



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

No. De Registro R-2015-3502-129

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE TUBERCULOSIS DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL
LA RAZA**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTADA POR:

DRA. MARÍA SAMAI RUIZ HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ
NEURÓLOGO PEDIATRA

COLABORADOR:

DRA. DOMINIQUE O. ARGÜELLES CHÁVEZ
INFECTÓLOGO PEDIATRA

MEXICO D.F FEBRERO DE 2016



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro
Directora de educación e investigación en salud
Adscripción: UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional “La Raza”
Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo s/n colonia La Raza
Teléfono: 57 24 59 00 Ext 24428

Dra. Silvia Graciela Moysen Ramírez
Profesor titular del curso de pediatría médica
Adscripción: UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional “La Raza”. Neumología pediátrica
Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo s/n colonia La Raza
Teléfono: 57 24 59 00 Ext 23517

Dr. Martin Arturo Silva Ramírez
Asesor temático y metodológico
Adscripción: UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional “La Raza”. Neurología pediátrica
Dirección: av. Jacarandas y Vallejo s/n colonia La Raza
Teléfono: 57 24 59 00 Ext 23464

Dra. Dominique O. Argüelles Chávez

Asesor colaborador

Adscripción: Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dirección: av. Jacarandas y Vallejo s/n colonia la raza

Teléfono: 55 57 24 59 00 Ext 23961

Dra. María Samai Ruíz Hernández

Residente de 4º año de la Especialidad de Pediatría Médica

Adscripción: UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dirección: Av. Jacarandas y Vallejo s/n colonia La Raza

Telefono: 57 24 59 00 Etx 24498

HOJA APROBACION SIRELCIS

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos: Edith Florida Hernández Hernández y Diego Ruiz Sánchez. A mi madre, no solo por haber sido el instrumento de Dios para venir al mundo, sino por su amor incondicional, el cual me ha demostrado en las diferentes etapas de mi formación, por inculcarme los valores que me han permitido convertirme en una persona de bien, de lo cual es muestra palpable el terminar esta noble profesión que utilizaré para devolver la salud o por lo menos aliviar el sufrimiento de nuestros niños. A mi padre, por ser un ejemplo de constancia y dedicación, por sus sabios consejos a lo largo de cada etapa de mi vida, sin los cuales seguramente hubiese errado en el camino. A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional.

A Dios, por permitirme la existencia y la realización de este sueño tan anhelado, quien sin duda alguna me concederá más logros.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores y maestros

Al Dr. Martín Arturo Silva Ramírez mi asesor, quien me dirigió en la elaboración de esta tesis, cuya realización no resultó nada fácil. A la Dra. Dominique O. Argüelles Chávez mi asesora, quien me ayudó invaluablemente en la parte infectológica.

A todos mis maestros, sería difícil nombrarlos a todos, solo puedo decir que cada uno ha dejado una huella muy importante en mi vida, porque no solo me transmitieron y me guiaron en la adquisición de conocimientos, sino también en la parte humana de la medicina. Porque gracias a ellos aprendí que ser pediatra no solo es ser medico de niños como algunos creen, sino que significa sentir en el alma, la fragilidad del niño que viene buscando ayuda en brazos de sus padres y sentir también la angustia de estos, quienes depositan en tus manos lo más valioso que tienen: la vida de sus hijos. Es también tener la fuerza necesaria para sobreponerse al dolor de ver sufrir a un ser inocente, mientras buscas en tu mente todos los conocimientos adquiridos previamente para aliviarlo, y que en ocasiones nada puedes hacer más que acompañarlo hasta que logre su descanso. Gracias a los consejos y enseñanzas de mis maestros aprendí a no morir con cada niño que se nos va de las manos, que la muerte es parte de la vida, y que esto no tiene por qué afectar tu vida de una manera negativa. También gracias a ustedes maestros, adquiriré esa inquietud por continuar superándome, porque un medico nunca deja de estudiar. Que se es grande no solo por lo que se sabe, sino por lo que se enseña y por como tratas a tus alumnos. A muchos de ustedes mis más sinceros agradecimientos, se han convertido en ejemplos de vida a seguir.

Asimismo agradezco la colaboración del Dr. Saúl Trejo Rosas, subdirector médico del Hospital de infectología Dr. Daniel Méndez Hernández del CMN La Raza, quien facilitó la obtención de los expedientes de difícil acceso. Mis agradecimientos también al Dr. Bernardo Ramírez Martínez, médico adscrito de radiología e imagen del CMN La Raza por la disponibilidad demostrada en la interpretación de los estudios de neuroimagen.

INDICE

I.- RESUMEN	8
II.- PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
III. JUSTIFICACION	9
IV. OBJETIVOS	10
a) GENERALES	
b) ESPECIFICOS	
V.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	11
a) TIPO DE ESTUDIO	11
b) UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA	11
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	12
c) VARIABLES DE RELEVANCIA	13-15
d) ASPECTOS ESTADÍSTICOS	16
VI.- RECURSOS Y FACTIBILIDAD	16
VII.- CONSIDERACIONES ETICAS	17
VIII. MARCO TEORICO	18-30
IX.- RESULTADOS	31-35
X.- DISCUSIÓN	36-37
XI.- CONCLUSIONES	38
XII.- ANEXOS	39-41
Anexo 1	
Anexo 2	
Anexo 3	
XIII.- BIBLIOGRAFÍA	42-43

RESUMEN

TITULO: Características clínicas y paraclínicas de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

ANTECEDENTES: La tuberculosis es un problema de salud pública, tanto a nivel mundial como nacional. Si bien la localización pulmonar es la que prevalece, las formas que afectan al sistema nervioso central ocasionan una alta letalidad no solo por sus complicaciones sino también por sus secuelas.

JUSTIFICACION: En nuestro centro médico se carece de estudios sobre incidencia, características clínicas y paraclínicas de las formas de tuberculosis que afectan al sistema nervioso central por ello se decidió efectuar el presente estudio, tratando así de contribuir en la literatura médica y con ello incidir en diagnósticos más tempranos y tratamientos más oportunos.

OBJETIVO: Describir las características clínicas y paraclínicas de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó la revisión de expedientes clínicos de niños que ingresaron al Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido de 01 de junio de 2010 a 30 de junio de 2015 con diagnóstico de alguna forma de tuberculosis del sistema nervioso central (intracraneal o espinal). La información obtenida fue el cuadro clínico (tipo de afectación), los estudios de laboratorio y las imágenes de radiodiagnóstico con sus respectivas interpretaciones.

RESULTADOS: Se realizó el análisis de 6 expedientes de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa. El rango de edad fue de 7 años 5 meses a 12 años 11 meses con un promedio de 11 años y 2 meses. 66.6% fueron mujeres y 33.3% hombres. El estadio III fue el más frecuente en un 66.6%, seguido de el estadio II con un 33.3%. Los síntomas predominantes fueron fiebre y cefalea presentes en el 100% de los pacientes. En el estudio de LCR se observó predominancia de polimorfonucleares en el 83.3% de los casos, hiperproteínorraquia e hipoglucorraquia en el 100%. Al realizar tinciones especiales (Ziehl Neelsen) estas resultaron positivas solo en el 50% de los pacientes. Se obtuvo positividad en el estudio de PCR en el 100% de los casos. El aislamiento por medio de cultivos se logró en el 83.3% de los casos, de los cuales 60% correspondió a *M. tuberculosis* y el 40% restante a *M. bovis*. Los hallazgos característicos más frecuentes de tuberculosis del sistema nervioso central en los estudios de neuroimagen fueron: aracnoiditis 66.6%, hidrocefalia 50% y tuberculomas en el 16.6% de los casos.

CONCLUSION: El presente estudio sugiere la necesidad de tener un índice de sospecha más elevado sobre etiología tuberculosa en procesos meníngeos prolongados, a pesar de no contar con el antecedente de contacto con pacientes bacilíferos. Así como que ante esta sospecha es imperativo el inicio de la terapia antifimica. Es necesario asimismo realizar estudios de seguimiento para evaluar la evolución de los pacientes a largo plazo, principalmente aquellos que fueron diagnosticados en estadio III, para conocer el grado de discapacidad y secuelas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es un problema de salud pública, tanto a nivel mundial como nacional. Si bien la localización pulmonar es la que prevalece, dada la alta letalidad ocasionada por las complicaciones y secuelas de las formas que afectan al sistema nervioso central es importante conocer la evolución clínica y paraclínica de estos pacientes. En nuestro centro médico no se han realizado estudios de los pacientes que presentaron tuberculosis con afectación del sistema nervioso central para conocer cuáles son las características clínicas y paraclínicas.

Ante lo expuesto anteriormente, surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las características clínicas y paraclínicas de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza?

JUSTIFICACION

El presente estudio se realizó con la finalidad de conocer las características clínicas y paraclínicas de los niños con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central de este centro médico y contribuir con ello a la literatura médica, tratando así de incidir en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, así como en la prevención de las complicaciones y secuelas.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y paraclínicas de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características clínicas de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

Describir las características de los diferentes métodos de estudio empleados para la identificación etiológica de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

Describir las características de los estudios de imagen: radiografía de tórax, tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética de cráneo de tuberculosis del sistema nervioso central en niños en el Centro Médico Nacional La Raza.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

La alumna de la especialidad de pediatría (MSRH) realizó la revisión de expedientes clínicos de niños que ingresaron al Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido de 01 de junio de 2010 a 30 de junio de 2015 con diagnóstico de alguna forma de tuberculosis del sistema nervioso central, con la finalidad de conocer sus características clínicas y paraclínicas. La información que se obtuvo fue el cuadro clínico (tipo de afectación), la identificación microbiológica y las imágenes de radiodiagnóstico con sus respectivas interpretaciones.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

POBLACION

Expedientes clínicos de niños ingresados al Centro Médico Nacional La Raza de los servicios de neurología y/o infectología pediátrica durante el periodo de 01 de junio de 2010 a 30 de junio de 2015 con diagnóstico de alguna de las formas de tuberculosis del sistema nervioso central.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Expedientes clínicos de niños con diagnóstico definitivo de alguna forma de tuberculosis del sistema nervioso central (intracraneal o espinal) en el periodo de 01 de junio 2010 a 30 de junio de 2015, ingresados al Centro Médico Nacional La Raza.

Caso definitivo: Criterios clínicos más BAAR vistos en LCR, cultivo positivo para Mycobacterium en LCR o amplificación de ácidos nucleicos positivos o bien BAAR en el contexto de los cambios histológicos compatibles con tuberculosis en el cerebro o la medula espinal con síntomas o signos sugestivos y los cambios de LCR, o meningitis visible (en la autopsia)

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expedientes clínicos de niños ingresados al Centro Médico Nacional La Raza con infección de SNC, con datos clínicos y bacteriológicos confirmados de etiología no tuberculosa.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Expedientes de niños con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central que durante el proceso de investigación se extravíen.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
EDAD	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio.	Años y meses
GÉNERO	Cualitativa Nominal	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo.	Se realiza mediante la determinación del sexo masculino y femenino	Categoría: uno u otro genero
PESO	Cualitativa Nominal dicotómica	Fuerza gravitatoria que se ejerce sobre un objeto.	Se determina con báscula equilibrada.	Kilogramos
SINTOMAS GENERALES DE TUBERCULOSIS	Cualitativa Nominal Politómica	Presencia de pérdida de peso o pobre ganancia ponderal, sudores nocturnos, tos persistente por más de 2 semanas, malestar general, anorexia, fiebre, mialgias.	Los síntomas anotados en el expediente clínico referidos en la definición conceptual.	Categoría: síntomas generales
SINTOMAS DE TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Cualitativa Nominal Politómica	Presencia de cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, signos de Kerning y Brudzinski convulsiones, déficit neurológico focal, alteración de la conciencia, letargo, parálisis de los pares craneales.	Los síntomas anotados en el expediente clínico referidos en la definición conceptual.	Categoría: síntomas en el SNC
COMBE	Cualitativa Nominal Dicotómica	Historia reciente de contacto con un individuo con sospecha de tuberculosis pulmonar. Se reporta como positivo o negativo.	El antecedente registrado en el expediente clínico.	Categoría: tiene o no tiene el antecedente

CARACTERISTICAS DE LCR	Cuantitativa Discreta	Leucocitos en LCR Predominio de celularidad Hiperproteorraquia Hipoglucorraquia	<ul style="list-style-type: none"> Leucocitos 10-500 Polimorfonucleares y/o linfocitos 100-3000 mg/dl Menos de 50mg/dl 	Cuantificación de células por ml de LCR. Porcentaje Unidad en mg/dl Unidad en mg/dl
PRUEBA DE MANTOUX	Cuantitativa Discreta	Examen de la piel efectuado mediante la inyección intradérmica de 0.1 ml de PPD en la unión del tercio distal y proximal en la cara posterolateral del antebrazo, se realiza lectura a las 72 hrs considerándose positiva según las características del paciente y ciertas medidas. Se reporta como positiva o negativa.	POSITIVA De acuerdo la medida de la induración y a las características de la población. <ul style="list-style-type: none"> Ver anexo 3 	Milímetros
PCR PARA TUBERCULOSIS	Semi-cuantitativa Nominal	Sistema para la amplificación in vitro del DNA que puede ser usado para el diagnóstico de infección por tuberculosis.	Se anotará el reporte de positividad registrado en el expediente	Categorico
BACILOSCOPIA	Cuantitativa Nominal	Examen microscópico para la detección de bacilos ácido-alcohol resistente mediante la tinción de Ziehl-Neelsen.	Reporte de BAAR realizado por el servicio de microbiología.	Numero de bacilos/Numero de campos
CULTIVO DE LCR	Cualitativo Nominal Dicotómico.	Crecimiento en cultivo Lowestein Jensen.	Se anotará el reporte de positividad realizado por el servicio de microbiología.	Categoría: desarrollo o no del bacilo.

<p>CARACTERISTICAS DE RADIOGRAFIA DE TORAX</p>	<p>Cualitativa Nominal Politómica</p>	<p>Alteraciones frecuentemente observadas en la tele de tórax reportadas en la literatura internacional características de tuberculosis pulmonar.</p>	<p>Se anotará alteración radiográfica observada en la tele de tórax o bien la referida en el expediente. Enfermedad en el parénquima. Linfadenopatía Enfermedad miliar Derrame pleural</p>	<p>Categoría: alteraciones en la radiografía de tórax</p>
<p>CARACTERISTICAS DE ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN (TOMOGRAFIA Y/O RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR DE CRANEO)</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Son las alteraciones frecuentemente observadas en los estudios de neuroimagen reportadas en la literatura internacional, las cuales corresponden a: hidrocefalia, realce meníngeo basal, tuberculoma, absceso tuberculoso, infarto y/o hiperdensidad antes del contraste.</p>	<p>Se anotará alteración observada en la TAC y/o RM o bien lo referido en el expediente.</p> <p>Presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hidrocefalia • Realce meníngeo basal • Tuberculomas • Absceso tuberculoso • Infarto y/o hiperdensidad basal antes del contraste 	<p>Categoría: Hallazgos en tomografía y/o RMN de cráneo</p>

ASPECTOS ESTADISTICOS

Para el análisis de los datos utilizamos estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizaron cuadros y graficas para la representación de los datos.

La base de datos se generó en Excel.

Por ser un estudio descriptivo no requirió cálculo del tamaño de la muestra.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

- a) Alumna de la especialidad de pediatría: María Samai Ruíz Hernández, residente de 4to año de pediatría de CMN La Raza, quien realizó la búsqueda de expedientes y obtuvo de ellos los datos determinados.
- b) Investigador principal: Dr. Martín Arturo Silva Ramírez, medico adscrito al servicio de neurología pediátrica del CMN La Raza, quien asesoró a la alumna en cada etapa del proyecto.
- c) Investigador asociado: Dra. Dominique O. Arguelles Chávez, médico adscrito al servicio de infectología pediátrica de CMN La Raza, quien proporcionó asesoría específica en infección tuberculosa del SNC.

RECURSOS MATERIALES

- Computadora HP Pavilion dv4-2114la entertainment PC.
- Impresora
- Papel tamaño carta
- Lápices
- Bolígrafos de escritura

FACTIBILIDAD: La realización del estudio fue posible dado que únicamente se necesitó la revisión de la base de datos de niños del Centro Médico Nacional La Raza de los servicios de neurología e infectología pediátrica para identificar a aquellos con diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central y posteriormente llevar a cabo la revisión de expedientes para la obtención de la información.

ASPECTOS ETICOS: El estudio respetó las normas internacionales, nacionales e institucionales en materia de investigación en seres humanos. Este estudio se apegó a todos los principios de la investigación biomédica que se han establecido desde las descripciones del Código de Nuremberg en 1947, seguidas por las normas internacionales establecidas por la declaración de Helsinki en 1964, con sus respectivas revisiones de 1975 en Tokio, 1983 en Venecia, 1989 en Hong Kong, las guías Éticas internacionales de 1993 y finalmente por la Norma Internacional de Prácticas clínicas de 1999.

En este estudio no se necesitó contar con una carta de consentimiento puesto que la obtención de datos será directamente del expediente clínico.

En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los niños en publicaciones nacionales e internacionales.

MARCO TEORICO

EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis pulmonar es un problema de salud pública viejo y permanente, se calcula que el 32% de la población mundial ha tenido una infección por *Mycobacterium tuberculosis*. (1) La Organización Mundial de la Salud, informa que un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; cada año se estima una ocurrencia cercana a 9 millones de casos nuevos y 1.7 millones de defunciones por tuberculosis. En México, se diagnosticaron en 2010 más de 18 mil casos nuevos y cerca de 2,000 defunciones por esta causa. (2) En África, los casos se han cuadruplicado desde 1990 debido a la co-infección con el VIH; por todo esto, se le considera a la tuberculosis una enfermedad emergente mundial. (1) Se estima que 10-15% de los casos de tuberculosis afectan a niños a nivel mundial. (3) En México, se ha considerado que algunos grupos de la población infantil, tales como lactantes y preescolares, tienen el mayor riesgo para adquirir la infección tuberculosa. La localización pulmonar predomina en la población infantil hasta en 75% de los casos, y el resto corresponde a localización extrapulmonar. De hecho se estima que surge un caso de meningitis tuberculosa (MT) por cada 300 infecciones primarias. La meningitis tuberculosa es de alta letalidad y la mortalidad sin tratamiento adecuado y oportuno varía de 40-60%. (4) En un estudio epidemiológico a gran escala de la tuberculosis extrapulmonar en los Estados Unidos, se observó afectación del SNC en 5 a 10% de los casos, con los datos más recientes de los CDC en 2005 se indica que 6.3% de los casos extrapulmonares (1.3% del total casos de tuberculosis) implican al SNC. (5)

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para tuberculosis del sistema nervioso central incluyen la edad (niños y adultos mayores), coinfección con VIH, desnutrición, sarampión reciente en niños, alcoholismo, neoplasias, contacto con un caso cercano con tuberculosis, viaje a un país de alta prevalencia, ponerse en contacto con adultos de alto riesgo (coinfectados con VIH, encarcelados, vagabundos, usuarios de drogas ilícitas), tratamiento inmunosupresor, individuos nacidos en el extranjero, diabetes mellitus, falla hepática o renal, agentes que bloquean el factor de necrosis tumoral y la prevalencia de la enfermedad en la comunidad. Una historia familiar de tuberculosis se presenta en 50 a 60% de los casos de niños con tuberculosis del sistema nervioso central. (5,6)

FISIOPATOLOGIA

La adquisición de la infección por *M. tuberculosis* se produce a través la inhalación de gotitas de flügge las cuales contienen los bacilos que se depositan en los alvéolos pulmonares. Una vez en los alveolos los bacilos interactúan con los macrófagos alveolares a través de una multitud de receptores. Al activarse estas células, se liberan numerosas citoquinas y quimiocinas, la activación de un tipo de respuesta inmune mediada por células T helper produce una respuesta inmune y se forma un granuloma. Se produce la contención de la infección, los bacilos se filtran

en el drenaje de ganglios linfáticos y existe una bacteriemia de bajo nivel en el que *M. tuberculosis* difunde a sitios distantes en el cuerpo. Esta siembra hematogena ocurre con mayor frecuencia en las regiones del cuerpo que están altamente oxigenadas, incluyendo el cerebro. La compleja interacción de factores inmunes del huésped y los factores de virulencia de *M. tuberculosis* determina si la infección es contenida o no, y en qué medida la difusión de los bacilos conduce a la enfermedad clínica. Para la tuberculosis del sistema nervioso central (TB SNC), la enfermedad comienza con el desarrollo de pequeños focos tuberculosos (focos de Rich) en el cerebro, la médula espinal o meninges. La ubicación de estos focos y la capacidad de controlarlos determinan en última instancia qué forma de afección al SNC ocurrirá. La TB SNC se manifiesta principalmente como meningitis tuberculosa y menos comúnmente como encefalitis, tuberculoma intracraneal, o absceso cerebral tuberculoso. (5) La meningitis ocurre una vez que las micobacterias contenidas dentro de las lesiones son liberadas al espacio subaracnoideo en un evento que puede ocurrir meses o años después de la bacteriemia inicial. (7) La liberación de *Mycobacterium tuberculosis* al espacio subaracnoideo resulta en una respuesta linfocito T dependiente, caracterizada macroscópicamente por granulomas caseosos inflamatorios. Las anormalidades neurológicas ocurren con el desarrollo de exudado infamatorio que afectan las cisuras de Silvio, las cisternas basales, tronco encefálico y cerebelo. El exudado adhesivo puede obstruir el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR) causando hidrocefalia y compromiso de los nervios craneales eferentes. Los granulomas pueden unirse para formar tuberculomas o abscesos, o producir una vasculitis obliterante que puede causar enfermedad vascular cerebral. (8)

Destur y Wadia describieron cuatro mecanismos principales que llevan al involucro de la médula espinal: (1) Edema de las zonas fronterizas de la médula espinal probablemente secundario al compromiso del retorno venoso debido a la presión asociada con meningitis; (2) mielomalacia isquémica resultante de la vasculitis u oclusión posttrombótica de los vasos meníngeos; (3) infarto infrecuente de la medula espinal por oclusión vascular; y (4) formación de tuberculomas intramedulares con necrosis pericentral. Los estadios fisiopatológicos del compromiso leptomeníngeo espinal son: caseosa, granulomatosa, inflamación crónica y finalmente fibrosis, posteriormente ocurre atrofia de la médula espinal. Las adherencias aracnoideas causan obstrucción en el líquido cefalorraquídeo y oclusión en los vasos sanguíneos. El bloqueo del líquido cefalorraquídeo en la radiculomielitis tuberculosa tiene preferencia por el segmento torácico. (9)

CLASIFICACION DE TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Para el estudio de la tuberculosis del sistema nervioso central la podemos dividir en intracraneal y espinal (6):

INTRACRANEAL	ESPINAL
Meningitis tuberculosa	Espina de Pott
Encefalopatía tuberculosa	Tuberculoma espinal no óseo
Vasculopatía tuberculosa	Meningitis espinal
Tuberculoma simple o múltiple	
Absceso cerebral tuberculoso	

MANIFESTACIONES CLINICAS

MENINGITIS TUBERCULOSA

La mayoría de los pacientes con meningitis tuberculosa tienen una historia de síntomas vagos durante 2 a 8 semanas antes de la aparición de la irritación meníngea. Estos síntomas no específicos incluyen malestar general, anorexia, fatiga, fiebre, mialgias y cefalea. Pueden presentar déficit neurológico focal, cambios de la conducta y alteraciones de la conciencia. (6) Las manifestaciones clínicas de la meningitis tuberculosa son variadas, y la severidad depende del sitio más afectado (estructuras basales, parénquima cerebral, leptomeninges), y por lo general, se encuentran tres periodos o estadios que resumen el grado de afección. Primer periodo: de evolución insidiosa y con manifestaciones inespecíficas como fiebre intermitente o continua de baja intensidad, asociada con vómito, irritabilidad, anorexia, cambios en la conducta y ocasionalmente apatía. Su duración es de una a dos semanas. Segundo periodo: Se hacen evidentes los síntomas de tipo meníngeo en forma aguda (rigidez de nuca, signos de Kernig, signo de Brudzinski, crisis convulsivas). Se instaura dos a tres días después del primer estadio, acompañándose además de somnolencia o letargo, vómito, cefalea, anisocoria y parálisis de nervios craneales; II, III, IV, V, VI, VII Y VIII. Algunos niños presentan movimientos atetósicos, confusión mental progresiva y descenso del nivel de conciencia. Tercer periodo: es el más grave y se caracteriza por estupor o coma; irregularidades en la frecuencia respiratoria y cardíaca; incremento de la fiebre, convulsiones, opistótonos, postura de descerebración o decorticación, ocasionalmente se observa papiledema, y persistencia de afección de nervios craneales (4) Una historia de reciente contacto con pacientes con tuberculosis es común en los niños (50-90%) en quienes se encuentren presentaciones neurológicas atípicas. Las convulsiones, tanto febriles y no febriles, pueden ser la característica de presentación en niños, al igual que cualquier déficit neurológico focal, siendo el más común parálisis de los nervios craneales y hemiplejía. (10)

En una serie de 857 casos los signos más frecuentes de tuberculosis del sistema nervioso central fueron: cefalea (50-80%), fiebre (60-95%), vomito (30-60%), fotofobia (5-10%), anorexia (60-80%), rigidez de cuello (40-80%), confusión (10-30%), coma (30-60%), parálisis de cualquier nervio craneal (30-50%), parálisis del III par craneal, parálisis del VI par (30-40%), parálisis del VII par (10-20%), hemiparesia (10-20%), paraparesia (5-10%), convulsiones (niños 50%) (8)

TUBERCULOSIS ESPINAL

La tuberculosis puede afectar a cualquier parte de la médula espinal, incluidas las raíces de los nervios, y por lo tanto se puede presentar con participación de neurona motora superior o inferior, o una mezcla de cuadro clínico. Alrededor del 10% de los casos con tuberculosis meníngea pueden tener alguna forma de tuberculosis espinal. (10) La tuberculosis espinal, también conocida como Enfermedad de Pott, representa aproximadamente la mitad de los pacientes con tuberculosis ósea. (11) La espondilitis espinal es la manifestación más común de la tuberculosis osteoarticular, y el 1% a 3% de los pacientes con tuberculosis tienen afectación ósea. Es más común en las primeras 3 décadas de la vida, es la principal causa de paraplejía en los países en desarrollo. Los pacientes suelen presentar dolor después de que la infección por *Mycobacterium* se ha extendido desde el pulmón a las estructuras óseas a través del torrente sanguíneo. La afectación del cuerpo vertebral es generalmente a través del extenso plexo venoso de Batson extendiendo la infección a múltiples segmentos de la columna vertebral. (12) La tuberculosis espinal se puede manifestar como un bloqueo espinal agudo, una mielitis transversa subaguda o una parálisis ascendente progresiva. Se ha observado que los síntomas más comunes son fiebre (70%) y paraplejía (60%). Algunos pacientes pueden presentar paraparesia, incontinencia de esfínteres, Babinski positivo e incluso síntomas de radiculopatía. (13) La tuberculosis espinal por lo general implica las vértebras torácicas y lumbares. Las complicaciones pueden incluir colapso vertebral, paraplejía y abscesos paravertebrales. (14) La paraplejía suele ser secundaria a enfermedad de Pott, una causa común de mielopatía, sin embargo la tuberculosis también puede causar otras formas de mielopatía, que no forman parte de la paraplejía de Pott: tuberculomas espinales y aracnoiditis granulomatosa que también causan paraplejía. En la enfermedad de Pott, hay compresión de la médula espinal debida a un absceso, tejido de granulación y desplazamiento óseo. La afectación neurológica es secundaria a inflamación medular y radicular, y excepcionalmente hay compresión por un absceso o tuberculoma. Puede haber tuberculomas dentro de la medula espinal, intradurales o peridurales, aracnoiditis granulomatosa (radiculomielopatía) con compresión de la medula espinal y vasculitis. La aracnoiditis, los tuberculomas medulares o complicaciones de la médula espinal de la meningitis tuberculosa deben ser agrupados en la designación de la radiculomielitis tuberculosa. En la médula espinal todas las lesiones (epidurales, meníngeas e intramedulares) pueden causar bloqueo subaracnoideo causando hiperproteinorraquia y pleiocitosis con predominio de linfocitos. (9)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de tuberculosis meníngea es difícil ya que la radiografía de tórax, PPD (prueba de tuberculina) y el cultivo de micobacterias son habitualmente negativos, debido a la baja cantidad de micobacterias en el LCR, por lo que el diagnóstico constituye un reto para el clínico. Es de gran ayuda para realizar el diagnóstico los siguientes puntos: a) conocer si hubo contacto con personas con cuadro clínico de tuberculosis corroborada; en algunos estudios se reporta este antecedente en 43-85%, aunque este antecedente es a menudo negativo; b) una prueba de tuberculina cutánea, la cual será positiva en aproximadamente 47-98% de los casos; c) una radiografía de tórax, que a menudo puede mostrar enfermedad pulmonar; y d) los hallazgos en el estudio citoquímico y cultivo del LCR; si el líquido es obtenido del ventrículo este puede observarse de características normales. (15) Debido a lo catastrófico de la enfermedad, la alta mortalidad y probabilidad de dejar secuelas los clínicos a menudo inician tratamiento antituberculoso aun sin tener confirmación por pruebas de laboratorio; esto ocurre en la práctica en la mayoría de los países. Haciendo uso de los hallazgos clínicos, Kumar y col. Observaron que los siguientes hallazgos clínicos y de laboratorio: pródromos de más de siete días, atrofia óptica en el examen de fondo de ojo, déficit neurológico focal, movimientos anormales y predominio de células mononucleares en el LCR, permitían hacer un diagnóstico de tuberculosis meníngea. La sensibilidad y especificidad con uno de estos hallazgos era de 98 y 43%, con dos 77 y 87% y con tres 54 y 98%, respectivamente. (15)

Un caso definitivo o presuntivo de meningitis tuberculosa en niños debe cumplir con los siguientes criterios:

- Paciente VIH: seropositivos o negativos
- Definición de caso: incluye caso definitivo y probable
- Caso definitivo de meningitis tuberculosa: Aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en LCR
- Probable meningitis tuberculosa: signos clínicos de meningitis tuberculosa más características de LCR (macroscópicamente claro, pleocitosis, hiperproteíorraquia e hipogluorraquia), más uno o más de los siguientes criterios
 - a) Pérdida reciente de peso
 - b) Contacto en su hogar con pacientes bacilíferos
 - c) TAC de cráneo compatible con meningitis tuberculosa
 - d) Radiografía de tórax compatible con tuberculosis pulmonar
 - e) Prueba de Mantoux positiva
 - f) Otros especímenes clínicos positivos para bacilos ácido-alcohol resistentes.

Para categorizar a los pacientes con meningitis tuberculosa: se requiere de criterios clínicos, para un caso probable, se requiere un puntaje mayor a 12 cuando las imágenes se encuentran

disponibles, o un puntaje mayor a 10, cuando las imágenes no están disponibles. Un caso posible de meningitis tuberculosa debe tener un puntaje de 6 a 11 y cuando la imagen no está disponible se requiere un puntaje de 6 a 9.

Los criterios diagnósticos para clasificar a la meningitis tuberculosa y así determinar los puntajes, se muestran en la tabla 1 (Anexo 1) (16)

De acuerdo al puntaje obtenido se categorizan en meningitis tuberculosa definitiva, meningitis tuberculosa probable, meningitis tuberculosa posible y meningitis no tuberculosa, como se muestra en la tabla 2 (Anexo 2). (16)

ESTUDIO DEL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (LCR)

CITOLOGIA: El análisis de LCR típico de pacientes con tuberculosis del SNC demuestra pleocitosis linfocítica moderada, niveles moderadamente elevados de proteínas e hipogluorraquia. Como tal, el perfil del LCR en tuberculosis del SNC imita los perfiles de una gran lista de procesos infecciosos y no infecciosos que afectan el SNC. Una serie de casos de adultos no infectados por VIH y tuberculosis del SNC en Turquía encontró un predominio de linfocitos en el LCR en 85% de los casos, neutrófilos en el 15%, niveles altos de proteínas en 77%, hipogluorraquia en 67,2%, y la presión de apertura elevada en 54% de los pacientes. Aunque la hipogluorraquia es común tanto en meningitis bacteriana y en tuberculosis meníngea, su presencia puede proporcionar un discriminador conveniente, que distingue a estas etiologías de la mayoría de las otras causas de meningoencefalitis, especialmente cuando se considera el inicio de antibióticos empíricos. El predominio de neutrófilos en algunos casos probablemente representa una fase anterior de infección, que, en el transcurso de días a semanas, se convertirá a un perfil predominantemente linfocítica. En raras ocasiones, se han identificado hallazgos de normalidad en el LCR con diagnóstico final de tuberculosis. Se ha observado que el LCR puede más tarde cambiar a predominancia de neutrófilos con la terapia antituberculosa. Se ha postulado que esta respuesta paradójica se debe a una reacción de hipersensibilidad relacionada a la liberación de proteínas tuberculosas durante la terapia antituberculosa y, en al menos una serie retrospectiva, estaba relacionada con el desarrollo de tuberculomas. (5) El LCR se caracteriza en la tuberculosis del SNC por presión de apertura generalmente elevada mayor de 80 cmH₂O, leucocitos de 10 a 500, inicialmente aparecen polimorfonucleares, pero los linfocitos predominan a lo largo de la mayor parte de la evolución, la hiperproteinorraquia puede ir de 100 a 3000, hipogluorraquia <50mg/dl en la mayoría de los casos, la cual disminuye más sino se instaura tratamiento. (17)

TINCION DE LCR Y CULTIVO

El diagnóstico definitivo de tuberculosis meníngea se realiza mediante la observación de micobacterias en una tinción de LCR o mediante cultivo positivo del mismo. La demostración de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en líquido cefalorraquídeo continua siendo el método diagnóstico más usado para definir a los pacientes con tuberculosis meníngea. Malavi y LeFock mostraron que las micobacterias se observan mediante tinción en LCR en 10 a 40% de los pacientes y en cultivos positivos en 45-90% de los casos. Otros reportan un resultado positivo en la tinción de BAAR en LCR en menos de 20% de los pacientes. (15) La importancia de obtener un cultivo es que el crecimiento del *M. tuberculosis* permite realizar pruebas de sensibilidad al fármaco, que puede tener un gran impacto en la selección del medicamento apropiado. Las tinciones estándar para la identificación de los BAAR son: Ziehl-Neelsen, Kinyoun, o auramina-rodamina aplicadas a muestras de LCR. Las muestras de LCR de la cisterna y de los ventrículos parecen tener una sensibilidad superior a los cultivos convencionales obtenidos por punción lumbar. Un estudio reciente estableció que tanto el volumen LCR y la duración de la evaluación microscópica se asocian de forma independiente con la confirmación bacteriológica de tuberculosis del SNC, sugiriendo que la cantidad mínima de LCR a examinar debe ser de 6 ml durante un período de 30 min. (5)

REACCION EN CADENA DE POLIMERASA (PCR)

Las metodologías existentes siguen siendo ineficaces para el diagnóstico de infección por *mycobacterium tuberculosis*, debido al escaso número de micobacterias y / o a que se requiere mucho tiempo para dichos procedimientos. En la actualidad, los ensayos basados en la amplificación del ácido nucleico son las opciones más adecuados para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras con baciloscopia negativa con alto grado de sensibilidad y especificidad. Makesh Kumar, Madhavan et al, realizaron un estudio para evaluar la utilidad de la PCR en el diagnóstico definitivo de pacientes con probable tuberculosis extrapulmonar evaluando la secuencia de inserción (IS) 6110 comparándolo con el cultivo convencional por el método de Lowenstein Jensen (LJ) para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, en dicho estudio se demostró la identificación de un mayor número de positivos comparándolo con los métodos convencionales en los diferentes especímenes estudiados: en LCR la positividad fue de 0% y 9%, en líquido pleural 0 y 12%, orina 2 y 4% para cultivo con L-J y PCR IS 6110 respectivamente. (18)

PRUEBA DE MATOUX

Según la NOM número 006, reactor al PPD es la persona que a las 72 horas de aplicar PPD presenta induración intradérmica de 10mm o más, en el sitio de aplicación de 2 UT de PP-RT23. En menores de cinco años con o sin BCG, recién nacidos, niñas y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más. (2) La

tuberculina es una de las intradermorreacciones más utilizadas en todo el mundo. Se usa para valorar la hipersensibilidad retardada a antígenos de micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, vacuna BCG, micobacterias atípicas) y se le conoce como reacción de Mantoux. Se obtiene una reacción positiva dos a diez semanas después de la primoinfección tuberculosa; hasta 95% de los pacientes que se han expuesto a esa micobacteria desarrollaran una induración mayor de 10 mm, por esto, un resultado positivo indica infección tuberculosa, activa o inactiva. El PPD se obtiene de la precipitación de un filtrado del cultivo de *M. Tuberculosis* con sulfato de amonio o ácido tricloroacético. (19) La prueba de Mantoux con tuberculina consiste en la inyección intradérmica, que contiene 5 U de tuberculina de PPD, estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen a la piel, donde liberan linfocinas que inducen vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida por una persona especialmente entrenada, 48 – 72 horas después de la administración, y se consideran de acuerdo a la tabla 3 (anexo 3). En algún paciente la induración comienza 72 horas después de la inyección, esta induración tardía también se considera como un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina o a otros constituyentes del preparado, duran poco (<24 hrs) y no constituye un resultado positivo. Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de micobacterias no tuberculosas, que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al Ecuador. La vacunación previa con bacilos de Calmette Guerin también puede causar una reacción positiva a la tuberculina. Esto es especialmente cierto si se han administrado 2 vacunas de BCG. Alrededor de la mitad de los lactantes que reciben la vacuna con BCG no presentan nunca una prueba cutánea positiva a la tuberculina y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suele desvanecer al cabo de 2 a 3 años. (17)

ACTIVIDAD DE ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

La ADA es una enzima producida por los linfocitos T, sus valores elevados se han observado en 63 a 100% de los pacientes con meningitis tuberculosa. En los pacientes con meningitis tuberculosa se observa un incremento de ADA durante los diez primeros días de tratamiento y posteriormente en los días 10 a 20 la actividad de la enzima es apenas menor que la observada antes del tratamiento antituberculoso. La experiencia con esta prueba prácticamente se limita a adultos, aun hacen falta más estudios en niños. (15)

ANALISIS DE LIBERACION DE INTERFERON GAMMA

Este examen está basado en el inmunodiagnóstico, el cual se produce por la liberación de los linfocitos T cuando se incuban en la presencia de antígenos altamente específicos de *micobacterium tuberculosis*. Hay dos ensayos de liberación de interferon gamma comercialmente

disponibles QuantiFERON®-TB (incuba la sangre y mide el interferon gamma con ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas) y T- SPOT ® TB (mide el interferon gamma producido por las células mononucleares periféricas). Al igual que el PPD no puede diferenciar entre la infección previa por tuberculosis y tuberculosis activa. (20) Ambas pruebas tienen controles internos (similares a la inclusión de una prueba cutánea para cándida en la PPD). Estas pruebas tienen varias ventajas teóricas y prácticas sobre la prueba cutánea de la tuberculina, entre ellas la necesidad de 1 único encuentro con el paciente, ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias; y ausencia de efecto refuerzo (aumento de la reacción a la prueba cutánea de la tuberculina con las pruebas sucesivas). Las pruebas de ELISPIT pueden funcionar mejor cuando se utilizan en combinación con una PPD para aumentar la sensibilidad. (17)

IMAGENOLOGIA

RADIOGRAFIA DE TORAX

Radiológicamente la tuberculosis primaria se manifiesta por cuatro entidades: enfermedad en el parénquima, linfadenopatía, enfermedad miliar y derrame pleural. En el parénquima pulmonar se observa consolidación homogénea en todo el lóbulo con predominio en el inferior y en el medio. En niños menores de 2 años la atelectasia lobar o segmentaria es vista frecuentemente en el lóbulo superior o en el segmento medio del lóbulo medio. En aproximadamente dos tercios de los casos, el foco parenquimatoso se resuelve sin secuelas en la radiografía convencional, sin embargo, esta resolución puede tardar hasta dos años; en los casos restantes persiste una cicatriz radiológica que se calcifica hasta un 15% de los casos, conocida como foco de Ghon, otros focos también pueden observarse, son opacidades parecidas a masas llamados tuberculomas, los cuales son vistos en 9% de los casos, los tuberculomas pueden cavitarse y contener calcificaciones. La linfadenopatía se observa hasta en el 96% de los niños, es típicamente unilateral y del lado derecho, implicando el hilio y la región paratraqueal derecha, aunque es bilateral en un tercio de los casos. La combinación de ganglios hiliares calcificados y un foco de Ghon se llaman complejos de Ranke sugestivos de tuberculosis anterior. La enfermedad miliar se observa en niños, ancianos y personas inmunocomprometidas, afecta 1 a 7% de los pacientes con todas las formas de tuberculosis, se manifiesta dentro de los 6 meses de exposición inicial, la hiperinflación puede ser la característica más temprana; los hallazgos radiológicos clásicos son pequeños nódulos de 3 mm distribuidos uniformemente con predominio en el lóbulo inferior en el 85% de los casos. El derrame pleural ocurre en una cuarta parte de los casos de tuberculosis, puede ser a menudo la única manifestación y se manifiesta 3 a 7 meses después de la exposición inicial; suele ser unilateral y las complicaciones son raras (empiema, fístula, erosión del hueso). (21) Los datos radiográficos en una tuberculosis pulmonar en los niños pueden ser los siguientes: linfadenopatía hilar o mediastinal, hiperinflación segmentaria, atelectasias, consolidación

alveolar, derrame pleural o empiema y raramente masa focal. La cavitación es común en adolescentes. La tuberculosis miliar se caracteriza por una sombra reticular fina bilateral, llamada “tormenta de nieve” (21)

TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA

Si bien el uso de técnicas de neurodiagnóstico tales como tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) han mejorado enormemente la precisión diagnóstica de meningitis tuberculosa y tuberculomas, no hay una serie de hallazgos radiológicos patognomónicos para TB SNC. (5) Todos los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central preferentemente deben ser evaluados con tomografía de cráneo contrastada ya sea antes o durante las primeras 48 hrs de tratamiento. (6) El típico hallazgo radiológico es el realce meníngeo basal, por lo general más pronunciado en las cisternas basales. (21) En una serie de casos se encontró que el realce meníngeo basal y la presencia de tuberculoma tuvieron 89% de sensibilidad y 100% de especificidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa. (16)

Pacientes con tuberculosis meníngea presentaron en la TAC de cráneo hidrocefalia en el 94% de los pacientes estudiados y realce basilar en 93%. (22) En una serie de casos de niños menores de un año de edad se encontraron características de tuberculosis meníngea en los estudios de imagen, presentando hidrocefalia en el 100% de los pacientes, reforzamiento de la cisterna basilar en el 14% de los pacientes e infarto de los ganglios basales bilateral en el 29% de los casos. (23) Los infartos isquémicos son también una complicación común, vista en 20 a 40% de los pacientes en la TAC de cráneo, sobre todo en los ganglios basales o en las regiones internas de la capsula, que resultan de compresión vascular y oclusión de pequeños vasos perforantes. La lesión más común del SNC es el tuberculoma (granuloma tuberculoso). Esta lesión puede ser solitaria, múltiple o miliar, y puede ser visto en cualquier sitio del parénquima cerebral, aunque ocurre con más frecuencia en los lóbulos frontal y parietal; pueden coexistir junto con la meningitis tuberculosa. En la TAC los tuberculomas aparecen como masas redondas o lobuladas con atenuación baja o alta, tienen un anillo homogéneo y paredes irregulares de espesor variable. En la TAC los abscesos tuberculosos aparecen como lesiones hipoatenuadas con edema circundante, con efecto de masa y realce del anillo. (21)

RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Aunque la resonancia magnética (RM) es posiblemente superior a la TC en la identificación de alteraciones meníngeas y parénquima, su limitada disponibilidad en todo el mundo y el requisito para la anestesia general en niños sugieren que puede tener un impacto limitado en el diagnóstico de la TBM a nivel mundial. (5) En la RM contrastada en los cortes axiales de T1, se observa un realce meníngeo florido de predominio en las cisternas basales con un cierto grado de participación de las meninges en las convexidades cerebrales y en las cisuras de Silvio. Los hallazgos en la RM de tuberculoma dependerán de si el tuberculoma se caseificó, y si es así, si el

centro es líquido o sólido. Se cree que progresa de no caseificante a caseificante y después de un centro sólido a un centro líquido. Un tuberculoma no caseificante es hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y homogéneo con gadolinio. Los tuberculomas con un centro sólido son isointensos a hipointensos en T1 a T2. Usualmente tiene edema circundante, que es el hiperintenso en T2. Los tuberculomas caseosos con centro líquido son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2, con un anillo hipointenso en T2 que representa la capsula. Los bordes del tuberculoma se realzan con gadolinio. Los abscesos tuberculosos pueden ser similares en apariencia a los tuberculomas caseificantes con líquido en el centro, aunque son más grandes y multiloculados. (21)

Recientemente, algunos autores han sugerido el papel de FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery) en la formación de imágenes en los casos de leptomeningitis, incluyendo meningitis tuberculosa. Un estudio reciente realizado por Parmar y cols ha sugerido que FLAIR post-contraste puede tener sensibilidad similar pero mayor especificidad en comparación con el contraste de las imágenes en T1 para la detección de realce leptomeníngeo. Así FLAIR post-contraste podría ser un complemento útil en la evaluación de pacientes con sospecha de tuberculosis. (24)

Las imágenes de la tuberculosis meníngea espinal consisten en loculación del LCR y obliteración de espacio subaracnoideo espinal con pérdida del contorno espinal en la columna cervicodorsal y apelmazamiento de las raíces nerviosas de la región lumbar. Las imágenes contrastadas revelan imágenes nodulares densas con realce lineal intradural, que puede llenar el espacio subaracnoideo, sin contraste de la apariencia de imagen normal. La meningitis tuberculosa crónica puede no tener realce. La siringomielia puede ocurrir como una complicación de la aracnoiditis y se observa como una cavitación en la medula espinal, demuestra intensidad de la señal del LCR en T1 o T2 y no muestra realce después de la administración de material de contraste. (21)

ANGIOGRAFIA

Estudios angiográficos cerebrales en la tuberculosis meníngea en una significativa proporción de casos muestran estrechamiento de la carótida interna, la arteria cerebral media y anterior; las autopsias revelan vasculitis y fibrosis de la capa media. Un estudio de secuencia de angiografía muestra vasoconstricción, seguida de vasodilatación y finalmente estenosis. Nuevas modalidades de imagen han demostrado vasoespasmo o perfusión cerebral alterada en la tuberculosis meníngea, estos incluyen la angiorresonancia magnética, el doppler transcraneal y la tomografía con emisión de positrones. (25)

TRATAMIENTO PARA TUBERCULOSIS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Según la NOM 006-SSA2-2013 los fármacos de primera línea que se utilizan en el tratamiento primario de la tuberculosis son: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Estreptomicina (S) y Etambutol (E). En niños menores de ocho años se deben administrar cuatro fármacos en presentación separada. En todos los pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central el tratamiento debe ser administrado durante un año aproximadamente, dividido en dos etapas: fase intensiva, 2 meses (diario de lunes a sábado con HRZE); y fase de sostén, 10 meses (intermitente, 3 veces a la semana, con HR). (2)

Las dosis en paciente pediátrico son:

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA PARA NIÑOS		
FARMACOS	Dosis diaria mg/Kg	Dosis intermitente mg/Kg
Isoniacida (H)	15 hasta 300 mg	20 Hasta 600 mg
Rifampicina (R)	15 hasta 600mg	20 mg/Kg 600-900mg
Pirazinamida (Z)	25-40 hasta 2 gr	Hasta 50 mg/KG En mayores de 51 Kg hasta 2.5 g
Estreptomicina (S)	15-30 hasta 1 gr	25-30 mg/Kg hasta 1 gr
Etambutol (E)	15-30 hasta 1.2 gr	50mg/kg hasta 1.2 gr

Fuente: Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.

Las principales diferencias en el tratamiento de la TB SNC en comparación con otros grupos de TB son la adición de corticosteroides y la duración prolongada del Tratamiento. Las recomendaciones de tratamiento de la American Thoracic Society (ATC) para TM constan de dos meses de tratamiento de cuatro fármacos combinado con corticoides, y un adicional de 7 a 10 meses de terapia de dos drogas. Los cuatro medicamentos son isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Después de esto, debe haber seguimiento meses de terapia de dos drogas con H y R. (26)

La isoniazida tiene una excelente penetración en la barrera hematoencefálica, su penetración se estima en 86%. Rifampicina (R) penetra a través de la barrera hematoencefálica normal en un 10-20%; esto es suficiente para ser eficaz. Una vez que la barrera hematoencefálica se rompe la penetración se hace más alta. La penetración del etambutol a través de la barrera hematoencefálica es pobre. La TM conduce a la ruptura de dicha barrera, por lo que puede existir una concentración detectable de etambutol en el LCR, pero en la mayoría de los casos no es terapéutica. La OMS recomienda la sustitución de E en la TM por estreptomicina debido a su escasa penetración aunque la penetración de la estreptomicina también es pobre (26)

Los corticosteroides se recomiendan en el tratamiento de TM. En el tuberculoma, la evidencia de la eficacia de corticosteroides es escasa, pero por lo general se prescriben. La revisión Cochrane de Prasad y Singh, mostró que la adición de corticosteroides para el tratamiento de la TM proporciona mejores resultados al reducir el riesgo de muerte y deficiencia neurológica. (26)

COMPLICACIONES

La TB del SNC representa alrededor del 10% de todos los casos de TB y lleva altas tasas de morbilidad y mortalidad neurológicas, especialmente la de la meningitis TB. Varios factores contribuyen a este mal resultado, incluyendo la participación cerebrovascular, la isquemia cerebral resultante, la formación de abscesos, hidrocefalia y el incremento de la presión intracraneal, la lesión directa del parénquima, hiponatremia, convulsiones y retraso en el diagnóstico. (12)

Hagan y Nathani refieren que las razones más comunes para la admisión a una unidad de cuidados intensivos son: insuficiencia respiratoria aguda y el desarrollo de fallo multiorgánico (FMO). El deterioro neurológico debido a la meningitis tuberculosa es una rara pero importante razón para ingreso en la UCI. La mortalidad es alta para los pacientes con tuberculosis activa e insuficiencia respiratoria; un estudio canadiense encontró una mayor mortalidad hospitalaria (69%), significativa para los pacientes que requieren ventilación mecánica secundaria a TB en comparación con SDRA de cualquier causa (56%) (27)

SECUELAS

La evolución de la tuberculosis meníngea está fuertemente asociada con el estadio de la enfermedad al ingreso, un estudio realizado en Sudáfrica muestra que en los menores de 12 meses, 55% tenían una pobre evolución, comparado con una buena recuperación en todos los mayores de 10 años; estos hallazgos sirven para enfatizar que un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, particularmente en niños pequeños es de primordial importancia. Entre los pacientes que logran sobrevivir a un evento de meningitis tuberculosa, 10 a 20% tendrán secuelas incapacitantes como ceguera, sordera, calcificaciones intracraneales, diabetes insípida, obesidad, paraplejía, hidrocefalia, lesión de neurona motora superior o inferior y anormalidades mentales. (15)

PREVENCION

En la actualidad, la vacunación con BCG cubre el 85% de los recién nacidos, se ha estimado que cerca de 100 millones de niños están vacunados con la vacuna BCG al año, incluso cuando la tuberculosis del sistema nervioso central se desarrolla, la vacuna BCG puede mitigar la severidad de la enfermedad; la eficacia de la vacuna no es del 100%, por eso aunque hay una historia de vacunación se debe investigar la posibilidad de tuberculosis del sistema nervioso central. (5)

RESULTADOS:

Se acudió al servicio de epidemiología del Hospital de Infectología Dr. Daniel Méndez Hernández, del Centro Médico Nacional La Raza, para la revisión de la base de datos, identificándose un total de 7 pacientes con diagnóstico final de meningitis tuberculosa durante el periodo comprendido de 01 de junio de 2010 al 30 de junio de 2015, de los cuales un expediente se extravió en archivo clínico, por lo que solo se analizaron 6 expedientes clínicos. El rango de edad fue de 7 años 5 meses a 12 años 11 meses, con una moda de 12 años 11 meses, y un promedio de 11 años y 2 meses. En cuanto al género se encontró que 66.6% (n=4) fueron mujeres y 33.3% (n=2) hombres. El 100% con un nivel socioeconómico medio, basado en las valoraciones realizadas por el servicio de trabajo social del IMSS. En cuanto al estado de nutrición, 66.6% (n=4) se consideró con un estado de nutrición normal, 16.6% (n=1) con desnutrición aguda, y el otro 16.6% (n=1) con obesidad. El 66.6% (n=4) de los pacientes eran originarios del Estado de México, y el restante 33.3% (n=2) del Distrito Federal, respecto a la residencia 83.3% (n=5) residentes del Estado de México. En el 100% (n=6) de los pacientes no existió antecedente de contacto con un caso previo de tuberculosis.

Tabla 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

	Genero	Edad	Nivel socioeconomico	Estado de nutrición	Lugar de origen	Lugar de residencia	COMBE
Caso 1	F	10 años 9 meses	Medio	Desnutrición aguda	Gustavo A. Madero DF	Gustavo A. Madero DF	Negativo
Caso 2	M	11 años 10 meses	Medio	Obesidad	Tecamac, Estado de México	Tecamac, Estado de México	Negativo
Caso 3	F	7 años 5 meses	Medio	Normal	Distrito Federal	Ecatepec, Estado de México	Negativo
Caso 4	F	11 años 1 mes	Medio	Normal	Ayotla, Ixtapaluca Estado de México	Ayotla, Ixtapaluca, Estado de México	Negativo
Caso 5	M	12 años 11 meses	Medio	Normal	San Felipe del Progreso, Estado de México	San Juan Cuajomulco, Jocotitlan, Estado de México	Negativo
Caso 6	F	12 años 11 meses	Medio	Normal	Estado de México	Estado de México	Negativo

CARACTERISTICAS CLINICAS

En relación con los signos y síntomas presentados en el momento del diagnóstico y de acuerdo con los criterios clínicos referidos, encontramos que el estadio III fue el más frecuente en un 66.6% (n=4) de los pacientes, seguido del estadio II con un 33.3% (n=2), sin encontrarse ningún paciente en estadio I. Los síntomas predominantes fueron fiebre y cefalea presentes en el 100% de los pacientes; la fiebre con una duración promedio de 28.8 días, en un rango de 2 semanas hasta los 2 meses y la cefalea con una duración media de 23.5 días y su rango respectivo de 8 a 45 días. El resto de los signos en orden de frecuencia fueron: alteraciones en el estado de conciencia 66.6%, signos de irritación meníngea 66.6%, afasia motora 66.6%, vómitos 50%, alteraciones en la personalidad 50%, afección de pares craneales 33.3%, hemiparesia 33.3%, hemiplejía 16.6% y crisis convulsivas 16.6%.

Tabla 2. CARACTERISTICAS CLINICAS

Caso 1	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre, hiporexia y debilidad de 28 días de evolución. • Cefalea opresiva de intensidad moderada y vómitos alimentarios de 21 días de evolución. • Rigidez de cuello y desorientación de 19 días de evolución. • Desviación de la comisura labial hacia la derecha de 4 días de evolución • Signo de Kernig positivo, afasia motora, tendencia al sueño, periodos de agitación psicomotriz y desinhibición de 3 días de evolución. • Disminución de 6 puntos en escala de coma de Glasgow de 1 día de evolución.
Caso 2	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre y cefalea hemicraneana de predominio derecho de 20 días de evolución. • Vómitos de 18 días de evolución • Parestesias en hemicuerpo izquierdo de 15 días de evolución. • Diplopia, alteraciones en la conducta con tendencia a la agresividad, desorientación, somnolencia, lenguaje incoherente, parálisis del III par craneal izquierdo, disminución de la fuerza muscular en hemicuerpo izquierdo MTI 4/5, MPI 3/5 y disdiadococinecias de 12 días de evolución. • Rigidez de cuello y limitación en la abducción de los movimientos oculomotores en el ojo izquierdo de 5 días de evolución. • Anisocoria y papiledema de 2 días de evolución.
Caso 3	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre intermitente de 14 días de evolución. • Cefalea parietal izquierda incapacitante de 8 días de evolución. • Alteración del estado de alerta, lipotimia, cambios en la personalidad, alteraciones en el ciclo sueño-vigilia, signos de Kernig y Brudzinski positivos de 2 días de evolución.
Caso 4	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea de 45 días de evolución. • Fiebre de 30 días de evolución. • Vómitos de 30 días de evolución. • Dislalia, afasia motora, signos de Kernig y Brudzinski positivos de 7 días de evolución.
Caso 5	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre vespertina y artralgias generalizadas de 2 meses de evolución. • Cefalea intensa de 1 mes de evolución. • Hemiparesia izquierda de 10 días de evolución. • Dislalia, afasia motora, somnolencia, disminución de 6 puntos en la escala de Glasgow de 2 días de evolución.
Caso 6	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre de 3 semanas de evolución. • Cefalea frontal de moderada intensidad, acompañada de vómitos con arcos, de 20 días de evolución. • Crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, afasia motora, disminución de 7 puntos en la escala de Glasgow de 3 días de evolución.

ESTUDIOS DE LCR

Se realizó el estudio de LCR en todos los pacientes, encontrándose una celularidad alterada en el 100% de los pacientes, con una predominancia de polimorfonucleares en el 83.3% de los casos. Se observó hiperproteorraquia e hipoglucorraquia en el 100% de los pacientes. Al realizar tinciones especiales (Ziehl Neelsen) estas resultaron positivas solo en el 50% de los pacientes. Se realizó asimismo PCR en el 100% de los pacientes, resultando positiva en todos los casos. El aislamiento por medio de cultivos se logró en el 83.3% (N=5) de los casos, de los cuales 60% (n=3) correspondió a *M. tuberculosis* y el 40% (n=2) restante a *M. bovis*. Solo en un paciente (16.6%) se realizó ADA la cual resultó positiva.

Tabla 3. CARACTERISTICAS DEL LCR

	Aspecto y color	Conteo global de células/mm ³	PMN %	MN %	PROTEINAS MG/DL	GLUCOSA MG/DL	TINCION ZIEHL NEELSEN	PCR	CULTIVO LCR	ADA
Caso 1	Claro	234	79	21	108	24	(-)	(+)	POSITIVO <i>M. tuberculosis</i>	SI 4UI
Caso 2	Transparente, incoloro	350	60	40	71	15	(-)	(+)	NO SE REPORTO	
Caso 3	Incoloro, ligeramente turbio, coagulabilidad nula	81	70	30	70.25	40	(+)	(+)	POSITIVO <i>M. tuberculosis</i>	
Caso 4	Turbio, amarillo, coagulabilidad nula	206	20	80	135.36	25	(+)	(+)	POSITIVO <i>M. tuberculosis</i>	
Caso 5	Transparente, incoloro	83	70	30	192.6	28	(-)	(+)	POSITIVO <i>M. bovis</i>	
Caso 6	Turbio, incoloro, ligeramente xantocromico, coagulabilidad nula	317	60	40	148	6	(+)	(+)	POSITIVO <i>M. bovis</i>	

IMAGENOLOGIA

El 83.3% de los pacientes contaban con imágenes tomográficas y el 50% con imágenes de resonancia magnética. Los hallazgos característicos de tuberculosis del sistema nervioso central más frecuentes fueron: aracnoiditis 66.6%, hidrocefalia 50% y tuberculomas en el 16.6% de los casos. También se registró edema cerebral en el 33.3% de los pacientes.

Tabla 4. REPORTES DE ESTUDIOS DE IMAGEN

	TAC DE CRANEO	RM DE CRANEO
Caso 1	Se observa en fosa posterior 4° ventrículo dilatado y aumento de la densidad de las cisternas interpedunculares, ambiens y la cuadrigeminal. A nivel supratentorial dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo. Lesiones de sustancia blanca en los lóbulos frontales y parietales adyacentes a la capsula estriada de manera bilateral. IDX CISTERNITIS, ARACNOIDITIS BASAL.	
Caso 2	Edema cerebral severo con predominio en fosa posterior, disminución del espacio subaracnoideo, hiperdensidad con puntillero sobre tentorio bilateral, cisterna con presencia de herniación uncal derecha, hemorragia subaracnoidea Fisher III Hunt Hess III IDX: EDEMA CEREBRAL SEVERO, HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA FISHER III HUNT HESS III	Tras la administración de gadolinio en fase ponderal T1 se observó un realce meníngeo tanto de las meninges que rodean al cerebro, medula espinal cervical, glosofaríngeo así como al tallo cerebral, fundamentalmente al mesencéfalo de predominio derecho, condicionando la obliteración a ese nivel de la cisterna cuadrigeminal y ambiens y también se observó reforzamiento meníngeo difuso, así como seno sagital superior, seno recto y presa de Herófilo engrosados, situación que se corrobora con la venorresonancia, la cual muestra irregularidad del tercio medio y anterior del seno sagital superior así como de ambos senos transversos IDX ARACNOIDITIS BASAL CON AFECTACION DE LOS NERVIOS CRANEALES, DE PREDOMINIO A NIVEL PERIMESENCEFALICOS DERECHOS. EDEMA CEREBRAL LEVE. TROMBOSIS DEL SENO SAGITAL SUPERIOR Y SENOS TRANSVERSOS ASI COMO DEL RECTO. MEDULA CERVICAL CON DATOS DE ARACNOIDITIS.
Caso 3	Dilatación ventricular (ventrículos laterales y cuarto ventrículo), sin alteraciones en las cisternas de la base. IDX VENTRICULOMEGALIA	
Caso 4		Hemisferios cerebrales con intensidad de señal anormal en la secuencia ponderada en T2 en la que se identifican áreas hiperintensas que afectan núcleo caudado izquierdo, tálamo derecho, ambos núcleos lenticulares, así como brazo posterior de la capsula interna del lado izquierdo. Sistema ventricular dilatado con escaso edema trans-epedimario, con catéter de derivación cuya punta se encuentra en el parénquima cerebral a nivel del núcleo caudado izquierdo. Tras la administración de paramagnético se observó un reforzamiento difuso de las meninges predominio a nivel de las cisternas basales incluso prolongándose a lo largo del canal raquídeo. IDX EDEMA CEREBRAL LEVE-MODEDERADO, ARACNOIDITIS BASAL, LESIONES DIFUSAS EN GANGLIOS DE LA BASE, PB. DISFUNCIOND E VALVULA DE DEREVACION VENTRICULO-PERITONEAL.

Caso 5	<p>Hipodensidad frontal y occipital izquierda, núcleos caudados, putamen, globo pálido y capsula interna derecha, área heterogénea irregular con tendencia a reforzar al contraste con efecto de compresión en el ventrículo lateral derecho, realce región selar con lesión nodular hiperintensa en hemisferio cerebeloso derecho.</p> <p>IDX ARACNOIDITIS BASAL, LESIONES DIFUSAS EN GANGLIOS DE LA BASE, CEREBELO DERECHO Y PARENQUIMA CEREBRAL</p>	<p>En la ponderación de T1 con gadolinio realce de la cisterna interpeduncular y del espacio pial adyacente al polígono de Willis y una lesión nodular localizada en el núcleo caudado derecho que se observan hiperintensas en T2, hipointensa en T1, con realce nodular heterogéneo, con el paramagnético. Con la venorresonancia se observa seno sagital superior filiforme lo cual puede sugerir trombosis venosa superficial.</p> <p>IDX ARACNOIDITIS BASAL, LESIONES DIFUSAS EN GANGLIOS DE LA BASE, PB. TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL, TUBERCULOMA</p>
Caso 6	<p>Edema cerebral moderado, lesiones isquémicas a nivel basal (núcleos de base del cráneo), zonas hipodensas, giro parahipocampal de ambos lóbulos temporales, giro orbitario de lóbulos frontales de predominio izquierdo y lóbulo parietal izquierdo.</p> <p>IDX EDEMA CEREBRAL MODERADO Y DAÑO DIFUSO DEL PARENQUIMA CEREBRAL.</p>	

DISCUSION.

En esta serie de casos se observó que el promedio de edad fue 11 años y 2 meses, de los cuales el 83.3% de los pacientes tenía una edad mayor de 10 años, el género más afectado resultó ser el femenino en el 66.6% de los casos. No obstante en la literatura internacional y nacional, los grupos de mayor riesgo son los lactantes y los preescolares, sin observarse predominio de género. Coria y colaboradores realizaron un estudio en el Hospital Infantil de México durante un periodo de 10 años, en 47 pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea, encontrando un rango de presentación de 7 meses a 11 años, moda de 36 meses, la población de 12 meses fue la más representativa, con una media y mediana de 13 meses. (4)

En el 100% de los pacientes se sustentó diagnóstico de meningitis tuberculosa. El estadio que se observó con mayor frecuencia fue el III. Los síntomas presentes en todos los pacientes fueron la fiebre y la cefalea, con un amplio rango de duración, los cuales son inespecíficos, acorde a lo descrito en la literatura. (6) Se menciona en la literatura internacional que las manifestaciones específicas más frecuentes de tuberculosis del sistema nervioso central en edad pediátrica son la afección a nervios craneales así como la hemiplejía, sin embargo, es meritorio considerar que estas manifestaciones corresponden en su mayoría a los grupos de preescolares y escolares, y que en nuestro estudio el 83.3% de los pacientes fueron mayores de 10 años, motivo por el cual las manifestaciones más específicas observadas en nuestro estudio fueron las alteraciones en el estado de conciencia, afasia motora y signos de irritación meníngea, lo cual concuerda con la mayor frecuencia observada del estadio III; los 4 pacientes mencionados ameritaron asistencia ventilatoria avanzada. (10) Los signos de irritación meníngea tienen alto valor al sugerir el diagnóstico de meningitis y ameritar la realización de punción lumbar para obtener una orientación etiológica de acuerdo a las características del LCR. En cuanto a los vómitos observados en el 50% de los pacientes, no se documentó las características de los mismos, y en aquellos casos que cursaron con hipertensión intracraneana, la aparición de esta fue en un lapso de 18 días posteriores a la presencia de los mismos, con lo cual no encontramos la asociación directa con el síndrome de hipertensión intracraneana.

En los estudios efectuados en LCR para determinar la etiología tuberculosa, existe concordancia en la presencia de hipoglucoorraquia e hiperproteinoorraquia, presentes en el 100% de los pacientes. Sin embargo, en lo que respecta a la diferencial observada en el conteo celular, se observó que en el 83.3% de los pacientes la predominancia estaba dada por polimorfonucleares, lo cual resulta controversial, porque si bien, esto puede ocurrir en periodos tempranos de la enfermedad, no fue el caso de este estudio, puesto que ninguno de los pacientes se diagnosticó en un estadio I. (5) El aislamiento del agente etiológico se logró de una manera satisfactoria en un 83.3% de los casos, respecto a lo mencionado en la literatura en la que se refiere un aislamiento de 45-90% (15). Con respecto a la frecuencia de aislamiento de *M. sp* no hubo diferencia con lo referido a la literatura encontrando con mayor frecuencia *M.tuberculosis*.

En cuanto a los hallazgos de neuroimagen, cabe aclarar que algunos se tomaron posterior a la colocación de sondas de derivación ventriculoperitoneal, ya que no todos los pacientes eran provenientes de este centro médico, por lo cual el hallazgo reportado de hidrocefalia en los estudios de neuroimagen resulta menor a lo real.

CONCLUSIONES:

El presente estudio sugiere la necesidad de tener un índice de sospecha más elevado sobre etiología tuberculosa en pacientes con datos clínicos de meningitis, a pesar de no contar con un antecedente previo de contacto con pacientes bacilíferos, para lograr diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos. El retraso en el diagnóstico condiciona no solo un mayor número de complicaciones y secuelas sino la muerte.

Es pertinente señalar que las manifestaciones clínicas de tuberculosis del sistema nervioso central son diversas, con evolución subaguda, por lo cual es importante considerar en procesos meníngeos prolongados la posibilidad de etiología por *M. tuberculosis*.

Ante sospecha de diagnóstico de meningitis tuberculosa es imperativo el inicio de la terapia antifúngica, y en todos los casos se debe intentar la recuperación microbiológica, cuya relevancia es principalmente de aspecto epidemiológico, y de ser necesario para realizar estudios de resistencia bacteriana.

Por otra parte ante la presencia de sintomatología de origen de sistema nervioso central es necesaria la realización de estudios de neuroimagen para complementar el diagnóstico, sin embargo la escasa infraestructura en todos los hospitales y la poca disponibilidad del derechohabiente a los estudios realizados, limita la obtención de los estudios iniciales para integrar el expediente clínico.

Es necesario realizar estudios de seguimiento para evaluar la evolución de los pacientes a largo plazo, principalmente aquellos que fueron diagnosticados en el estadio III, para conocer el grado de discapacidad y secuelas.

ANEXOS

Tabla 1: CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA LA CLASIFICACION DE DEFINITIVO, PROBABLE, POSIBLE Y MENINGITIS NO TUBERCULOSA	
Escala diagnóstica	
Criterios clínicos:	
Duración de síntomas de más de 5 días	4
Síntomas sugestivos de TB (uno o más de los siguientes): pérdida de peso o pobre ganancia de peso en el niño, sudores nocturnos o tos persistente por más de 2 semanas.	2
Historia reciente (en el año pasado) de contacto con un individuo con Tb pulmonar o positivo a tuberculina, o ensayo de liberación con interferon gamma (únicamente en niños menores de 10 años de edad).	2
Déficit neurológico focal (excluyendo parálisis de n. craneales).	1
Parálisis de n. craneales.	1
Alteraciones de la conciencia	1
Criterios de LCR:	
Apariencia clara	1
Células (10-500 ul)	1
Predominio de linfocitos (>50%)	1
Gran concentración de proteínas mayor de 1gr/l	1
Proporción de glucosa en LCR/plasma menor de 0.5	1
Criterios cerebrales de imagen:	
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal antes del contraste	2
Pruebas tuberculosas en otros lugares:	
Rx de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB, tuberculosis miliar	2/4
Identificación de BAAR (esputo, nódulos linfáticos, jugo gástrico, orina y hemocultivo)	4
Amplificación de ácidos nucleicos positivo	4
USG, RM o TAC con evidencia de TB en otros sitios	2
Exclusión de alternativas diagnósticas: Microbiológicas, serológicas o histopatológicas: meningitis bacteriana piógena, meningitis criptocócica, meningitis sifilítica, meningoencefalitis viral, malaria cerebral, meningitis eosinofílica o por parásitos, toxoplasmosis cerebral, absceso cerebral y linfoma maligno.	
Fuente: Suzaan Marais, Guy Thwaites et al. Tuberculous meningitis; a uniform case definition for use in clinical research, Lancet Infect Dis 2010; 10: 803-12	

<p>Tabla 2: CONCENSO PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA</p> <p>CRITERIOS CLINICOS INICIALES: Cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez de nuca, convulsiones, déficits neurológico focal, alteración de la conciencia o letargo.</p> <p>CLASIFICACION DE MENINGITIS TUBERCULOSA</p> <p>MENINGITIS TUBERCULOSA DEFINITIVA: Los pacientes deben cumplir con el criterio A o B.</p> <p>A: Criterios clínicos iniciales, más uno de los siguientes: BAAR vistos en el LCR, cultivo positivo Mycobacterium en LCR o amplificación de ácidos nucleicos positivo.</p> <p>B: Bacilos ácido-alcohol resistentes en el contexto de los cambios histológicos compatibles con tuberculosis en el cerebro o la médula espinal con síntomas o signos sugestivos y los cambios de LCR, o meningitis visible (en la autopsia).</p> <p>MENINGITIS TUBERCULOSA PROBABLE</p> <p>Criterios clínicos iniciales más una escala de diagnóstico de 10 puntos o más (cuando los estudios de imagen cerebral no están disponibles) o más de 12 puntos (cuando la imagen está disponible) más diagnósticos alternativos excluidos; se añaden 2 puntos si existe LCR clásico o si se obtienen estudios de imagen positivos.</p> <p>MENINGITIS TUBERCULOSA POSIBLE</p> <p>Criterios clínicos de entrada más escala diagnóstica de 6 a 9 puntos (cuando la imagen cerebral no está disponible), o 6 a 11 puntos (cuando la imagen cerebral está disponible) más alternativas de diagnóstico excluidas; no puede ser excluida sin realizar punción lumbar o imagen cerebral.</p> <p>MENINGITIS NO TUBERCULOSA:</p> <p>Cuando se establece el diagnóstico alternativo sin un diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa u otros signos convincentes de la enfermedad dual.</p> <p>Fuente: Suzaan Marais, Guy Thwaites et al. Tuberculous meningitis; a uniform case definition for use in clinical research, Lancet Infect Dis 2010; 10: 803-12</p>
--

Tabla 3: DEFINICION DE LOS RESULTADOS POSITIVOS DE LA PRUEBA CUTANEA CON TUBERCULINA EN LACTANTES, NIÑOS Y ADOLESCENTES

INDURACION > 5 mm:

Niños con íntimo contacto con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada

Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa

Signos en la radiografía de tórax de enfermedad tuberculosa activa o previa

Signos clínicos manifiestos de enfermedad tuberculosa[†]

Niños en tratamiento inmunosupresor[‡] o con trastornos inmunosupresores, entre ellos infección por VIH

INDURACION > 10 mm:

Niños con mayor riesgo de padecer una enfermedad tuberculosa diseminada

Niños menores de 4 años de edad

Niños con otros trastornos médicos subyacentes, entre ellos enfermedad de Hodgking, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición, etc.

Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa

Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia

Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, vagabundos, personas consumidoras de drogas ilícitas, residentes en instituciones para ancianos, encarcelados o institucionalizados o trabajadores inmigrantes en granjas

Niños que viajan a zonas del mundo con alta prevalencia

INDURACION > 15 mm:

Niños de 4 años de edad o mayores sin ningún factor de riesgo

Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con el bacilo Calmette-Guérin (BCG); la aparición de eritema en el punto de PCT no indica un resultado positivo a la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 horas después de su realización.

[†] Demostración por signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio que deben incluir la tuberculosis en el proceso de diagnóstico diferencial (p. ej, meningitis)

[‡] Se incluyen las dosis inmunosupresoras de corticoides.

Fuente: Kliegman, Behrman et al: Nelson tratado de pediatría Elsevier Saunders Vol II 18ª ed. Pag 1246

BIBLIOGRAFIA

1. Secretaria de Salud. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar. 2009; México.
2. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013. Para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud.
3. Conell TG, Zar HJ, Nicol MP. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-Infected and HIV Uninfected Children. *J Infect Dis.* 2011; 204 (1 supl 4):1151-1159.
4. Coria LJ, Lozano VF, Juarez EM, Rosales UE. Tuberculosis meníngea en el Hospital Infantil de México: Análisis de las características clínicas en 47 casos. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría.* 2007; 21(81):18-26.
5. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitos TW, Peterson PK. Central Nervous System tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev.* 2008; 21 (2):243-261
6. Cherian A, Thomas S. Central nervous system tuberculosis. *Afr Health Sci.* March 2011; 11:116-127.
7. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Clin Chest Med.* 2009; 30:745-754.
8. Thwaites GE, Thin HT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005; 4:160-70.
9. Hristea A, Moroti RC, Exergian F, Arama V, Besleaga M, Tanasescu R. Paraplegia due to non-osseous spinal tuberculosis: report of three cases and review of the literatura. *Int J Infect Dis.* 2008; 12:425-429.
10. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infec.* 2009; 59:167-187.
11. Shou HS, Tsai WC, Lin WR, Chen TC, Lu PL, Huang PM, et al. Clinical Features ant Outcomes of Spinal Tuberculosis in Southern Taiwan. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(4):291-300.
12. Vadivelu S, Effendi S, Starke JR, Luerssen TG, Jea A. A Review of the Neurological and Neurosurgical Implications of Tuberculosis in Children. *Clin Pediatr.* 2013; 52(12):1135-1143.
13. Orozco AI, Nesbit FC, González OS, Rivera MJ. Mielitis asociada a meningitis tuberculosa. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría.* 2009; 23(89): 1-8.
14. Schirmer P, Renault CA, Holodniy M. Is spinal tuberculosis contagious. *Int J Infect Dis.* 2010;14: 659-666.
15. Morales A. Infección por micobacterias del sistema nervioso central. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006;63:332-350.
16. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Torok ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis; a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:803-12
17. Kliegman M, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de pediatría. 3 vols. 18ª ed. España: Elsevier Saunders; 2009.
18. Makesh Kumar V, Madhavan R, Narayanan S. Polymerase chain reaction targeting insertion sequence for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2014;139:161-166.
19. Rodriguez Acar, Lizárraga García et al. Intradermorreacciones en dermatología. *Dermatol Rev Mex.* 2008; 52(4):160-74.
20. Mandalakas AM, Detjen K, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(8):1018-1032.
21. Burrell J, Williams JC, Bain G, Conder G, Andrew L, Hine MD, et al. Tuberculosis: A Radiologic Review. *RadioGraphics.* 2007; 27:1255-1273.

22. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H,, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the Central Nervous System in Children: a 2-Year Survey. *J Infect.* 2000; 41: 61-68.
23. Tung YR, Lai MC, Lui CC, Tsai KL, Huang LT, Chang YC, et al. Tuberculous meningitis in infancy. *Pediatr Neurol.* 2002; 27: 262-266.
24. Bathla G, Khandelwal G, Maller VG, Gupta A. Manifestations of cerebral tuberculosis. *Singapore Med J,* 2011; 52(2):124-131.
25. Lammie GA, Hewlett RH. Schoeman JF. Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: A review. *J Infect.* 2009;59:156-166.
26. Harst VD, Luijckx G. Treatment of Central Nervous system Tuberculosis Infections and Neurological Complications of Tuberculosis Treatment. *Curr Pharm Des.* 2011; 17:20940-2947.
27. Guy Hagan, Nazim Nathani. Clinical review: Tuberculosis on the intensive care unit. *Critical Care,* 2013; 17: 240.