



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MENINGITIS TUBERCULOSA
EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
2000-2007

T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
JENNIA JOANNA ACEBO ARCENTALES

TUTOR DE TESIS:
DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA

CO- TUTORES :
MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA



MÉXICO, D.F.



2009

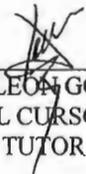
**MENINGITIS TUBERCULOSA. EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.
2000-2007.**



DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
TUTOR DE TESIS



MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA
DEPARTAMENTO DE METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN
TUTORA METODOLÓGICA



AGRADECIMIENTO:

Debo y quiero agradecer a Dios que ha sido mi guía en este difícil camino, él ha permitido que tenga la fuerza y la capacidad de seguir siempre adelante, me ha llevado de su mano y nunca me ha abandonado. Gracias por permitirme disfrutar cada día lo que hago.

Mi más sincero agradecimiento a mi familia, a mis padres Salvador y Augusta gracias por ser tan maravillosos, por confiar siempre en mí y ser mi apoyo incondicional, sin su ayuda, cariño y comprensión no estaría aquí en estos momentos. Los adoro. Gracias por darme esa familia maravillosa que es mi sostén diario.

A mis hermanos Magaly, Irina, Claudia y Aleph así como mis cuñados Rubens y Jorge y mis sobrinos Arturo, Antonella, Anabella y Milena gracias por demostrarme siempre su cariño y ser mi empuje constante, son insustituibles.

A mis amigos, Araceli, Anahi, Gerardo y Carlos que fueron mi familia en esta ciudad y que estuvieron a mi lado en momentos difíciles y gratos, siempre los llevaré en mi corazón.

A mis maestros que me brindaron muchos conocimientos y me enseñaron la senda por donde debo ir para lograr la excelencia.

Al personal de los departamentos de archivo e epidemiología por su predisposición y ayuda.

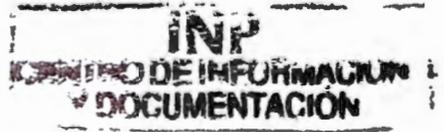
Al Dr. Francisco Otero por sus enseñanzas y confianza.

A Luisa por todo el valioso tiempo que dedicó para que concluyera mi tesis, por tenerme paciencia y hacer muy agradable mi trabajo.

Sin ánimo de olvidar a nadie en particular, a todas aquellas personas que de una u otra manera han compartido mi vida durante el transcurso de estos dos años mi más sincero agradecimiento.

CONTENIDO

RESUMEN.....	5
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
OBJETIVOS.....	21
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
CONSIDERACIONES ETICAS.....	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN.....	31
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	39
CUADROS	40
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	45
BIBLIOGRAFÍA.....	50



MENINGITIS TUBERCULOSA. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA. 2000-2007.

González Saldaña N¹, Díaz García L², Acebo Arcentales J³.

1 Jefe del Departamento de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

2 Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría.

3 Departamento de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN:

La forma más grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia es la meningitis tuberculosa. Es una entidad clínica de difícil diagnóstico y de predominio en menores de 5 años. Muchas veces la confirmación diagnóstica no es posible lo que hace que su tratamiento se retrase. El 50% de los niños con meningitis tuberculosa puede tener secuelas permanentes.

En México, la información al respecto es muy limitada por lo que consideramos importante conocer la forma de presentación, desenlace y secuelas neurológicas al momento del egreso, así como las estrategias diagnósticas utilizadas y que impacto han tenido en la población del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Longitudinal, retrospectivo, descriptivo, y observacional. Serie de casos.

Se revisaron de forma retrospectiva los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Meningitis tuberculosa del INP que cumplieran los criterios de inclusión.

Así como se realizó la revisión de distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, biológicas y clínicas.

RESULTADOS:

En el período comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2007 ingresaron 54784 pacientes de los cuales 12pacientes tenían diagnóstico de meningitis tuberculosa lo que implica el 10,3% de los ingresos de tuberculosis y el 0,021% del total de ingreso durante este período. 25% de los pacientes tuvieron algún grado de desnutrición, la media de edad de nuestros pacientes fue de 8 años con predominio del sexo masculino, todos recibieron vacuna de BCG, sólo 1 paciente tuvo estudio de Combe positivo por contacto con su abuela, 2 pacientes tuvieron PPD positivo.

En cuanto al cuadro clínico predominaron la fiebre, irritabilidad, cefalea y vómitos como lo señala la literatura. Según los días de evolución de la enfermedad hasta el ingreso de nuestros pacientes, el 66,6%(8) se encontraban en el estadio I de la enfermedad, 25% (3) en el estadio II y sólo 1 paciente (8,3%) en el estadio III. En cuanto a los exámenes de laboratorio todos los pacientes tuvieron líquido cefalorraquídeo (LCR) compatible con meningitis tuberculosa, con aumento de la celularidad, proteínas, hipoglucorraquia y predominio de mononucleares. Sólo 1 LCR tuvo tinción de Zielh Neelsen (ZN) positiva así como ZN positivo en esputo y jugo gástrico.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) en LCR fue positiva en 2 de nuestros pacientes y las pruebas de ELISA que se realizaron fueron negativas.

4 pacientes (33,3%) tuvieron Tb pulmonar por Rx de tórax. 66,7% datos de aracnoiditis basal y 25% datos de hidrocefalia en TAC y RMN.

A pesar de que 66,6% (8) pacientes recibieron tratamiento antifímico en su primer día del ingreso, 25% (3) de ellos presentaron secuelas motoras (1 monoparesia derecha, 1 cuadriparesia y 1 hemiparesia izquierda), 1 disminución de agudeza visual de ojo izquierdo, 1 hipoacusia izquierda.

CONCLUSIONES:

En México en el INP la frecuencia de meningitis tuberculosa sigue siendo similar a la estadística mundial con 10,3% de ingresos.

El aislamiento que confirma la enfermedad es el esperado con 8,7%.

La aplicación de BCG así como el Combe no tuvieron relevancia en nuestro estudio probablemente por ser una muestra muy pequeña.

Los resultados de TAC y RMN cerebral concuerdan con el estadio clínico y la evolución de nuestros pacientes. Siendo predominante la aracnoiditis basal en 66,6% sobre la hidrocefalia 25%, así como datos de vasculitis e isquemia en menor proporción.

A pesar de que el 66,6% (8) de nuestros pacientes se encontraban en el estadio I de la enfermedad al momento del diagnóstico, según los días de evolución; el 41,6% (5) tuvieron secuelas motoras, 2 hipoacusia (1 severa bilateral y otra izquierda) y 16,7% (2) secuelas visuales con disminución de la agudeza visual, considerando que la presencia de secuelas en este estadio es variable, generalmente sin ninguna secuela.

MARCO TEÓRICO:

La tuberculosis (TB) es un problema mundial de salud pública, con mayor morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2006 se registraron 9.2 millones de nuevos casos (139 por 100 000 población) y 1.7 millones de muertes por tuberculosis, de estos 0.7 millones de casos y 0.2 millones de muertes se presentaron en personas con VIH.

Hay aproximadamente 0.5 millones de casos de multidroga-resistencia a TB.

Cada segundo una persona en el mundo es infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; 2 billones de personas, equivalente a una tercera parte de la población mundial está infectada con el bacilo de la TB. El 5-10% de las personas que están infectadas con el bacilo de TB enferman o pueden transmitir la enfermedad en algún momento de su vida.¹

Sin embargo el primer reporte sobre el número de nuevos casos de tuberculosis en 2007, indica que el número per cápita parece haber estado cayendo mundialmente desde 2003, excepto en la región europea donde la frecuencia es aproximadamente estable.

La región africana tiene el índice más alto per cápita (363 por 100 000 población).²

Estimated tuberculosis (TB) incidence rate, 2005



En México para el 2006 la incidencia global fue de 15.26/100,000 habitantes, con variaciones significativas en los diferentes estados, con una tendencia a la disminución de -7.74 respecto a 2005.

La incidencia para menores de 19 años fue de 5.077/100,000 habitantes.³

FORMAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS:

Debido a que el agente causal penetra al organismo casi de forma exclusiva por la vía respiratoria, la TB se localiza generalmente en los pulmones; sin embargo, en una proporción variable, dependiendo de factores predisponentes, se puede producir una diseminación hematógena, con siembras a distancia, que darán lugar a TB en cualquier otro órgano. Basándose en esto, la TB se clasifica en pulmonar y extrapulmonar.⁴

TB extrapulmonar:

Desde el inicio de la epidemia de VIH/SIDA, se ha incrementado el número de casos de tuberculosis extrapulmonar; de hecho se considera que dos terceras partes de los pacientes con infección por VIH y tuberculosis presentan tuberculosis pulmonar y extrapulmonar o bien tuberculosis extrapulmonar aislada⁶. Las localizaciones extrapulmonares más frecuentes son los ganglios linfáticos, pleura, sistema genitourinario, sistema osteoarticular, meninges y peritoneo.

TB Pulmonar:

Constituye la forma clínica más frecuente de la enfermedad (80% de los casos) en todos los grupos de edad.

MENINGITIS TUBERCULOSA:

La forma más grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia es la meningitis tuberculosa, se reporta entre el 10 a 15% de todos los casos; puede manifestarse como meningitis, cerebritis, absceso cerebral y tuberculomas.²

La tasa de tuberculosis meníngea en menores de cinco años, no sólo es un índice epidemiológico de infecciones recientes sino también un indicador operacional tanto de la búsqueda y tratamiento de casos adultos pulmonares como de la eficacia de la vacunación con BCG al nacimiento.

EPIDEMIOLOGIA:

La meningitis tuberculosa afecta a individuos en todas las etapas de la vida; sin embargo es más frecuente en la edad pediátrica, con cifras máximas entre los 12 meses y los 4 años de edad.⁵

Las tasas de infección de tuberculosis son similares para ambos sexos. Durante la edad adulta, las tasas de infección de la TB son sistemáticamente mayores para los hombres que para mujeres, el varón-mujer es de aproximadamente 2:1⁶

El índice de mortalidad de las diversas series se informa entre el 14 y 34% de los casos. En un estudio realizado por González Saldaña en el Instituto Nacional de Pediatría se recopilaron 512 casos en 30 años con una mortalidad de 4,7%.⁷

La desnutrición y ciertas enfermedades como sarampión, rubéola y tosferina, así como los padecimientos inmunosupresores (enfermedades linfomioproliferativas, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc) son factores predisponentes que hacen al hospedero más propenso a adquirir la infección.

En México no se lleva un control óptimo de estos casos, ya que al parecer, sólo se registran aquellos que se atienden en las grandes instituciones de salud del país.

La secretaria de salud Mexicana reporta en 2007 un total de 60 casos de meningitis tuberculosa y para la semana 21 del 2008 un total de 70 casos, con mayor frecuencia en el Distrito Federal y predominio en varones.⁸

Es imprescindible realizar el estudio epidemiológico en todos los pacientes en quienes se sospeche o fundamente tuberculosis. Se considera que un caso de TBC bacilífera infecta una media de 12 personas/ año. Si esas personas son niños, el riesgo de rápida evolución a enfermedad primaria es muy elevado, y cuando esa enfermedad es diagnosticada en la consulta clínica ya está avanzada. Ello significa un elevado costo en salud y en sufrimiento humano, además de permitir el mantenimiento de la transmisión activa de la TBC en la comunidad. La tos con expectoración mucopurulenta por más de 15 días, el signo más importante de sospecha de TBC en el adulto, sólo se observó en el 10% de esos niños menores de 6 años.⁹

Dentro del estudio epidemiológico debemos confirmar la aplicación de la vacuna de BCG, la misma que tiene la enorme desventaja de que el grado de protección que confiere es extremadamente variable. Por ejemplo, en Inglaterra, la protección que proporciona la BCG es de 50 a 80%, en tanto que en Malawi, África o en el sur de la India la protección es cero. En Latinoamérica la protección puede ser hasta de un 60%. Las causas de este fenómeno son múltiples y han generado mucho debate e investigación. Algunas de las causas o factores mejor definidos son: a) el amplio espectro de virulencia que existe entre las cepas de *M. tuberculosis*; b) la pérdida progresiva de la capacidad de la vacuna para estimular una respuesta inmunitaria protectora; c) el nivel de exposición a micobacterias saprófitas; d) la diversidad genética entre las subcepas de BCG.^{10,11}

ETIOLOGIA

La meningitis tuberculosa (MTB) es la inflamación de las leptomeninges y el encéfalo producida por *Micobacterium tuberculosis*.⁷

PATOGENIA:

La meningitis tuberculosa se considera una forma diseminada grave de tuberculosis primaria. Muchos de los signos, síntomas, y secuelas de meningitis tuberculosa son el resultado de una reacción inflamatoria dirigida inmunológicamente.

El desarrollo de MTB tiene 2 procesos. Los bacilos de *M. tuberculosis* entran en el huésped por inhalación de gotitas, el punto inicial de la infección son los macrófagos alveolares. La tos puede generar 3000 gotitas infecciosas, hablar durante cinco minutos se asocia con igual cantidad y los estornudos producen una cantidad mucho mayor.¹² Una vez en el interior las

gotas de secreción pierden una parte de su contenido acuoso por evaporación y dejan un núcleo de 1-2 μm de diámetro con pocos bacilos tuberculosos¹³. Estas pequeñas gotas infecciosas pueden permanecer suspendidas en el aire durante períodos prolongados.

La infección localizada aumenta dentro de los pulmones, con la diseminación para los nódulos linfáticos regionales donde se produce el complejo principal. Durante esta etapa, un bacteremia breve pero importante puede estar presente enviando bacilos tuberculosos a otros órganos del cuerpo.

En personas que desarrollan MTB, los bacilos se siembran en las meninges o el cerebro, resultando la formación de focos pequeños de lesiones caseosas metastásicas subpiales o subependimarios.

La diseminación para el SNC es más probable, particularmente si la tuberculosis miliar se desarrolla.

El segundo paso en el desarrollo de MTB es un aumento en el tamaño de una siembra o inóculo abundante hasta que se rompe en el espacio subaracnoideo. Si hay tubérculos estos se rompen en el espacio de subaracnoideo y causan meningitis.

Un exudado gelatinoso grueso se infiltra en la cortical o los vasos sanguíneos meníngeos, produciendo la inflamación, obstrucción, o infartos. La meningitis también provoca disfunción frecuente de nervios craneales III, VI, y VII, al final puede resultar en hidrocefalia obstructiva de la cisterna basilar. La patología neurológica siguiente es causada por procesos generales: adherencia, vasculitis obliterante, y encefalitis o mielitis.¹⁴

CUADRO CLINICO:

En general, MTB es más común en niños que en adultos, especialmente en los primeros 5 años de la vida. Es poco común, en niños menores de 6 meses.

- Los niños de 5 - 14 años son el grupo etáreo menos afectado.
- La tuberculosis en la infancia tiene una influencia limitada porque los niños rara vez pueden transmitir la enfermedad.
- Los niños más pequeños son más propensos de desarrollar MTB o Tb diseminada o linfática, mientras que en los adolescentes se presentan más los derrames pleurales, afección genitourinaria, o enfermedad peritoneal.

El cuadro clínico generalmente, es de inicio inespecífico, incluyendo dolor de cabeza, vómito, fotofobia, y fiebre. En un estudio, solamente 2 % de pacientes informaron sobre los síntomas de meningitis. La duración de presentación de los síntomas es variable de 1 y medio a 3 meses, aunque 55 % se presentaron con los síntomas leves de 2 semanas en la duración.¹⁵

La tuberculosis meníngea ocurre 3 a 6 meses después de la infección, se puede presentar repentinamente o insidiosamente y generalmente tiene 3 etapas clínicas:

- *Fase prodrómica*. Alteraciones del carácter, pérdida de peso, anorexia, disminución del rendimiento escolar, febrícula, etc. Preceden 2 a 3 semanas a las manifestaciones claras de la

enfermedad. Son síntomas poco específicos, que orientan poco el diagnóstico, a no ser que se conozca un viraje reciente de la reacción a la tuberculina.

- *Fase de estado*. Sintomatología más rica. Fiebre (100%), cefaleas (80%), vómitos, signos meníngeos, hipertensión de la fontanela, disminución del nivel de conciencia, agitación nocturna e insomnio, convulsiones, afectación de los pares craneales VI (el más frecuente), III, IV y VII, y signos motores focales.

- *Fase avanzada*. El nivel de conciencia se altera progresivamente apareciendo confusión, estupor y coma profundo. Signos bulbares: anomalías del ritmo respiratorio, alteraciones de la frecuencia cardíaca, fenómenos vasomotores, etc. La sintomatología neurológica se agrava conduciendo a la rigidez de descerebración y muerte inminente.

En 1948, el Medical Research Council fue el primero en proponer diferentes etapas en la evolución de la enfermedad que se mantienen vigentes en la actualidad.

Estadio I: Se manifiesta por el síndrome infeccioso, con fiebre irregular que suele ser febrícula, acompañada de irritabilidad, anorexia y apatía, después de 1 o 2 semanas vómito que puede ser diario o inconstante. Este período dura de 2 a 3 semanas.

Estadio II: Agravamiento de los datos clínicos del primer período: persiste el vómito, pero hay mayor irritabilidad, cefalea intensa y luego de 1 a 3 semanas pueden haber signos meníngeos, afección de pares craneales, crisis convulsivas. Este período dura de 2 a 4 semanas.

Estadio III: El paciente está en coma, hay signos meníngeos francos, afección de pares craneales, hipertonía con tendencia a opistótonos, midriasis y respuesta pupilar débil. Este período dura 1 a 2 semanas y el paciente puede fallecer por enclavamiento de amígdalas.^{7,16}

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de 512 casos de meningitis tuberculosa se encontraron los siguientes datos clínicos:

Fiebre en 47 a 91%, por lo general más bien febrícula; apatía, vómito en 30 a 90%, de 1 a 2 veces al día e irregular al igual que la fiebre, y cefalalgia en 21 a 86%.⁷

En cuanto a los signos, en el período meníngeos se observaron signos meníngeos en 20 a 77%, alteraciones de los pares craneales en 20 a 63,4%, ante todo los relacionados con la función motora (II, III, IV, VI, VII); las primeras manifestaciones suelen ser estrabismo y ptosis palpebral; papiledema en 9 a 48,4% y en los pacientes que llegaron en el estadio III hubo alteraciones del estado de conciencia hasta en 94%, y crisis convulsivas en 9 a 76%.^{17,18}

EXAMEN FISICO:

Se deben realizar un examen general y neurológico cuidadoso, buscando especialmente la cicatriz de vacunación de BCG, linfadenopatías, papiledema, y tuberculomas en el fondo de ojo.

Dentro del examen oftalmológico aparte de papiledema, se puede observar un tuberculoma retinal o un nódulo blanco grisáceo pequeño, muy sugestivo de tuberculosis. Estas lesiones se encuentran más frecuentemente en tuberculosis miliar.

En niños, el examen de fondo de ojo puede revelar palidez del disco y deterioro visual.

En el examen neurológico se deben descartar neuropatías craneales involucrando nervios como el III, IV, VII, y, menos comúnmente, II, VIII, X, y XII pares que también pueden ser afectados.¹⁸

Las deficiencias neurológicas focales podrían incluir monoplejía, hemiplejía, afasia, y tetraparesia.

El temblor es el desorden de movimiento más común visto en el transcurso de MTB.

En un porcentaje más pequeño de pacientes los movimientos anormales, incluyendo coreoatetosis y hemibalismo, han sido observados, más en los niños que en adultos. Además, mioclonus y disfunción de cerebelo han sido observados.

Las lesiones vasculares profundas son más comunes entre los pacientes con los trastornos de movimiento.^{7,14}

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) es una complicación común y está asociada a un mal pronóstico.¹⁴

PRONÓSTICO:

El pronóstico es variable. Los pacientes en estadio III tienen una mortalidad de 50% y secuelas de 100%, mientras que la mortalidad en el estadio II es de 15 a 30% con secuelas cercanas a 80%. Existe un grupo de pacientes (20-25%) que tienen recuperación física completa sin deterioro del desarrollo intelectual y aproximadamente 35% queda con daño cerebral mínimo.⁷

DIAGNOSTICO:

El factor más importante que afecta el pronóstico de tuberculosis de SNC es el diagnóstico oportuno e inicio temprano del tratamiento. La probabilidad de destrucción cerebral irreversible y formación de secuelas incrementa con el inicio tardío del tratamiento por esto lo más importante en el diagnóstico es la sospecha de la enfermedad y apresurar los procedimientos diagnósticos.^{19,20}

Dentro del abordaje diagnóstico se incluyen:

1. Análisis de LCR

El LCR en general es de color transparente o ligeramente opalescente con una presión mayor y aumento de las proteínas, como puede observarse en muchas otras enfermedades intracraneales, sobre todo en tuberculomas.

Cuando un bacilo tuberculoso o sus productos celulares se liberan por primera vez hacia el LCR aparecen por primera vez polimorfonucleares (PMN), por lo común en una cantidad de baja a moderada. Estos son reemplazados en unos cuantos días por mononucleares (MN) y este tipo de células son las que se encuentran de manera clásica en la MTB.

La cuenta celular por lo general se ubica en algunos cientos y rara vez arriba de 1000 cel/mm³.

La glucosa en el LCR está baja en MTB, con frecuencia menos de la mitad del valor normal, de la glucosa sanguínea. La glucorraquia debe determinarse después de pasar algún tiempo para

que se equilibren la concentración de glucosa en la sangre y en el LCR y siempre debe tomarse una muestra para determinar la glucemia con el fin de contar con un parámetro de comparación del valor de glucosa en el LCR.

Una regla útil para recordar consiste en considerar que una concentración anormal de glucosa en el LCR es aquella que sea menor a la mitad de la concentración en suero.

A pesar de esto un pequeño porcentaje de pacientes con MTB pueden tener glucorraquia normal, en particular durante las etapas iniciales de la enfermedad.^{7,21}

Las proteínas suelen estar elevadas en cifras de 50 a 1040 mg/100 ml por día, con una media de 170 mg/100 ml, en 88% hay más de 100 mg/100ml.⁷

En un estudio se realizaron punciones lumbares semanales por 4 semanas a 99 niños con meningitis tuberculosa demostrando que los valores fluctúan durante las primeras semanas de la terapia. Para la 4ta semana la concentración de glucosa disminuyó 2,2 mmol/L en 68 pacientes, las células aumentaron con predominio de polimorfonucleares en la mayoría de los casos, un tercio de estos niveles de proteínas se mantuvieron elevados, pero en 69 pacientes los niveles de proteínas se normalizaron.^{22, 23}

2. Búsqueda del Bacilo tuberculoso. 1) Examen directo. Se tiñe la parte del LCR con colorante de Ziehl-Neelsen, la misma que tiene un valor predictivo positivo de 95%. Sin embargo sólo en 5 a 25% se observará el bacilo tuberculoso. Las baciloscopias y el cultivo de esputo y material de lavado gástrico con frecuencia resultan negativos, pero pueden poner de manifiesto la afección pulmonar primaria, por lo que siempre deben realizarse para complementar el estudio. La búsqueda de bacilos en orina sólo se justifica en casos de tuberculosis miliar, o bien, coexistencia de tuberculosis renal.⁷

Otra tinción acidorresistente es la fluorocrómica: auramina con o sin un segundo fluorocromo, la rodamina esta permite observar un objetivo x 25, aumentando por ende el campo visual y reduciendo el tiempo requerido para explorar un área determinada del preparado. Las tinciones fluorocrómicas requieren una fuente de luz intensa, que puede ser proporcionada por una lámpara de gas de mercurio de 200 vatios o por una fuerte luz azul y un filtro de isotiocianato de fluoresceína.²⁴

3. Jugo gástrico: En niños infectados la sensibilidad del examen directo del jugo gástrico suele ser inferior al 10% y la especificidad es controvertida (en algunos estudios hasta el 96%), pudiendo existir falsos positivos; éstos se han atribuido a saprófitos ácido alcohol resistentes presentes en el jugo gástrico, por lo que el resultado de las baciloscopías debe ser confirmada con el cultivo. La rentabilidad del cultivo del jugo gástrico en tres muestras consecutivas es del 20- 40%, pero en lactantes puede llegar al 70%.²⁵

4. El esputo directo es la muestra de mayor rentabilidad, la dificultad estriba en que los niños pequeños habitualmente no saben expectorar voluntariamente por lo que se suele utilizar el jugo gástrico.²⁵

5. Cultivo del bacilo tuberculoso: Se realiza en el medio de Lowestein-Jensen. Se obtienen resultados tardíos de 4 a 6 semanas. Es positivo en el 45-90% de los pacientes. Permite hacer el diagnóstico de certeza y conocer la sensibilidad del germen.²⁶

En México el porcentaje de aislamiento oscila entre 5 y 18%.³

Debido a la demora en la obtención de los cultivos se han creado sistemas automatizados y semiautomatizados para una detección más rápida y temprana incluso en la primera semana de incubación. De estos existen métodos radiométricos como BACTEC AFB, MB/BacT, y no radiométricos ESP MYCO, Septi-Chek AFB, MGIT.

Prueba de Tuberculina:

Los resultados negativos de la prueba de derivado de proteína purificada no eliminan la tuberculosis.

Los puntos de límite para induración (5, 10, o 15 mm) para determinar un resultado de prueba seguro varían sobre la base de la categoría de prueba preliminar en la que el paciente cae.

En un país en vías de desarrollo con recursos limitados una prueba de Mantoux es un medio importante para respaldar un diagnóstico de TBM.

Aproximadamente 10% de la población de niños con enfermedad tuberculosa comprobada por cultivo, no reaccionan a la tuberculina al tiempo de la presentación, aunque muchos de ellos se tornan positivos después de iniciar tratamiento. Más del 50% de las TB meníngeas o miliareas presentan una prueba no reactiva.²⁷

Debe ser notado que, sin embargo, que un induración de 5 mm se obtenía en solamente 60 % de los niños evaluados por Mantoux y de 10 mm en 50 % de niños.

Una respuesta negativa a la prueba de tuberculina es común en los niños con tuberculosis miliar con y sin MTB (Illingworth 1956; Hussey et al.. 1991; Yaramis et al.. 1998).

Consideraremos positivo el PPD en los siguientes casos:

>5mm:

Contactos íntimos con casos conocido o sospechado de enfermedad tuberculosa.

Niños con signos clínicos o radiológicos de enfermedad tuberculosa.

Niños con trastornos inmunosupresores entre ellos infección por VIH y transplante de órgano, pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluidas dosis inmunosupresoras de corticoides, prednisona o equivalente durante > 1 mes.

>10 mm

Lactantes y niños de menos de 4 años de edad.

Niños con trastornos médicos subyacentes o conductas que aumentan el riesgo (enfermedad renal, trastornos hematopoyéticos, diabetes mellitus, desnutrición).

Niños con exposición frecuente a adultos de alto riesgo.

Nacimiento o inmigración reciente <5 años desde un país con prevalencia alta.

Niños que han viajado o estado en contacto con visitantes de países con prevalencia alta.

>15 mm

Niños > 4 años de edad y sujetos mayores sin ningún factor de riesgo.²⁸

La hipersensibilidad a tuberculina podría ser considerada como reflejo de la respuesta inmunitaria a antígenos de micobacterias.²⁹

En el Instituto Nacional de Pediatría, en la serie de 512 pacientes con meningitis tuberculosa, se encontró PPD positivo en 49%. Esto significa que un PPD positivo apoyaría el diagnóstico, pero un PPD negativo no lo descarta.⁷

ESTUDIOS SEROLOGICOS:

Existen 2 pruebas principales, la contrainmunolectroforesis y la detección del antígeno o de anticuerpos contra *Mycobacterium tuberculosis* por medio de análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzima (ELISA). Ambos constituyen estudios serológicos de apoyo. La mayor experiencia es en adultos.

La sensibilidad del test ELISA varía de 51% a 97.5% en función de la localización de la tuberculosis y del antígeno utilizado. Las especificidades obtenidas por los autores varían también de 31.8% a 100%.

La serología de la tuberculosis no parece presentar una ventaja comparado al diagnóstico clásico de la enfermedad por el examen directo.³⁰

ESTUDIOS MOLECULARES:

Reacción en cadena de polimerasa (PCR):

Puede proveer un diagnóstico rápido y confiable de MTB, aunque pueden haber falsos negativos que ocurren potencialmente en muestras que contienen pocos organismos (< 2 unidades colonia constituir por ml).

Estudios de utilidad de la PCR en muestras respiratorias de adultos informan sensibilidad mayor de 80% y especificidad mayor de 95%, esta prueba no es igual de reproducible en los estudios realizados en muestras de pacientes pediátricos por lo cual se debe interpretar con reservas en niños.³¹

ESTUDIOS DE IMAGEN:

La Rx de tórax: Puede demostrar alguna lesión pulmonar sospechosa en 50 a 75% de los casos.⁷

La imagen más frecuente en la radiografía de tórax consiste en adenopatías con afectación pulmonar que en ocasiones progresa a un infiltrado neumónico o bronconeumónico con o sin derrame pleural. La progresión y desarrollo de una caverna es excepcionalmente rara en la infancia.²⁵

En un estudio realizado en Londres de 926 pacientes estudiados del 2000 al 2007 los principales sitios de enfermedad fueron pulmonar 51%, adenopatías cervicales 17%, ganglios mediastinales 10% y alteraciones en pleura 8%.³¹

La radiografía de cráneo: Puede revelar pruebas de incremento de la tensión intracraneal en niños, en forma de diástasis de la sutura, además de calcificaciones que ocurren en 2 sitios principales, más comúnmente en las meninges y en menor grado en el propio encéfalo.

La calcificación está en la región de la silla turca en general, como una lesión sola o como un grupo de endurecimientos pequeños. Estos endurecimientos dan refugio en ocasiones a bacilos de tuberculosos, que pueden ser responsables de una recaída de la enfermedad.

La exploración de tomografía computada (TC) y resonancia magnética nuclear (RMN) del cerebro muestra hidrocefalia, engrosamiento meníngeo o basilar, infartos, edema, y tuberculomas.

Aunque la exploración de TC y RMN carecen de la precisión, ayudan a identificar a las complicaciones que requieren neurocirugía.

La RMN y la TC son útiles en el diagnóstico de MTB pues revelan algún foco y destrucción del espacio subaracnoideo y al mismo tiempo si hay reforzamiento.

La TC simple nos permite evaluar la dilatación ventricular y el edema cerebral, y la TC contrastada datos de aracnoiditis basal y zonas de infarto-hemorragia.

En el INP los resultados encontrados fueron: aracnoiditis basal que fue el dato más constante en 57% y en segundo lugar la hidrocefalia en 35%.

Se debe considerar la utilidad de la angiografía de RMN.

Las cisternas cuadrigeminal, de la fosa interpeduncular, y la región quiasmática están particularmente involucradas debido a la aracnoiditis asociada. El reforzamiento meníngeo es más común en pacientes infectados con VIH.^{4,7,14}

OTRAS PRUEBAS:

El diagnóstico de MTB no puede ser hecho o excluido en base a conclusiones clínicas. La prueba de PPD es de valor limitado, la historia natural variable y las características clínicas de MTB dificultan el diagnóstico. La tinción de Ziehl - Neelsen carece de la sensibilidad, y los resultados de cultivo llegan a menudo demasiado tarde para ayudar al criterio clínico. Métodos más nuevos que involucran la amplificación de ADN bacteriano por PCR, o sistemas comparables no han sido medidos completamente y no podrían ser apropiados para los laboratorios en países en vías de desarrollo con recursos limitados.

Una técnica rápida se basa en la amplificación del ácido nucléico con PCR esta ha sido más confiable cuando se intentan revelar las secuencias de ADN específicas del organismo, a la que ya nos referimos anteriormente.

En el caso de la tuberculosis las secuencias de ADN han sido valoradas en laboratorios diferentes incluyendo 64 de MBP, 65 antígeno de kDa e IS6110. La confiabilidad de PCR depende de la amplificación de ADN con primers de lectura elementales específicos para las diferentes secuencias en el genoma de la micobacteria, y sobre el aislamiento de ADN óptimo y los procedimientos de PCR

La sensibilidad observada y la precisión del PCR para *M. tuberculosis* en muestras clínicas es diferentes es de 50 - 90 % y de 60 - 100%, respectivamente.^{31,32}

En mayo del 2005 la FDA probó una nueva prueba in Vitro para el diagnóstico de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, cuyo nombre es Quantiferon®-TB Gold, sirve además para el diagnóstico de tuberculosis latente.

Esta prueba detecta por medio de ELISA la liberación de interferón gamma en una muestra fresca de sangre total tomada en tubo heparinizado detectando 2 proteínas: el antígeno secretor temprano 6 (early secretory antigenic target-6 (ESAT-6) y culture filtrate protein-10 (CFP-10). ESAT 6 y CFP 10 son secretadas por *M. tuberculosis* y cepas patógenas de *M. bovis*. La sensibilidad es de 89% reportada en 118 pacientes confirmada con cultivo para *M. tuberculosis* y la especificidad de 96%.³³

Es importante distinguir MTB de las otras causas de la meningitis lo cual es un problema clínico frecuente. La respuesta y la producción de citoquinas en el fluido cerebroespinal (CSF) de pacientes con meningitis purulenta bacteriana están bien estudiadas. Contrariamente se sabe poco sobre la producción de citoquinas proinflamatorias en el líquido cefalorraquídeo en la MTB.

Doer y et al, de la unidad de enfermedades contagiosas pediátricas del hospital de la universidad de Dicle-Diyarbakir en Turquía realizaron un estudio de julio 1998 a febrero 1999 donde demostraron que las concentraciones de IL 6 e IL 8 eran elevadas en los pacientes con MTB y quedaban detectables por mucho tiempo. Los valores de TNF estaban presentes en niveles más bajos pero durante más tiempo (12 meses), en contraste con una disminución rápida incluso de 6 a 24 horas para la meningitis bacteriana.

Mastroianni et al, mostraba que la concentración de LCR de TNF era medianamente alta en sus pacientes con MTB.

Donald et al también informaron sobre la presencia de TNF en el LCR de niños con las formas complicadas de MTB y su persistencia durante todo el primer mes del tratamiento.

Que los niveles de citoquinas no estuvieran relacionados con el resultado clínico de MTB probablemente sea por la presencia de actividad inflamatoria continua característica de la patogénesis y curso de MTB. La presencia de TNF por 12 meses indica que la duración del tratamiento con agentes tuberculosos debe ser de al menos 12 meses.³⁴

TRATAMIENTO:

Debido a que el número de microorganismos tuberculosos implicados en la MTB es pequeño la farmacoterapia suele ser altamente efectiva.¹⁷

El tratamiento debe basarse en los siguientes parámetros:

- Tratamiento antifímico específico
- Tratamiento de la hipertensión endocraneana y del edema cerebral en fase inicial.
- Tratamiento específico de las secuelas (cirugía, medicina física, rehabilitación)
- Tratamiento integral a nivel del grupo familiar y de la comunidad.

El tratamiento antifímico debe iniciarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Debido a que nos encontramos en la era de la multirresistencia del M. tuberculosis esta indicada de forma empírica la utilización de 4 fármacos antifímicos, mientras se conoce el patrón de sensibilidad que presente la cepa aislada.⁷

El esquema de tratamiento primario incluye isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol:

- Isoniazida 10-15mg/kg/día (dosis máxima 300 mg)
- Rifampicina 15mg/kg/día (dosis máxima 600mg)
- Pirazinamida 25-30 mg/kg/día (dosis máxima 2 g)
- Etambutol 20-30mg/kg/día (dosis máxima 2,5 g)

Se administrarán los 4 fármacos por 8 semanas tomando en cuenta que se puede retirar el etambutol si el microorganismo resulta sensible, luego de 8 semanas se retirará la pirazinamida y se continuará administrando isoniazida y rifampicina hasta completar 12 meses.¹⁷

Por tanto este tratamiento consta de 2 fases: una intensiva con administración diaria de los antituberculosos y una fase de sostén intermitente donde se administran los antifímicos 3 veces por semana a partir de las 8 semanas y solo isoniazida y rifampicina.⁷

Los esteroides se utilizan mucho en especial para tratar el edema cerebral.

El papel de los corticoides está considerado en relación a disminución de la inflamación especialmente en la fase aguda, pero el mecanismo exacto es desconocido.

Las mediciones del gamma interferón e interleucinas 1B semanalmente en el líquido cefalorraquídeo durante 4 semanas en pacientes sudafricanos demostró una reducción significativa de concentraciones de estos marcadores pero no de factor de necrosis tumoral.

No existe diferencia en el uso de dexametasona y prednisolona.

Otro estudio publicado en la revista Lancet en marzo del 2007 concuerda en que el mecanismo de la dexametasona no está totalmente establecido. Schoeman y colaboradores hicieron un estudio controlado randomizado en niños sudafricanos midiendo presión intracraneal, evolución clínica y haciendo TC seriadas.

Los autores concluyen que el beneficio de los esteroides es básicamente reducir la inflamación basal meníngea asociada a encefalopatía cerebral pero sin modificaciones en los infartos causados por periarteritis.³⁵

Síntomas como fiebre prolongada, tuberculomas múltiples, y reacción inflamatoria cerebral han respondido a la inmunosupresión con corticoides, así mismo se ha demostrado una respuesta al interferón gamma interviniendo en la regulación de las citoquinas y las células mononucleares periféricas. Además el uso del interferón gamma puede justificarse en casos de toxicidad a los corticoides³⁶

Los autores recomiendan usar dexametasona a 0,15 – 0,25 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas con dosis de reducción gradual a partir de la segunda semana.⁹



JUSTIFICACION:

La meningitis tuberculosa es una entidad clínica de difícil diagnóstico y de predominio en menores de 5 años. Muchas veces la confirmación diagnóstica no es posible, lo que hace que su tratamiento se retrase. El 50% de niños con meningitis tuberculosa puede tener secuelas permanentes.

En México, la información al respecto es muy limitada por lo que consideramos importante conocer la forma de presentación, desenlace y secuelas neurológicas al momento del egreso, así como las estrategias diagnósticas utilizadas y que impacto han tenido en la población del Instituto Nacional de Pediatría.

Dado que el INP es un instituto de tercer nivel de atención y tiene como misión-visión generar y mejorar los protocolos de atención clínica para impactar los indicadores de salud; la información obtenida permitirá dar a conocer los datos clínicos, de laboratorio y radiodiagnóstico útiles para el diagnóstico; así como conocer los esquemas de tratamiento médico utilizados y el estado clínico de los pacientes al ingreso y egreso hospitalario, las secuelas neurológicas presentadas, y el pronóstico; todo esto es de suma importancia dado que con diagnósticos tempranos disminuye la morbimortalidad y la probabilidad de secuelas mejorando la calidad de vida de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La meningitis tuberculosa es un problema vigente que debe sospecharse en pacientes que cursen con una enfermedad inespecífica de curso subagudo y signos neurológicos.

En México los niños se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, lo que conlleva a mayores secuelas neurológicas y mayor letalidad. Este estudio nos permitirá conocer si nuestros pacientes presentan un cuadro subclínico como señala la literatura, qué métodos diagnósticos se están empleando, si se realizan oportunamente, qué tratamiento y así como el tipo y número de secuelas neurológicas que presentan los niños que acudieron al INP.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer las características clínicas, frecuencia, predominio de edad y sexo, así como el abordaje diagnóstico, tratamiento y secuelas de meningitis tuberculosa en pacientes del INP durante el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2007.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Conocer la edad de los pacientes al diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Conocer el predominio de género de los pacientes con meningitis tuberculosa.

Conocer el antecedente de Combe y PPD (+) en los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Describir los estadios clínicos al momento de su ingreso.

Conocer si se están empleando nuevos métodos de diagnóstico.

Describir los hallazgos obtenidos por los diferentes métodos de laboratorio auxiliares de diagnóstico utilizados.

Conocer los hallazgos de gabinete más importantes para el diagnóstico.

Conocer el tratamiento médico empleado.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

TIPO DE ESTUDIO:

Longitudinal, retrospectivo, descriptivo, y observacional. Serie de casos.

METODOLOGIA.

Población de Estudio:

Se revisaron los expedientes de pacientes de 18 años o menores que hayan ingresado al INP con diagnóstico de meningitis tuberculosa en el periodo del 1° de enero de 2000 al 30 de diciembre del 2007.

Criterios de Selección.

Criterios de inclusión:

Se incluirán pacientes menores de 18 años con expediente en el INP donde se considere cuadro clínico y estudios de laboratorio que sugieran meningitis tuberculosa, ya sea diagnosticado por: Combe positivo, PPD positivo y LCR sugerente de meningitis tuberculosa, BAAR y/o cultivo positivo para Tb y respuesta al tratamiento.

Además se incluirán pacientes que no tengan patología neurológica previa y se considerarán los expedientes que tengan el 80% de la información clínica, de laboratorio y gabinete requerida para este estudio.

Criterios de exclusión:

Muerte de los pacientes antes de iniciar tratamiento

Abandono de tratamiento.

Recolección de la Información:

Mediante evaluación de expedientes en archivo clínico y archivo epidemiológico se realizará una revisión retrospectiva de las variables de estudio, tomados de la primera nota de evaluación de los ingresos con diagnóstico de meningitis tuberculosa, para lo cual se desarrollará una hoja de recolección de datos (anexo 1).

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variables de interés:

Estudio de Combe: Búsqueda de contacto de adultos con tuberculosis corroborada, con historia clínica y epidemiológica, antecedentes de BCG. Positivo o negativo.
Escala nominal dicotómica.

Vacunación con BCG: Dato obtenido por los antecedentes de vacunación en la historia clínica de ingreso, cicatriz de BCG y fecha de aplicación de BCG. Presente o ausente.
Escala nominal dicotómica.

Tuberculosis pulmonar: presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Se realizará el diagnóstico con Rx de tórax y/o tomografía computarizada, considerando la presencia de:

Tuberculosis miliar presente o ausente

Síndrome de lóbulo medio presente o ausente.

Adenopatías presentes o ausentes

Calcificaciones presentes o ausentes

Cavernas presentes o ausentes.

Cuadro clínico de presentación.

Duración o inicio de los síntomas:

Fiebre: Temperatura tomada en grados centígrados a nivel axilar que sea mayor de 38 medida en grados centígrados.

Escala: Numérica continua.

Irritabilidad: Cambios en el estado de alerta con predominio de agitación psicomotriz. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Estado de alerta alternante: Paciente con intervalos que fluctúa entre somnolencia e irritabilidad. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Vómito: Expulsión del contenido gástrico precedido de náuseas. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Cefalea: Dolor referido a nivel del cráneo y sus estructuras. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Signos meníngeos:

Rigidez de nuca: presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Dolor cervical al flexionar las extremidades: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Afección de pares craneales: anomalía específica encontrada por exploración neurológica. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Crisis convulsivas: Eventos paroxísticos caracterizados clínicamente por movimientos y/o alteración del estado de conciencia: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Somnolencia: Alteración del estado de alerta con respuesta al estímulo verbal: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Estupor: Alteración del estado de alerta con respuesta al estímulo doloroso: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Midriasis: Dilatación pupilar de más de 3 mm: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Hipertono: Aumento del tono muscular en el estado de reposo. Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Coma: Incapacidad de despertar a ningún estímulo externo: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

PPD: Se considera si en el expediente se refiere realizado, la lectura de la induración a las 48 horas de lectura. Tamaño de induración.

Se considerará como positivo o negativo, tomando en cuenta el tamaño previamente referido y las características de cada paciente al que se le realizó la prueba.

Escala: nominal dicotómica.

Estudios de Laboratorio:

Citoquímico de LCR .

Estudio de líquido cefalorraquídeo:

Positivo: Aspecto normal, xantocrómico o turbio, proteínas muy elevadas (100 a 400 o más), células 50 a 500 (rara vez más), incremento de mononucleares, glucosa baja.

Negativo: no reúne estas características. Escala: nominal dicotómica.

Prueba de Ziehl-Neelsen: Presencia de Mycobacterium tuberculosis o ausencia del mismo. Escala nominal dicotómica.

Cultivo para mycobacterium tuberculosis: positivo o negativo. Escala nominal dicotómica.

PCR para mycobacterium tuberculosis. Positivo o negativo. Escala nominal dicotómica.

ELISA para mycobacterium tuberculosis: Presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Estudios de Gabinete. Se incluirán

Tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN), tomando en cuenta las interpretaciones oficiales de los respectivos servicios, considerando datos de aracnoiditis basal e hidrocefalia, vasculitis e isquemia.

TAC: Hidrocefalia presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

RMN: Isquemia presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Vasculitis: presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Aracnoiditis: presente o ausente. Escala nominal dicotómica.

Tratamiento de antifímicos: Tratamiento indicado.

Defunción:

Si o No. Escala nominal dicotómica.

Autopsia:

Si o no y que hallazgos tuvieron si se la realizó.

Escala nominal dicotómica.

Variables sociodemográficas:

Edad: Es el tiempo que una persona, ha vivido desde que nació. Se registrará en meses

Escala: Numérica continua

Género: Se refiere a las características biológicas que definen a un ser humano como hombre o mujer. Masculino – Femenino. Escala nominal.

Lugar de Procedencia

Estado de la República Mexicana del que procede el niño. Escala: Nominal politómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis Univariado

Variables Cuantitativas: En el caso específico de las variables edad y fiebre de los pacientes serán variables cuantitativas discretas, se observará su distribución mediante el gráfico Tallo y Hoja y se comprobará su normalidad mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov; se buscará su distribución, media, mediana, DE, valores mínimos y máximos.

Variables Cualitativas: Consistirá en la revisión de la distribución y frecuencias simples de cada una de las variables categóricas, biológicas y clínicas, (Combe, Vacunación con BCG, tuberculosis pulmonar, tuberculosis miliar, Síndrome de lóbulo medio, adenopatías, calcificaciones, cavernas, irritabilidad, estado de alerta, vómito, cefalea, rigidez de nuca, dolor cervical, afección de pares craneales, crisis convulsivas, somnolencia, estupor, midriasis, hipertono, coma, PPD, líquido cefalorraquídeo, prueba de Zielh-Neelsen, cultivo para mycobacterium, PCR, ELISA, TAC, RNM, tratamiento con antifímico, autopsia, género, lugar de procedencia y defunción

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

En el presente protocolo se incluirán de forma retrospectiva (inclusión de expedientes clínicos) a todos los pacientes de con diagnóstico de Meningitis tuberculosa del INP que cumplan los criterios de inclusión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El investigador responsable se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los pacientes. Dado que el estudio es de tipo descriptivo, no se realizará ningún procedimiento directo y toda la información será recabada de una fuente secundaria (expedientes) no se requerirá consentimiento informado.

RESULTADOS:

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES:

En el período comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2007 ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría un total de 54784 pacientes, de estos ingresos 116 correspondieron a tuberculosis (0.21%) y 12 a meningitis tuberculosa, lo que implica el 10,3% de los ingresos de tuberculosis y al 0,021% del total de ingresos durante este período.

La edad de nuestros pacientes tuvo una media de 100 meses, es decir 8,3 años, con una frecuencia de 41,6% (5) entre 1 y 6 años de edad, siendo el sexo masculino predominante con 58,3%. Los pacientes procedieron en mayor porcentaje del Distrito Federal con 50%, seguido del Estado de México y Guerrero con 25% en cada uno de ellos. No tuvimos pacientes de otros estados de la república mexicana.

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES:

Valorando el estado nutricional, en general 25% (3) de nuestros tuvieron desnutrición. De acuerdo a la Z de talla/edad y peso/talla sólo (8,8%) 1 paciente de nuestro estudio presento desnutrición. De acuerdo a la Z de peso/edad, y al índice de masa corporal 25% (3) fueron desnutridos.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES:

Todos los pacientes recibieron vacuna de BCG, pero sólo en el 58,3% se corroboró con cartilla de vacunación, de estos 23,1% (3) recibieron la vacuna en las primeras 24 horas de vida y 1 paciente (7,7%) al 2do mes de vida. De todos nuestros pacientes que recibieron vacuna de BCG, sólo 1 (8,3%) tuvo estudio de Combe positivo por convivencia con su abuela afectada de tuberculosis y 2 (16,7%) tuvieron PPD positivo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES:

Dentro del cuadro clínico el 91,7% (11) presentaron fiebre: 50% (6) con valor menor a 38,5°C; 25% (3) presentaron más de 39°C, 2 pacientes tuvieron fiebre pero no fue cuantificada. Todos los pacientes (100%) presentaron irritabilidad, vómitos y cefalea. El 91,7% (11) pacientes presentaron datos francos de signos meníngeos como son rigidez de nuca, signo de Kerning y Brudzinski. 50%(6) presentaron convulsiones. Tuvieron alteración del estado de alerta 58,3% (7) de nuestros pacientes, de estos 50% (6) presentaron somnolencia, 16,7% (2) estupor y sólo 1 (8,3%) coma. Sólo 16,7% (2) pacientes tuvieron datos de hipertensión endocraneana, midriasis e hipertonía, con 41,7% (5) afección de pares craneales, el sexto par fue el más afectado con 25% (3). Las alteraciones en el fondo de ojo fueron papiledema bilateral 16,7%

(2), atrofia de papila derecha 8,3% (1) paciente y 75% (9) no presentaron alteraciones. Dentro de las alteraciones visuales 33,3% (4) de nuestros pacientes tuvieron alteraciones, el 41,7% (5) no hubo registro en el expediente. 25% (3) de los pacientes presentaron alteraciones visuales con disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo y 1 (8,3%) paciente disminución de la agudeza visual en el ojo derecho. Según los días de evolución de la enfermedad hasta el ingreso de nuestros pacientes, podemos decir que 66,6%(8) se encontraban en el estadio I de la enfermedad, 25% (3) en el estadio II y sólo 1 paciente (8,3%) en el estadio III. A pesar de que el 66,6% (8) de nuestros pacientes se encontraban en el estadio I de la enfermedad al momento del diagnóstico, el 41,6% (5) tuvieron secuelas motoras, 2 hipoacusia (1 severa bilateral y otra izquierda) y 16,7% (2) secuelas visuales con disminución de la agudeza visual.

Todos los pacientes que presentaron irritabilidad también presentaron vómito, cefalea en 100% de los casos y 91,7% (11) presentaron signos meníngeos. De los 7 pacientes con alteración del estado de alerta, 41,7% (5) presentaron somnolencia, 16,7% (2) estupor, 8,3% (1) coma y 50% (6) convulsionaron.

DATOS DE HIPERTENSIÓN ENDOCRANEANA Y SÍNTOMAS AFINES:

El 16,7% (2) de los pacientes con hipertensión endocraneana tuvieron midriasis, hipetornía, alteraciones de pares craneales y 8,3% (1) alteración de fondo de ojo con papiledema bilateral.

CARACTERÍSTICAS CITOQUÍMICAS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE LOS PACIENTES:

Todos nuestros pacientes tuvieron Citoquímico de líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis tuberculosa. El 50% (6) de los pacientes tuvo LCR con aspecto de agua de roca, 25%(3) aspecto turbio y el 25% restante xantocrómico.

100%(12) presentaron aumento de la celularidad, 53,8% (7) entre 125 y 390 células y 15,3% (2) más de 1000 células, sólo 23% (3) presentaron menos de 100 células. La media de células fue de 449.8, con una mediana de 149. Y desviación estándar de 903.1. El valor máximo fue de 3330 células y se reporta la menor cantidad en 6 células, que estaría dentro de la normalidad. Predominio de mononucleares 58,3% (7) con una media de 53.9, mediana de 60, desviación estándar de 35.8 y un valor máximo de 94.

Las proteínas del LCR estuvieron elevadas en 83,3% (10), 66,6% (8) entre 69 y 131 mg/dl, sólo 16,6% (2) más de 200 mg/dl. Con una media de 118.5, una mediana de 94. Desviación estándar de 102.3 con valor máximo de 429 y el mínimo de 43.

83,3% (10) de los pacientes tuvieron glucorraquia baja (menos de la mitad del valor de la glucosa sanguínea), 8,3% (1) mostraron glucorraquia con niveles de 50% de la glucosa sanguínea y no tenemos registro de glucosa sanguínea de 1 paciente. La media fue de 36, la mediana 38, la desviación estándar 19.8, con un máximo de 58 que estaría en valores normales y un mínimo de uno.

DATOS DE ZIELH NEELSEN EN LCR, ESPUTO Y JUGO GÁSTRICO:

De los 12 pacientes de nuestro estudio sólo un paciente (8,3%) presentó tinción de ZN positiva en LCR, jugo gástrico y esputo para M. tuberculosis, así como un aislamiento de cultivo positivo. El paciente que presentó esputo positivo para M. tuberculosis también presentó jugo gástrico positivo.

DATOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y SEROLOGÍA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO PARA M. TUBERCULOSIS:

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para M. tuberculosis en LCR resultó positiva en 16,7% (2) de los pacientes, en 41,7% (5) la PCR fue negativa y en los restantes 5 pacientes (41,7%) no encontramos registro en el expediente. Sólo a 3 de nuestros pacientes (25%), se les realizaron estudios de ELISA en LCR los cuales fueron negativos.

De los 2 pacientes con PCR positiva para M. tuberculosis en LCR sólo 1 presentó tinción de ZN positiva en LCR.

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS COMPATIBLES CON TUBERCULOSIS PULMONAR:

Se realizaron Rx de tórax a todos los pacientes observándose 33,3%(4) con tuberculosis pulmonar, 1 con tuberculosis miliar (8,3%), 1 con adenopatía mediastinal (8,3%), 2 con síndrome de lóbulo medio (16,7%), 2 con calcificaciones (16,7%), 1 con derrame pleural izquierdo (8,3%) y ninguno con cavernas. 2 pacientes compartieron tb miliar y calcificación así como síndrome de lóbulo medio y calcificación otro de nuestros pacientes.

De los 4 (33,3%) de pacientes con radiología compatible con tuberculosis pulmonar sólo 1 (8,3%) paciente tubo Combe positivo. De los pacientes con diagnóstico de Tb pulmonar sólo uno presentó jugo gástrico positivo para ZN.

HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA Y RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL:

En los estudios de imagen el 66,7% (8) de nuestros pacientes presentaron datos de aracnoiditis basal tanto en TAC como en RMN (excepto 3 pacientes que no tenían RMN en el expediente radiológico), 25% (3) presentaron hidrocefalia en la TAC cerebral. Los datos de vasculitis en RMN fueron positivos en 25% (3), negativos en 33,3% (4) y no constaban en expediente radiológico en 41,7% (5). Los datos de isquemia cerebral obtenidos fueron positivos en 16,7% (2), en 41,7% (5) fueron negativos y en 41,7% (5) no constaban en el expediente radiológico.

RESULTADOS DE TRATAMIENTO ANTIFÍMICO Y USO DE ESTEROIDES:

El 91,7% (11) de nuestros pacientes recibieron 4 antifímicos como terapia y sólo 1 de ellos (8,3%) 3 antifímicos. La terapia triple estuvo dada con isoniazida, rifampicina y etambol. El inicio de tratamiento en nuestros pacientes fue entre 1 y 3 días, el 61.5% (8) inició el primer día, el 15.4% (2) a los 2 días del ingreso y el 23.1% (3) al tercer día de haber ingresado. Con una media de 1.62 días, medianas de 1 día, desviación estándar 0.8.

A pesar de que 66,6% (8) pacientes recibieron tratamiento antifímico en su primer día del ingreso, 25% (3) de ellos presentaron secuelas motoras (1 monoparesia derecha, 1 cuadriparesia y 1 hemiparesia izquierda), 1 disminución de agudeza visual de ojo izquierdo, 1 hipoacusia izquierda.

Todos nuestros pacientes (100%) recibieron esteroides por lo menos por 4 semanas. En 75% (9) pacientes se utilizó dexametasona y en 25%(3) prednisona.

RESULTADOS DE LAS SECUELAS DE LOS PACIENTES:

Dentro de la valoración de secuelas, el 75%(9) de nuestros pacientes presenta algún tipo de secuela. 50% (6) de los pacientes presentaron secuelas motoras. Siendo más frecuente la hemiparesia izquierda 25% (3), siguiéndole el 16,7% (2) con cuadriparesia y 8,3% (1) con monoparesia. 16,7% (2) pacientes con secuelas auditivas. En 75% (9) no encontramos ningún estudio en el expediente. De los datos positivos 1 tenía hipoacusia severa bilateral y otro hipoacusia izquierda. Las secuelas visuales 25% (3) presentaron disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo y 1 (8,3%) paciente en el ojo derecho.

Un paciente (8,3%) presentó secreción inadecuada de hormona antidiurética.

VALORES HEMÁTICOS EN NUESTROS PACIENTES CON MTB:

El conteo de leucocitos en biometría hemática de nuestros pacientes tuvo una media de 11875, una mediana de 11400, desviación estándar 5007.6 con un conteo mínimo de 3700 leucocitos y máximo de 18100. Si consideramos que la media de edad de nuestros pacientes son 100 meses (8,3 años) y sabemos que los rangos de leucocitos para esta edad es de 8300 entonces estamos frente a leucocitosis en 33,3% (4) de nuestros pacientes y el 58,3% (7) tuvieron leucocitos normales. Tuvimos linfocitos con una media de 18.6%, una mediana de 15,5%, desviación estándar 12,2% un valor mínimo de 4% y máximo de 48%. Igualmente tomando los rangos de corte la media de linfocitos para la edad es de 39%, tendríamos valores bajos. En los segmentados la media fue de 74%, mediana de 77%, desviación estándar 13%. Un mínimo de 46% y máximo de 94%. De acuerdo a nuestro rango normal es de 53% por lo que se encontraría elevada en nuestro estudio. 33,3% (4) de nuestros pacientes tuvieron valores de hemoglobina por debajo del rango para su edad.

En nuestro estudio el 53.8%(7) de los pacientes presentó plaquetosis (plaquetas mayores a 350mil) y ninguno plaquetopenia. La media fue de 400mil, la mediana 429mil, desviación estándar 148.9. Un máximo de 711mil y mínimo de 186mil.

SEGUIMIENTO Y CONDICIÓN ACTUAL DE NUESTROS PACIENTES:

83,3% (10) de nuestros pacientes tuvieron un seguimiento de por lo menos 1 año luego del inicio del tratamiento.

Actualmente 16,7% (2) de los pacientes fallecieron y el 83,3% (10) estaban vivos hasta su control de más de 2 años. En ningún caso se confirmó el agente causal por patología.

DISCUSIÓN:

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES:

El presente estudio describe las características más relevantes de meningitis tuberculosa en el INP en el período comprendido entre enero del 2000 a diciembre del 2007. En nuestro estudio encontramos 12 pacientes, que corresponden al 10,3% de todos los ingresos de tuberculosis y al 0,021% del total de ingresos en el INP durante este período, lo que significa que se encuentra dentro de los rangos de estadística mundial la misma que esta reportada entre 10 a 15% .

En nuestro estudio la edad más frecuente de presentación fue de 100 meses (8,3 años), sin coincidir con la estadística mundial donde se reportan cifras máximas entre los 12 meses y 4 años.⁴ esto se debió probablemente por ser una muestra muy pequeña que no es estadísticamente significativa. La prevalencia de sexo fue masculino con 58,3%. en la literatura se reporta que las tasas de infección de tuberculosis en niños son similares para ambos sexos⁶.

A pesar de que el Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de alta especialidad y referencia de los 32 estados de la República Mexicana sólo ingresaron pacientes de 3 estados, Distrito Federal, Estado de México y Guerrero. La secretaria de salud Mexicana reporta en 2007 un total de 60 casos de meningitis tuberculosa y para la semana 21 del 2008 un total de 70 casos, con mayor frecuencia en el Distrito Federal.⁸ que estaría acorde a lo encontrado en nuestro estudio.

ESTADO NUTRICIONAL GENERAL DE LOS PACIENTES:

En nuestra investigación el 25% (3) de los pacientes tenían algún grado de desnutrición. La literatura reporta que la desnutrición y ciertas enfermedades como sarampión, rubéola y tosferina y padecimientos inmunosupresores son factores que hacen al hospedero más propenso a adquirir la infección por tuberculosis.⁷

CARÁCTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES:

El Combe se ha relacionado en 50% de niños con tuberculosis, en nuestro estudio no existe esta correlación ya que sólo se documentó un paciente con Combe positivo. Por lo que considero que debemos estar más atentos y realizar un mejor estudio de Combe para obtener la información que necesitamos que nos permitirá pesquisar nuestros posibles casos, identificar los contactos importantes y establecer un diagnóstico temprano, además es imprescindible realizar el estudio epidemiológico en todos los pacientes en quienes se sospeche o fundamente

tuberculosis. Se considera que un caso de TBC bacilífera infecta una media de 12 personas/año. Si esas personas son niños, el riesgo de rápida evolución a enfermedad primaria es muy elevado, y cuando esa enfermedad es diagnosticada en la consulta clínica ya está avanzada. Ello significa un elevado costo en salud y morbilidad, además de permitir el mantenimiento de la transmisión activa de la TBC en la comunidad. El signo más importante de sospecha de TBC en el adulto, sólo se observó en el 10% de esos niños menores de 6 años.⁹ La BCG tiene la enorme desventaja de que el grado de protección que confiere es extremadamente variable. Por ejemplo, en Inglaterra, la protección que proporciona la BCG es de 50 a 80%, en tanto que en Malawi, Africa, o en el sur de la India la protección es 0. En Latinoamérica hasta 60% de protección. Las causas de este fenómeno son múltiples y han generado mucho debate e investigación. Algunas de las causas o factores mejor definidos son: a) el amplio espectro de virulencia que existe entre las cepas de *M. tuberculosis*; b) la pérdida progresiva de la capacidad de la vacuna para estimular una respuesta inmunitaria protectora; c) el nivel de exposición a micobacterias saprófitas; d) la diversidad genética entre las subcepas de BCG.^{10,11} En nuestro estudio todos nuestros pacientes recibieron vacuna de BCG, pero se confirmó la administración en 58,3%. De todos nuestros pacientes con esta cobertura sólo 1 (8,3%) tuvo estudio de Combe positivo y 2 (16,7%) PPD positivo con rangos entre 9-24mm, lo que indica que la aplicación de la vacuna de BCG no está directamente relacionada a estos hallazgos.

CUADRO CLÍNICO DE LOS PACIENTES:

91,7% (11) de los pacientes de nuestro estudio presentaron fiebre, 100% irritabilidad, vómitos y cefalea. 91,7% datos de signos meníngeos. 50% convulsiones, 58,3% alteración del estado de alerta. En nuestro estudio el 41,5% de los pacientes tuvo afección del sexto par craneal estando acorde con lo descrito en la literatura y también del estudio realizado en el INP de una revisión de 30 años.

DATOS DEL CITOQUÍMICO DE LCR DE LOS PACIENTES:

El método diagnóstico más sencillo y de gran utilidad es la punción lumbar.²¹ En nuestro estudio los 12 pacientes tuvieron líquido cefalorraquídeo compatible con meningitis tuberculosa. El aspecto del líquido cefalorraquídeo se aprecia claro o xantocrómico según la cantidad de proteínas⁹ En nuestro caso el 50% (6) de los pacientes tuvo LCR con aspecto de agua de roca, 25% xantocrómico.

La cuenta celular por lo general se ubica en algunos cientos y rara vez arriba de 1000 cel/mm³.^{7,9} Todos los pacientes de nuestro estudio presentaron aumento de la células en LCR.

Las proteínas suelen estar elevadas en cifras de 50 a 1040 mg/100 ml por día, con una media de 170 mg/100 ml, en 88% hay más de 100 mg/100ml.^{7,9} En nuestros pacientes las proteínas del LCR estuvieron elevadas en 83,3% (10). La glucosa del LCR está baja en MTB, con frecuencia menos de la mitad del valor normal, de la glucosa sanguínea. A pesar de esto un pequeño porcentaje de pacientes con MTB pueden tener glucorraquia normal, en particular durante las etapas iniciales de la enfermedad.^{7,21} 83,3% (10) de nuestros pacientes tuvieron glucorraquia baja. La literatura nos recuerda que cuando un bacilo tuberculoso o sus productos celulares se liberan por primera vez hacia el LCR aparecen por primera vez polimorfonucleares (PMN), por lo común en una cantidad de baja a moderada. Estos son reemplazados en unos cuantos días por mononucleares (MN) y este tipo de células son las que se encuentran de manera clásica en la MTB.²¹ En nuestro estudio hubo predominio de mononucleares 58,3% (7)

PRUEBA DE ZIELH NEELSEN EN LCR, ESPUTO Y JUGO GASTRICO:

De los 12 pacientes de nuestro estudio sólo un paciente (8,3%) presentó tinción de ZN positiva en LCR, jugo gástrico y esputo para *M. tuberculosis*, así como un aislamiento de cultivo positivo. El paciente que presentó esputo positivo para *M. tuberculosis* también presentó jugo gástrico positivo.

La literatura nos dice que el examen directo de frotis para demostrar la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes es el método más rápido para el diagnóstico y el cultivo permitirá el aislamiento del germen. Sólo en 5 a 25% se observará el bacilo tuberculoso por tinción de Zielh Nielsen.^{7,24} El cultivo de Lowestein Jensen puede resultar positivo en el 45-90% de los pacientes.²⁶ En México el porcentaje de aislamiento oscila entre 5 y 18%.³ En nuestro estudio sólo 7,7% que corresponde a 1 paciente, lo que coincide con el aislamiento esperado. En niños infectados la sensibilidad del examen directo del jugo gástrico suele ser inferior al 10% y la especificidad es controvertida (en algunos estudios hasta el 96%), pudiendo existir falsos positivos; éstos se han atribuido a saprófitos ácido alcohol resistentes presentes en el jugo gástrico, por lo que el resultado de las baciloscopias debe ser confirmada con el cultivo. La sensibilidad del cultivo del jugo gástrico en tres muestras consecutivas es del 20- 40%, pero en lactantes puede llegar al 70%.²⁴ El esputo directo es la muestra de mayor rentabilidad, la dificultad estriba en que los niños pequeños habitualmente no saben expectorar voluntariamente por lo que se suele utilizar el jugo gástrico.²⁵ En nuestro estudio sólo en 1 paciente (8,3%) la tinción de Zielh Nielszen fue positiva tanto en jugo gástrico como en esputo.

BIOLOGIA MOLECULAR Y SEROLOGIA EN LCR PARA M. TUBERCULOSIS:

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* en LCR resultó positiva en 16,7% (2) de nuestros pacientes mientras que sólo a 3 de nuestros pacientes (25%), se les realizaron estudios de ELISA en LCR los cuales fueron negativos.

La utilidad de la PCR en el estudio de la tuberculosis en niños no ha sido tan contrastada como en los adultos. Si se compara con el diagnóstico clínico de tuberculosis pulmonar en niños, la sensibilidad de la PCR varía del 23 al 83% y la especificidad del 80 al 100%.⁴ Estudios de utilidad de la PCR en muestras respiratorias de adultos informan sensibilidad mayor de 80% y especificidad mayor de 95%, esta prueba no es igual de reproducible en los estudios realizados en muestras de pacientes pediátricos por lo cual se debe interpretar con reservas en niños.^{31,32} La sensibilidad del test ELISA varía de 51% a 97.5% en función de la localización de la tuberculosis y del antígeno utilizado. Las especificidades obtenidas por los autores varían también de 31.8% a 100%.³⁰

HALLAZGOS RADIOLÓGICOS COMPATIBLES CON TUBERCULOSIS PULMONAR:

En nuestro estudio 4 pacientes (33,3%) tuvieron radiografía de tórax alterada. Un paciente presentó tuberculosis miliar y síndrome de lóbulo medio y otro adenopatía y síndrome de lóbulo medio también, 1 sólo presentó 2 calcificaciones.

Está bien descrito que la Rx de tórax puede mostrar alguna lesión pulmonar sospechosa en 50 a 75% de los casos.⁷ La imagen más frecuente en la radiografía de tórax consiste en adenopatías con afectación pulmonar que en ocasiones progresa a un infiltrado neumónico o bronconeumónico con o sin derrame pleural. La progresión y desarrollo de una caverna es excepcionalmente rara en la infancia.²⁴

HALLAZGOS EN TAC Y RMN DE CEREBRO DE LOS PACIENTES CON MTB.

El 66,7% (8) de nuestros pacientes presentaron datos de aracnoiditis basal por TAC y RMN, 25% (3) presentaron hidrocefalia y vasculitis en la TAC cerebral y RMN, correlacionándose con datos antes encontrados en un estudio previo realizado en el INP cuyos resultados encontrados en TAC cerebral fueron: aracnoiditis basal en 57% y en segundo lugar la hidrocefalia en 35%.^{5,7}

TRATAMIENTO ANTIFÍMICO Y USO DE ESTEROIDES:

El inicio de tratamiento en nuestros pacientes fue entre 1 y 3 días, el 61.5% (8) inició el primer día, el 15.4% (2) a los 2 días del ingreso y el 23.1% (3) al tercer día de haber ingresado. La terapia antifimica considerada en la actualidad es cuádruple como se realizó en el 91,7% de nuestros pacientes considerando que el 13% de la población es resistente a isoniazida y el 2,4% a isoniazida y rifampicina. Además de haber resistencia primaria perse.

Es muy importante iniciar lo más rápido posible la terapia antifimica pues está directamente relacionada al pronóstico. Los niños con enfermedad avanzada con complicaciones neurológicas tienen pobres resultados. TBM es una enfermedad muy crítica con alta mortalidad y secuelas permanentes, que requieren un rápido diagnóstico y tratamiento.

Los autores concluyen que el beneficio de los esteroides es básicamente reducir la inflamación basal meníngea asociada a encefalopatía cerebral pero sin modificaciones en los infartos causados por periarteritis.²² Los autores recomiendan usar dexametasona a 0,15 – 0,25 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas con dosis de reducción gradual a partir de la segunda semana.⁷ Todos nuestros pacientes recibieron esteroides por lo menos 4 semanas. Con evolución favorable en 58,3%(7) pacientes sin secuelas.

EVALUACIÓN DE LAS SECUELAS EN LOS PACIENTES CON MTB.

En nuestro estudio 50% (6) de los pacientes presentaron secuelas motoras. Siendo más frecuente la hemiparesia izquierda 25% (3), siguiéndole el 16,7% (2) con cuadriparesia y 8,3% (1) con monoparesia. 16,7% (2) secuelas auditivas, 1 tenía hipoacusia severa bilateral y otro hipoacusia izquierda. Las secuelas visuales 25% (3) presentaron disminución de la agudeza visual en el ojo izquierdo y 1 (8,3%) paciente en el ojo derecho. Esta descrito que en cuanto a las secuelas en el estadio III de la enfermedad las secuelas serán de 100%, en el estadio II las secuelas serán cercanas al 80%.⁷ Las deficiencias neurológicas focales podrían incluir monoplegia, hemiplegia, afasia, y tetraparesia.^{7,16} El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) esta descrita como una complicación común que se presenta durante las primeras 24-48 horas de instaurarse el cuadro y está asociada a un mal pronóstico.⁶ En nuestro estudio sólo un paciente (7,7%) presentó SIADH.

VALORES HEMÁTICOS EN PACIENTES CON MTB:

En consideración a los exámenes de laboratorio, tenemos que la media de edad de nuestros pacientes son 100 meses (8,3 años) y sabemos que los rangos de leucocitos para esta edad es de 8300 entonces estamos frente a leucocitosis en 33,3% (4) y el 58,3% (7) tuvieron leucocitos normales. Igualmente tomando los rangos de corte la media de linfocitos para la edad es de 39%, tendríamos valores bajos. En el porcentaje de segmentados la media de nuestro estudio fue de 74% vs 53% como rango normal indicando elevación a este respecto. No tuvimos plaquetopenia en ninguno de nuestros pacientes. 33,3% (4) de nuestros pacientes tuvieron valores de hemoglobina por debajo del rango para su edad.

SEGUIMIENTO Y CONDICIÓN ACTUAL DE LOS PACIENTES CON MTB

En nuestro estudio la mortalidad fue de 16,7% (2) pacientes la misma que no es estadísticamente significativa por el número de pacientes.

El seguimiento fue adecuado.

El índice de mortalidad de las diversas series se informa entre el 14 y 34% de los casos. En un estudio realizado por González Saldaña en el Instituto Nacional de Pediatría se recopilaban 512 casos en 30 años con una mortalidad de 4,7%.⁷

CONCLUSIONES:

1. La forma más grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la infancia es la meningitis tuberculosa, siendo el INP un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México la frecuencia sigue siendo similar a la estadística mundial con 10,3% de ingresos por esta causa, hay predominio en infantes de sexo masculino procedentes 50% de la Ciudad de México y de 2 estados muy cercanos el porcentaje restante, la edad de nuestros pacientes no coincide con la de la literatura pero probablemente se deba a que la muestra no es estadísticamente significativa.
2. Epidemiológicamente todos nuestros pacientes recibieron vacuna de BCG, el estudio de Combe no fue significativo encontrándose sólo en 1 paciente (8,3%) comparado con la literatura que reporta 50%, probablemente porque se tomó como dato principal la presencia de PPD positivo, lo que podría darnos un sesgo. El PPD fue de 16,7% (2) nuestros pacientes, este parámetro es muy variable por lo que se puede considerar confiable.
3. En cuanto a signos y síntomas la fiebre fue predominante en 91,7% como en todos los estudios reportados, los datos de irritabilidad, vómito y cefalea, así como signos meníngeos, alteración del estado de alerta y otras alteraciones más frecuentes concuerdan con la evolución de la enfermedad y con los estadios descritos en la literatura.
4. Sólo el 33,3% (4) de nuestros pacientes tuvieron conjuntamente Tb pulmonar en contraste con el 50-75% que refiere la literatura pero no tenemos en la mayoría (58,3%) estudios de TAC pulmonar que es más sensible que la Rx de tórax para descartar esta patología.
5. Todos nuestros pacientes tuvieron LCR compatible con MTB aunque sólo en 1 paciente (8,3%) la tinción de Zielh Nielsén en LCR resultó positiva, así como en jugo gástrico y baciloscopia de esputo. Además de aislamiento de cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* en 1 sólo caso (8,3%).
6. Los resultados de TAC y RMN cerebral concuerdan con el estadio clínico y la evolución de nuestros pacientes. Siendo predominante la aracnoiditis basal en 66,6% sobre la hidrocefalia 25%, así como datos de vasculitis e isquemia en menor proporción.
7. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* en LCR resultó positiva en 16,7% (2) de los pacientes. Lo que estaría de acuerdo con lo expresado en la literatura de una sensibilidad para PCR variable del 23 al 83% y especificidad del 80 al 100%. Sólo

a 3 de nuestros pacientes (25%), se les realizaron estudios de ELISA en LCR los cuales fueron negativos. La sensibilidad del test ELISA varía de 51% a 97.5% en función de la localización de la tuberculosis y del antígeno utilizado.

8. A pesar de que 66,6% (8) pacientes recibieron tratamiento antifímico en su primer día del ingreso, 25% (3) de ellos presentaron secuelas motoras (1 monoparesia derecha, 1 cuadriparesia y 1 hemiparesia izquierda), 1 disminución de agudeza visual de ojo izquierdo, 1 hipoacusia izquierda.
9. A pesar de que el 66,6% (8) de nuestros pacientes se encontraban en el estadio I de la enfermedad al momento del diagnóstico, según los días de evolución; el 41,6% (5) tuvieron secuelas motoras, 2 hipoacusia (1 severa bilateral y otra izquierda) y 16,7% (2) secuelas visuales con disminución de la agudeza visual, considerando que la presencia de secuelas en este estadio es variable, generalmente sin ninguna secuela.

RECOMENDACIONES:

1. Definir con precisión escalas como la de Combe para tener la certeza de que la estamos utilizando de manera correcta evitando la subutilización de herramientas importantes para diagnósticos tan sutiles y de difícil confirmación como el de meningitis tuberculosa.
2. Completar el abordaje de los pacientes con meningitis tuberculosa sobre todo de serología/biología molecular e imagen como TAC de tórax y RMN de cerebro, para tener resultados que confirmen nuestra sospecha clínica y epidemiológica.
3. Realizar un estudio prospectivo, protocolizado que incluya todos los pacientes con sospecha de meningitis tuberculosa para así obtener resultados que nos permitan confirmar el diagnóstico.
4. Realizar estudios similares en este y otros hospitales con muestras más grandes para establecer protocolos adecuados.
5. Establecer estudios de seguimiento a largo plazo de pacientes con este diagnóstico.

CUADROS:

CUADRO 1: CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS MTB

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
SEXO	Masculino	7 (58,3%)
	Femenino	5 (41,7%)
EDAD	<1 año	1 (8,3%)
	1 a 4 años	3 (25%)
	4 a 6 años	2 (16,6%)
	> 6 años	6 (50%)
PROCEDENCIA	Distrito Federal	6 (50%)
	Otras Provincias	6 (50%)

CUADRO 2: ESTADO NUTRICIONAL GENERAL DE LOS PACIENTES CON MTB

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
ESTADO NUTRICIONAL	NORMAL	9 (75%)
	DESNUTRICIÓN	3 (25%)

CUADRO 3: CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES CON MTB

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJES	CONTACTO	TAMAÑO
BCG	DOCUMENTADA	7 (58,3%)		
	NO DOCUMENTADA	5 (41,7)		
COMBE	POSITIVO	1 (8,3%)	ABUELA	
	NEGATIVO	11 (91,7%)		
PPD	POSITIVO	2 (16,7%)		9X12mm, 14x24mm
	NEGATIVO	10 (83,3%)		

CUADRO 4: CUADRO CLINICO DE LOS PACIENTES CON MTB

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
FIEBRE	SI	11 (91,7%)
	NO	1 (8,3%)
IRRITABILIDAD	SI	12 (100%)
VOMITO	SI	12 (100%)
CEFALEA	SI	12 (100%)
SIGNOS MENINGEOS	SI	11 (91,7%)
	NO	1 (8,3%)

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
ESTADO DE ALERTA	SI	7 (58,3%)
	NO	5 (41,7%)
CONVULSIONES	SI	6 (50%)
SOMNOLENCIA	SI	6 (50%)
ESTUPOR	SI	2 (16,7%)
	NO	10 (83,3%)
COMA	SI	1 (8,3%)
	NO	11 (91,7%)

CUADRO 6: HIPERTENSION ENDOCRANEANA Y SINTOMAS AFINES

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
HIPERTENSION ENDOCRANEANA	SI	2 (16,7%)
	NO	10 (83,3%)
MIDRIASIS	SI	2 (16,7%)
	NO	10 (83,3%)
HIPERTONIA	SI	2 (16,2%)
	NO	10 (83,3%)
ALTERACION DE PARES CRANEALES	SI*	5 (41,7%)
	NO	7 (58,3%)
FONDO DE OJO	PAPIEDEMA BILATERAL	2 (16,7%)
	ATROFIA PAPILA DERECH	1 (8,3%)

* El par craneal más afectado es el VI.

CUADRO 7: CITOQUIMICO DE LCR DE LOS PACIENTES CON MTB

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
LCR ASPECTO	AGUA DE ROCA	6 (50%)
	TURBIO	3 (25%)
	XANTOCRÓMICO	3 (25%)

CUADRO 8: REPORTE DE CELULARIDAD, MICROPROTEÍNAS, GLUCOSA Y MONONUCLEARES.

VARIABLE	MEDIA	DESVIACION STANDAR
LCR CELULARIDAD	450	903
LCR MICROPROTEINAS	119	94
LCR GLUCOSA	36	20
LCR MONONUCLEARES	54	36

CUADRO 8: PRUEBA DE ZIELH NEELSEN EN LCR, ESPUTO Y JUGO GASTRICO

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
LCR ZN	POSITIVO*	1 (8,3%)
	NEGATIVO	11 (91,7%)
JUGO GASTRICO ZN	POSITIVO	1 (8,3%)
	NEGATIVO	5 (41,7%)
ESPUTO ZN	NO COSNTA	6 (50%)
	POSITIVO	1 (8,3%)
	NEGATIVO	9 (75%)
	NO CONSTA	2 (16,7%)

*El aislamiento se confirmo con cultivo positivo para M. tuberculosis

CUADRO 9: BIOLOGIA MOLECULAR Y SEROLOGIA EN LÍQUIDO CEFLORRAQUIDEO (LCR) PARA M. TUBERCULOSIS.

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJES
PCR EN LCR PARA Tb	POSITIVO	2 (16,7%)
	NEGATIVO	5 (41,7%)
	NO CONSTA	5 (41,7%)
ELISA EN LCR	NEGATIVO	3 (25%)
	NO CONSTA	9 (75%)

CUADRO 10: HALLAZGOS RADIOLÓGICOS COMPATIBLES CON T_b PULMONAR.

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
RX DE TORAX	ALTERADA	4 (33,3%)
TB MILIAR Y SINDROME DE LOBULO MEDIO		1 (8,3%)
ADENOPATIAS MEDIASTINO Y SINDROME DE LOBULO MEDIO		1 (8,3%)
CALCIFICACIONES		1 (8,3%)
DERRAME PLEURAL IZQUIERDO		1 (8,3%)

CUADRO 11: HALLAZGOS DE TAC Y RMN CEREBRAL

VARIABLES	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
ARACNOIDITIS POR TAC	POSITIVO	8 (66,7%)
HIDROCEFALIA POR TAC	POSITIVO	3 (25%)
ARACNOIDITIS POR RMN	POSITIVO	5 (41,7%)
	NO CONSTABA	5 (41,7%)
VASCULITIS POR RMN	POSITIVO	3 (25%)
	NO CONSTABA	5 (41,7%)
ISQUEMIA POR RMN	POSITIVO	2 (16,7%)
	NO CONSTABA	5 (41,7%)

CUADRO 12: ESQUEMA DE TRATAMIENTO ANTIFIMICO Y USO DE ESTEROIDES.

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
ANTIFIMICOS	ISO, RIFAM, ETAMBUTOL	1 (8,3%)
	ISO, RIFAM, PZA, ETAM	10 (83,3%)
	ISO, RIFAM, PZA, ESTREPT	1 (8,3%)
ESTEROIDES	DEXAMETASONA	9 (75%)
	PREDNISONA	3 (25%)

CUADRO 13: SECUELAS EN LOS PACIENTES CON MTB.

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
SECUELAS MOTORAS N=6	MONOPARESIA	1 (8,3%)
	HEMIPARESIA IZQ	3 (25%)
	CUADRIPARESIA	2 (16,7%)
SECUELAS AUDITIVAS N=2	SEVERA BILATERAL	1 (8,3%)
	HIPOACUSIA IZQ	1 (8,3%)
SECUELAS VISUALES N=4	DISMINUCION OI	3 (25%)
	DISMINUCION OD	1 (8,3%)

CUADRO 13: VALORES HEMATICOS EN PACIENTES CON MENINGITIS TUBERCULOSA

VARIABLE	MEDIA	DESVIACION ESTÁNDAR
LEUCOCITOS	11875	5008
PLAQUETAS	418000	140000
NEUTROFILOS	75	13,6
LINFOCITOS	19	12,3
MONOCITOS	4,5	2
HEMOGLOBINA	12,5	1,8

CUADRO 14: SEGUIMIENTO Y CONDICION ACTUAL DE NUESTROS PACIENTES

VARIABLE	CATEGORIA	CASOS/PORCENTAJE
SEGUIMIENTO	DURANTE 1 AÑO	10 (83,3%)
	HASTA LA MUERTE	2 (16,7%)
ESTADO ACTUAL DE PACIENTES	VIVOS	10 (83,3%)
	FALLECEN	2 (16,7%)

Meningitis tuberculosa. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. 2000-2007.

Servicio de Infectología.

Numero de Expediente	-----
EDAD: En meses al momento del diagnóstico	-----
GÉNERO 1.- Masculino 2.- Femenino	-----
LUGAR DE PROCEDENCIA: 1. Aguascalientes 2. Baja California Norte 3. Baja California Sur 4. Campeche 5. Coahuila 6. Colima 7. Chiapas 8. Chihuahua 9. Distrito Federal 10. Durango 11. Guanajuato 12. Guerrero 13. Hidalgo 14. Jalisco 15. Estado de México 16. Michoacán 17. Morelos 18. Nayarit 19. Nuevo León 20. Oaxaca 21. Puebla 22. Querétaro 23. Quintana Roo 24. San Luis Potosí 25. Sinaloa 26. Sonora 27. Tabasco 28. Tamaulipas 29. Tlaxcala 30. Veracruz 31. Yucatán 32. Zacatecas.	
Estudio de Combe 1. Positivo 2. Negativo	-----
VACUNACION CON BCG: 1.- SI 2.- NO	-----
CICATRIZ DE BCG: 1.- Presente 2.- Ausente	-----
FECHA DE APLICACIÓN BCG:	-----
TUBERCULOSIS PULMONAR: 1.- Presente 2.- Ausente	-----
<i>DIAGNÓSTICO POR RX DE TÓRAX:</i>	
1.- Tuberculosis miliar: 1.- Presente 2.- Ausente	-----
2.- Adenopatías 1.- Presente 2.- Ausente	-----
3.- Síndrome de lóbulo medio 1.- Presente 2.- Ausente	-----
4.- Calcificaciones 1.- Presente 2.- Ausente	-----
5.- Cavernas 1.- Presente 2.- Ausente	-----
<i>Diagnóstico por TAC de tórax</i>	

1.- Tuberculosis miliar 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
2.- Adenopatías 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
PPD: 1.- Positivo 2.- Negativo	----- -----
Citoquímico de LCR 1.- Positivo 2.- Negativo	----- -----
Prueba de Zielh Neelsen en LCR: 1.- Positiva 2.- Negativa	----- -----
CULTIVO DE LCR: 1.- Positivo 2.- Negativo	----- -----
PCR para M. Tuberculosis: 1.- Positivo 2.- Negativo	----- -----
ELISA para M. Tuberculosis: 1.- Positivo 2.- Negativo	----- -----
ESTUDIOS DE GABINETE	
<i>TAC cerebral</i> Datos de aracnoiditis basal: 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
Datos de Hidrocefalia: 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
<i>RMN:</i> Datos de aracnoiditis basal: 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
Datos de vasculitis: 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
Datos de isquemia:	

1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
TRATAMIENTO DE INICIO: 1.- Esquema triple con Antifímicos 2.- Esquema cuadruple Antifímicos	----- -----
DEFUNCIÓN: 1.- SI 2.- NO	----- -----
AUTOPSIA: 1.- SI 2.- NO	----- -----
DIAGNOSTICO PATOLÓGICO: 1.- Confirmado MTB 2.- No confirmado	----- -----
<i>Signos y síntomas clínicos</i>	
Fiebre 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
Irritabilidad 1.-Presente 2.- Ausente	----- -----
<i>Estado de alerta alternante</i> 1.- Presente 2.-Ausente	----- -----
Vómito persistente 1.-Presente 2.-Ausente	----- -----
Cefalea 1.- Presente 2.-Ausente	----- -----
Signos meníngeos 1.- Presente 2.-Ausente	----- -----
Afección de pares craneales 1.- Presente 2.- Ausente	----- -----
Crisis convulsivas 1.- Presente 2.-Ausente	----- -----

Somnolencia 1.- Presente 2.- Ausente	
Estupor 1.-Presente 2.-Ausente	----- -----
Midriasis 1.- Presente 2.-Ausente	----- -----
Hipertono 1.-Presente 2.-Ausente	----- -----
Coma 1.-Presente 2.-Ausente	----- -----

INE
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

BIBLIOGRAFIA

- ¹ <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/> Who report 2007. Global tuberculosis control.
- ² <http://www.who.int/topics/tuberculosis/en/> Who report 2008. Global tuberculosis control.
- ³ <http://www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/index.htm>.
- ⁴ Bruno Rivas-Santiago, Respuesta de inmunidad celular en la tuberculosis pulmonar. Revisión. Invest. Clín v.46n.4 Maracaibo dez. 2005
- ⁵ Nai-Shin C. Tuberculous meningitis: computerized tomographic manifestations. Arch Neurol 1980; 37: 458-46
- ⁶ Tuberculous Meningitis: Differential Diagnoses & Workup Tarakad S Ramachandran, MBBS, FRCP(C), FACP, State University of New York Upstate Medical University. Mar 9, 2007.
- ⁷ Del Villar P, Gonzalez N, Hernández M, De Colsa A, Infectología Clínica Pediátrica. Meningitis tuberculosa; 269-283. Séptima Edición. 2004.
- ⁸ Vigilancia Epidemiológica Semana 21, 2008. Casos por entidad federativa de Enfermedades Prevenibles por Vacunación hasta la semana epidemiológica 21; Meningitis tuberculosa hasta la 20 del 2008.
- ⁹ La tuberculosis infantil y su diagnostico en la argentina. Miceli I, Sequeira, Kantor M. Medicina (Buenos Aires) 2002; 62: 585-592.
- ¹⁰ Hernández-Pando R, Castañón M, Espitia C, López Vidal Y. Nuevas vacunas contra Tb. Salud Pública de México / vol. 49, edición especial.
- ¹¹ RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Prospective effect of BCG against tuberculosis meningitis and military tuberculosis, A meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22: 1154-1158.
- ¹² Daffé M, Ettienne G. The capsule of *Mycobacterium tuberculosis* and its implications for pathogenicity. Tubercle and Lung Dis 1999; 79(3):153-169.
- ¹³ James BW, Williams A, Mash PD. The physiology and pathogenicity of *Mycobacterium tuberculosis* grown under controlled conditions in a defined medium. J Appl Microbiol 2000; 88:669-677.
- ¹⁴ Tarakad S Ramachandran, MBBS, FRCP(C), FACP Tuberculous Meningitis Article Last Updated: Mar 9, 2007
- ¹⁵ Richard D Barker MD is a Lead Clinician for Tuberculosis and Respiratory Medicine at King's College Hospital, London, UK. Competing interests: none declared 2008 Published by Elsevier Ltd.
- ¹⁶ Paganini H, González F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova M. Tuberculosis meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases. Scand J Infect Dis 2000; 32: 41-45.
- ¹⁷ Jeffrey Hom, MD, MPH, FACEP, FAAP, Robert Felter, MD Pediatrics, Meningitis and Encephalitis. Last Updated: May 16, 2006.
- ¹⁸ World Health Organization. Treatment of Tuberculosis. Guidelines for National Programmes. Geneva. WHO/CDSS/TB 2003.313. En: http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_TB_97.220_tha.pdf

- ¹⁹ Van Toorn, et. al. Brainstem tuberculoma presenting as eight-and-half syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology* 2006;10:41-44.
- ²⁰ Farinha NJ, et. al. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000 Jul;41 (1):61-8
- ²¹ Davison LJ. Utilidad diagnóstica del estudio citoquímico inicial y cultivo del líquido cefalorraquídeo en la meningoencefalitis tuberculosa (tesis recepcional). México DF. UNAM 1981.
- ²² Kasik J. tuberculosis del sistema nervioso central. Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. Cuarta edición 2000. 17; 200-211.
- ²³ Donald PR, Schoeman JF, Cotton MF, van Zyl LE. Cerebrospinal fluid investigations in tuberculous meningitis. *Ann Trop Paediatr* 1991; 11: 241-46
- ²⁴ Koneman E., Allen S., Dowell V, Micobacterias. Diagnóstico microbiológico. 2001.
- ²⁵ Clinical characteristics of tuberculosis in childhood M. Herranz, E. Bernal. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 117-129
- ²⁶ Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbas G, Tas M. Central Nervous System tuberculosis in children: A review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102: E59.
- ²⁷ Starke JR. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:10095-6. Diagnóstico de la tuberculosis en niños.
- ²⁸ Pickering. Tuberculosis. Red Book. Enfermedades infecciosas en Pediatría. 26 edición. 2003.
- ²⁹ F.van den Bos et al. Tuberculous meningitis and miliary TB in young children. *Tropical Medicine and International Health* volume 9 no 2 pp 309-313 february 2004
- ³⁰ Dubón J. M., L. Rigouts, Portaels Françoise. Diagnóstico Serológico de Tuberculosis. Utilización del antígeno P32 y el antígeno SLIV, para el diagnóstico rápido y precoz de la tuberculosis por la serología (ELISA) en el Hospital Regional IHSS en San Pedro Sula, Honduras. *Revista Médica Hondureña* - vol. 61 -1993
- ³¹ Poonam S Deshpande1, Rajpal S Kashyap1, Sonali S Ramteke1, Khushboo J Nagdev1, Hemant J Purohit2, Girdhar M Taori1 and Hatim F Dagainawala. Evaluation of the IS6110 PCR assay for the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Cerebrospinal Fluid Research* 2007, 4:10 doi:10.1186/1743-8454-4-10.
- ³² Maartens G, Wilkinson R. Tuberculosis. *Lancet* 2007; 370: 2030-43.
- ³³ CDC. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR* 2005;54(No.RR-17):1-47.
- ³⁴ *PEDIATRICS* Vol. 107 No. 5 May 2001, pp. 1236 Diagnostic Value of Cytokine Measurement in Cerebrospinal Fluid in Children With Central Nervous System Tuberculosis.
- ³⁵ Guy E Thwaites, Jeremy Macmullen-Price, Tran Thi Hong Chau, Pham Phuong Mai, Nguyen Thi Dung, Cameron P Simmons, Nicholas J White, Tran Tinh Hien, David Summers, Jeremy J Farrar. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 230-36

³⁶J Brian S Coulter, Richard L Baretto, Connor L Mallucci, Maria I Romano, Laurance J Abernethy, David M Isherwood, Dinakantha S Kumararatne, David A Lammas. Tuberculous meningitis: protracted course and clinical response to interferon-gamma. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:225-32

