

11233 ⁵tes



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"

FACULTAD
DE MEDICINA

29 1993

**EFICACIA DE LA PIRAZINAMIDA EN EL TRATAMIENTO
DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA**
ENSAYO CLINICO CONTROLADO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE

NEUROLOGIA CLINICA

P R E S E N T A

DR. LUIS IGNACIO MIRANDA MEDRANO

T U T O R E S :

DR. JOSE LUIS SOTO HERNANDEZ

DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS

MEXICO, D.F. 1993



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
Quimioterapia de la tuberculosis.	3
Cursos cortos de quimioterapia.	4
Bases bacteriologicas de la quimioterapia de curso corto.	4
Pirazinamida.	6
Isoniacida.	7
Rifampicina.	8
Etambutol.	9
Estreptomicina.	9
Drogas de segunda linea.	10
Toxicidad en el tratamiento antifimico.	10
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	13
Evaluacion inicial y seguimiento.	15
RESULTADOS:	18
A) Estudio clinico general:	18
B) Ensayo clinico de pirazinamida vs placebo.	22
C) Mortalidad.	27
D) Evolucion final y secuelas.	28
Comentario final.	29
CONCLUSIONES.	31
REFERENCIAS	34

INTRODUCCION

Las estrategias quimioterápicas en tuberculosis han sido verdaderamente revolucionadas en las dos últimas décadas; en primer lugar a raíz de la aparición de los cursos cortos de quimioterapia en los años setentas y en la década siguiente por la estandarización intensiva de esquemas de manejo con 3 y 4 drogas antifímicas.(1,2) Esta lucha pretende afanosamente reducir la alta tasa de mortalidad y las graves secuelas en todas las formas de tuberculosis y particularmente para nosotros es importante el manejo de la tuberculosis meníngea y del sistema nervioso ya que su situación anatómica y funcional lo hacen considerar un sitio particular en la economía humana, dada la presencia de la barrera hematoencefálica.

La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente y la meníngea una de las formas más severas e incapacitantes infecciones por el bacilo de Koch. En México como otras partes del 3er mundo es un problema endémico que plantea dificultades de diagnóstico y de tratamiento oportuno, por diversas razones socio-culturales y económicas.

Los esquemas de manejo de la tuberculosis (TB) pulmonar en cursos acortados han sido adoptados como planes de manejo en la TB extrapulmonar, sin embargo en la particular situación de la meningitis tuberculosa, no existen estudios controlados que avalen esta postura. En los E.E.U.U. se adoptaron esquemas acortados con 3 o 4 antifímicos en 1976 y 2 años más tarde para TB extrapulmonar.

Hasta la fecha son pocos los reportes internacionales de estudios controlados sobre meningoencefalitis fímica.

El presente trabajo es una extensión del ensayo clínico controlado sobre la eficacia de la pirazinamida en la meningitis tuberculosa que inició el Dr Saúl Garza Morales en 1989 (Tesis INNN 1991) y presenta los resultados de la evaluación de enfermos con meningitis tuberculosa tratados con dos esquemas que contienen 3 medicamentos antifímicos de mayor uso, atendiendo particularmente el desempeño de la pirazinamida comparada con placebo. Sin embargo en la fase inicial de dicho estudio no se lograron establecer conclusiones definitivas en razón de una muestra pequeña de pacientes.

ANTECEDENTES

En el mundo la Tuberculosis representa un problema de salud importante. La OMS estimó que en 1982 aparecerían 10 millones de nuevos casos en el mundo, de los cuales 30% morirían por causa de esta enfermedad. En África se estima que existen 165 casos de TB por cada 100,000 habitantes y en Asia la proporción parece ser 3.7 veces mayor que en África. Hace algunos años se llegó a decir que la Tuberculosis había dejado de ser un problema de salud pública en las naciones desarrolladas, pero la última década demostró lo contrario. Así en los EEUU los factores determinantes del "renacimiento" de la tuberculosis son: la inmigración masiva, el incremento en los centros urbanos de personas sin hogar, en quienes el seguimiento, cumplimiento del tratamiento y control regular es casi imposible y la aparición del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), padecimiento en el cual la tuberculosis de reactivación endógena es un evento frecuente.(3)

En los E.E.U.U. de 1982 a 1984 la incidencia de la TB disminuyó hasta 1706 casos por año. En 1985 el rango fue de 9.3 casos por 100,000 habitantes. La combinación de blancos e hispanicos da un rango de 5.7 casos por 100,000 habitantes, para negros fue de 29.6 por 100,000 y en Asiáticos e Isleños es de 49.6. Desde 1985 el diagnóstico de TB en los E.U. se estableció en el 75.2 por 100,000 habitantes.(3)

La prevención de la TB es un problema difícil de resolver, ya que los programas de control fundamentalmente dependen a su vez de los planes económicos de cada país.

En México en 1991 la incidencia se estimó en 9.9 casos por 100,000 habitantes y el mayor número de casos se presentó entre las edades de 15 a 24 años: 1657 casos (Tasa de 8.2 por 100,000 para este grupo de edad). Entre los 25 y 44 años se detectaron 2972 casos (Tasa de 12.6 por 100,000). De 45 a 64 años 2,190 casos (Tasa de 21.8 casos por 100,000). Finalmente entre 65 o más años hubo 907 casos (Tasa de 26.7 por 100,000). La proporción por sexo de hombre/mujer fue 3.1 : 1, la cual dio una proporción de 56.5% en hombres. Los estados más afectados son Tamaulipas 25.1 por 100,000, Colima 25 por 100,000, Nayarit 24.9 por 100,000, Baja California 22.6 por 100,000 y Guerrero 19.8 por 100,000 (3). El 93.8% de los nuevos casos corresponden a tuberculosis pulmonar y el 5.1% a tuberculosis genital renal y ósea. La tuberculosis meningea tiene el 0.6% del total y se ignora la localización en el 0.6% (4).

Enfrentar el problema de la tuberculosis implica a su vez abordar muchos aspectos como son los aspectos preventivos, de diagnóstico y de tratamiento .

Se estima que la incidencia de TB del Sistema Nervioso central es directamente proporcional a la prevalencia de la infección tuberculosa en la población general. La incidencia de TB meningea en enfermos con TB es del 7 al 12%. En el trabajo de Alvarez y MacCabe del Boston City Hospital la meningitis representó el 8% de las formas extrapulmonares de tuberculosis. En áreas donde la tuberculosis es frecuente, la infección primaria y la meningitis aumentan en la infancia. La meningitis comúnmente aparece dentro de los seis meses de la primoinfección. La tuberculosis primaria adquirida tardíamente aumenta la frecuencia de meningitis en la edad adulta. En la era prequimioterapia la meningitis causaba en 42% de muertes en niños tuberculosos de menos de 12 años de edad y era responsable solamente del 3% de los casos fatales en adultos.(5)

En estudios recientes se reporta 28 al 94% de meningitis tuberculosa en adultos, en otros la meningitis representa el 4.7% de casos de Tb extrapulmonar, y la mayoría de estos casos ocurre en adultos, una cuarta parte en niños menores de 5 años (5).

La Tb miliar se ha sugerido que precede tanto a la infección primaria como a la reinfección tuberculosa. En el adulto la meningitis sigue unas semanas después de la enfermedad miliar y es rara como secuela de Tb pulmonar crónica (5).

La incidencia de meningitis tuberculosa calculada para el período del presente estudio fue de 0.27% en relación a la población del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN MVS). La forma más grave de tuberculosis del sistema nervioso es la meningoencefálica que tiene una alta tasa de morbimortalidad más que otras formas de neurotuberculosis , como son el Tuberculoma y el absceso tuberculoso.

Quimioterapia de la tuberculosis.

La terapéutica efectiva de la Tb apareció con el descubrimiento de la estreptomina en 1944 por Waksman y su uso clínico un año después por Feldman y Henshaw, sin embargo los efectos duraderos tuvieron que esperar hasta el descubrimiento de la segunda droga bactericida, la Isoniacida, a principios de los cincuenta. Más tarde el tratamiento con ácido paraaminosalicílico, isoniacida y etambutol, con y sin estreptomina usados durante dos o tres meses pronto estandarizaron el tratamiento de la Tb. La terapia combinada prevenía la resistencia a las drogas durante períodos prolongados de tratamiento requeridos para curar la

enfermedad. El exitoso tratamiento de 18 a 24 meses se usó para prevenir recaídas, pero resultado inconveniente para los pacientes.

La introducción de una tercera droga bactericida en los años sesentas, la rifampicina cambio drásticamente la terapia antituberculosa en la siguiente década. La combinación de rifampicina e isoniacida acortó el curso de tratamiento en razón de la actividad bactericida complementaria que conseguía la esterilización de la lesión tuberculosa.(6,7)

Cursos cortos de quimioterapia.

Las bases teóricas del tratamiento corto emanaron de bases experimentales en animales. La primera experiencia la reporto MacCune en 1956 utilizando pirazinamida combinada con Isoniacida curando tuberculosis murina en tres meses. La importancia de estos hallazgos no fue apreciada por la recaída de la enfermedad en muchos animales. Estudios posteriores mostraron la efectividad de la Pirazinamida como droga bactericida. El estudio de Grumbach y Rist (1967) demostró que la rifampicina tenía una gran actividad bactericida en TB experimental y combinada con isoniacida curaba TB en animales. Estos trabajos también mostraron que la terapia administrada en forma intermitente fue tan efectiva como la administrada en forma diaria.(7,8)

Los resultados de estos estudios experimentales fueron descritos claramente por Grosset y se pueden resumir como sigue: la pirazinamida y rifampicina fueron los farmacos esterilizantes mas potentes; las mejores combinaciones de acción esterilizante fueron isoniacida-rifampicina e isoniacida-pirazinamida. El agregar estreptomcina o etambutol a la anterior combinacion de drogas contribuyó muy poco a la eficacia del tratamiento combinado (7).

Bases bacteriológicas de la quimioterapia de curso corto.

El *Mycobacterium tuberculosis* es un aerobio obligado, con actividad metabólica y frecuencia de replicación variable, dependiente del suplemento de oxígeno, ésta actividad bacteriana también es influenciada por el pH ambiental, lo que a su vez determina grupos de poblaciones con crecimiento rápido o activo y lento o intermitente. El bacilo tuberculoso únicamente puede ser eliminado durante el tiempo de replicación cuando el DNA se organiza y divide. Un factor bacteriológico relevante es la presencia natural de mutantes resistentes a las drogas, lo que ocurre 1 en 1 millon (1×10^{-5} ó 1×10^{-6}), esta resistencia es independiente para cada uno de los fármacos, de tal modo que los mutantes resistentes a dos drogas son raros, en el

orden de 1×10^{-12} , cuando se utilizan dos fármacos. Por lo anterior en el tratamiento de la tuberculosis, es imperativo una terapéutica doblemente bactericida y prolongada.

Existen 3 poblaciones bacterianas, el mayor número y de crecimiento activo, se localiza extracelularmente en lesiones cavitadas donde la tensión de oxígeno es alta. Otra población es mucho menor y corresponde a organismos de crecimiento lento y que reside en lesiones caseosas cerradas o dentro de macrófagos, donde el pH es neutral.

Actividad de drogas antituberculosas. La rifampicina es la única droga bactericida para todas las poblaciones de organismos, la isoniácida para microorganismos de crecimiento rápido e intracelular y la pirazinamida es particularmente bactericida en poblaciones intracelulares a pH ácido. La estreptomina es bactericida para microorganismos en crecimiento rápido extracelulares. El etambutol es bacteriostático y no puede ser usado solo en tratamientos de curso corto ya que puede determinar la presencia de mutantes resistentes; combinado con 3 o 4 bactericidas a dosis de 25 mg Kg, puede desempeñar buen papel en tratamientos de curso corto.

Los indicadores de eficacia de esquema quimioterápicos contra tuberculosis son dos, en primer lugar la "conversión" o negativización de los cultivos, por ejemplo isoniácida y estreptomina negativizan, los cultivos de esputo de 45-50% de los pacientes en un mes. A los dos meses se incrementa al 75% y se logra el 95% cuando se emplea cuadruple esquema con HAIN, rifampicina, estreptomina y pirazinamida. La negativización disminuye a 81% si se cambia etambutol por pirazinamida (7).

Un esquema con Isoniácida rifampicina y pirazinamida negativiza los cultivos en 94% a dos meses.

Otro indicador de efectividad de los esquemas antimicrobianos es la "acción esterilizante" que se mide por la frecuencia de recaídas postratamiento. Con rifampicina e isoniácida es de 2% a los 9 meses. A seis meses con estreptomina, o etambutol, isoniácida, rifampicina y pirazinamida, seguida por Isoniácida y rifampicina proveen alta efectividad en la terapia con recaídas de %.

Pirazinamida.

Es un análogo piracínico de Nicotinamida.

Es bactericida en cultivos con pH ácido para *Mycobacterium tuberculosis*, particularmente en el interior de los macrófagos por el medio ácido intracelular. La absorción intestinal es casi completa, mostrando un pico de 30-50 ug/ml a las 2 hs de la ingestión, a dosis de 20-25 mg/ Kg peso corporal. A un pH de 5.5 la concentración mínima inhibitoria contra *M. tuberculosis* es de 20 ug/ml. La pirazinamida tiene una alta capacidad de penetración al sistema nervioso central, aproximadamente de 50 ug/ml a las 5 hs de su administración, casi idénticas a las concentraciones séricas en adultos (9,10,11,12,13), tanto como en niños (14). De forma similar como ocurre con isoniacida, 90% de su concentración sérica, en contraste la rifampicina solo penetra el 10% de la concentración sérica y practicamente la estreptomocina no penetra la barrera hematoencefálica. Se desconoce el mecanismo de acción de la Pirazinamida (PZN), la concentración mínima inhibitoria es de 18 a 22 gamas / ml. (Stotmeier, 1967). Se absorbe adecuadamente en tubo digestivo y se distribuye en todo el organismo 2 horas después de la ingestión encontrándose una concentración plasmática de 45ug/ml y después de 15 hs, 15ug/ml. Se elimina por filtración glomerular varias horas después de la dosis y es hidrolizada a ácido piracínico y mas tarde nuevamente hidrolizada a ácido 5-hidroxi piracínico, principal producto de eliminación (7).

El uso de esteroides no modifica la penetración al sistema nervioso. Kaojarern et al (15), en su estudio no encontraron diferencias significativas en la penetración de Pirazinamida, isoniacida y rifampicina con y sin esteroides, excepto por una leve aumento en la concentración de Estreptomocina en el LCR en el grupo de enfermos con esteroides. El porcentaje de penetración de isoniacida, pirazinamida, rifampicina y estreptomocina fueron, 89,91,5 y 20% respectivamente de la concentración sérica. La isoniacida y pirazinamida mostraron porcentajes por encima a la concentración mínima inhibitoria para *M. tuberculosis*, mientras que rifampicina y estreptomocina tuvieron concentraciones cercanas a esta.

La Penetración a través de la barrera hematoencefálica es muy marcada con inflamación meníngea, especialmente para estas drogas que son pobremente solubles en lípidos. (Bonati, 1982).

Hepatotoxicidad de la Pirazinamida.

Desde los primeros años de su descubrimiento como droga antifúngica se hizo evidente su potencial para producir toxicidad hepática, sin embargo ésta es infrecuente cuando se emplea a dosis adecuadas (20 a 30 mg/Kg peso) el rango de toxicidad es bajo, menos del 1%. En el estudio de Donald (16) de 56 niños con meningitis fúngica tratados con isoniácida, rifampicina, pirazinamida y etionamida no se encontró hepatotoxicidad en ningún caso.

Isoniácida.

En 1945 Chorine advirtió que la nicotinamida tenía acción tuberculostática. El estudio de compuestos afines a la nicotinamida reveló que muchos derivados de la piridina estaban dotados de actividad tuberculostática, entre ellas el ácido isonicotínico. También se encontró que las tiosemicarbazonas inhibían a micobacterias. Sometiéndose a estudio la tiosemicarbazona del isonicotinaldehído, la síntesis de este se hizo a partir del éster metílico del ácido isonicotínico y el primer producto obtenido fue la isoniácida (isonicotilhidramina o HAIN, hidracida del ácido isonicotínico) que se comprobó poseía la mayor efectividad.

Isoniácida es tuberculostática y tuberculicida *in vitro*, los efectos bactericidas se ejercen sobre los bacilos que crecen rápidamente, los bacilos de lento crecimiento pueden multiplicarse cuando dejan de tener contacto con la droga. Presenta gran capacidad de penetración a la célula.

Se desconoce con exactitud el mecanismo de acción pero hipotéticamente se plantea inhibición en la síntesis de ácido micólico, el bacilo entonces pierde acidoresistencia y disminuye la cantidad de lípidos que pueden extraerse con metanol, la droga dentro del bacilo es metabolizada a ácido isonicotínico. (Jenne y Beggo, 1973).

La isoniácida es el más usado de los agentes antituberculosos, en muchos aspectos es el agente ideal, bactericida, relativamente no tóxico, de fácil administración y de muy bajo costo. Altamente efectivo contra *M. tuberculosis*; inhibiendo *in vitro* en concentraciones de 0.05 a 0.20 $\mu\text{g/ml}$.

Se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y el pico máximo de concentración se obtiene a la 1-2 hs de su administración.

El efecto hepatotóxico incrementa paralelamente a la edad, de 0% a los 20 años de edad; 0,3%, de 20 a 34 años ; 1.2%, de 35 a 49 años y 2.3% de 50 a 64 años. El consumo de alcohol puede agregarse como factor de toxicidad. Los esquemas combinados con rifampicina han demostrado un mayor efecto hepatotóxico.

La neuropatía periférica es un problema frecuente causada por interferencia con el metabolismo de la piridoxina y es más frecuente en personas con antecedentes de diabetes, uremia, alcoholismo y desnutrición .La isoniacida interfiere con el metabolismo de la fenitofna incrementado su concentración sérica.(17)

Rifampicina.

La rifampicina es un antibiótico derivado de la rifamicina B, complejo macrocíclico derivado del *Streptomyces mediterranei*.

Actúa inhibiendo la subunidad beta de la polimerasa de RNA, dependiente de DNA ,suprimiendo la iniciación de la formación de cadenas proteicas.Las células de mamíferos no fijan rifampicina.(17,18)

La rifampicina es bactericida para *M. tuberculosis*, la droga es fácilmente administrada y relativamente no tóxica, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal alcanza el pico de concentración sérica de 1.5 a 2 hrs después de la ingestión.La concentración inhibitoria in vitro es de 0,5 ug/ml. Aproximadamente el 75% de la droga se une a proteínas séricas no obstante hay una buena penetración en los tejidos.(19) La penetración en las meninges no inflamadas es muy pobre aunque llega a alcanzar concentraciones terapéuticas con inflamación meníngea.

Las reacciones adversas mas frecuentes son mal sabor de boca, erupciones cutaneas y raramente trombocitopenia .

La rifampicina provoca inducción enzimática aumentando el metabolismo hepático de otras drogas como son: metadona,derivados cumarínicos, glucocorticoides,hipoglucemiantes orales, digital,anticonvulsivantes,estrogenos, ketoconazol y ciclosporina.

La administración intermitente a dosis mayores de 10 mg por kilo puede asociarse a trombocitopenia, anemia hemolítica, síndrome de pseudoinfluenza y falla renal aguda. La rifampicina se excreta en la orina, el sudor y otros líquidos corporales, tiñendolos de color naranja.

Etambutol.

En 1961 Thomas y cols observaron que el N-Ndiisopropil-etilen-diamina tenía eficacia en resolver infecciones tuberculosas en ratones. Experimentos subsecuentes demostraron que el elemento más activo de los derivados de esta droga era el diclorhidrato de etilenodiamino-di-*-l*-butanol o etambutol. Se desconoce el mecanismo de acción del etambutol, las micobacterias que se encuentran en fase exponencial de la replicación fijan el etambutol y 24 hs después se frena la multiplicación. A la dosis utilizada se considera que tiene efecto bacteriostático. A la dosis de 15 mg/Kg el pico de concentración plasmática es de 4 ug/ml.

Alrededor del 75-80 % del etambutol se absorbe por vía oral, la concentración plasmática se obtiene de 2 a 4 hs después de la ingestión y tiene una decaída relativamente prolongada ya que a las 8 hs de su ingestión se detecta aún el 50% del nivel de su concentración máxima inicial, penetra fácilmente en los eritrocitos y aproximadamente la mitad se elimina sin cambios en la orina unas 24 hs después, el 15% se elimina en forma de metabolitos en la forma de aldehído y de ácido dicarboxílico. La vida media se prolonga en personas con insuficiencia renal.

La droga penetra muy poco al LCR aun en presencia de inflamación meníngea.

El etambutol produce pocos efectos secundarios describiéndose dermatitis, prurito, artralgias, dolor abdominal, otros trastornos gastrointestinales, fiebre, malestar general, cefalea, vértigo, confusión mental desorientación y alucinaciones. La neurítis periférica, leucopenia y anafilaxia son muy raras. El efecto secundario más importante es la neurítis óptica que ocasiona disminución de la agudeza visual e incapacidad de percibir el color verde y rojo. Esta complicación ocurre en proporción a la dosis utilizada; es del 1% a dosis de 15 mg/Kg y se incrementa con dosis de 25 mg/Kg y el daño óptico también se incrementa en enfermos nefróticos.(17)

Estreptomina.

Es bactericida en medio alcalino, debido a que la droga no se absorbe en el tubo digestivo se aplica parenteralmente. El pico de concentración sérica ocurre a la hora de su aplicación; a dosis de 15 mg/kg la concentración que alcanza es de 40 ug/ml. Muchas cepas de *Mycobacterium tuberculosis* son inhibidas *in vitro* a concentraciones de 8 ug/ml. La vida media es de 5 hs aproximadamente y su excreción es en su mayor parte por vía renal. La droga tiene buena

capacidad de penetración a los tejidos requiriendo la presencia de inflamación meníngea para penetrar el tejido nervioso.

El efecto secundario más común de la estreptomycin es la ototoxicidad que da como resultado pérdida de la agudeza auditiva y vértigo. El daño es mas probable si se usa con otras drogas ototóxicas.

La estreptomycin es menos nefrotóxica que la kanamicina y la capreomicina incrementa el daño renal en enfermos con falla preexistente.

Tanto la ototóxicidad como la nefrotoxicidad estan en relación con las dosis acumulativas y los picos de concentración. Una dosis total de más de 120 gr no debe darse a menos que no exista otra opción terapéutica. En personas mayores de 60 años el daño por estreptomycin es más frecuente que en sujetos jóvenes.(17)

Drogas de segunda linea.

Se han llegado a utilizar cinco farmacos con muchos efectos secundarios; el ácido paraaminosalicilico, ethionamida, cicloserina, kanamicina y capreomicina.

El ácido paraaminosalicilico provoca muchos efectos gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad en 5 a 10% de los pacientes a la dosis usual, muy inconveniente es de 10 a 12 g/día (20 a 24 tabletas). La ethionamida también afecta el tracto gastrointestinal y la cicloserina causa alteraciones conductuales en buen número de pacientes, también produce crisis convulsivas y neuropatía periférica.(3,17)

Toxicidad en el tratamiento antifímico.

Se ha establecido que el 10-20% de los individuos que reciben isoniacida pueden desarrollar alguna alteración de la función hepática y que se resuelve si se suspende el medicamento. En niños la cifra establecida es del 10% y cuando se asocia a rifampicina, la elevación de aminotrasferasas ocurre en el 80% de los niños. Se ha reportado, además de la transaminasemia ictericia en 30% de niños, particularmente en los 2 primeros meses de tratamiento.

En el estudio de Donald (16) en 56 niños además de HAIN, rifampicina, pirazinamida y ethionamida no se encontraron alteraciones enzimáticas salvo en caso que se atribuyó a hepatitis A.

Se ha establecido que puede existir cierto daño hepático en formas severas de tuberculosis. Los enfermos en estadio III de la BRC tiene mayor elevación enzimática que los clasificados en etapa II, las razones de esta tendencia no son claras, se ha sugerido que puede jugar un papel el daño a éste nivel por tuberculosis y probablemente la degradación de productos del Mycobacterium durante el tratamiento determinen un factor desencadenante de disfunción hepática. Únicamente se detectado elevación de enzimas sin daño permanente.(20)

En relación a la PZN hay dos aspectos importantes de toxicidad, las artralgias y la hepatitis. El mecanismo de las artralgias es incierto pero puede relacionarse con la inhibición de la secreción del ácido úrico por la presencia del ácido piranoico, que es el principal metabolito de la PZN, la consecuencia es la hiperuricemia que es menos frecuente en la terapia intermitente que a dosis diaria, probablemente debido a la supresión de secreción máxima de ácido úrico de 24 hs. Usualmente ocurre en los 2 primeros meses de tratamiento, afectando articulaciones grandes o pequeñas con la ventaja que responde sintomáticamente al ácido acetilsalicílico.

En el pasado, la PZN se ganó el título de hepatotóxica su uso, entonces fué a dosis altas entre 40 y 50 mg/kg; la realidad es que durante las primeras semanas de quimioterapia se incrementan las enzimas sin manifestaciones clínicas, situación que regresa a lo normal al interrumpir el tratamiento.

Actualmente los tratamientos acortados con 3 antifímicos con HAIN, rifampicina y PZN cursan sin daño hepático. En Africa se encontró el 2% de 1845 enfermos, en Hong-Kong 0.6% y en Singapur de 2.8%.(20)

La hepatitis es rara sin embargo se ha notado incremento de este problema con esquemas que contienen invariablemente isoniazida y rifampicina, con o sin PZN. Al respecto se ha postulado que existe un metabolito del HAIN inducido por la rifampicina y que posee efecto hepatotóxico. Michell y colaboradores han sugerido que el daño hepático sea debido a radicales libres derivados de la monoacetil-hidracina (MAH), producto de degradación del HAIN.

Existen dos fenotipos metabólicos del HAIN, los acetiladores rápidos y los lentos, en éstos últimos ocurre con más frecuencia la hepatitis. Se estima que existen un 11% de acetiladores lentos y 1% de rápidos. Ellard y Gammon demostraron que existen una pequeña proporción de HAIN que es metabolizada a ácido isonicotínico e hidracina (MAH) por la isoniácida-hidrolasa y que la proporción metabólica por ésta vía directa, es alta en acetiladores lentos.(20)

HIPOTESIS

La pirazinamida es un medicamento antifímico bactericida de efecto comprobado, que ha demostrado utilidad en el tratamiento de diversas formas de tuberculosis (9,10,11,12,13,16,17,21,22,23,24) y presenta una alta capacidad de penetración al tejido nervioso (9,10,11,14,15) de tal modo que al agregarlo a esquemas preestablecidos de quimioterapia tuberculosa puede mejorar la evolución clínica y pronóstico, así como acortar el tiempo de tratamiento en enfermos con meningitis tuberculosa.

MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es un estudio comparativo de maniobra, experimental, longitudinal, prospectivo en paralelo, se llevo a cabo con un diseño doble ciego y uno de los coautores se encargo de vigilar la adherencia o efectos colaterales del tratamiento.

Se seleccionaron los pacientes que ingresaron al I.N.N.y N. en el periodo comprendido entre el 15 de Abril de 1989 y el 29 de Septiembre de 1992. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes con síndrome febril y/o síndrome meníngeo asociado a uno o mas de los siguientes datos.

- a) LCR sugestivo de Meningitis fímica,
- b) LCR inflamatorio asociado a contacto estrecho con enfermo tuberculoso conocido o sospechoso.
- c) LCR de tipo inflamatorio y TB comprobada en sitio extraneurológico
- d) LRC de tipo inflamatorio y ELISA para TB positivo en LCR.
- e) LCR inflamatorio asociado a cultivo positivo para bacilo tuberculoso en LCR o comprobación histológica de Mycobacterium tuberculosis en tejido cerebral o meninges.

Los casos de estupor o coma se incluyeron aún cuando no tuvieran síndrome meníngeo.

Se excluyeron: Pacientes con diagnóstico bacteriológico de meningitis bacteriana no tuberculosa al ingreso y antecedente de enfermedad vascular cerebral no relacionada al cuadro actual.

Se eliminó a los enfermos con:

- a) Intolerancia a cualquiera de los 3 antifúngicos comunes, que no fuera controlable por suspensión temporal (2 semanas).
- b) Diagnóstico bacteriológico o inmunológico de meningitis bacteriana, micótica o parasitaria activa durante el seguimiento.
- c) Diagnóstico clínico o de laboratorio de meningitis viral o micótica.
- d) Diagnóstico clínico o por imagen de otro tipo de enfermedad neurológica activa diferente a meningitis fúngica.

La descripción de el material, métodos, metodología estadística, diseño de carta de consentimiento para ingreso al estudio y hoja de recolección de datos están referidas en la tesis del Dr Saúl Garza Morales.(24)

Con una tabla de números aleatorios balanceando cada 4 pacientes, se asignó uno de dos tratamientos antifúngicos. El investigador principal dio a cada enfermo un frasco foliado que contenía el medicamento o placebo, previo consentimiento por escrito del paciente o del familiar responsable legal, cuando el enfermo presentaba alteración de sus funciones mentales superiores.

El esquema de tratamiento fue el siguiente:

Durante los primeros 3 meses:

RIFAMPICINA 15 mg/Kg/día a menores de 35 Kg; o 600 mg/día, vía oral

ISONIAZIDA 10 mg/Kg/día a menores de 35 Kg, o 300 mg/día, vía oral

ETAMBUTOL 25 mg/Kg/día en dosis única matutina en ayuno

PIRIDOXINA 300 mg/día, vía oral

PIRAZINAMIDA 500 MG O PLACEBO una tableta cada 8 hs, via oral.

Durante los siguientes 6 meses:

Rifampicina e isoniacida a iguales dosis, además de piridoxina.

La utilización de esteroides fue a base de dexametasona 0.25 mg/Kg/dosis o 8 mg cada 8 hs como dosis maxima IV o VO. o prednisona 1 mg/kg/día VO durante un mes, en cualquiera de los siguientes casos: Aracnoiditis basal establecida en razón de afección de nervios craneales y/o hidrocefalia aunado a reforzamiento meningeo en la TAC de cráneo con medio de contraste o en estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada. También se emplearon cuando existía vasculitis fundamentada a través de la historia clínica ya sea por déficit neurológico súbito o deterioro del estado de alerta, por imagen tomografica o de RMN compatible con area de infarto en territorio vascular, o por angiografía que revelara imagen vascular de estrechamiento u oclusión de segmentos arteriales.

Otras indicaciones para el uso de esteroides fueron: existencia de lesiones expansivas con edema y desplazamiento con riesgo de herniación, establecido por evolución clínica y neuroimagen, por datos de bloqueo espinal (clínica y de LCR) así como por deterioro neurológico con hipertensión endocraneal en los 3 primeros meses del tratamiento. Y finalmente en caso de tuberculoma con crecimiento paradójico, gran edema perilesional, vasculitis o aracnoiditis activas, quedo a juicio del médico tratante la prolongación del tiempo de uso de esteroides así como el empleo de otro tipo de medicamentos sintomáticos como laxantes, analgesicos etc.

Evaluacion inicial y seguimiento.

a) Se realizó historia clínica a todos los pacientes, de acuerdo con el formato del I.N.N.N. corroborándose los datos por el investigador principal dentro de las 24 hs del ingreso.

b) Se clasificó a cada enfermo de acuerdo con los siguientes estadios de la British Reseach Council (25), modificados por Kennedy y Fallon (26)

Estadio I. Paciente Alerta y racional, sintomas neurológicos menores no focales . Con signos meningeos.

Estadio II. Alteración ligera de conciencia, parálisis de nervios craneanos, hemiparesia .

Estadio III. Alteración profunda de la conciencia, estupor o coma, delirium, hemiplejía o paraplejía.

c) Se realizó evaluación funcional con escala de Karnofsky al ingreso y al finalizar el seguimiento.

d) Evaluación del estado nutricional al inicio del estudio, peso talla, albumina sérica y número absoluto de linfocitos en sangre periférica.

e) Se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: BH, QS y PFH, VSG, VDRL y HIV dentro de las 24 hs del ingreso y a la 2, 4, 6 y 8 semanas y posteriormente cada 2 meses de seguimiento; estudio de LCR (líquido cefalorraquídeo), los días 1,3, 5, 7; 2 y 4 semanas y cada 2 meses de seguimiento, realizándose: estudio citoquímico (glucosa, proteínas, células y estudio diferencial), cultivo en medio de Lowestein-Jensen, tinción de auramina-rodamina, Ziehl-Neelsen, tinción de Gram, tinta china y cultivos en medio de sangre de carnero al 5% y agar chocolate, Mac Conkey, Sabouraud y caldo de tioglicolato. Se realizó reacción de ELISA y Microfijación de complemento para cisticercosis, ELISA Tb. y una muestra se congeló para corroboración inmunológica.

f) Se aplicó PPD dentro de las 72 hs del ingreso. Búsqueda de BAAR en esputo y jugo gástrico, orina y biopsia de lesiones sospechosas.

Estudios de Neuroimagen:

TAC de cráneo con medio de contraste dentro de las 48 hs de ingreso y a las 8 semanas. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) dentro de las 2 primeras semanas. Panangiografía dentro de las primeras 48 hs de ingreso al protocolo, cuando las condiciones clínicas del enfermo y la disponibilidad técnica lo permitieron.

Estudio radiológico de tórax y de zonas sospechosas de afección tuberculosa.

Se realizó valoración oftalmológica, audiológica y neuropsicológica en la mayoría de los enfermos.

Clasificación de secuelas:

Se realizó de acuerdo con la siguiente clasificación:

GRADO I. Asintomático.

GRADO II. Integro, con síntomas neurológicos inespecíficos (cefalea, alteración menor de las funciones mentales).

GRADO III. Déficit neurológico leve (parálisis de nervio craneal, disfasia, alteración motora o de coordinación no incapacitante). **GRADO IV** Déficit moderado (hemiparesia o monoparesia, afasia incontrol de esfínteres, asistencia para las labores cotidianas aunque con capacidad para alimentarse y movilizarse).

GRADO V. Déficit neurológico severo, estupor, coma. Requiriendo de asistencia constante para las labores elementales (alimentación, vestido, movilización, etc.), estado de coma o estupor requiriendo de permanecer constantemente en cama.

GRADO VI. Muerte.

Definiciones operacionales

Síndrome febril: temperatura axilar mayor de 38 C en más de 2 ocasiones con 12 hs de diferencia o historia de aumento de temperatura no cuantificada aunada a sudoración y/o escalofrío

Síndrome meníngeo: evidencia clínica de rigidez de nuca y signo de Kernig o Brudzinski cefálico, comprobado por el investigador principal.

LCR inflamatorio: aspecto claro o xantocromico, pleocitosis en general menor de 1000 células / mm cúbico con predominio de linfocitos en el recuento diferencial; proteínas de más de 45 mg% y glucoorraquia de menos de 30 mg% o bien un tercio de la glicemia.

Tuberculosis comprobada: aislamiento del báculo tuberculoso por cultivo u observación material histológico (biopsia o autopsia).

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

Anemia grado II: 9.3 a 12.2 g% (hombres), 8 a 10.7 g% (mujeres)

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

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

Trombocitopenia; menos de 100,000 plaquetas/ ml

Trombocitosis: mas de 500,000 plaquetas / ml

Leucopenia: menos de 5000 leucocitos/ml

Leucocitosis: mas de 10,000 leucocitos / ml

Linfopenia: menos de 1500 linfocitos/ ml (24)

RESULTADOS:

A) Estudio clínico general:

Entre el 15 de abril de 1989 y el 29 de septiembre de 1992 ingresaron al protocolo 40 pacientes, de los cuales 5 fueron excluidos por las siguientes razones: 2 casos por serología positiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH); un caso de brucelosis (cultivo positivo en LCR), un caso de coccidioidomicosis diseminada corroborada por autopsia y otro paciente por identificación de células neoplásicas en líquido cefalorraquídeo.

Características demográficas

Los 35 pacientes estudiados fueron 24 hombres y 11 mujeres con edades entre 18 y 76 años, con un promedio global de 42.1.(Fig 1)

Los antecedentes más frecuentes fueron: alcoholismo en 17 pacientes, desnutrición en 16, diabetes mellitus en 3, hipertensión arterial en 3 y artritis reumatoide en 1 caso. La Tabla 1 muestra la distribución en ambos grupos.

Se encontró el uso de esteroides por indicación médica previo a su ingreso al INNNN en 5 enfermos. Dos de estos por Artritis reumatoide ,otro por coxartrosis y otros 2 por déficit neurológico relacionado con el motivo de ingreso. El antecedente de Combe se encontró en 5 enfermos (14.2%),y tuberculosis previa en 8 (22.8%) 7 hombres y una mujer. La localización de la tuberculosis fue: pulmonar en 5 casos, ganglionar en 2 y meníngea en un paciente que suspendió tratamiento. La intradermoreacción a PPD (derivado proteínico purificado) fue positiva en 10, negativa en 16 y no se realizó en 9 casos. Hubo una paciente con un VDRL

falso positivo (con prueba de FTA negativa) asociado a artritis reumatoide. En todos los casos la prueba para VIH fue negativa.

Cuadro clínico: El inicio del cuadro fue incidiioso en 33 pacientes y súbito en dos, uno de estos con cefalea, vómito y otro con afección de funciones mentales superiores. En todos los casos la evolución tuvo un caracter progresivo.

La duración de los síntomas oscilo de 1 hasta 16 semanas con promedio de 5.63 .Los síntomas mas frecuentes fueron fiebre en 34, cefalea 33, alteracion del alerta en 24, de funciones neurológicas superiores en 21 y crisis convulsivas en 3.

En relación al estado de conciencia se encontró alerta en 13, somnolencia en 15, estupor en 1 caso y 2 en coma. El estado mental se catalogó con delirium o confusión mental en 20, un caso con mutismo .

En 24 enfermos existió afección de nervios craneales, siendo los mas afectados el III traduciendo aracnoiditis basal o vasculitis de tallo y el II como manifestacion de hipertensión endocraneal en 13 casos respectivamente. El VII nervio craneal como parte de afeccion piramidal en 8 casos. El VI nervio se encontro afectado en 4 casos y el VIII en uno.

El déficit motor se encontro en 15 pacientes, con hemiparesia en 9, paraparesia en 5 y cuadriparesia en uno.

Los signos de irritación meníngea se observaron en 97% de los casos. No se detectó alteración neurológica a otro nivel.(cerebeloso, movimientos anormales, etc).

De acuerdo con la valoración inicial del la British Reseach Council 6 enfermos ingresaron en etapa I, 17 en etapa II y 12 en etapa III.(Figura 3 y Tabla 2)

La clasificación inicial con la escala de Karnofsky fué la siguiente: (Tabla 3). 20 puntos, 1 paciente, 30 puntos 17 enfermos, con 40 puntos seis, 50 puntos tres, 60 puntos cuatro, 70 puntos dos y 80 puntos dos.El promedio de puntuación por grupo de tratamiento fué para PZN n = 19 de 38.94 +/- 14.1 y para placebo de 45.0 +/- 18.2 sin diferencia estadísticamente significativa.

El tiempo de estancia hospitalaria fue de 10 hasta 120 dias con promedio de 35.2 dias y el tiempo de seguimiento de 0.3 hasta 20 meses, con un promedio de 7.25 meses.

Al término del seguimiento la puntuación final promedio del grupo I fué de 57.89 +/- 39.6 y del grupo II de 60.62 +/- 44.9, Mediante análisis de t para grupos independientes se encontró para el grupo I valor de $t = -1.962$ con $P = 0.02$ y para el grupo placebo $t = -1.2$ y $p = 0.1$ no estadísticamente significativo (Figuras 4 y 5).

El tratamiento específico se inicio dentro de las primeras 24 hs en el 94% de los casos.

Se administraron esteroides en el 74% de los pacientes (26) desde su ingreso por un lapso de un mes aproximadamente. En contados casos hubo necesidad de prolongar el tiempo de aplicacion.

ESTUDIOS DE LABORATORIO.

La biometria hemática mostro en 21 pacientes hemoglobina en valores normales (60%); 13 hombres y 8 mujeres. Anemia grado I en 11 (25.4%), 9 hombres y 3 mujeres; anemia grado II, 14%, 5 hombres.

Los valores de leucocitos en 18 pacientes fueron normale (51%), en 17 enfermos la cuenta leucocitaria fue anormal (48%) por que en 13 de éstos pacientes (37%) se encontró leucocitosis (promedio de 13,893 x mm cúbico) 11 hombres y 2 mujeres y leucopenia en 4 pacientes (11.4 %) con promedio de (4,400 x mm³), en uno de estos enfermos presentó neutropenia importante debida a radiaciones por diagnostico equivocado de linfoma por un cuadro de tuberculosis diseminada y ganglionar.

Funcion hepatica; Se encontraron valores normales de transaminasas para TGO en 21 pacientes (60%) y en 18 pacientes (51.4%) para TGP; con promedio de TGO de 24.5 MU/ ml y de TGP de 23.5 MU/ml, seis enfermos antes del ingreso al protocolo presentaron elevación de transaminasas, 4 hombres y 2 mujeres; los valores promedio determinados en estos enfermos para transaminasa glutamico-pirúvica (TGP) fué de 107 MU/ ml, es decir casi el triple del valor máximo normal, mientras que la TGO (transaminasa glutamico-oxalacetica) se elevó en los mismos enfermos, con un valor promedio de 78.5 MU/ ml (el doble del valor máximo normal).

Durante el primer mes de tratamiento 9 enfermos más presentaron transaminasemia promedio de 123 y 73.7 MU/ ml de TGP y TGO respectivamente,(TGO en 40% de los enfermos y 48% para TGP), es decir más del triple del valor máximo normal, parámetro recomendado por la American Thoracic Society para revalorar el continuar con el tratamiento,

sin embargo en ningún caso se suspendieron los antifímicos ya que la tendencia de la curva fué hacia el descenso (rangos de TGP de 59 a 225 y de TGO de 50 a 134), la curva descendió a valores normales entre la 3 y 4 semanas de tratamiento. En un caso la transaminasemia se observó en el tercer mes y otro mas en el sexto.

Los valores normales de TGP y TGO en 17 enfermos fué de 23.1 y 24.1 MU/ ml, respectivamente, con rangos de TGP de 11 a 37 y de TGO de 18 a 30 MU/ ml.

El ácido urico fué normal en 22 enfermos (62%) con promedio de 2.9 mg% (rango de 1.3 a 5.7 mg%). La hiperuricemia se detectó en 13 enfermos (38%), la mayoría entre la 2 y 4 semanas de tratamiento y en 3 pacientes durante el tercer mes de tratamiento; el promedio de ácido urico fué de 10.3 mg%, con rangos de 8.4 a 12.4 mg%

Proteínas. En 15 (42%) enfermos se encontró proteínas séricas normales con promedio de 7.2 g% y rangos de 6.5 a 8 mg %. La hipoproteïnemia se halló en 20 pacientes (57.1%) promedio de 5.4 mg% y rangos de 4.4 a 6.3 mg%. Albúmina normal en 14 pacientes (40%) valor promedio de 4.35 g% y rangos de 3.5 a 6.8 mg%; hipoalbuminemia en 21 pacientes (60%) promedio de 3.2 g% y rangos de 2.9 a 3.6 g%.

Cultivos: Se logró la confirmación bacteriológica en 19 casos, 54.2%, de los cuales 12 (34%) fue en el LCR, 5 (14.2%) en jugo gástrico o expectoración, uno por biopsia de ganglio linfático y uno por autopsia. (Figuras 7 y 8)

La proporción de pacientes con comprobación bacteriológica en relación a los grupos de ingreso fue de la siguiente manera en etapa de admisión, (Figura 8); en etapa I con cultivo positivo 4 (21%), en etapa II 7, (36%) y en etapa III 8 que corresponde a 42%. No hubo diferencias estadísticas entre etapa y número de cultivos positivos. Los cultivos negativos se distribuyeron en etapa I, 2 casos (12.5%) en nivel II, 10 casos (62.5% y en etapa III 4 (25) (Tabla 5).

En la clasificación final los cultivos positivos en nivel I fueron 9 enfermos (47%); etapa II, uno (5,2%); etapa III cero; etapa IV, 2 (10%), etapa V, cero y finalmente etapa VI 7 pacientes (36%) . Los cultivos negativos se distribuyeron en etapa I, con 37.5% (6); 1 caso 6.2 en etapa II y otro en etapa III, en etapa IV, 3 (18%), etapa V, 2 (12.5% y etapa VI, 3 casos.

Existe un ligero predominio de cultivos positivos en las casillas I y VI de clasificación, indicando que los pacientes con cultivos positivos presentaban con mayor frecuencia 2 tipos

de evolución: integridad neurológica o muerte en relación con las etapas intermedias (Tabla 5).

Estudios de neuroimagen

Radiografía simple de tórax. Se encontraron 17 estudios (48.5%) de tórax sugestivos de tuberculosis pulmonar, de las cuales 2 sugerían patología activa, en 3 casos se desconoce el resultado. Siete estudios fueron reportados como normales, 20%

Tomografía axial de cráneo. Se analizaron 35 TAC de ingreso, de las cuales 8 fueron normales (22%) y 27 anormales (77%). Los hallazgos patológicos por imagen, en orden de frecuencia fueron: 74% (20 estudios) presentaron reforzamiento de las meninges que forman las cisternas de la base; 62.9% (17 TAC) reforzamiento en los giros cerebrales e igual porcentaje de estudios con hidrocefalia leve; 18% (5 TAC) con infartos cerebrales de pequeñas arterias. En un caso (3.7%) se encontró la formación de un tuberculoma y en uno más una lesión identificada como posible cerebritis focal.

Angiografía; se realizaron 27 estudios (71.1% de los enfermos) encontrándose 14 normales (51.8%) y 13 anormales (48.1%). La distribución de los estudios anormales en relación a la calificación de ingreso de la BCR fue la siguiente 1 paciente, (7.6%) en etapa I; 4 enfermos (30%) en etapa II y 8, (61.5%) en etapa III.

Los estudios normales en relación a la calificación de la BCR fue: en etapa I, 4 (28.5%, etapa II, 7 casos (50%) y en etapa III, 3 casos que representan el 21.4%.

B) Ensayo clínico de pirazinamida vs placebo.

Los enfermos se dividieron en dos grupos: el Grupo I o pirazinamida y grupo II o placebo. La distribución de los grupos se estableció con la apertura del código, posterior al ingreso del último paciente en septiembre de 1992. El primero quedó constituido por 19 pacientes, 13 hombres y 6 mujeres con rangos de edad de 19 a 76 años y media de 41.16. El grupo II se integró con 16 enfermos, 11 hombres y 5 mujeres con rangos de edad de 18 a 73 años y media de 43.1. Los grupos fueron comparables en diversas variables. No existieron diferencias significativas ni para edad o sexo, antecedentes y cuadro clínico Tabla 1.

La duración de los síntomas para el grupo I y II fueron 5.95 y 5.31 semanas respectivamente que no mostraron diferencias estadísticas.

En el grupo I quedaron incluidos 11 pacientes con antecedente de alcoholismo, 8 con desnutrición, 3 con diabetes mellitus y 3 con HAS. El grupo II, 6 con alcoholismo, 8 con desnutrición, 1 con diabetes mellitus y 1 con hipertensión arterial sistémica.

La historia de tuberculosis previa se encontró en 3 en el grupo I y 5 en el grupo II.

Las manifestaciones clínicas fueron evidentemente similares, en el Grupo I la duración de los síntomas fue de 1 hasta 16 semanas con promedio de 5.9 semanas. En el grupo II los rangos fueron idénticos y el promedio de 5.31 semanas. Los antecedentes más frecuentes fueron para el grupo I 11 enfermos con alcoholismo, 8 con desnutrición, 3 con diabetes mellitus y 3 con hipertensión arterial y 3 presentaron TB previa. El grupo II presentó 6 enfermos con antecedente de alcoholismo, 8 desnutrición, 1 con DM y 1 con hipertensión y 5 con TB previa. El número de enfermos que ingresó en etapa I de la BRC en ambos grupos fue de 3, en etapa II fueron 9 del grupo I y 8 del grupo II; en etapa III, 7 de grupo I y 5 del II. Figura 3

No hubo diferencias entre ambos grupos. El promedio en la escala de Karnofsky en el grupo I fue de 38.42 con rangos de 30 a 80, mientras que el grupo II la puntuación mostró rangos de 20 a 80 con promedio de 45. Figuras 4 y 5 No existió diferencia estadísticamente significativa en la calificación de ingreso pero fue evidente, al analizar la calificación de los enfermos sobrevivientes, existen diferencias estadísticamente significativas entre el Karnofsky inicial y final, en ambos encontrando una mejor calificación en el grupo PZN. Figura 6

La estancia hospitalaria tuvo una duración de 38.63 días con rango de 14 a 103 días en el grupo PZN y de 31.8 días con rangos de 10 hasta 120 días en el grupo placebo.

El periodo de seguimiento promedio en el grupo I fue de 6.5 meses y el grupo II de 8.1 meses sin diferencias estadísticas.

En relación al estado de conciencia, se encontró alerta en 6 pacientes en el grupo I y 7 en el grupo II; somnolencia en 11 pacientes del grupo I y 5 en el grupo II; estupor en 2 enfermos del grupo I y estado de coma en 2 del grupo II.

La calificación de Karnofsky en el grupo I fue 11 enfermos con 30 puntos, 4 pacientes con 40 puntos, uno con 50 puntos, 2 con 60 puntos y uno con 80 puntos. En el grupo II 1 paciente con 20 puntos, 6 pacientes con 30 puntos, 2 con 40 puntos, 2 con 50 puntos, 2 con 60 puntos, 2 con 70 puntos y 1 con 80 puntos. Las alteraciones motoras encontradas en el grupo I fueron 5 pacientes con hemiparesia y 4 con paraparesia. En el grupo II; 4 enfermos presentaron

hemiparesia y 2 paraparesia. La clasificación final se muestra en las Figuras 9, 10 y 11 y Tabla 2.

La afección de nervios craneales se encontró en 13 enfermos del grupo PZN y 11 del placebo. El nervio craneal más frecuentemente afectado en el grupo PZN fué el oculomotor y en el grupo placebo el nervio óptico, 9 y 7 pacientes respectivamente.

La comparación entre la etapa de ingreso de el BRC y etapa final se resumen en la Tabla 7.

A) Exámenes de laborarorio.

a) Estudio de LCR. Figuras 12, 13 y 14.

Se procesaron 222 muestras de LCR para estudio citoquímico analizandose las diversas variables clasificadas acorde con la calificación inicial y final de tratamiento (I a VI), demostrandose que no existian diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos grupos de estudio de las variables estudiadas (Celulas $p = 0.46$, Proteinas = 0.62 y Glucosa 0.15)

El análisis de células contra tiempo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.00097$), así mismo el análisis del Grupo I independientemente demostró que temporalmente existió diferencias estadísticas en cada una de las variables; ($p = 0.0013$ en celulas, $p = 0.004$ en proteínas y $p = 0.002$ en glucosa) pero el efecto combinado del tratamiento y los demas parámetros no fue estadísticamente significativo al término del seguimiento.

Los valores de celulas, proteínas y glucosa de ingreso fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. Figura 11 y Tabla 1.

Los cultivos positivos se distribuyeron en forma desigual con menor proporción de positividad en el grupo PZN (36.8%) contra 75% en el grupo placebo. La mayor frecuencia de positividad se obtuvo durante las primeras 2 semanas de la toma de muestra (Figura 8).

En la Figura 11 se muestra las cifras de celulas en el LCR inicial y fue notorio al clasificarlas por etapas clínicas de ingreso que los pacientes admitidos en etapa I en el grupo PZN tuvieron cuentas significativamente mas altas que las de las etapas II y III del mismo grupo al analizarse mediante prueba de T de Student para grupos independientes. En los pacientes del grupo placebo no hubo diferencias en el numero de celulas del LCR de ingreso en relacion con la etapa clínica (Tabla 14).

Se llevo a cabo analisis de los diversos valores de proteinas, glucosa y celulas de las muestras de LCR obtenidas a diferentes intervalos; al relacionar los valores de celulas iniciales y 30 dias de tratamiento con la calificacion final de los pacientes y se encontro que los enfermos que se recuperan integramente (clase I) mostraron un descenso en el promedio de celulas estadisticamente significativo entre el dia primero y el 30 tanto en el grupo de pirazinamida como en el de placebo. Por el contrario en los pacientes con secuelas clases III a V no hubo diferencias estadisticamente significativas en la cuenta de celulas de los dias 1 y 30. Para las variables de glucosa y proteinas se encontraron diferencias analizables.

b) Laboratorios básico.

En el Grupo I, 6 enfermos y uno del grupo II, presentaron elevacion de aminotrasferasas previo al inicio del tratamiento, con TGO promedio de 77 mU/ml en el grupo I y 100 MU/ml en el grupo placebo. La TGP en el grupo I promedio fué de 129 y 85 en el grupo II.

La Transaminasemia a expensas de TGO durante la fase de tratamiento se encontró aumentada en 10 enfermos (52.6%) del grupo I y en 4 (25%) del grupo II, el promedio de ésta enzima fué en el Grupo PZN de 79.45 MU/ml y del grupo II de 65.5 MU/ml. La TGP se incrementó en 10 enfermos con PZN (52%) y 7 (43.7%) del grupo control el promedio fué de 127 en el grupo I y 275 MU/ml en el grupo II.

La hiperuricemia en el grupo I se encontró en 11 pacientes (57.8%) y en 2 (12%) del grupo II. En 3 enfermos del grupo I y uno del II ocurrió al tercer mes de tratamiento. El promedio de cada grupo fué de 10.2 y 11.0 mg% respectivamente.

La hipoproteïnemia, se demostró en 13 pacientes (68.4%) del grupo I y 7 (43.7%) del grupo II, con promedios respectivos de 5.7 y 4.8 g%.

La hipoalbuminemia, se encontró en 14 enfermos (73%) del grupo I y 7 (36.8%) del grupo II, con promedios de 3.0 g% en ambos grupos

Estudios de neuroimágen

Radiología de torax. Las placas simples de torax en el grupo PZN fueron 10 casos con anormalidades sugestivas (52%) mientras que en grupo placebo fueron 9 (56%)

En el grupo I las TAC fueron normales 5 casos que representan el 26%; el 73% fueron anormales (14), de las cuales se encontraron : en el 91 % de los estudios reforzamiento de la captación del medio de contraste (11 TACS); en el 85% de los casos, reforzamiento meningeo en la base del cráneo (12); en el 64% edema cerebral difuso y de igual forma 9 casos presentaron hidrocefalia y en un caso (7%) infarto cerebral.

En la imagen por RMN hubo 4 infartos no demostrados en estudio tomográfico inicial, de estos 3 pacientes tuvieron anomalías en el estudio angiográfico y fueron admitidos en etapa III de la BCR y el otro enfermo no tuvo angiografía. En 2 pacientes la resonancia reveló un franco empeoramiento con aparición de anomalías no detectadas en la TAC inicial.

En el grupo II los hallazgos se resumen en la siguiente proporción por orden de frecuencia, el 50% (8 TACS) mostró reforzamiento meningeo basal; edema cerebral en 43% (7 TAC), reforzamiento giral en el 37.5 % 6 TAC; el 23 % infarto 4 casos y en un caso tuberculoma y uno más con cerebritis focal.

Angiografía. Se realizaron 27 angiografías, en el grupo de PZN 17 y 10 en de placebo. En el grupo PZN se encontraron 10 pacientes con estudio normal (58.8%) y distribuidas en relación a la calificación de la BCR de la siguiente manera 3 en la etapa 1, 5 normales (50%) en etapa II y 2 angiografías en etapa III.

Los 13 estudios angiográficos anormales en el grupo PZN fueron 7 (41.1%), de los cuales en su mayoría correspondieron a enfermos que ingresaron en etapa III de la BCR 71%, (5/7) y 28.5% para etapa II (2/7) y de cero en etapa I; lo cual hace evidente la relación directa de mayores cambios angiográficos con mayor deterioro neurológico. De igual forma ocurre en el grupo placebo; las angiografías anormales fueron 6/13, (46.1%) que al igual que el grupo anterior predominaron en la etapa III 50% (3 estudios), 2 en etapa II (33%) y finalmente 1 en etapa I (16.6%). La comparación de los grupos no alcanza diferencias estadísticamente significativas (Tablas 8 y 9).

La relación con los cultivos positivos y anomalías angiográficas mostro que en el grupo PZN hubo 4 pacientes con confirmación bacteriológica y 3 cuyos cultivos fueron negativos (Tabla 5).

En el grupo placebo hubo 5 angiografías anormales en pacientes con cultivo positivo y una con cultivo negativo

C) Mortalidad.

Murieron 10 pacientes 5 de cada grupo; del grupo I, 3 mujeres y 2 hombres. El paciente número 3, masculino de 48 años, ingreso en estadio III, Karnofsky de 30 desarrolló vasculitis e infartos cerebrales múltiples y murió a los 4 días de su egreso hospitalario el día 57, de forma repentina en su domicilio, al encontrarse alimentando. Paciente 35, masculino de 40 años, ingreso en etapa II de la BRC, Karnofsky de 30 y egresó con Karnofsky 80, falleció al mes de su egreso hospitalario por abandono del tratamiento.

La enferma No. 14, mujer de 61 años, con antecedente de uso crónico de esteroides por artritis reumatoide, ingreso en etapa II Karnofsky 30 y murió a causa de tromboembolia pulmonar a los 16 días de internamiento.

Paciente 30, mujer de 30 años ingreso en etapa III, Karnofsky 30 presento secuelas severas en estado vegetativo persistente y murió a los 4 meses de su internamiento. Finalmente la enferma No 35, de 65 años, con antecedent de DM, ingreso en etapa II y Karnofsky 30 , murió el día 47 por complicaciones metabólicas y vasculares.(IAM)

En el Grupo II, 4 hombres y 1 mujer. El paciente N 4, masculino de 25 años, alcoholico crónico ingresó en etapa I, con Karnofsky de 30 desarrollo hidrocefalia y requirió DVP, permaneció coma prolongado y se dictó su egreso después de 4 mese de internamiento y murió 2 semanas después de su alta. Paciente No. 5, masculino de 55 años ingreso en etapa III, Karnofsky 20, desarrolló infartos múltiples, bloqueo espinal e hidrocefalia que se manejo con DVP; presentó una muerte tardia (10 meses) posterior a estado vegetativo persistente.

Paciente N 27, masculino de 73 años, ingresó en etapa II y Karnofsky 30, murió el 10 día por complicaciones cardiovasculares.

Paciente 21 , masculino de 62 años ingresó en etapa II, Karnofsky 40 y murió súbitamente por complicaciones cardiovasculares el día 11 de internamiento. Finalmente la enferma N 26, mujer de 18 años ingreso en etapa III, y murió el día 10 de internamiento, se realizó autopsia (A91-9,INNNN) que demostró: leptomeningitis basal que afecto regiones tales como, la ventral del tallo y la optoquiasmatica e interpeduncular; edema cerebral severo , necrosis cortical diencefalica y cerebelosa, trombosis del seno lateral izquierdo , infarto de la cabeza del caudado, ganglios basales y tálamo óptico y hemorragia venosa del puente ;cambios compatibles con meningoencefalitis tuberculosa. Se corroboró la presencia del bacilo de Koch en el exámen histológico.

Los casos se resumen en la Tabla 6 y Figura 9.

En síntesis: En el grupo I murió el 26.3% de los pacientes, 3 de los cuales ingresaron en etapa II de la BCR, la muerte de manera súbita en dos de ellas fué atribuida a proceso cardiovascular el otro caso fué a razón de la suspensión del tratamiento antifímico. Dos enfermos del nivel II de la BCR murieron después de severas y prolongadas secuelas (edo vegetativo persistente), es decir en razón del proceso fímico.

En el grupo placebo murió el 31.2 % de los pacientes; dos que ingresaron en la etapa II de la BCR, uno por problema vascular y el segundo por causas iatrogenas accidentales. Tres enfermos que ingresaron en etapa III es decir con deterioro neurologico importante murieron después de prolongadas y graves secuelas neurológicas determinadas por el proceso fímico o por meningoencefalitis fulminante en uno de los casos (N-26).

Dicho de otra forma 3 enfermos del grupo I y 3 del grupo II murieron directamente por meningitis tuberculosa, el 15.8% y 18.7% respectivamente pero uno de los enfermos N-35 del grupo I murió por abandono del tratamiento que aunado a los enfermos de causas extraneurológicas plantean en estos enfermos una evolución neurologica incierta, a partir de la etapa II de admisión ,de esto deriva que el menor numero de muertes durante el estudio correspondio al grupo de PZN.

D) Evolucion final y secuelas.

Para el análisis de la evaluación de las secuelas (Tabla 8, Figura 7), se agruparon los enfermos en A) íntegros asintomaticos B) con secuelas neurológicas y c) muertos.

El análisis estadístico permitió observar que no existe evidencia estadísticamente significativa en los enfermos íntegros en ambos grupos ($\chi^2 = 2.2890$) y $P = 0.13$, condición que ocurre de forma similar en los pacientes con secuelas neurológicas P. exacta de Fischer con $P = 0.08$ y finalmente los pacientes muertos tampoco mostraron evidencias estadísticamente diferentes $p = 0.5456$.

Es importante considerar que los enfermos de PZN presentaron una puntuación en la escala de Karnofsky ligeramente menor que el grupo control, mayor deterioro en sus condiciones nutricionales, clínicas y de laboratorio y por neuroimagen, presentaron un gama mayor en alteraciones patológicas.

Comentario final.

A pesar de que se ha avanzado en los programas de salud, en el nivel cultural, económico y de educación para la salud, muchos factores nuevos han determinado el incremento de tuberculosis en nuestro país; este fenómeno es paralelo al incremento observable a nivel internacional donde la situación de incremento también afecta a las naciones desarrolladas.

El enfrentamiento clínico a los procesos infecciosos del sistema nervioso central es en ocasiones un reto angustioso que hay que resolver. En nuestro medio la meningitis tuberculosa es una entidad más frecuente que las infecciones bacterianas y menos frecuente que los procesos virales y tal vez más importante que éstos debido a que la tuberculosis es potencialmente curable, sobre todo diagnosticada tempranamente.

El diagnóstico de meningitis tuberculosa es con frecuencia difícil por diversas razones no médicas, sin embargo el cuadro clínico es las más de las veces claro; en algunas ocasiones las formas de presentación y los cursos evolutivos son atípicos dificultando el establecimiento diagnóstico.

En pocas ocasiones se logra establecer el contacto de COMBE aproximadamente 7-56% a posteriori, el encontrar datos sugestivos de infección tuberculosa extrameningea se da en el 54 hasta el 75% de los casos, así mismo la radiografía de tórax anormal o sugestiva se ve del 25 al 75% y casos con patrón miliar del 7-28%. La prueba de tuberculina tiene una amplia variación de positividad entre el 31 al 95% y este resultado no permite excluir el diagnóstico de meningitis TB en enfermos con PPD negativo.

El patrón del líquido cerebroespinal típico se ha comentado ampliamente, pero este solamente se presenta entre el 50 al 66% de los casos. Finalmente la confirmación bacteriológica establecera el diagnóstico definitivo en rangos internacionales desde el 20 al 77% de los casos según el reporte, requiriendo de tomas repetidas y generosas de LCR, lo interesante de la tuberculosis es que a pesar de que es difícil su confirmación definitiva por diversos métodos, la certeza etiológica más tarde se establece en estudios pos-mortem al confirmar la presencia del bacilo de Koch, como ocurrió en 2 de nuestros casos con cultivos negativos en todos los líquidos corporales.

Los estudios de neuroimagen pueden aportar información de sospecha inespecífica y actualmente están ampliando los conocimientos patogénicos de esta entidad para lo cual se ha

desarrollado un trabajo de tesis de neuroimagen paralelo al presente, a fin de aclarar mas sobre estos aspectos.

Es imperativo establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos, sin embargo a pesar de tratamientos razonablemente eficaces, aún existen secuelas y mortalidad importante. El retraso diagnóstico y de tratamiento pueden explicar esta paradoja o el abandono al tratamiento por parte del enfermo, lo que es frecuente en nuestro medio y el hecho de que algunos casos no responden a la terapéutica establecida. Esta situación puede estar determinada por la relación huesped parásito o por resistencia al tratamiento, el estado nutricional y magnitud de la respuesta inflamatoria individual.

CONCLUSIONES.

1. El balance de los grupos de estudio fué adecuado en variables demográficas, antecedentes, enfermedades subyacentes, factores predisponentes, síntomas y signos neurológicos y etapas clínicas.

La escala de Karnofsky mostró una puntuación menor en el grupo I comparada con el grupo II, con significado estadístico.

2. Se encontró una distribución desigual de cultivos positivos entre los dos grupos de tratamiento, con menor proporción en el grupo PZN 37% contra 74% en el grupo placebo. La mortalidad fué más alta en pacientes con cultivo positivo 7 de 19 (36.8%), que en pacientes con cultivo negativo 3 de 16 (18.75%). Hubo más secuelas en pacientes con cultivos negativos 7 de 16 (43.75%) que en pacientes con cultivo positivo 3 de 19 (15.7%).

3. Los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* siguen siendo tempranos, en las primeras 2 semanas y ponen en relieve la necesidad de efectuar los cultivos en forma temprana, organizada y consciente.

4. En el grupo placebo existe una mayor proporción de enfermos con evolución clínica favorable, íntegros neurológicamente o con síntomas menores al término del seguimiento, este hecho sugiere que para demostrar un beneficio adicional de la pirazinamida la muestra de enfermos debe ampliarse grandemente para demostrar un beneficio del 50% o más en la reducción de mortalidad o secuelas.

5. Al observar que los seis (17.1%) enfermos que ingresaron en la etapa I de la BRC no tuvieron mortalidad y su evolución final fué de integridad neurológica o con síntomas menores, se pone de manifiesto la necesidad de contar con métodos rápidos de diagnóstico que tengan características de sensibilidad, especificidad, estandarización adecuada, reproducibilidad consistente, facilidad técnica en su realización y disponibilidad comercial para identificar los casos de meningitis tuberculosa. Mientras ésto no se logre, será preferible iniciar cobertura antifúngica temprana con 3 o 4 drogas en enfermos que reúnen nuestros criterios de inclusión y que confiablemente detectaron meningitis tuberculosa en 37 de 40 casos (92.5%).

6. Tanto en el grupo de pirazinamida como el de placebo la persistencia de estupor profundo o coma que no mejoró con derivación ventriculo-peritoneal en pacientes con hidrocefalia, fue

indicador de mal pronóstico, determinando enfermos en estado vegetativo persistente con mortalidad tardía que constituyeron una carga económica, social y psicológica grave para sus familias.

7. Aunque no podemos probar que acelerar la destrucción bacilar con un mayor número de medicamentos empeore la respuesta inflamatoria y tal vez el pronóstico, predisponiendo a un mayor número de infartos, parece claro que en la etapa III de admisión del BRC la elevada mortalidad y secuelas, esto permite considerar la necesidad de intervenciones terapéuticas más radicales para disminuir la respuesta inflamatoria como serían:

- a) bolos de metilprednisolona
- b) azatioprina (Imuran)
- c) pentoxifilina
- d) nimodipina

Ya que mientras no se haga una referencia temprana de pacientes que se encuentran en etapa I y no se tenga en mente el diagnóstico de meningitis tuberculosa en áreas endémicas los enfermos seguirán siendo tratados como meningitis virales o bacterianas parcialmente tratadas perdiéndose un tiempo muy valioso para el inicio temprano de drogas antifímicas.

8. La adición de pirazinamida a un esquema de 3 antifímicos en los primeros 3 meses de tratamiento no parece brindar un beneficio adicional a los enfermos con meningitis tuberculosa en etapas II y III de la BRC al ingreso del tratamiento.

a) La celularidad promedio del LCR en los pacientes con meningitis tuberculosa en etapas II y III que recibieron PZN mostró diferencias estadísticamente significativas al compararse con las células promedio entre los días 1 y 30 de tratamiento, cuando los enfermos se recuperaron íntegramente o con mínimas secuelas, en los que el descenso de celularidad sí alcanzó diferencias estadísticas.

9. La mortalidad en el grupo placebo fué mayor 5 de 16 pacientes (31.25%) que en grupo de pirazinamida, 5 de 19 (26.31%), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes de edad avanzada y las muertes cardiovasculares fueron responsables de 4 de 10 muertes (40%) a pesar de su estancia en terapia intensiva y cuando su condición neurológica no estaba aún definida.

10. La enferma N-26, de 18 años tuvo una evolución clínica fulminante, siguiendo una forma hiperérgica o encefalopática de meningitis tuberculosa quizá un poco diferente de los casos promedio. Los estudios de imagen mostraron severos cambios y la necropsia reveló escasos BAAR.

REFERENCIAS

- 1.-Dutt A. K. et al. Short-course chemotherapy for extrapulmonary tuberculosis. *Annals Int. Med.* 104,7-12,1986.
- 2.-Abernathy R.S. et al. Short-course chemotherapy for tuberculosis in children. *Pediatrics.* 72.801-806,1983.
- 3.-Gracey D. R. Tuberculosis in the world today *Mayo Clin Proc.* 63.1251-1255,1988.
- 4.-Boletín mensual de epidemiología (Sistema Nacional de Salud). *Panorama epidemiológico de la tuberculosis*; 7,5: 1992
- 5.- Alvarez S. McCabe W. Extrapulmonary Tuberculosis: A Review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine*; 63,1:25-53,1984.
- 6.-Van Scoy R. E. et al Antituberculous agents *Mayo Clin. Proc.* 67.179-187,1992.
- 7.-Dutt A. K. ,Stead. W.W. Present chemotherapy for tuberculosis. *J. Infectious Diseases.* 146.5,698-704,1982.
- 8.-Mitchison D.A. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 66.219-225,1985.
- 9.-Forgan-Smith R.,Ellard G.A.,Newton D.,Mitchison D.A. Pyrazinamide and other drugs in tuberculous meningitis. *The Lancet*, 373, 1973.
- 10.-Ellard G. A. et al. Penetration of Pyrazinamide into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *British Med. J.* 294.284-285,1987.
- 11.- Phuapradit P. et al The blood/cerebrospinal fluid partitioning of pyrazinamide : a study during the course of treatment of tuberculous meningitis. *J. Neurol. Neurosurg. Psy.* 53.81-82,1990.
- 12.-Girling D. J. The role of Pyrazinamide in primary chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 65.1-4,1984.

- 13.-Pauranik A. et al. Pyrazinamide in treatment of tuberculous meningitis. Arch. Neurol. 43.982,1986.
- 14.-Donald P.R. et al Cerebrospinal fluid pyrazinamide concentrations in children with tuberculous meningitis. Pediatr.Infect. Dis J. 7.469-471,1988.
- 15.-Kaojarern S. et al Effect of steroids on cerebrospinal fluid penetration of antituberculous drugs in tuberculous meningitis. Clin Pharmacol. Ther. 49.6-12,1991.
- 16.-Donald P.R. et al. Hepatic toxicity during chemotherapy for severe tuberculous meningitis. AJDC 141.741-743,1987.
- 17.-Bass J. B. et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am. Rev. Respir. Dis. 134.355-363,1986.
- 18.-Stottmeier K.D.,Beam R.E.,Kubica G.P..Am.Rev.Resp. Dis.:1072-1075,1967.
- 19.-Stottmeier,K.D.,Kubica, G.P.: The absorption and excretion of pyrazinamide.Am. Rev. Resp. Dis. 98:70-74,1968.
- 20.-Sarma G. R. et al Rifampin-induced release of hydrazine from Isoniazid. Am Rev. Respir. Dis. 133. 1072-1075,1986.
- 21.-Alarcon F. et al. Tuberculous meningitis Short-course of chemotherapy . Arch. Neurol 47.1313-1317,1990.
- 22.-Jacobs R. F. et al. Intensive short-course chemotherapy for tuberculous meningitis. Pediatr. Infect Dis. J. 11.194-198,1992.
- 23.-Phuapradit P, Vejijava A. Treatment of tuberculous meningitis: Role of short-course chemotherapy. Q. J. Med. 62.239.249-258.1987.
- 24.-Garza Morales Saúl.Utilidad de la pirazinamida en el tratamiento de la meningitis tuberculosa. Ensayo clínico controlado.UNAM Tesis 1991.
- 25.Tandom P.N. Tuberculous Meningitis (craneal y espinal) In: P.J. Vinken and G.W. Bruym (Eds) Handbook of clinical Neurology. North Holland, Amsterdam. Vol 35, Chap 12, 195-234.

- 26.-Parsons Malcom Tuberculous meningitis (Tuberculomas and spinal tuberculosis) Hand-books for clinicians. Second edition. Oxford University press 1988. Chap 3 ;33
- 27.- Badger T.L. Tuberculosis. N.E.J.M.:256,2:74-81,1959.
- 28.- Lorberg John. Treatment of tuberculous meningitis.British Medical Journal: 1309-1311,1960.
- 29.-Gonzalez E.P.,Crosby R.M. et al.Mycobacterium aquae infection in a hydrocephalic child. Pediatrics:48.974-977,1971.
- 30.-D'Oliveira J.J.G. Cerebrospinal fluid concentrations of rifampin in meningeal tuberculosis.Am. Rev. Resp.Dis.106.432-437,1972.
- 31.-East African/British Medical Research Councils.Controlled clinical trial of four short-course (6 month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. The Lancet .1331-1338, 1973.
- 32.- Sippel J. et al. Rifampin concentration in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. Am. Rev. Resp. Dis.109:579-580,1974.
- 33.-The Lancet. Treatment of tuberculous meningitis.787-788,1976.
- 34.-Haas. E.J. et al.Tuberculous meningitis in an Urban general hospital. Arch. Intern.Med:137.1518-1521,1977.
- 35.-Kennedy. D.H. et al. Tuberculous meningitis.JAMA:241.264-268,1979.
- 36.-Arimitsu T. et al. Computed tomography in a verified case of tuberculous meningitis. Neurology.29.384-386,1979.
- 37.-Chu Nai-Shin.Tuberculous meningitis.computerized tomographic manifestations. Arch. Neurol.37.458-460,1980.
- 38.-Newman P.K. et al. Hydrocephalus and tuberculous meningitis in adults.J. Neurol.Neurosug.Psy.43.188-190,1980.

- 39.-Jindani A. et al. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 121.939-949,1980.
- 40.-Snider D. E. et al. Successful intermittent treatment of smear-positive pulmonary tuberculosis in six months: A cooperative study in Poland. *Am. Rev. Resp. Dis.* 125.265-267,1982.
- 41.-Harder E. et al. Intracranial tuberculoma: Conservative management. *Am. J. Med.* 74.570-576,1983.
- 42.-Crowson T. W. et al. Overutilization of cultures of CSF for Mycobacteria. *JAMA.* 251.1.70-72,1984.
- 43.-Borah N. C. et al. Appearance of tuberculoma during the course of TB meningitis. *J. Neurol.* 231.260-270,1984.
- 44.-Dutt A. K. et al Short-course Chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly Isoniazid and rifampin. *Am. J. Med.* 77.273-242,1984.
- 45.-Ellard. G. A. et al. The bioavailability of Isoniazid, rifampin, and Pyrazinamide in two commercially available combined formulations designed for use in the short-course treatment of tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133. 1076-1080,1986.
- 46.-Klein N. C. et al. Mycobacterial Meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. *Am. J. Med.* 79.29-34,1985.
- 47.-Carlone N. A. et al. Killing of macrophage-ingested Mycobacteria by Rifampicin, Pyrazinamide, and Pyrazinoic acid alone and in combination. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132.1274-1277,1985.
- 48.-Jacobs R. F. et al. The treatment of tuberculosis in children. *Pediatrics* 4.5.513-517,1985.
- 49.-The Lancet. Management of non-respiratory tuberculosis.1423-1424,1986.
- 50.Martinez-Martin P. Diagnóstico actual de la meningitis tuberculosa. *Neurol.(Esp)* 2.1.1-2,1987.
- 51.-Rivera E. et al. Características clínicas y dificultades diagnósticas de 35 casos de meningitis tuberculosa. *Neurol (Esp)* 2.1.3-8,1987.

52.-Rivera E. et al Adenosina desaminasa en el diagnóstico rápido de la meningitis tuberculosa. *Neurología (Esp)* 2.1.19-22,1987. 53.-Guisado F et al. Tuberculomas cerebrales . Estudio de 7 casos y revisión de la literatura. *Neurología (Esp)* 2.1 23-29,1987.

54.-Kingsley D.P.E. Tuberculous meningitis: Role of CT in management and prognosis. *J Neurol. Neurosurg. Psy.* 50.30-36,1987.

55.-Daniel T. M. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J. Infectious Dis.* 155.4.599-602,1987.

56.-Halabe Cherem J. et al La importancia de la tuberculosis anérgica. *Rev. Med IMSS (Méx)* 28.1.5-6,1990.

57.-Fehlings M. G. , Bernstein M. Syringomyelia as a complication of tuberculous meningitis. *Can J. Neurol. Sci.*19.84-87,1992.

58.-Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 89.1.161-165,1992.

59.-Girgins N.I. et al Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis *Pediatr. Infect. Dis J.* 10.179-183,1991

60.-Traub M. et al. Tuberculosis of the central nervous system *Quarterly Journal Medicine.* N.S. LIII,209:81-100,1984.

61.-Boletín mensual de epidemiología(Sistema Nacional de Salud)

mortalidad por tuberculosis según cohortes de nacimiento en México 1:11,1986.

62.- Cicero R. y cols. Boletín mensual de epidemiología (S.N.S) Tuberculosis y Sida en México.4:9,1989.

63.-Jandon P. N. Tuberculous meningitis. In P.J. Vinken and G.W. Bruym (Eds) *Handbook of clinical Neurology.* North Holland, Amsterdam tomo 52, vol 8, Chap 15; 195-226..

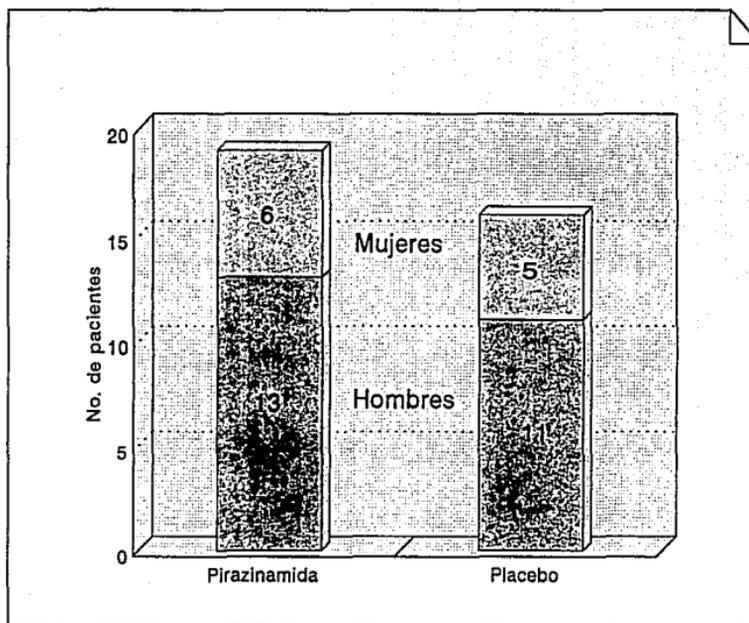
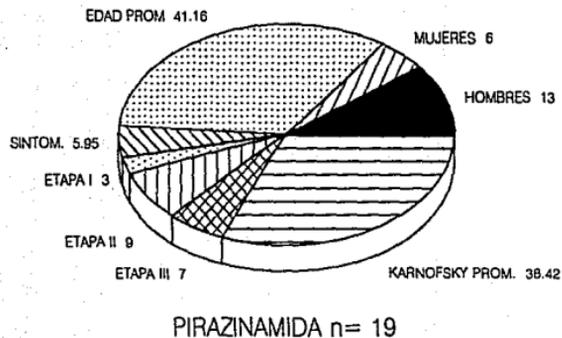
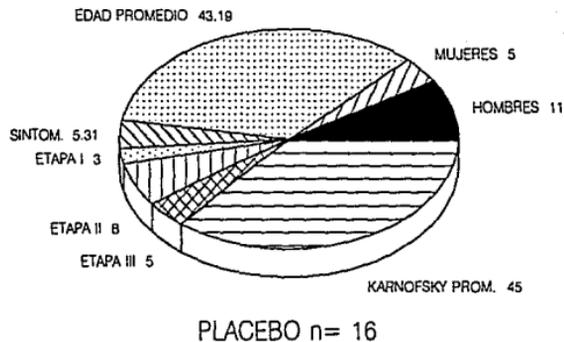


FIGURA 1. DISTRIBUCION DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

GRUPO I



GRUPO II



**FIGURA 2. UTILIDAD DE PIRAZINAMIDA EN MENINGITIS TB
COMPARATIVIDAD DE LOS GRUPOS PRE-Rx**

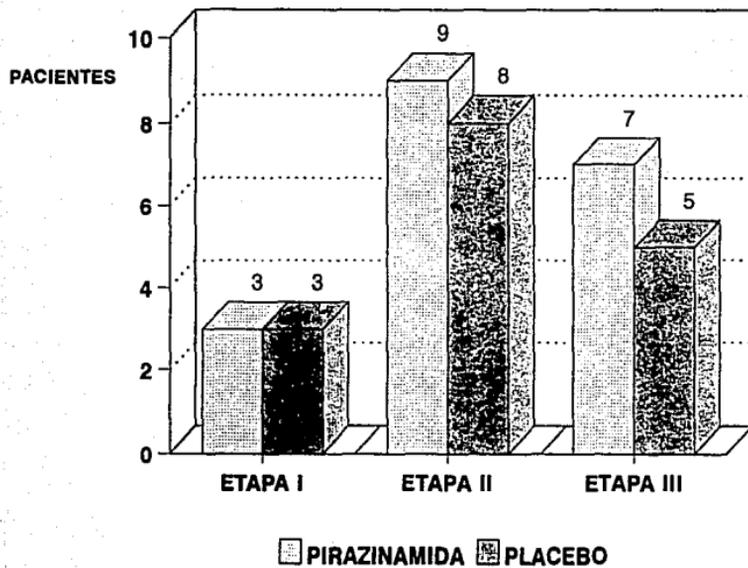


Figura 3 ETAPA CLINICA DE ADMISION
(British Research Council)

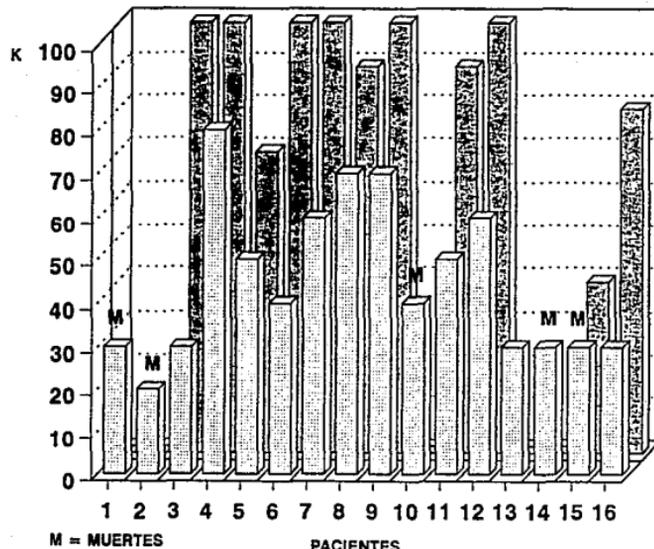
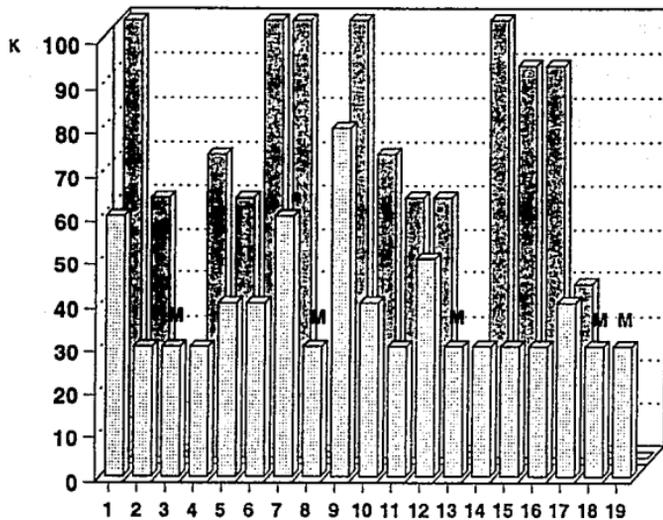


FIGURA 4. PUNTUACION INICIAL Y FINAL DE KARNOFSKY
Grupo II. Placebo

PROMEDIOS: INICIAL 45.0 (18.2)/FINAL 60.6 (44.9) T P= NS 0.1



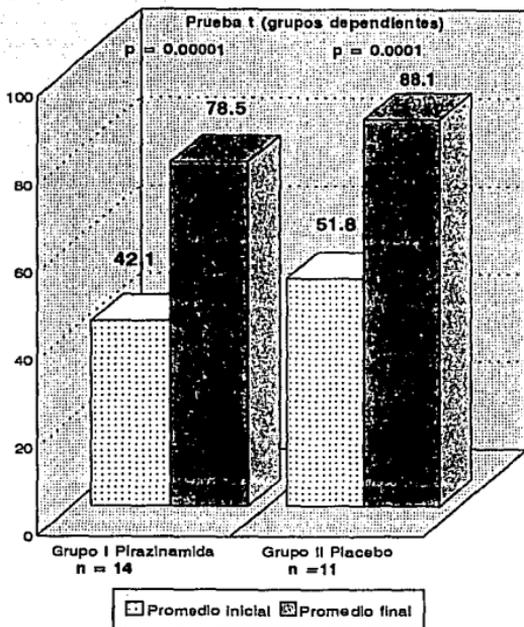
M = MUERTES

PACIENTES

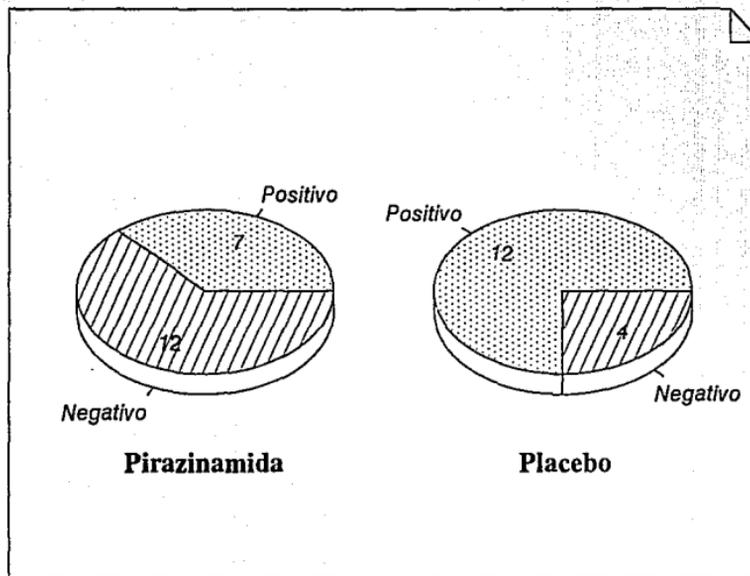
FIGURA 5. PUNTUACION INICIAL Y FINAL DE KARNOFSKY

Grupo I. Pirazinamida

PROMEDIOS: INICIAL 38.9 (14.1)/FINAL 57.8 (39.6) T P= 0.02



**FIGURA 6. PUNTUACION ESC. KARNOFSKY
INGRESO-FINAL
SOBREVIVIENTES**



**FIGURA 7. COMPROBACION
BACTERIOLOGICA**

ESTA TESIS
NO DEBE
SALIR DE LA
BIBLIOTECA

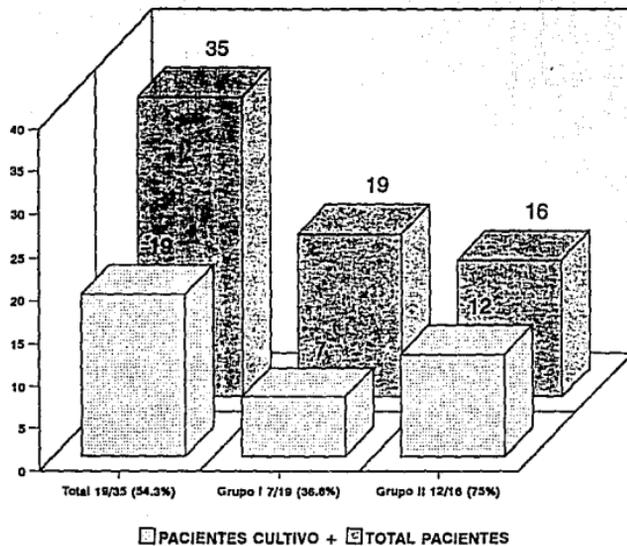


FIGURA 8. CULTIVOS (+) *Mycobacterium tuberculosis* o comprobación histológica de TB (B-N)

Clasificación final

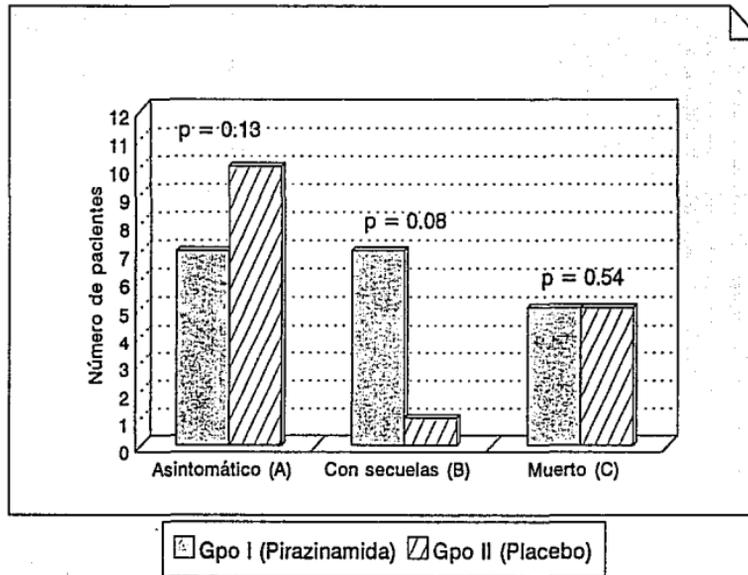


FIGURA 9.
CLASIFICACION FINAL

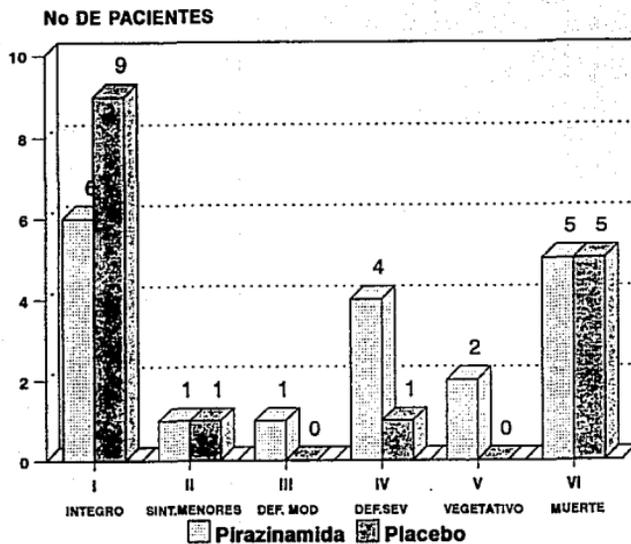
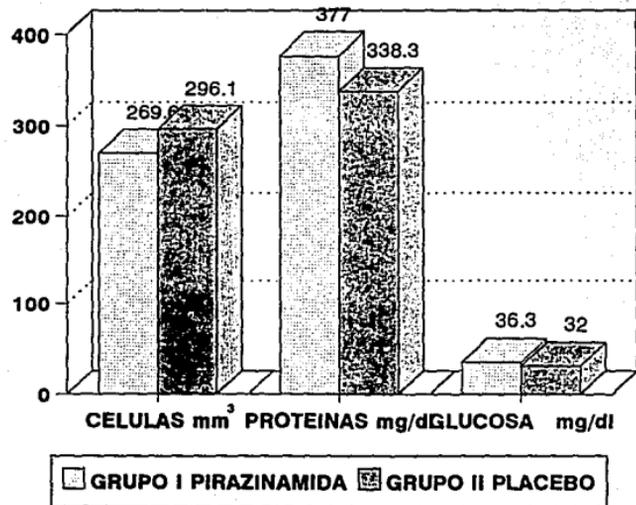


FIGURA 10. CLASIFICACION FUNCIONAL FINAL
Terminó, seguimiento o muerte.



SIN DIFERENCIAS ESTADISTICAS POR PRUEBA T DE GRUPOS INDEP.

**FIGURA 11. LCR COMPARACION DE VALORES INICIALES
PROMEDIO DE GRUPOS**

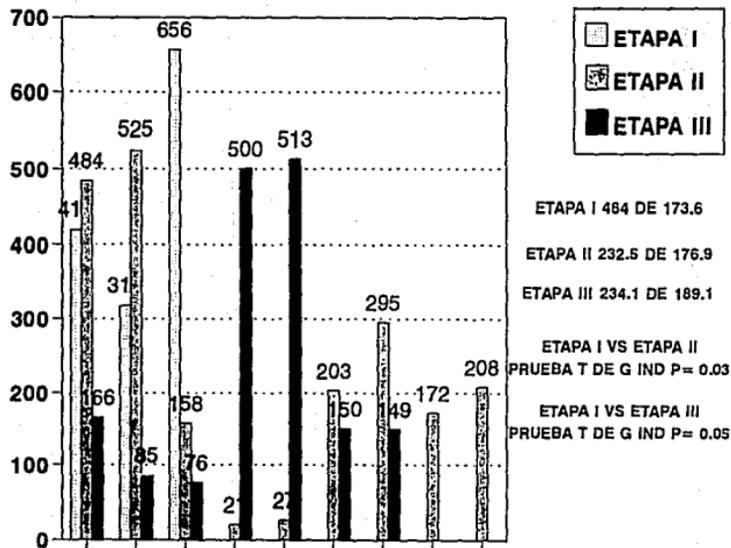


FIGURA 12. LCR CELULAS GRUPO II PIRAZINAMIDA
ETAPAS DEL BCR DE INGRESO

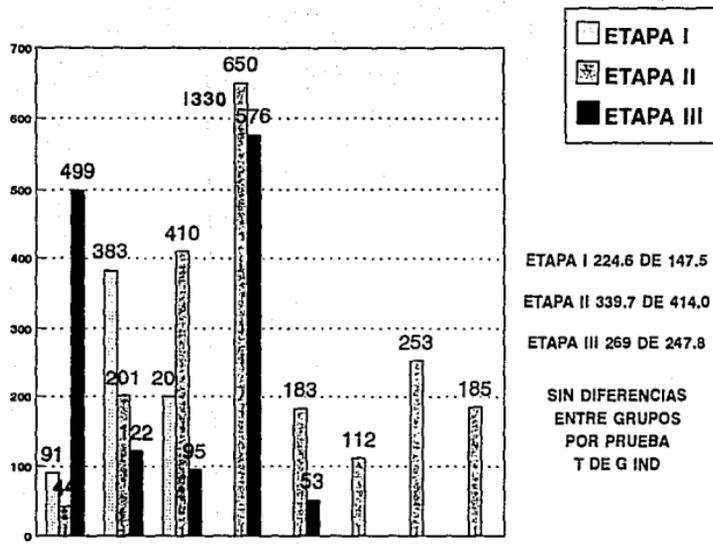


FIGURA 13. LCR CELULAS GUPO II PLACEBO ETAPAS DEL BCR DE INGRESO

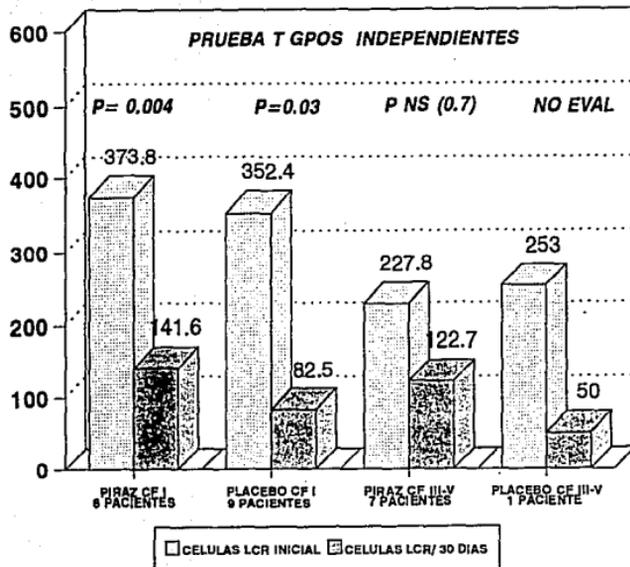


FIGURA 14. EVOLUCION DE CELULAS A 30 DIAS EN RELACION CON CLASE FUNCIONAL FINAL

Tabla 1. Comparatividad de los grupos pre-tratamiento.

	Grupo I Pirazinamida n = 19	Grupo II Placebo n = 16
Hombres	13	11
Mujeres	6	5
Edada promedio (años)	41.16 (15.34)	43.19 (15.53) NS
Duración síntomas		
Rango (sem)	1 - 16	1.16
Promedio (sem)	5.95	5.31
Alcoholismo	11	6
Desnutrición	8	8
Diabetes	3	1
HTA	3	1
RP esteroides previo	2	2
Tuberculosis previa	3	5
Alerta	6	7
Somnolencia	11	5
Estupor	2	0
Coma	0	2
Hemiparesia	5	4
Paraparesia	4	2
LCR inicial		
Células	269.6 (191.4)	296.1 (318.7) NS
Protéfnas	377 (630.7)	338.3 (208.1) NS
Glucosa	37.7 (29.8)	32.0 (17.4) NS

Tabla 2		
	Grupo I (Pirazinamida)	Grupo II (Placebo)
Etapa de admisión		
I	3	3
II	9	8
III	7	5
Total	19	16
Clasificación final		
I	6	9
II	1	1
III	1	0
IV	4	1
V	2	0
VI	5	5
Promedio	5.95 (4.39)	5.31 (4.05)

Tabla 3

Características de los pacientes del grupo I (Pirazinamida)

Paciente	Cultivo	Etapa admisión	kfk inicial	Etapa final	kfk final	Tiempo seguimiento (mes)
1. JMB	(-)	I	60	I	100	9
2. FLG	(+)	III	30	IV	60	3
3. HGE	(+)	III	30	VI	0	2 M
4. MCP	(+)	III	30	IV	70	6
5. JLR	(-)	III	40	V	60	3
6. RRG	(-)	II	40	I	100	8
7. FSG	(-)	II	60	I	100	12
8. JCB	(-)	II	30	VI	0	0.5 M
9. EEG	(-)	I	80	I	100	36
10. IJG	(-)	II	40	IV	70	4
11. JLM	(-)	II	30	III	60	1
12. JGH	(-)	I	50	IV	60	6
13. RVB	(+)	III	30	VI	0	4
14. AGJ	(-)	II	30	I	100	9
15. APM	(+)	II	30	I	90	6
16. LCJ	(-)	III	30	II	90	7
17. FPJ	(-)	III	40	V	40	5
18. PRM	(+)	II	30	VI	0	1.5 M
19. TCR	(-)	II	30	VI	0	1 M

Tabla 4

Características de los pacientes del grupo II (Placebo)						
Paciente	Cultivo	Etapa admisión	kfk inicial	Etapa final	kfk final	Tiempo seguimiento (mes)
1. ILM	(+)	III	30	VI	0	4.5 M
2. JGN	(+)	III	20	VI	0	10 M
3. CAM	(+)	II	30	I	100	20
4. RRA	(+)	I	80	I	100	9
5. DSL	(+)	III	50	I	70	2
6. FSS	(-)	III	40	I	100	14
7. EGZ	(+)	II	60	I	100	8
8. JMD	(+)	I	70	II	90	12
9. FMP	(+)	I	70	I	100	20
10. AOR	(+)	II	40	VI	0	0.5 M
11. FLR	(+)	II	50	I	90	11
12. JLM	(-)	II	60	I	100	11
13. AMM	(-)	III	30	VI	0	0.3 M
14. TGM	(-)	II	30	VI	0	0.3 M
15. MCH	(-)	II	30	IV	40	8
16. NVT	(+)	II	30	I	80	2

Tabla 5. Relación entre cultivos positivos y etapa de admisión/evolución final.		
	Cultivos (+)	Cultivos (-)
Etapa de admisión BCR		
I	4	2
II	7	10
II	8	4
Clase final		
I	9	6
II	1	1
III	0	1
IV	2	3
V	0	2
VI	7	3

CLASES: I Integro, II síntomas menores, III secuelas leves, IV secuelas graves, V vegetativo, VI muerte.

Tabla 6. Muertes por etapa de admisión.

ETAPA BCR	GRUPO I		GRUPO II	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
I	0	0	0	0
II	1	2	2	0
III	1	1	2	1
Tótal	2	3	4	5
	5		5	

Tabla 7. Comparación entre la etapa de admisión BCR y evolución final.
Por grupos de tratamiento.

Grupo I n = 19		Grupo II n = 16	
Etapa BCR	Evolución final	Etapa BCR	Evolución final
I = 3P	2 Clase I 1 Clase II	I = 3P	2 Clase I 1 Clase II
II = 9P	4 Clase I 1 Clase III 1 Clase IV 3 Clase VI	II = 8P	5 Clase I 1 Clase IV 2 Clase VI
III = 7P	1 Clase II 2 Clase IV 2 Clase V 2 Clase VI	III = 5P	2 Clase I 3 Clase VI

CLASES: I Integro, II síntomas menores, III secuelas leves, IV secuelas graves, V vegetativo, VI muerte.

Tabla 8. Relación de infartos con etapas
Admisión/evolución final

Grupo I. Pirazinamida n = 19

Con infarto n = 8		Sin infarto n = 11	
Admisión	Final	Admisión	Final
III	VI	I	I
III	IV	III	IV †
II	I	III	V @
I	I	II	I
II	IV	II	VI *
I	IV	II	III
III	VI	II	I
III	V	II	I
		III	II
		II	VI **
		II	VI ***

† Paraparesia.

@ Abandonó tratamiento, previo DVP, paraparesia.

* Tromboembolia pulmonar.

** Abandonó tratamiento.

*** Complicaciones metabólicas. Fibrilación ventricular.

Tabla 9. Relación de infartos con etapas
Admisión/evolución final '.

Grupo II. Placebo n = 16

Con infarto n = 8		Sin infarto n = 8	
Admisión	Final	Admisión	Final
III	VI †	III	VI ††
II	I	I	I
II	I	III	I
I	II	III	I
II	VI	I	I
II	I	II	I
III	VI	II	VI *
II	I	II	IV †††

† DVP, estado vegetativo, 10 meses.

†† DVP, estado vegetativo, 4 meses.

* Fibrilación ventricular (UTI).

††† DVP, Disfunciones múltiples.