquellos que por afección del estado mental o de conciencia no pudieron ser evaluados al inicio. (Figuras 7 y 8)

Solo en cuatro pacientes se evaluaron entre los 270 y 303 días de evolución y se encontró una mejoría progresiva en todas las escalas evaluadas.

ESCALA DE WECHSLER SEGUNDA VALORACION



VALORACION PSICOLOGICA SEGUNDA VALORACION



ESCALA DE WECHSLER PACIENTES CON VALORACION INICIAL

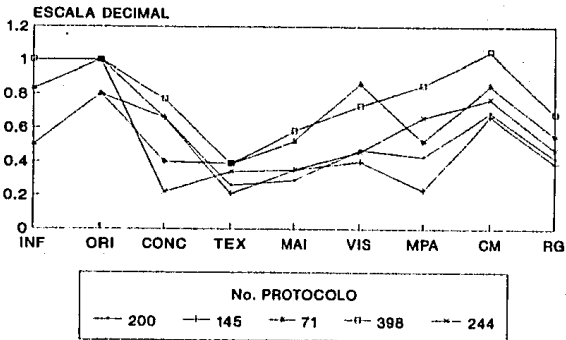


Figura 7

ESCALA DE WECHSLER PACIENTES CON ALT. MENTAL INICIAL

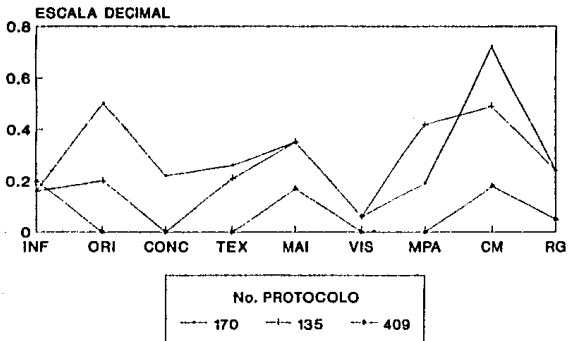


Figura 8

ESTUDIO RADIOLOGICO.

En los estudios iniciales la radiografía simple de tórax mostró hallazgos normales en 6 pacientes, imágenes sugestivas de tuberculosis en 9 casos (56%) consistentes en: imagen de tuberculosis miliar (infiltrado intersticial micronodular) en 5, cavernas apicales en 4 (dos de ellos asociadas a imágenes miliares), engrosamiento pleural en uno y calcificaciones parahiliares en otro. Un caso mostró imágenes compatibles con neumonía de focos múltiples en donde se aisló bacilos gram negativos y uno no se evaluó.

Se realizaron 37 estudios de tomografía computada de cráneo (TAC), 11 estudios de resonancia magnética de cráneo (IRM) y 14 estudios de panangiografía por sustracción digital de vasos cerebrales (Angio).

Los estudios iniciales de TAC mostraron hidrocefalia en 9 casos (52%), 5 de ellos "leve" (dilatación ventricular sin llegar a borrar los surcos de la convexidad ni migración transependimaria) y 4 "grave" (borramiento de surcos de la convexidad y migración transependimaria) de los cuales 2 requirieron de VDVP por estado de coma al ingreso e hipertensión endocraneal y fallecieron, uno evolucionó hacia la mejoría clínica-tomográfica y uno se egresó sin datos de hipertensión endocraneal y no acudió al seguimiento.

Cuatro pacientes ingresaron con imágenes sugestivas de infarto único (uno en el núcleo caudado, uno en el lóbulo frontal, uno en el lóbulo parietal y uno en el temporal).

Con la administración de medio de contraste se observó reforzamiento de las cisternas de la base en un paciente, reforzamiento

to giral y de las cisura de Sylvio en otro y en 13 pacientes una forma mixta de reforzamiento (basal y cortical). Un caso no se evaluó por contar sólo con estudio simple (aunque en un segundo estudio tomográfico realizado al día 30 de evolución mostró reforzamiento basal) y en otro no se observó reforzamiento meníngeo.

Dos pacientes tuvieron imágenes de hipercaptación nodular múltiple subcorticales en uno y en mesencéfalo-puente-cerebelo en otro interpretadas como tuberculomas con evolución clínica favorable durante el seguimiento.

Se realizaron estudios de seguimiento tomográfico en 13 pacientes y se observó aparición de imágenes sugestivas de infarto en 4 (30%): un paciente con disminución del tamaño ventricular y un infarto frontal en la TAC realizada al día 37 de evolución, un paciente con imagen de infarto en ganglios basales al día 28 de evolución, un paciente con hidrocefalia severa con un infarto en el núcleo caudado antes de la colocación de la VDVP y un paciente con una imagen de infarto frontal en la TAC realizada al día 20 de evolución.

En dos pacientes se apreció disminución considerable de la hidrocefalia (en estudios realizados al día 37 y 96 de evolución).

En ningún caso se observó aparición de tuberculomas durante el seguimiento.

De los 13 pacientes que habían mostrado reforzamiento meníngeo mixto (basal y cortical), 4 se mantuvieron con el mismo tipo de reforzamiento en estudios tomográficos realizados a los días

22, 42, 96 y 172 de evolución, respectivamente; en tres casos desapareció el reforzamiento cortical a los días 20, 96 y 190 de evolución; en uno desapareció el reforzamiento basal y sólo en uno desapareció por completo el reforzamiento a los 147 días de evolución. En 5 casos no fué posible evaluar el cambio (tres por fallecimiento y dos por no contar con estudios contrastados de seguimiento).

Los 11 estudios de resonancia magnética fueron realizados entre los 3 y 216 días y mostraron lo siguiente:

- En 6 pacientes se observaron áreas compatibles con imagen y territorio de infarto que no se habían observado en tomografía computarizada previa (en 4 la tomografía previa no había mostrado ninguna evidencia de infarto y en dos la TAC previa evidenció un infarto único). Cinco de las 6 nuevas imágenes evidenciadas por la IRM se encontraron en la región talámica y una en el núcleo caudado.

- Un paciente cuya tomografía previa había mostrado un infarto único en núcleo caudado se confirmó por IRM a los 17 días de evolución.

- En 4 pacientes en los cuales la tomografía inicial no había mostrado infartos, las IRM realizadas a los días 6, 9, 19 y 45 de evolución mostraron hallazgos similares.

- Seis pacientes no fueron evaluados con IRM, dos de ellos ingresaron en estado de coma, requirieron de VDVP y fallecieron (en uno de ellos se evidenció aparición de nuevos infartos en estudios tomográficos subsecuentes) y otro falleció por infarto agudo de miocardio. Dos pacientes fueron evaluados con tomografías subsecuentes a los días 123 y 172 de evolución sin mostrar

datos de infarto y un paciente no acudió a la consulta de seguimiento.

Se realizó angiografía digital en 14 pacientes: en 6 (42%) resultado normal, en 8 se encontraron datos de vasculitis, dos de ellos tuvieron otros hallazgos (un caso con trombosis del seno longitudinal superior y otro con datos compatibles con aterosclerosis carotídea). En 3 pacientes no se realizó angiografía, dos de ellos por edad mayor de 60 años y uno por plaquetopenia por quimioterapia administrada por sospecha de linfoma de Hodgkin en el Instituto de Cancerología.

Los hallazgos angiográficos de vasculitis consistieron principalmente en estrechamientos de las porciones iniciales de las arterias cerebrales medias y anteriores (4 pacientes), predominio de las anteriores (3 pacientes) o de la cerebral media (un paciente). Uno de ellos tuvo evidencia de vasculitis del territorio vertebro-basilar. Los datos angiográficos de hidrocefalia no fueron considerados como sugestivos de etiología tuberculosa. El hallazgo de vasculitis con estrechamiento y/u oclusión de vasos de pequeño calibre fué observado en un caso con imágenes de vasos difuminados en ganglios basales simulando a las imágenes observadas en la enfermedad de Moya-Moya.

De los 8 pacientes con datos angiográficos de vasculitis, 4 desarrollaron nuevas imágenes en tac o en IRM de infarto, 3 fallecieron y uno evolucionó satisfactoriamente con controles tomográficos al día 172 de evolución con un infarto frontal izquierdo identificado desde su ingreso.

De los 6 pacientes con angiografía normal 4 evolucionaron

satisfactoriamente: dos asintomáticos (uno con recuperación progresiva de paraparesia y uno con recuperación progresiva de hemiparesia secundaria a tuberculoma mesencefálico), uno persistió parapléjico y otro no acudió a seguimiento. Solo uno de estos pacientes desarrolló infartos (bitalámicos) durante el seguimiento.

ANALISIS AUDIOLOGICO.

Se les realizó estudio de potenciales evocados de tallo cerebral (PET) a 13 pacientes (26 oídos) y se encontraron 7 normales (14 oídos) y 6 anormales (12 oídos) de los cuales en 11 oídos se observó ausencia de una o más ondas y en un oído alargamiento del intervalo I-III.

Durante el seguimiento se obtuvo una segunda evaluación de PET entre los 82 y 155 días de evolución en 6 pacientes encontrando que: 5 oídos que habían sido normales persistieron normales, hubo mejoría del potencial previo en 4 oídos (uno por normalización del intervalo I-III al día 115 de evolución y 3 por reaparición de ondas previamente no vistas, dos de ellos desarrollaron infarto talámico durante su evolución); en dos oídos (dos pacientes) la ausencia de ondas se mantuvo sin cambios (un paciente con infarto bitalámico y una paciente con trombosis del seno longitudinal superior e infartos del núcleo caudado derecho y temporal izquierdo). En un oído con evaluación previa normal se apreció un alargamiento del intervalo III-V (el paciente cursaba asintomático y con IRM normal).

El reflejo estapedial (REP) se evaluó en 10 pacientes (20 oídos), se encontró normal en 14 oídos y ausente en 6 oídos

(cuatro pacientes).

En 5 pacientes se realizó una segunda evaluación del REP (10 oídos) y se observó persistencia del reflejo normal en 6 oídos, en dos oídos (dos pacientes) hubo reaparición del REP a los 87 y 115 días de evolución (una paciente con trombosis del seno longitudinal y afección del tercer nervio craneal con recuperación ad integrum y un paciente con recuperación ad integrum e IRM normal). En dos oídos (un paciente) la ausencia del reflejo se mantuvo inalterada (un paciente con paraparesia y VDVP colocada en forma extrahospitalaria previo a su ingreso por hidrocefalia secundaria a aracnoiditis fímica).

El estudio de audiometría tonal se realizó en 5 pacientes (10 oídos). Se observó audición normal en 3 , hipoacusia neurosensorial en 2 y además en 3 pacientes se observó una caída selectiva en frecuencias agudas.

ANALISIS DE PACIENTES MUERTOS

Cuatro pacientes fallecieron con las siguientes evoluciones:

El caso 179, femenina de 61 años, con antecedente de ingesta crónica de esteroides por artritis reumatoide que ingresó en estadio II, desarrolló choque cardiogénico secundario a infarto agudo del miocardio además de neumonía y falleció al día 16 de internamiento.

El caso 128, masculino de 25 años, alcohólico, que ingresó en estado de coma y con hidrocefalia, requirió de derivación ventrículo-peritoneal al ingreso, desarrolló estado vegetativo persistente, infecciones múltiples y falleció a los 142 días de evolución.

El caso 178, masculino de 55 años, alcohólico, que ingresó en

estado de coma con hidrocefalia severa y múltiples infartos cerebrales; requirió de válvula de derivación ventrículo-peritoneal al quinto día de estancia, desarrolló estado vegetativo persistente e infecciones múltiples y falleció a los 290 días de evolución.

El caso 368, masculino de 48 años, alcohólico que ingresó en estadio III, desarrolló vasculitis, infartos cerebrales múltiples y bloqueo espinal; fué egresado después de 54 días de internamiento con mejoría del estado general, alerta, orientado y con posibilidad de alimentación sin ayuda. Falleció 4 días después del egreso en forma súbita al alimentarse en su domicilio.

Al analizar el grupo de pacientes muertos no se encontró diferencia significativa en cuanto a grupo de tratamiento (dos de cada grupo), edad ($t= 1.33$, $p > 0.05$), tiempo de evolución ($U= 20.5$, $p > 0.05$), sexo, historia previa de tuberculosis, desnutrición, alcoholismo, uso de esteroides previo, PPD, VDRL y síntomas de ingreso (Fisher $p > 0.05$). Los datos de exploración física de ingreso fueron similares aunque se encontró una mayor frecuencia de estado de coma (Fisher $p= 0.044$), papiledema (Fisher $p= 0.029$) y necesidad de válvula de derivación a su ingreso (Fisher $p= 0.050$) en el grupo de pacientes que fallecieron en forma estadísticamente significativa. (Tabla 4)

No existió diferencia al comparar el estadio inicial entre vivos y muertos de acuerdo a la clasificación del British Research Council (Fisher $p > 0.05$) mientras que la escala de Karnofsky inicial fué menor entre los que fallecieron ($U= 7.5$

p < 0.05). (Tabla 6)

MENINGITIS TUBERCULOSA
TABLA 6. COMPARACION ENTRE SOBREVIVIENTES Y MUERTOS

DATOS	MUERTOS	VIVOS	PRUEBA ESTADISTICA (p)
EDAD	47	35	0.20 (t NP)
SEXOS (M/F)	3/1	10/3	0.69 (Fisher)
T. EVOLUCION	36	52	*** (U MW)
COMBE	1	3	0.69 (Fisher)
Tb PREVIA	1	4	0.67 (Fisher)
SINTOMAS :			
- FIEBRE	4	12	0.76 (Fisher)
- CEFALEA	3	10	0.69 (Fisher)
- ALT. F.M.	3	7	0.44 (Fisher)
- ALT. CONCIENCIA	3	6	0.33 (Fisher)
- NAUSEA-VOMITO	2	8	0.40 (Fisher)
- ALT. MOTORA	3	3	0.14 (Fisher)
- TOS	1	6	0.44 (Fisher)
- ALT. OCULAR	0	6	0.13 (Fisher)
- ANOREXIA	1	5	0.55 (Fisher)
- ESCALOFRIO	3	7	0.44 (Fisher)
- C. CONVULSIVAS	0	2	0.57 (Fisher)
EXPLORACION EDO. MENTAL			
- NORMAL	0	4	0.33 (Fisher)
- DELIRIUM	1	9	0.16 (Fisher)
- MUTISMO	1	0	0.22 (Fisher)
EDO. CONCIENCIA			
- ALERTA	0	6	0.13 (Fisher)
- SOMNOLENCIA	2	7	0.66 (Fisher)
- COMA	2	0	0.04 (Fisher)
NERVIOS CRANEALES			
- PAPILEDEMA	4	4	0.02 (Fisher)
- M.O.C.	1	6	0.44 (Fisher)
- M.O.E.	0	3	0.36 (Fisher)
- N. FACIAL	3	7	0.44 (Fisher)
SISTEMA MOTOR			
- PARAPARESIA	2	4	0.44 (Fisher)
- HEMIPARESIA	2	2	0.21 (Fisher)
- CUADRIPARESIA	0	1	0.76 (Fisher)
ALT. SENSITIVAS	0	2	0.57 (Fisher)
SIGNOS MENINGEOS	3	13	0.23 (Fisher)
VDVP DURANTE HOSPITALIZACION	2	0	0.05 (Fisher)

Nota: El error alfa aceptado fué 0.05

En relación a los exámenes generales de laboratorio: la biometría hemática de ingreso de un paciente mostró hemoglobina normal y 3 anemia (2 grado I y uno grado II). Dos pacientes

mostraron leucocitosis y dos cifra normal de leucocitos. Los cuatro pacientes mostraron linfopenia aunque sin llegar a ser significativa al comparar con el grupo de sobrevivientes (Fisher $p > 0.05$).

El nivel de proteínas fué similar entre sobrevivientes y muertos; los cuatro pacientes que fallecieron tuvieron hipoalbuminemia (promedio 2.42 mg%) con niveles significativamente más bajos que los sobrevivientes (promedio 3.6 mg%) ($t = -3.75$, $p = 0.002$).

La cifra de colesterol sérico al ingreso fué similar entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron ($t = -1.13$, $p > 0.05$).

La cifra de bilirrubina total al ingreso fué en promedio de 1.09 mg% (D.E. 0.52) en el grupo de pacientes que sobrevivieron y de 1.2 mg% (D.E. 0.81) en los pacientes muertos. No existió diferencia significativa entre los grupos ($t = 0.45$, $p > 0.05$). Durante toda la evolución tres pacientes de cada grupo sobrepasaron el nivel superior normal de 1.7 mg% (dos de los pacientes muertos con aumentos iniciales y disminución progresiva y uno con evolución fluctuante asociado a colestasis por alimentación parenteral) y en el grupo de vivos dos con evolución fluctuante y uno con mejoría progresiva).

El estudio citoquímico de LCR al ingreso mostró en el grupo de pacientes que fallecieron un promedio de 327 células/dl (D.E. 217), 271 mg/dl de proteínas (D.E. 295) y 29 mg/dl de glucosa (D.E. 16); el grupo de pacientes que sobrevivieron mostró 236 células/dl (D.E. 214), proteínas de 390 mg/dl (D.E. 699) y

glucosa de 29 mg/dl (D.E. 11). Al hacer la comparación entre los grupos no se encontró diferencia estadística para células ($t = 0.76$, $p > 0.05$), proteínas ($U = 17$, $p > 0.05$) ni glucosa ($t = 2.10$, $p > 0.05$).

Entre el 60 y 80 día de tratamiento en el grupo de pacientes que fallecieron se apreció una disminución del número de células a 102 en promedio (D.E. 93), un aumento de proteínas a 775 mg/dl en promedio (D.E. 1290) y un aumento de la glucorraquia a 63 mg/dl en promedio (D.E. 24); en el grupo de pacientes que sobrevivieron se apreció un aumento de células a 384/dl en promedio (D.E. 550), un aumento de proteínas a 569 mg/dl en promedio (D.E. 1373) y un aumento de glucosa a 32 mg/dl (D.E. 17). Al hacer la comparación entre grupos se observó una diferencia significativa entre los valores de glucosa ($t = 2.76$, $p = 0.015$) mientras que las diferencias entre células y proteínas no fueron significativas ($U = 11$, $p > 0.05$ para células y $t = 0.26$, $p > 0.05$ para proteínas).

Las radiografías simples de tórax de los pacientes con evolución fatal tuvieron imágenes de tuberculosis miliar en 2, neumonía de focos múltiples en uno y fué normal en otro.

Los estudios tomográficos iniciales mostraron hidrocefalia severa, reforzamiento meníngeo basal y cortical que requirió de colocación de valvula de derivación ventriculo-peritoneal en dos casos (ambos fallecieron en estado vegetativo y uno de ellos desarrolló infartos múltiples), uno con hidrocefalia leve que cedió con tratamiento médico y reforzamiento meníngeo basal y cortical que en su evolución desarrolló un infarto de arteria cerebral anterior derecha y talámico izquierdo y otra paciente

con reforzamiento meningeo basal sin hidrocefalia que falleció con infarto agudo de miocardio.

Los estudios angiográficos digitales de los cuatro pacientes que fallecieron mostraban vasculitis extensa (tres casos del territorio carotídeo y uno en ambos territorios) aunque al comparar con el grupo de sobrevivientes no fué estadísticamente significativo (Fisher > 0.05).

ENSAYO CLINICO PIRAZINAMIDA - PLACEBO

De los 17 pacientes incluidos 6 constituyeron el grupo I y 11 el grupo II. En el grupo I hubo 5 hombres y una mujer, la edad promedio de 38 años (D.E. 12), en el grupo II hubo 8 hombres y 3 mujeres con edad promedio de 38 años (D.E. 17), no existió diferencia significativa entre los grupos ($t = 0.007$, $p > 0.05$ para edad y Fisher $p > 0.05$ para sexo).

La duración de los síntomas fué de 57 días en promedio (D.E. 34) para el grupo I y de 44 días (D.E. 36) para el grupo II, no existió diferencia significativa ($t = 0.73$ $p > 0.05$).

La historia de contacto con paciente tuberculoso se encontró en 3 del grupo I y uno del grupo II (Fisher $p > 0.05$); 2 pacientes del grupo I y 3 del grupo II padecieron tuberculosis previo al ingreso. Dos pacientes de cada grupo tuvieron PPD positivo (Fisher $p > 0.05$).

El antecedente de alcoholismo se encontró en 5 del grupo I y en 7 del grupo II (Fisher $p > 0.05$), desnutrición en 3 del grupo I y 4 del grupo II (Fisher $p > 0.05$), uso de esteroides en 2 del grupo I y 3 del grupo II (Fisher $p > 0.05$), HTA en 2 casos del grupo II (Fisher $p > 0.05$).

La frecuencia de los síntomas fué similar en los grupos excepto para las crisis convulsivas que fueron más frecuentes en el grupo I (Fisher $p = 0.0128$) (Tabla 7).

No hubo diferencia significativa entre los hallazgos exploratorios de ingreso entre los grupos. (Tabla 8)

MENINGITIS TUBERCULOSA

TABLA 7. FRECUENCIA DE SINTOMAS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO.

SINTOMA	GRUPO I (n = 6)	GRUPO II (n = 11)	SIGNIFICANCIA Fisher
FIEBRE	6	4	NS
CEFALEA	4	5	NS
ALT. CONCIENCIA	4	6	NS
ALT. F.M.	4	4	NS
CRISIS CONVULSIVAS	2	0	0.0128
NAUSEA-VOMITO	4	6	NS
ALT. MOTORA	3	3	NS
ALT. OCULAR	2	4	NS
TOS HEMOPTOICA	3	4	NS
ESCALOFRIO-SUDORACION	4	6	NS
ANOREXIA	2	4	NS

MENINGITIS TUBERCULOSA

TABLA 8. FRECUENCIA DE SINTOMAS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO.

SIGNO	GRUPO I (n = 6)	GRUPO II (n = 11)	SIGNIFICANCIA Fisher
I. ESTADO MENTAL			
1. Normal	2	2	NS
2. Delirium	2	8	NS
3. Mutismo	0	1	NS
II. ESTADO DE CONCIENCIA			
1. Alerta	2	4	NS
2. Somnolencia	2	7	NS
3. COMA	2	0	NS
III. NERVIOS CRANEALES			
N. Optico	5	5	NS
N. Motor Ocular Comdn	2	5	NS
N. Patético	0	1	NS
N. Motor Ocular Externo	0	3	NS
N. Facial	4	7	NS
N. Auditivo	0	1	NS
IV. SISTEMA MOTOR			
1. Paraparesia	2	4	NS
2. Hemiparesia	2	2	NS
3. Cuadriparesia	0	1	NS
V. ALT. SENSITIVAS			
	0	2	NS
VI. SIGNOS MENINGEOS			
	5	11	NS

Los 6 pacientes del grupo I presentaron anemia (4 grado I y dos grado II) y en el grupo II 6 tenían cifra normal de hemoglobina y 5 anemia (4 grado I y uno grado II). (Fisher $p < 0.05$)

La cuenta de plaquetas fué normal en ambos grupos, existió leucopenia en 2 pacientes de cada grupo. Leucocitosis en 2 pacientes del grupo I y 4 del grupo II y linfopenia en 5 del grupo I (un caso no valorado), en el grupo II: 3 normales, 4 linfopenia y 3 no evaluados.

El ac. úrico durante la primera semana fué en promedio de 2.8 mg% (D.E. 1.6) para el grupo I y de 5.18 (D.E. 2.13) para el grupo II, existió una diferencia significativa entre los grupos ($t = -2.17$ $p = 0.04$) que se hizo más acentuada entre los 30 y 90 días de tratamiento ($t = 4.37$, $p = 0.001$). El valor osciló en el grupo I entre 4 y 4.1 mg% (promedio 4.2, D.E. 0.27) y en el grupo II entre 5.8 y 13 (promedio 9.55, D.E. 2.38). Siete pacientes desarrollaron hiperuricemia (> 7.4 mg%) en los primeros tres meses de tratamiento, todos pertenecientes al grupo II, que se resolvió en todos los casos entre los 4-9 meses.

El nivel de proteínas totales al ingreso fué similar entre los grupos (5.92 para el grupo I y 7.07 en el grupo II); la cantidad de albúmina sérica fué de 3.36 mg% para el grupo I y de 3.97 mg% para el grupo II en promedio, sin existir diferencia significativa ($t = -1.07$, $p > 0.05$). Tanto la cantidad de proteínas totales como de albúmina sérica aumentaron durante el cuarto al noveno mes de tratamiento sin llegar a ser estadísticamente significativa para ningún grupo (grupo I : $W = -6.6$, $p > 0.05$ para albumina, $T_p 0.33$ $p > 0.05$ para proteínas totales ;

grupo II : $T_p = 1.02$ $p > 0.05$ para albumina y $T_p = 1.32$ $p > 0.05$ para proteínas totales).

El colesterol sérico de ingreso osciló entre 133 a 174 mg% en el grupo I y 116 a 193 mg% en el grupo II y no existió diferencia entre los grupos ($t = 0.65$, $p > 0.05$). Entre el cuarto y noveno mes de tratamiento no existió variación significativa de los valores de ingreso ($T_p = 0.81$ en el grupo I y 0.51 en el grupo II, $p > 0.05$).

La TGP promedio durante los primeros 8 días de ingreso fue de 32 UI/l (D.E. 17) para el grupo I y de 46 UI/l (D.E. 62) para el grupo II sin llegar a existir una diferencia significativa entre los grupos ($U-MW = 23$, $p > 0.05$). Entre los 30 y 90 días de tratamiento se apreció una disminución del valor en el grupo I a 27.2 UI/l (D.E. 14) y un aumento en el grupo II a 53 UI/l (D.E. 46) sin llegar a existir una diferencia significativa al comparar los valores entre grupos ($U-MW = 11.5$, $p > 0.05$) o entre cada grupo comparando el valor de inicio con los subsecuentes ($T_p = 0.94$ y 0.32 respectivamente, $p > 0.05$). Después de 100 días de tratamiento se observó una disminución de los valores que concuerda con la suspensión de los dos antifímicos (Etambutol-Pirazinamida-placebo) a cifras de 18 UI/l (D.E. 10.9) en el grupo I y 48 UI (D.E. 39.7) en el grupo II. Quince pacientes sobrepasaron el límite superior de 37 UI/l durante toda la evolución (6 del grupo I y 9 del grupo II) y solo 2 sobrepasaron el nivel de 185 UI/l (ambos del grupo II) sin existir diferencia significativa entre los grupos (Fisher $p > 0.05$).

La TGO promedio durante los primeros 8 días fué de 31 UI/l (D.E. 24) en el grupo I y 38 UI/l (D.E. 26) en el grupo II sin llegar a existir una diferencia estadística ($U = 20.5$, $p > 0.05$). Entre los 30 y 90 días de evolución se apreció un aumento en ambos grupos, 31 UI/l (D.E. 24) en el grupo I y 38 UI/l (D.E. 26) en el grupo II sin llegar a ser una diferencia significativa entre grupos ($t = 0.42$, $p > 0.05$) ni al comparar el valor inicial con el subsecuente ($W = 3.6$, $p > 0.05$ para el grupo I y $T_p = 8.01$, $p > 0.05$ para el grupo II); después de los 100 días de tratamiento se apreció en el grupo I una disminución de los valores a 26.6 UI/l (D.E. 16.8) y un aumento a 42.3 UI/l (D.E. 26) en el grupo II sin llegar a ser significativo ($U = 12$, $p > 0.05$).

Las cifras de bilirrubinas totales al ingreso fueron en promedio de 0.96 mg% (D.E. 0.58) en el grupo I y de 1.2 mg% (D.E. 0.59) en el grupo II. No existió diferencia significativa entre los grupos ($t = 0.77$, $p > 0.05$). Durante la evolución 2 pacientes del grupo I y 4 pacientes del grupo II sobrepasaron la cifra normal superior (1.7 mg%); los dos pacientes que sobrepasaron el límite superior en el grupo I fallecieron sin existir relación con falla hepática y en el grupo II un paciente falleció después de una mejoría progresiva en la cifra de bilirrubinas, dos sobrevivieron con fluctuaciones del nivel de bilirrubina total sin sobrepasar 2 mg% y uno sobrevivió con mejoría progresiva de sus cifras inicialmente altas.

El estudio de LCR al ingreso en el grupo I mostró en promedio 237 células/dl (D.E. 214), 313 mg/dl de proteínas (D.E. 196) y

28 mg/dl de glucosa (D.E. 16). El grupo II tuvo 272 células/dl (D.E. 196) , 388 mg/dl de proteínas (D.E. 733) y 29 mg/dl de glucosa (D.E.8) . Al hacer la comparación entre grupos no existió diferencia estadística ($t = 0.26$, $p > 0.05$ para células, U de 20 y 34, $p > 0.05$ para proteínas y glucosa respectivamente).

Entre los 6 y 8 días de evolución en el grupo I se apreció una disminución del número de células a 103 (D.E. 74), un aumento de proteínas a 617 mg/dl (D.E. 1164) y de glucosa a 36 mg/dl (D.E. 32); en el grupo II se observó un aumento de células a 395 (D.E. 577), proteínas a 622 mg/dl (D.E. 429) y de glucosa a 41 mg/dl (D.E. 18). No se encontro diferencia significativa entre los valores ($U = 13$, $p > 0.05$ para células y $t = 7.14$ y 0.43 para proteínas y glucosa respectivamente, $p > 0.05$).

Entre el día 20 y 35 de evolución se tomaron 14 muestras de LCR que correspondieron a 4 del grupo I y 10 del grupo II encontrándose en el grupo I un número de células en promedio de 86 (D.E. 52), proteínas de 118 mg/dl (D.E. 49) y glucosa de 26 mg/dl (D.E. 6.7); en grupo II un número de células por dl promedio de 74 (D.E. 108), proteínas de 159 mg/dl (D.E. 88) y glucosa de 32 mg/dl (D.E. 9). No enontramos diferencias sig-nificativas entre los grupos ($U = 11$ y 15 para células y proteínas respectivamente $p > 0.05$ y $t = 1.20$ $p > 0.05$ para glucosa). Ninguno de los casos alcanzó el nivel normal de células o proteínas y solo en dos casos del grupo II se observó una glucorraquia mayor de 40 mg/dl.

Entre los 80 y 100 días de tratamiento se analizaron 10 muestras de LCR (3 del grupo I y 7 del II) apreciandose en el grupo

I una reducción progresiva de células a promedio 71 (D.E. 94) y de proteínas a 98 mg/dl (D.E. 51) y un aumento de la glucosa a 42 mg/dl (D.E. 3.2); en el grupo II una reducción progresiva de células a 15 (D.E. 12) y de proteínas a 85 mg/dl (D.E. 41) y un aumento de glucosa a 46 mg/dl (D.E. 16). cinco casos del gpo II y 2 del grupo I normalizaron su cifra de glucorraquia (mayor de 40 mg/dl), un caso del grupo II normalizó su nivel de protei-norraquia (menor de 45 mg/dl) y su celularidad (menor de 5). Entre los 120 y 175 días de tratamiento se analizaron 7 muestras de LCR (4 del grupo I y 3 del grupo II) en ambos grupos se apreció una reducción progresiva del número de células en el grupo I a 26 (D.E. 24) y 10 en el grupo II(D.E. 1.4) y de proteínas a 68 mg/dl (D.E. 52) en el grupo I y 52 mg/dl (D.E. 34) en el grupo II con un aumento del nivel de glucorraquia a 43 mg/dl (D.E. 11) en el grupo I y 59 mg/dl (D.E. 25) en el grupo II. En un caso del grupo I se encontraron células en rango normal (menos de 5 por dl) y en dos glucorraquia y protei-norraquia normal. En el grupo II tres casos tenían glucosa y proteínas normales y ningún caso menos de 5 células por dl. Los estudios radiológicos simples de tórax mostraron hallazgos similares en ambos grupos. (Tabla 9) Los estudios tomográficos iniciales mostraron en el grupo I hidrocefalia en 3 pacientes (dos grave y uno leve), infarto en dos, reforzamiento basal y cortical en 4 y uno sin reforzamiento. En el grupo II hidrocefalia en 6 (dos grave y 4 leve), dos infarto, 9 con reforzamiento meníngeo basal y cortical, uno sólo con reforzamiento basal y otro sólo reforzamiento corti-

MENINGITIS TUBERCULOSA
 TABLA 9. HALLAZGOS RADIOLOGICOS POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

RADIOGRAFIA SIMPLE DE TORAX.	GRUPO I	GRUPO II
- Tb. Miliar	3	2
- Cavernas	1	3
- Engrosamiento pleural	0	1
- Calcificación parahiliar	0	1
- Neumonía focos múltiples	1	0
- Normales	2	4
- No evaluada	0	1
TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA		
- Hidrocefalia	3	6
- Reforzamiento:		
Basal		1
Cortical		1
Mixto	4	9
- Infartos	2	2
ANGIOGRAFIA DIGITAL		
- Vasculitis	3	5
- Normales	2	4

Los estudios tomográficos subsecuentes en el grupo I no mostraron cambios en 3 pacientes, en uno apareció un infarto en el núcleo caudado y dos no tuvieron tomografía subsecuente y en el grupo II no hubo cambios en 5 pacientes, en 3 aparecieron nuevos infartos y en uno disminuyó la hidrocefalia.

En los 6 estudios de IRM que se evidenció aparición de nuevos infartos uno correspondió al grupo I (infarto previo en la TAC de ingreso) y 5 al grupo II (4 de ellos con TAC inicial sin infarto) aunque sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa (Fisher $p > 0.05$). De los cuatro estudios sin infartos 3 correspondieron al grupo I y uno al grupo II. En un estudio se encontraron los mismos hallazgos que la tomografía previa (infarto en el Núcleo caudado).

En el grupo I se realizaron 5 angiografías de las cuales dos fueron normales y 3 mostraron vasculitis; en el grupo II se

realizaron 9 angiografías de las cuales 4 fueron normales y en 5 se observó vasculitis.

La estancia hospitalaria fué de 53 días en promedio (D.E. 45) para el grupo I y de 35 días (D.E. 13) para el grupo II (U = 39.5 p > 0.05).

La valoración inicial y final de Karnofsky fué similar para los grupos (U = 31.5 y 32.5, p > 0.05) así como los estadios iniciales de acuerdo a la clasificación de Gordon (Tabla 10).

Se utilizaron antibióticos en 4 pacientes del grupo I y en 5 pacientes del grupo II (Fisher p > 0.05).

MENINGITIS TUBERCULOSA
TABLA 10 . DISTRIBUCION POR GRUPOS.

GRUPO DE TRATAMIENTO	KARNOFSKY INICIAL	KARNOFSKY FINAL	ESCALA DE GORDON INICIAL
1	30	100	3
1	40	90	3
1	20	0	3
1	30	0	3
1	80	100	1
1	50	80	3
	n= 6	n= 6	
PROMEDIO	42	62	
2	80	100	2
2	30	0	3
2	60	100	1
2	40	60	3
2	60	100	2
2	30	80	3
2	30	100	2
2	30	60	2
2	30	70	3
2	30	0	2
2	40	60	3
	n= 11	n= 11	
PROMEDIO	40	66	

Dos pacientes del grupo I ingresaron con hidrocefalia grave y en estado de coma y requirieron de derivación ventrículo peri-

toneal, ambos desarrollaron estado vegetativo persistente y murieron a los días 50 y 142 de evolución.

El análisis de los grupos se realizó en forma ciega por el investigador principal, posterior a la apertura del código se conoció que el grupo I correspondió a los pacientes tratados con placebo y el grupo II a los tratados con pirazinamida.

DISCUSION

La meningitis tuberculosa (MTb) representa un problema complejo desde el punto de vista epidemiológico (2,10) e infectológico (8,5) en donde la dificultad y tardanza en el aislamiento bacteriológico ha obligado al clínico a iniciar tratamiento empírico ante cualquier caso sospechoso y buscar métodos inmunológicos rápidos como alternativa de diagnóstico ante una enfermedad que puede simular cualquier padecimiento neurológico de curso agudo o crónico, de inicio febril o no, con evidencia de hipertensión endocraneal o sin ella y asociado a un deterioro neurológico súbito o insidioso. (1)

ESTUDIO CLINICO.

Los cuatro casos eliminados del estudio correspondieron a pacientes con meningitis crónica de diferente etiología, en quienes sistemáticamente fueron investigadas las etiologías: micótica, bacteriana parcialmente tratada, parasitaria y viral. La brucelosis es una enfermedad endémica en la república mexicana y debe incluirse como posibilidad diagnóstica en el abordaje de pacientes mexicanos.

Los pacientes incluidos representan una población de alto riesgo de fracaso terapéutico por la frecuencia elevada de inmunosupresión (alcoholismo, desnutrición, uso de esteroides) y estadios avanzados (49 días de evolución promedio) de enfermedad que recibieron tratamientos inadecuados por no considerar el médico de primer contacto la etiología tuberculosa como posibilidad diagnóstica.

Si bien el inicio del padecimiento puede ser insidioso o súbito con una duración variable, un hecho constante es que el curso

de la enfermedad fué siempre progresivo hacia el deterioro.

La triada sintomática más frecuente fué fiebre, cefalea y alteración de funciones mentales al igual que lo descrito en la literatura.

La asociación de náusea y vómito como manifestación de hipertensión endocraneal, el estado de delirium en el 60% de los casos, la alteración de la conciencia, la presencia de papiledema, la afectación del nervio facial como manifestación de lesión piramidal y la alta frecuencia de alteraciones motoras reflejan el estado avanzado de enfermedad de la mayoría de los pacientes. Sólo 2 pacientes (11%) ingresaron en estadio I con una escala de Karnofsky de 80 puntos.

La búsqueda intencionada de signos meníngeos reveló como el más consistente rigidez de nuca presente en el 94% de los pacientes seguido de signo de Kernig.

En los pacientes con meningitis subaguda el tratamiento asignado depende de las posibilidades etiológicas más comunes en la población epidemiológicamente estudiada, la literatura señala que a más temprano inicio de tratamiento menor mortalidad y cantidad de secuelas, sin embargo, es practica común el retraso de la administración de antifímicos por considerar la meningitis bacteriana parcialmente tratada como entidad más frecuente que la tuberculosa , en este sentido un hecho consumado es que bajo nuestros criterios de inclusión se inició tratamiento específico adecuado en 85% de la población en general dentro de las primeras 36 horas de estancia hospitalaria (en 80% de estos antes de 24 horas) y solo en un caso se asoció a tratamiento

antibacteriano durante el primer día, que contrasta con lo descrito por Kennedy en pacientes con tuberculosis confirmada bacteriológicamente en donde solo el 33% se inició tratamiento el día de ingreso y en 67% se retrazó entre 2 y 15 días.

El tratamiento esteroideo como adyuvante en meningitis tuberculosa aún es tema de controversia y nuestro trabajo no fué diseñado para demostrar su utilidad. Nuestros criterios de administración de estos fármacos se basaron en la fisiopatología del dano estructural visto en anatomía patológica. En nuestros pacientes se utilizaron en el 88 %, reflejando un sesgo de utilización solo para casos en estadios avanzados, sin embargo en los pacientes que no fueron candidatos a terapia esteroidea de acuerdo a nuestros criterios (esencialmente sin afectación de conciencia o afectación de pares craneales, sin hidrocefalia, tuberculoma, infarto o vasculitis) la evolución fué a la recuperación ad integrum por lo que en el diseño de un estudio tendiente a confirmar o descartar la utilidad del tratamiento esteroideo se deberan de eliminar estos pacientes.

Los datos de la biometria hemática son similares a los escasamente descritos en la literatura (13,44), encontrando anemia en 64 %, leucocitosis en 35 % y linfopenia en 75 %, no se encontraron alteraciones en la cifra de plaquetas.

En las pruebas funcionales hepáticas destacaron hipoalbuminemia en 59 %, colesterol en rangos normales bajos. Cuarenta y uno por ciento de los enfermos tuvieron al ingreso cifras de transaminasa glutámico pirúvica por encima del valor superior normal. Para la transaminasa glutámico oxalacética el 35% de pacientes al ingreso tenían cifra por encima del límite supe-

rior normal. No hubo anormalidad importante en las cifras de bilirrubina.

Con pocas excepciones en la literatura sólo se analiza el líquido cefalorraquídeo (LCR) obtenido al ingreso del paciente al hospital mientras que en nuestros pacientes la toma repetida de muestras de LCR permitió observar un perfil temporal de evolución de los diferentes parámetros del citoquímico en donde destaca que:

- El nivel de glucorraquia tiende a elevarse desde la primera semana de tratamiento y constituye el primer índice de mejoría si se evalúa solo el LCR, aunque su normalización a cifras mayores de 40 mg% aparece al final del tercer mes de tratamiento.

- El nivel de proteinorraquia tiende a elevarse hasta un máximo entre el sexto y octavo día de tratamiento (probablemente en respuesta a una destrucción masiva de bacilos) para posteriormente disminuir progresivamente hasta normalizarse después de los 120 días de tratamiento.

- El número total de células aumentó entre el sexto y octavo día de tratamiento y después se redujo progresivamente para normalizarse alrededor del día 200 de tratamiento.

Hasta el momento actual se esperaba una mejoría progresiva de los parámetros del citoquímico desde el momento de iniciada la terapéutica específica y en ocasiones un empeoramiento inicial de los parámetros se interpretaba como una falla al tratamiento e indicación de un cambio de tratamiento o una ampliación de la cobertura antibiótica para cubrir posibilidades piógenas o

micóticas; durante el transcurso del estudio hemos visto que un empeoramiento inicial (durante la primera semana) no sólo es factible de observar sino que constituye la regla y debe interpretarse como un dato a favor de etiología fímica o cuando menos no justifica el cambio de tratamiento o el ampliar la cobertura basados únicamente en este hecho.

El 56% de nuestros pacientes mostraron imágenes sugestivas de tuberculosis en la radiografía simple de tórax al igual que en la literatura (1,5,10). En nuestro juicio este estudio es accesible, fácil de realizar y proporciona información valiosa que al ser interpretada con detenimiento puede sugerir (aunque no confirmar) el diagnóstico. Una radiografía de tórax normal se encontró en el 40% y de ninguna manera descarta la etiología fímica del proceso.

La TAC de ingreso (entre 1 y 5 días) mostró anomalías en todos los casos, la más frecuente fué el reforzamiento con el medio de contraste de las cisternas basales, de los surcos de la convexidad o de ambas en el 94 %, hidrocefalia en el 52 %, infarto en el 23 % y tuberculomas en el 10 %. Durante el seguimiento se apreció aparición de nuevas imágenes de infarto en el 23% de los casos (frontales o en ganglios basales), disminución progresiva de la hidrocefalia o dilatación ventricular persistente con presiones de apertura normales en los estudios de LCR subsecuentes y sin manifestaciones clínicas atribuibles a la hidrocefalia, el reforzamiento meníngeo disminuyó aunque persistió en el 60% en estudios tomados entre los 20 y 190 días con desaparición más temprana del reforzamiento giral.

La IRM mostró mayor sensibilidad que la TAC para detección de

Áreas de infarto en los ganglios basales (tálamo y núcleo caudado) aumentando el porcentaje de pacientes con infarto del 23% en TAC al 63% en IRM a pesar de no haberse realizado a los pacientes con deterioro grave del estado de conciencia o inestabilidad hemodinámica. La mayoría de ellos correspondieron a infartos lacunares que no se observaron en la TAC de ingreso o que fueron desarrollados durante el tratamiento. Al evaluar la hidrocefalia no se encontró diferencia con la TAC y los tuberculomas fueron apreciados con mejor definición en IRM (especialmente los situados en el tallo cerebral).

El estudio de angiografía evidenció anormalidades compatibles con vasculitis en el 57% de los estudios realizados, predominando en el territorio carotídeo. En la mitad de éstos pacientes se identificaron nuevas imágenes de infarto no evidenciadas por la tomografía tomada al ingreso; mientras que 5 de los 6 pacientes con angiografía normal evolucionaron satisfactoriamente y solo uno desarrolló infartos bitalámicos. Probablemente las anormalidades angiográficas reflejen un estadio de enfermedad avanzada que guarda poca relación con el tiempo de sintomatología y sean producidas en forma multifactorial dependientes del estado nutricional, respuesta inmunológica, grado del inóculo, edad del sujeto etc. A pesar de que el número de pacientes es insuficiente para definir de manera significativa la relación de vasculitis evidente en angiografía y la futura aparición de infartos, los resultados actuales sugieren que los pacientes con dichas anormalidades tienen un riesgo más alto de desarrollar infartos particularmente en ganglios basales compa-

rados con aquellos con angiografía normal.

Los PET fueron anormales en el 46% de los 13 pacientes analizados por primera vez, predominando la ausencia de las primeras tres ondas que probablemente refleje una alteración de la conducción bioeléctrica del nervio auditivo por el exudado de las cisternas de la base del cráneo (aracnoiditis basal) y que durante el seguimiento se resuelve y explique la reaparición de ondas o el acortamiento de los intervalos previamente alargados. Los dos casos evaluados por segunda vez en donde los PET permanecieron igualmente alterados se asociaron con infartos múltiples y probablemente refleje una lesión mayor y permanente de la vía auditiva.

Los estudios de audiometría tonal demostraron hipoacusia neurosensorial que puede ser explicada por la lesión tuberculosa en múltiples partes de la vía auditiva mientras que los casos en que encontramos caída de la audición en frecuencias agudas aún persiste sin explicación en ausencia de ingesta de aminoglucósidos o fármacos ototóxicos por lo que el seguimiento a largo plazo en caso de recuperación evidenciará la relación con el proceso inflamatorio tuberculoso.

Los estudios psicológicos demostraron una tendencia a la mejoría en todas las áreas, las más afectadas son el área de memoria visual y auditiva de Wechsler, el Bender y las pruebas de abstracción. Los pacientes que su estado de conciencia o mental impidió una evaluación inicial tuvieron puntuaciones más bajas en todas las pruebas en los estudios realizados entre los 80 y 140 días de tratamiento comparados con aquellos que llegaron con estados de conciencia o mentales menos afectados.

ANALISIS DE PACIENTES MUERTOS

Al analizar el grupo de pacientes muertos y compararlo con los sobrevivientes se deja en claro lo siguiente:

- Los datos obtenidos del padecimiento actual y los antecedentes fueron similares.
- Los datos exploratorios estadísticamente más frecuentes en los pacientes que fallecieron fueron el estado de coma, que refleja un estadio de enfermedad avanzada a pesar de tener tiempos de evolución sintomática similares por lo que la gravedad del proceso infeccioso no guarda una relación lineal con el tiempo y probablemente los factores del hospedero como edad, estado nutricional y en especial la tolerancia inmunológica determinan por una parte el dano provocado por el bacilo y la respuesta inflamatoria que puede limitar o exacerbar la lesión tisular o vascular. El papiledema guarda estrecha relación al grado de hipertensión endocraneal que constituye un factor independiente de dano cerebral.
- El estadio inicial de acuerdo a la clasificación del British Research Council (BRC) fué similar mientras que la escala de Karnofsky fué significativamente menor en los pacientes con evolución fatal que es explicado por que el estadio III del BRC contempla los pacientes con afección motora (hemiparesia-paraparesia) sin que necesariamente tengan afectación del estado de conciencia mientras que la escala de Karnofsky es una escala funcional que esta ligada a sus posibilidades motoras íntimamente relacionadas al estado de conciencia que parece ser una determinante sólida del pronóstico de vida del enfermo

además de ser más sensible y específica en predecir el pronóstico funcional.

- Los pacientes que requirieron de sistemas de derivación ventrículo peritoneal al ingreso para resolver la hipertensión endocraneal provocada por hidrocefalia grave murieron en el transcurso de su evolución por complicaciones no relacionadas con el procedimiento quirúrgico. Al analizar esta asociación debemos aclarar que ambos pacientes eran alcohólicos, estaban desnutridos, ingresaron en estado de coma, con hipertensión endocraneal grave, papiledema y la colocación del sistema derivativo mejoró la imagen tomográfica de la hidrocefalia por lo que el hecho de requerir un sistema derivativo sea reflejo de el estado avanzado de enfermedad que los lleva a la muerte y no que la valvula de derivación modifique la evolución natural y favorezca la evolución fatal en estos enfermos.

- El grado de desnutrición medido por la presencia de hipoalbuminemia y linfopenia al ingreso fué mayor en los pacientes fallecidos y explica la diferencia de reacción durante la primera semana de tratamiento en el citoquinico del LCR en donde los pacientes sobrevivientes produjeron un aumento de células inicial probablemente en respuesta a una destrucción del bacilo con mayor cantidad de antígenos circulantes y un aumento de glucorráquia mientras que los pacientes que fallecieron presentaron una disminución del número de células y un aumento significativamente menor de glucorráquia probablemente por menor capacidad de fagocitosis, quimiotaxis y producción de anticuerpos de su sistema inmune.

- La vasculitis del territorio carotideo se encontró en las

angiografías de todos los pacientes con evolución fatal, mientras que ninguno de los pacientes en estadio I que se recuperaron ad integrum tuvo datos de vasculitis por lo que probablemente la vasculitis observada en grandes vasos sea el resultado de enfermedad avanzada independientemente del tiempo transcurrido desde el inicio de la sintomatología, el estado inmunológico, la edad y determine el punto en que la enfermedad puede causar la muerte, producir infartos a pesar de tratamiento o dejar graves secuelas.

ENSAYO CLINICO PIRAZINAMIDA - PLACEBO.

Los grupos de tratamiento fueron comparables por no existir diferencia estadística en sexos, edades, antecedentes personales, reactividad al PPD, frecuencia de cada uno de los síntomas (excepto crisis convulsivas en el grupo placebo), hallazgos exploratorios y los datos de biometría hemática al ingreso. La hiperuricemia es un efecto colateral de la pirazinamida y por tanto fué significativamente más frecuente que en el grupo placebo, sin embargo en ningún caso hubo síntomas atribuibles a la hiperuricemia o fué necesario discontinuar el tratamiento por lo que su tolerancia aún en pacientes desnutridos es adecuada. En todos los casos se resolvió al terminar el período de administración de 3 meses iniciales.

El nivel de proteínas y de albúmina aumentó progresivamente después del cuarto mes de tratamiento, probablemente relacionado al control del proceso infeccioso, abandono del consumo de alcohol y suspensión de la ingesta de etambutol y pirazinamida al tercer mes de tratamiento con mejoría de la productividad

hepática.

Las transaminasas tuvieron en general una tendencia a elevarse durante los primeros tres meses de tratamiento que coincide estrechamente con la ingesta de mayor cantidad de fármacos y a pesar de no existir diferencia entre los grupos, los dos pacientes que sobrepasaron el nivel de TGP (185 UI/l) pertenecieron al grupo pirazinamida. Una evolución similar se observó en la cifra de bilirrubinas sin llegar a existir diferencia estadística entre los grupos.

Los valores del citoquímico de LCR inicial fueron similares. En el grupo pirazinamida se apreció una elevación del promedio de células durante la primera semana que no apreciamos en el grupo placebo y que interpretamos como una respuesta inflamatoria producida por la destrucción acelerada de bacilos que provoca mayor cantidad de antígeno disponible; a pesar de esta diferencia, la evolución posterior fué similar no existiendo diferencia en la rapidéz de llevar el número de células, proteínas o glucosa a cifras normales. La cifra de glucorraquia es la primera en normalizarse y ocurrió después de los 30 días de tratamiento, mientras que las cifras de proteínas y células lo hacen invariablemente después de los 100 días de tratamiento.

Los datos radiológicos de torax, TAC y angiografía iniciales fueron similares entre los grupos, sin embargo fué llamativo que 5 de los 6 paccientes en que hubo infartos en IRM que no habian sido identificados en TAC iniciales correspondieron al grupo tratado con pirazinamida; este hecho es difícil de interpretar pues los estudios en que se detectan los infartos no son

comparables (TAC inicial e IRM subsiguiente) aunque la misma tendencia se observa en los infartos nuevos identificados con TAC subsiguientes en que dominan en 3 a 1 en el grupo pirazinamida. Nosotros pensamos que si este hecho puede interpretarse como aparición de nuevos infartos estamos ante la posibilidad de que el tratamiento combinado con Pirazinamida provoque una respuesta inflamatoria inicial más acelerada que favorece la afectación de vasos de pequeño calibre en pacientes con vasculitis de vasos de mediano y gran calibre evidenciada en angiografía que ocasiona los infartos vistos en TAC e IRM.

CONCLUSIONES

- El diagnóstico diferencial en la etiología de la meningitis crónica en pacientes mexicanos debe de incluir la neurobrucelosis.
- A pesar de que la población estudiada fué de alto riesgo de fracaso terapéutico (alcoholismo, desnutrición, esteroides, estadios avanzados) la mortalidad fué baja. Este hecho es atribuido al inicio temprano de tratamiento oportuno, el enfoque multidisciplinario de las complicaciones y la disposición incondicional de todo el personal que interviene en el manejo de los pacientes.
- El inicio de la enfermedad puede ser variable pero la evolución es progresiva al empeoramiento.
- La triada sintomática más frecuente es cefalea, fiebre y alteración de funciones mentales.
- Los signos meníngeos son constantes en pacientes sin deterioro grave de conciencia y el más frecuente es la rigidez de nuca.
- En meningitis subaguda o crónica es más frecuente la etiología tuberculosa que la bacteriana parcialmente tratada. En estos casos debe instuirse tratamiento antifímico temprano.
- El estudio no fué disenado para evaluar la utilidad del tratamiento esteroideo. Se utilizaron esteroides en todos los casos avanzados sin encontrar complicaciones atribuibles a los esteroides. Los casos que ingresaron en estadio I no recibieron esteroides y la evolución fué hacia la recuperación ad integrum.

- La elevación de la glucorraquia es el primer dato de mejoría evidenciado en el citológico del LCR y aparece durante la primera semana, mientras que se puede asociarse a un aumento en el número de células y proteínas que no justifica ningún cambio de cobertura antibiótica.

- El aislamiento bacteriológico se logra en muestras tomadas en los primeros 10 días de tratamiento.

- La normalización del citológico del LCR se logra después de los 120 días de tratamiento y guarda poca relación con la evolución clínica del enfermo.

- La radiografía simple de tórax es un estudio simple que cuando demuestra imágenes sugestivas de tuberculosis constituye un auxiliar en el diagnóstico y en la decisión de iniciar tratamiento aunque su normalidad no descarta la etiología tuberculosa.

- La TAC es un estudio muy sensible aunque poco específico, los estudios seriados pueden demostrar nuevas lesiones (infartos, tuberculomas) que pueden pasar clínicamente desapercibidas y no deben de interpretarse como indicativas de cambio de tratamiento.

- La hidrocefalia leve o moderada debe de recibir tratamiento conservador con tratamiento antifímico, depletivos y de ser necesario punción lumbar evacuadora pues en su mayoría se resolverá en el curso del tratamiento o dejará una dilatación leve del sistema ventricular supratentorial asociada a presión normal y sin causar ningún síntoma (neurológico o psicológico).

- Los datos sugieren aunque no de manera estadística que el paciente con estudio angiográfico inicial con datos de vasculi-

tis tiene mayor posibilidad de hacer infartos durante el curso del tratamiento, peor pronóstico funcional y mayor índice de mortalidad.

- Los datos radiológicos no guardan una relación lineal con el tiempo de sintomatología.

- La IRM es más sensible para detectar lesiones del tallo cerebral y de ganglios basales y deberá investigarse en forma repetida para confirmar el desarrollo de nuevos infartos en ganglios basales durante el seguimiento.

- Los estudios de PET fueron persistentemente anormales en pacientes con infartos múltiples, mientras que en las anomalías asociadas a aracnoiditis solamente se logra una mejoría entre los 3 y 9 meses de tratamiento.

- Los datos que estadísticamente se asociaron a mortalidad fueron : estado de coma al ingreso, papiledema, necesidad de VDVP por hidrocefalia y puntuación menor de 20 en la escala de Karnofsky. Otros datos encontrados con mayor frecuencia fueron: hipoalbuminemia, linfopenia, una disminución de la reactividad a la destrucción inicial de los bacilos evidenciada por una disminución lentamente progresiva desde el inicio de la celularidad en el LCR y vasculitis extensa en angiografía.

- El grupo tratado con pirazinamida tuvo significativamente mayores niveles de ácido úrico que cursaron asintomáticos. Además tuvieron niveles más elevados de transaminasas y bilirrubinas sin ser significativas.

- El LCR en el grupo tratado con pirazinamida tiende a aumentar las células y proteínas en la primera semana y la evolución

posterior es similar en ambos grupos de tratamiento.

- Los pacientes tratados con pirazinamida tuvieron mayor frecuencia de infartos desarrollados durante el seguimiento evidenciados por TAC y de infartos identificados en IRM particularmente en ganglios basales.
- Las complicaciones, secuelas y estado funcional medido por escala de Karnofsky fué similar en ambos grupos.
- El número de pacientes incluido en el estudio fué menor al calculado de acuerdo a Snedecor para tener una muestra significativa por lo que se requerirá aumentar los pacientes para definir las conclusiones.

*Saul
García
Enero/91*

BIBLIOGRAFIA

1. Tandon P.N.: Tuberculous Meningitis (cranial and spinal). In: P.J. Vinken and G.W. Bruym (Eds) Handbook of clinical Neurology. North Holland, Amsterdam. Vol. 35, Cap. 12, pp. 195 - 234.
2. Gracey D.R.: Tuberculosis in the world today. Mayo Clin. Proc. 63:1251-1255, 1988.
3. Traub M., Colchester A.C.F., Kingley D.P.E., Swash M.: Tuberculosis of the Central Nervous System. Q. J. Med. 209: 81-100, 1984.
4. Sommers H.M., Good R.C.: Mycobacterium. In: Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J.Jr., Shadomy H.J. (Eds.): Manual of Clinical Microbiology. Washington, D.C. 1985. Cap. 22, pp. 216-248
5. Kocen R.S.: Tuberculosis of the nervous system. In: Kennedy P.G., Johnson R.T.: Infections of the nervous system. Cap. 3. 1st. Edition. Butterworths, 1987.
6. Dastur D.K., Lalitha V.S.: The many facets of neuro-tuberculosis: an epythome of neuropathology. In: H.M. Zimmerman, ed.: Progress in Neuropathology, Vol. 2 New York, N.Y., Grune and Stratton (1973).
7. Golditch I.M.: Tuberculous meningitis and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 110: 1144-1146, 1971.
8. Alvarez S., McCabe W.R.: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston city and other hospitals. Medicine 63: 25-55, 1984.
9. Klein N.C., Damsker B., Hirschman S.Z.: Mycobacterial meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. Am. J. Med. 79: 29-34, 1985.
10. Odawa S.K., Smith M.A., Brennessel D.J., Lowy F.D.: Tuberculous meningitis in an Urban Medical Center. Medicine 66: 317-326, 1987.
11. Mc Kendrick G.D.W., Grose R.J. Tuberculous meningitis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 20: 198-201, 1957
12. Norris F.H., Garvey P.H., Swalbach G.W. A mild form of tuberculous meningitis. Arch. Neurol. 10: 398-401, 1964
13. Kennedy D.H., Fallon R.J. Tuberculous meningitis. JAMA 241: 264-268, 1979
14. Fishman R.A.: Cerebrospinal fluid findings in diseases of the nervous system. In: Cerebrospinal fluid in diseases of the nervous system. W.B. Saunders Company Philadelphia 1980

15. Udani P.M., Bhat U.S.: Tuberculosis of central nervous system. Part II. Indian Pediat. 11: 7, 1974.
16. Hernández R, Muñoz O., Guiscafre H.: Sensitive enzyme immunoassay for early diagnosis of tuberculous meningitis. J.Clin.Microbiol. 20:533-535, 1984.
17. Sada E., Ruiz Palacios G.M., López Vidal Y., Ponce de León S.: Detection of mycobacterial antigens in cerebro-spinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. Lancet, 1983.
18. Daniel M.T.: New Approaches to the rapid diagnosis of Tuberculous Meningitis. J. Inf. Dis. 155: 599-602, 1987.
19. Ribera E., Martínez-Vazquez J.M., Ocama I., Segura R.M., Pascual C.: Activity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis and follow-up of tuberculous meningitis in adults. J. Inf. Dis. 155: 603-607, 1987.
20. Kadival G.V., Samuel A.M., Mazarelo T.B., Chaparas S.D.: Radioimmunoassay for detecting Mycobacterium tuberculosis antigen in cerebrospinal fluids of patients with tuberculous meningitis. J. Inf. Dis 155: 608-611, 1987.
21. van Dyk A.: CT of intracranial tuberculomas with specific reference to the 'target sign'. Neuroradiology 30: 329-336, 1988.
22. Casselman E.S., Hasso A.N., Ashwal S., Schneider S.: Computed tomography of tuberculous meningitis in infants and children. J.Comput. Assist Tomogr. 4: 211-216, 1980.
23. Stevens M.D.L., Everett C.E.D.: Sequential computerized axial tomography in tuberculous meningitis. JAMA 239: 642, 1978.
24. Draouat S., Abdenabi B., Ghanem M., Bourjat P.: Computed tomography of cerebral tuberculoma. J.Comput. Assist. Tomogr. 11: 594-597, 1987.
25. Yang P.J., Reger K.M., Seeger J.F., Carmody R.F., Iacono R.P.: Brain abscess: An atypical CT appearance of CNS tuberculosis. AJNR 8: 919-920, 1987.
26. Lehrer H. The angiographic triad in tuberculous meningitis. A radiographic and clinicopathologic correlation. Radiology 87: 829-835, 1966
27. Mathew N.T., Abraham J., Chandy J. Cerebral angiographic features in tuberculous meningitis. Neurology (Minneapolis) 20: 1015-1023, 1970.

28. Dastur H.M., Desai D.: A comparative study of brain tuberculomas and gliomas based upon 107 case records of each. Brain 88: 375-396, 1965.
29. Ramamurthi B., Varadarajan M.G. Diagnosis of tuberculomas of the brain. Clinical and radiological correlation. J. Neurosurg. 18: 1-7, 1961
30. Strumpell A.: Méningite tuberculeuse. In: Traité de Pathologie spéciale et de Thérapeutique des maladies internes. 5a Ed. T.13.Chap.13:400-409. A. Maloine Ed. Paris, France,1906.
31. Mitchison D.A. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle 66: 219-225, 1985.
32. Falk A.: Results of long-term chemotherapy in spinal tuberculosis. XVII: A follow-up study of 235 patients. Amer. Rev. Resp. Dis. 95:1-5, 1967.
33. Debré R., Brissaud H.E.: Present method and results of treatment of tuberculous meningitis. Amer. Rev. Tuberc. 74: 221-224, 1956.
34. Bobrowitz I.D.: Ethambutol in tuberculous meningitis. Chest 61:629-632, 1972.
35. Gerszten E., Brummer D.L., Allison M.J., Hench M.E., Richmond D. Increased resistance of mycobacterium tuberculosis to drug therapy. JAMA 185: 6-10, 1963
36. Forgan-Smith R., Ellard G.A., Newton D., Mitchison D.A.: Pyrazinamide and other drugs in tuberculous meningitis. Lancet :374, 1973.
37. Dut A.K., Moers D., Stead W.W. Short-course Chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. Ann. Intern. Med. 104: 7-12, 1986
38. Phuapradit P., Vejajjiva A.: Treatment of tuberculosis meningitis: Role of short-course chemotherapy. Q.J.Med.62:249-258, 1987.
39. Bailey W.C., London R.G.:Treatment of tuberculosis and other mycobacterial diseases. Am. Rev.Resp.Dis. 127:790, 1983.
40. Smith M.H.D.: The role of adrenal steroids in the treatment of tuberculosis. Pediatrics 22: 774, 1958.
41. Escobar J.A., Belsey M.A., Duemas A., Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. Pediatrics 56: 1050-1055, 1975
42. Bhagwati S.N. Ventriculoatrial shunt in tuberculous meningitis with hydrocephalus. J. Neurosurg. 35: 309-313, 1971

43. Rojas O. Inmunopatología de la tuberculosis: El papel de los macrófagos activados en la evolución de la lesión tuberculosa. Salud Pública Méx 25: 591-600, 1983

44. Haas, E.J., Madharam T., Quinn E.L., et al.: Tuberculous meningitis meningitis in an urban general hospital. Arch. Intern. Med. 137: 1518-1521, 1977.