



Iatreia

ISSN: 0121-0793

revistaiatreia@udea.edu.co

Universidad de Antioquia

Colombia

Cornejo Ochoa, José William; Pérez Zuluaga, Juan Camilo
Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y
terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG
Iatreia, vol. 23, núm. 3, septiembre, 2010, pp. 250-258
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180518994007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG

José William Cornejo Ochoa¹, Juan Camilo Pérez Zuluaga²

RESUMEN

La tuberculosis meníngea (MTB) es la enfermedad tuberculosa extrapulmonar más frecuente en los países del tercer mundo, incluida Colombia, y tiene tasas altas de morbilidad y mortalidad. En este artículo se presenta una revisión de la literatura sobre los siguientes aspectos de la enfermedad: clínicos, epidemiológicos, de laboratorio, tomográficos, terapéuticos y de prevención con la vacuna BCG.

Palabras clave

Mycobacterium tuberculosis, Tuberculosis meníngea, Vacuna BCG

SUMMARY

Tuberculous meningitis in children: a review of clinical, laboratory, epidemiological, and therapeutic aspects and of the usefulness of BCG vaccination

Tuberculous meningitis is the most frequent extrapulmonary form of tuberculosis in underdeveloped countries, among them Colombia. It is associated with high rates of morbidity and mortality. In this article a review is presented of the following aspects of the disease: clinical, epidemiological, therapeutic, prophylactic by means of BCG vaccination, laboratory diagnosis, and tomographic findings.

Key words

Meningeal tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, BCG vaccination

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis constituye un problema global de salud pública con mayor impacto en los países menos industrializados; de manera especial, la meningitis tuberculosa (MTB) constituye entre 7% y

¹ Neurólogo, Neuropediatra y MSc en Epidemiología. Coordinador del Grupo de investigación PEDIACIENCIAS; Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
² Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Grupo de investigación PEDIACIENCIAS, Monitor de investigación en Pediatría y Puericultura, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Juan Camilo Pérez; sanke30@hotmail.com

Recibido: marzo 03 de 2009
Aceptado: febrero 11 de 2010

12% de todas las formas de tuberculosis, y a pesar de la disponibilidad de fármacos efectivos se asocia a una tasa de mortalidad hasta del 30%¹ y secuelas neurológicas en el 20% al 25% de los sobrevivientes; dichas secuelas están asociadas principalmente con demora en el diagnóstico e incluyen déficit intelectual, trastornos psiquiátricos, alteraciones oculomotoras y visuales, convulsiones y hemiparesia o déficit motor.¹

La tuberculosis infantil representa entre 5% y 20% del total de casos de tuberculosis; este porcentaje supera el 15% en los países pobres, con condiciones socioeconómicas precarias, lo que facilita una transmisión activa de la infección en la comunidad. La tuberculosis infantil generalmente representa un contagio reciente y es un indicador de la capacidad deficiente para detectar y tratar los casos índice, que generalmente corresponden a adultos y, por otro lado, a las bajas coberturas de vacunación con BCG.²

Las reformas de carácter neoliberal en los sistemas de salud en el mundo han tenido impacto negativo en el control de la tuberculosis. En Colombia, desde el advenimiento de la Ley 100 de 1993 que introdujo intermediarios financieros en el sistema y debilitó el papel del Estado, se produjeron los siguientes efectos: disminución de la tasa de vacunación con BCG, disminución en la búsqueda de casos y contactos, bajas tasas de curación e incremento de los casos perdidos en el seguimiento; todo ello afecta principalmente a la población más pobre.³

En las etapas tempranas de la MTB las manifestaciones clínicas son inespecíficas, lo que dificulta el diagnóstico, por lo que habitualmente este se hace cuando los pacientes se encuentran en las fases más tardías y ya hay déficit neurológico o coma, lo que ensombrece el pronóstico.⁴

ASPECTOS CLÍNICOS Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la fase prodrómica o estadio 1 se observan, durante una a tres semanas, alteraciones de carácter inespecífico como pérdida de peso, anorexia, febrícula y disminución del rendimiento académico. En el estadio 2, la sintomatología se hace más florida con fiebre, cefalea, vómito, agitación psicomotora y hallazgos en el examen neurológico como abombamiento de la fontanela, deterioro del estado de conciencia, convulsiones, afectación de los pares craneales III, IV, VI y VII y déficit motor focal.

En la fase avanzada o estadio 3 el nivel de conciencia se altera en forma progresiva desde somnolencia, confusión y estupor hasta coma, síntomas autonómicos, rigidez de descerebración y finalmente la muerte.

En 50-90% de los niños con MTB se encuentra el antecedente de contacto con un paciente tuberculoso. Este rango de frecuencia se relaciona con la edad de los pacientes; cuanto más pequeños, mayor es la posibilidad de detectar el contacto bacilífero porque generalmente es intradomiciliario; esta posibilidad disminuye con el paso del tiempo porque los niños pueden adquirir la tuberculosis en sus comunidades. Otra variable que interviene es la capacidad de los sistemas de salud para hacer el estudio epidemiológico de los contactos.^{5,6}

En una serie de 35 niños con meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP), de Medellín, durante el período 1997-2004, se encontraron los siguientes datos: edad promedio: 44 meses, con rango entre 2 meses y 13 años; tasa de contacto con pacientes sintomáticos respiratorios: 82,9%; tasa de tuberculosis confirmada en dichos contactos: 28,6%; 54% de los pacientes estaban desnutridos, sin especificar el grado y 60% procedían de zonas rurales.

En el momento del ingreso se hallaron las siguientes manifestaciones clínicas con sus respectivas frecuencias y duraciones promedio (DP): cefalea: 68% (DP: 13 días, DE \pm 4,46); fiebre: 88,6% (DP: 17 días); náuseas y vómito: 68,9% (DP: 21 días); apatía y comportamiento irritable: 93,4% (DP: 10 días); alteración del estado de conciencia: 80%. Los signos neurológicos hallados con mayor frecuencia en la evaluación de ingreso fueron: alteración de la conciencia: 94,3%; signos meníngeos: 77,1%; fiebre: 65,7%; hemiparesia: 60%.⁷

En un estudio que incluyó 332 niños con MTB y no tuberculosa, en el cual se analizaron 30 variables clínicas y de laboratorio, se encontró, en el análisis univariado y de regresión logística múltiple, que cinco de esas variables eran predictivas en forma independiente de MTB: estado prodrómico de 7 días o más, atrofia óptica, déficit neurológico focal, movimientos anormales y menos de 50% de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en el LCR. Cuando se validaron estas variables en otra serie de pacientes se encontró que la presencia de al menos una de ellas tenía una sensibilidad de 98,4% y si estaban presentes tres o más, la especificidad era de 98,3%.⁸

BCG

Los intentos de controlar la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se iniciaron poco después de la descripción por Robert Koch del bacilo a finales del siglo XIX, pero fue la introducción de la vacuna viva atenuada de Albert Calmette y Camille Guérin la que dominó la siguiente centuria en la lucha contra la TB; esta vacuna se obtuvo pasando seriadamente el *Mycobacterium bovis* por cultivos biliados, para lograr un crecimiento de bacilos sueltos que fueran útiles en pruebas serológicas; en 1921 lograron obtener una cepa de bacilos atenuados capaz de conferir inmunidad. El 29 de junio de 1924 se presentó la primera comunicación oficial sobre el BCG en la Academia de Medicina de París y desde entonces las vacunaciones se sucedieron con rapidez. Sin embargo, ha existido siempre controversia sobre su utilidad porque la eficacia protectora en diferentes estudios ha variado entre 0 y 80%.⁹ No obstante, un metanálisis de eficacia del BCG muestra una protección de 65-85% para las formas diseminadas, la miliar y la meníngea, que son las más graves de la enfermedad tuberculosa y 50% para la enfermedad pulmonar.

Se ha señalado que los niños vacunados presentan una respuesta inmune celular más efectiva cuando se los compara con niños no vacunados expuestos a infección tuberculosa natural, con menor número de complicaciones hematógenas como TB miliar y MTB. La discrepancia en la eficacia de la vacunación con BCG se ha explicado por diferencias en las cepas para producir la vacuna, factores genéticos y ambientales, y otras características como una alta carga infecciosa recibida del contacto, desnutrición o deficiencia de la inmunidad, que participan en la producción de la enfermedad tuberculosa.

En un estudio de 150 niños -54 vacunados y 96 no vacunados- se compararon diferentes variables clínicas, sociodemográficas, de laboratorio y de resultados finales; se halló que los vacunados tenían menor alteración de la conciencia (OR: 2,2; IC: 1,1-6,2), déficit neurológico focal (OR: 2,6; IC: 1,1-6,0), mayor promedio en la escala de Glasgow ($p = 0,01$) y en la celularidad del LCR ($p = 0,019$). Hubo menos secuelas a corto plazo en los niños vacunados ($p = 0,018$).¹⁰

Un metanálisis hecho en 1993 encontró un efecto protector de 86% de la vacunación BCG (IC 95%: 65-95)

contra TB miliar y MTB en ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria; el correspondiente resultado en estudios de casos y controles fue de 75% (IC 95%: 61-84).¹¹ En un metanálisis de 13 estudios para evaluar la relación costo-efectividad y la eficacia de la vacunación con BCG en los primeros días de vida, la reducción relativa del riesgo (RRR) fue de 73% (IC 95%: 67-79) para prevenir la tuberculosis miliar; y en otro metanálisis de 5 estudios la RRR fue de 77% (IC 95%: 58-87) para la prevención de la MTB.

El costo promedio de la vacunación para prevenir un caso de tuberculosis grave (TM + MTB) fue 6.212 dólares (IC 95%: 4.530-8.217), pero varió según las distintas áreas geográficas.¹²

En otro metanálisis llevado a cabo en 1995 se encontró un efecto protector global de la vacunación de 0,74 (IC 95%: 0,62-0,83) contra casos de tuberculosis cuando se calculó a partir de cuatro ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria (ECAC), y de 0,52 (IC 95%: 0,38-0,64) cuando el cálculo se hizo con base en estudios de casos y controles. En cuanto a la mortalidad, el efecto protector fue de 0,65 (IC 95%: 0,12-0,86) y para la meningitis, de 0,64 (IC 95%: 0,58-0,88); los autores sugirieron que la duración del efecto protector puede ser por 10 años.¹³ Un mejor análisis de los parámetros sociodemográficos y del estado nutricional y un seguimiento más prolongado después del alta hubieran aumentado la calidad del estudio.¹⁴ De otro lado, en un seguimiento durante 50 años de indígenas americanos y de Alaska que participaron en un ensayo clínico con asignación aleatoria (ECA) para estudiar la efectividad del BCG se encontró que era del 52% (IC 95%: 27-69) y se concluyó que la eficacia puede persistir por 50 años después de una sola aplicación, en contraste con lo afirmado por Colditz y colaboradores.^{13,15}

Un estudio de escolares en Beijing concluyó que la prevalencia de MTB no se incrementó a pesar de haber suspendido la vacunación con BCG, y que su merma se relacionó con el desarrollo de programas de control de la TB.¹⁶

En un estudio prospectivo en Turquía, basado en la comunidad, de 979 niños expuestos a adultos bacilíferos se encontró, en el análisis multivariado, que la edad, la intensidad de la exposición y la ausencia de cicatriz de BCG eran factores de riesgo independientes para

infección tuberculosa.¹⁷ Las estrategias centrales en el control de la TB han sido la identificación y el tratamiento supervisado de los casos activos; las conclusiones de este estudio suministran argumentos a favor de las propuestas y políticas de vacunación masiva.

ASPECTOS IMAGINOLÓGICOS

En 44 de 50 niños con edad promedio de 22 meses a quienes se les practicó tomografía axial computarizada (TAC) simple de cráneo, se encontró realce basal que sugería aracnoiditis; en 3 de los 6 pacientes sin este hallazgo, la TAC con medio de contraste hecha en el seguimiento evidenció aracnoiditis basal. En 29 se observó hidrocefalia en diversos momentos de la evolución y que requería tratamiento quirúrgico. Se encontraron infartos cerebrales en 39 pacientes, la mayoría de ellos en la evaluación inicial; 24 de ellos (61,5%) mostraron nuevos infartos en los estudios tomográficos de control. En 34 de los 50 pacientes se observó la tríada de aracnoiditis por realce basal, hidrocefalia e infartos,¹⁸ que sugiere fuertemente el diagnóstico de MTB.^{19,20}

La hidrocefalia es usualmente de tipo comunicante, debida a bloqueo de las cisternas basales por el proceso inflamatorio.²¹ Con menor frecuencia es de tipo obstructivo por efectos de tuberculomas o endodermoides sobre la circulación del LCR.²²

En un estudio para evaluar la utilidad de la TAC cerebral con medio de contraste en pacientes con MTB, corroborada por cultivo, se encontró que la sensibilidad era de 89% para la aracnoiditis basal, de 68% para la hidrocefalia y de 62% para los infartos. La observación de un aumento de la densidad basal sin administrar medio de contraste tuvo una especificidad del 100%; al utilizar medio de contraste la especificidad fue como sigue: 94% para la aracnoiditis basal, 74% para la hidrocefalia y 77% para los infartos. La combinación de hidrocefalia, infartos y realce basal tiene una especificidad igual a la de la densidad basal precontraste pero la sensibilidad es solo del 41%.²³

La aracnoiditis basal con o sin hidrocefalia es muy sugestiva de MTB pero no es la única enfermedad que la puede producir; en efecto: la neuroinfección por hongos y la poliarteritis nodosa también pueden causar estas alteraciones.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Citoquímico de LCR

En adultos con MTB se ha descrito la persistencia de pleocitosis (más de 5 células/ μ L) en el 62% de pacientes hasta 9 meses después del inicio del tratamiento, al igual que proteinorraquia (más de 40 mg por dL) en un 6%. La mortalidad es mayor en los pacientes con elevación del lactato en el LCR, hipoglucorraquia y bajo recuento de leucocitos en la primera semana de tratamiento.²⁴ En otro estudio hecho en población pediátrica se encontró que el 36% de los pacientes con MTB presentaban, desde el comienzo de la enfermedad, pleocitosis y predominio de polimorfonucleares (mayor del 50%).⁸ Esta forma de presentación es inusitada y puede inducir al clínico a sospechar meningitis piógena en vez de MTB.

El LCR de los pacientes con MTB muestra con frecuencia pleocitosis con predominio de linfocitos; este cambio lo han descrito diferentes autores con valores promedio que siempre están por encima de 100 leucocitos/ μ L.^{25,26} Los pacientes con MTB generalmente cursan con hipoglucorraquia (menor de 40 mg/dL).²⁵⁻²⁷ Existe consenso entre diferentes autores sobre la presencia de hiperproteinorraquia, con valores promedio usualmente por encima de 100 mg/dL.²⁵⁻²⁷ La concentración de lactato está aumentada en el LCR (por encima de 19 mg/dL), pero este parámetro es inespecífico para el diagnóstico de MTB porque se puede incrementar en meningitis por otros patógenos bacterianos e incluso por hongos.^{28,29}

Cultivo del LCR

El diagnóstico microbiológico por cultivo en niños es positivo en menos del 10% de los casos y el crecimiento en el medio de cultivo tradicional de Lowenstein-Jensen (LJ) tarda más de 2 semanas. En un estudio de 30 pacientes con edad promedio de 40 años y diagnóstico confirmado de MTB, el 94% tenían anormal el citoquímico del LCR; además se encontró un mayor número de aislamientos de micobacterias en los pacientes con presencia de neutrófilos y proteínas elevadas en el citoquímico del LCR.²⁵

En 256 muestras de LCR se utilizaron simultáneamente un método de cultivo automatizado (BACTEC) y el medio de Lowenstein-Jensen; la positividad fue de 92,6% (237 muestras) en el BACTEC y de 39,5% (101 muestras) en el

medio LJ. En 82 muestras (32%) hubo crecimiento en ambos medios.³⁰

El BACTEC emplea un medio que contiene ácido palmítico marcado con carbono 14, lo que mejora la tasa de aislamientos y disminuye el tiempo requerido para detectar el crecimiento.^{31,32}

Adenosina deaminasa (ADA)

Se evaluó la medición simultánea de ADA en LCR y plasma en niños con MTB comparados con pacientes con meningitis aséptica o meningitis bacteriana, o sin meningitis; se hallaron valores promedio significativamente más altos en los pacientes con MTB (0,24 UI/L y 12,61 UI/L) y meningitis bacteriana (0,59 UI/L y 15,43 UI/L), que en los pacientes con meningitis aséptica y sin meningitis (0,06 UI/L y menos de 2 UI/L). Esta prueba puede ser útil para diferenciar MTB de meningitis aséptica, pero no ofrece mayores ventajas sobre los criterios tradicionales de estudio citoquímico del LCR.³³ Otros autores han informado una baja sensibilidad de esta prueba debido al incremento de la enzima en otras enfermedades como linfomas, neurobrucelosis, citomegalovirus, sífilis y meningitis por criptococo.^{34,35}

En un estudio que incluyó a 27 sujetos con MTB, 19 con encefalitis y 10 controles, se encontró un promedio de ADA significativamente más elevado en pacientes con MTB ($p < 0,001$), cuando se utilizó un valor de corte de 5 UI/L o más. Se encontraron sensibilidad y especificidad de 89% y 92%, respectivamente, en cualquier etapa de la enfermedad.³⁶ Los respectivos datos en niños de India fueron 73% y 71%.³⁷ En estos estudios, el nivel de ADA tuvo una correlación significativa con mayor número de células, porcentaje de linfocitos y concentración de proteínas.³⁶

Algunos autores han utilizado esta prueba como factor pronóstico de la evolución. En una cohorte de 26 niños con MTB los valores promedio de ADA fueron significativamente mayores en los que tenían mala evolución neurológica (11,3 UI/L; DS \pm 2,7), comparados con los que evolucionaban favorablemente (7,1 UI/L; DS \pm 3,2) ($p < 0,0001$). En dicho estudio no se encontró asociación entre el daño neurológico y la edad, el sexo y los parámetros del LCR como celularidad, proteínas, glucosa y DHL.³⁷

Detección de antígenos y anticuerpos en MT

Se evaluó por el método ELISA la detección del antígeno serina proteasa de 31KDa (M.tb ES-31) del *Mycobacterium*

tuberculosis y de sus anticuerpos IgG, en suero y LCR, en 65 niños con neurotuberculosis o cuadros que la simulaban (meningitis piógena, malaria cerebral, neurocisticercosis, encefalitis viral). Los porcentajes de detección fueron como sigue: el anticuerpo en 85% de los casos en LCR y en 80% en suero, y el antígeno en 90% de los casos en LCR y en 80% en suero.³⁸ En otro estudio, empleando ELISA para demostrar anticuerpos IgG contra el antígeno proteico 30KDa en pacientes con MTB, se encontraron sensibilidad y especificidad de 80% y 91%, respectivamente; con la proteína de filtrado de cultivos, los respectivos datos fueron 85% y 94%.³⁹ Cuando se empleó la detección del antígeno A60 en LCR y suero se obtuvo una sensibilidad del 79,2%.

Se estudió por ELISA la presencia de anticuerpos en LCR contra los antígenos de *M. tuberculosis* usando seis proteínas antigénicas (ESAT-6, 14KDa, 19KDa, MPT-64, MPT-63, 38KDa) en 442 pacientes con MTB y 102 controles; el resultado fue positivo en 87% de los pacientes con MTB clínica y cultivo negativo, en 72% de los que tenían cultivo positivo y en 65% de los pacientes con diagnóstico de MTB durante la autopsia. En contraste, ninguno de los 102 controles de LCR presentó reacción con los seis antígenos evaluados.⁴⁰

La detección de anticuerpos en el suero de pacientes con MTB ha dado resultados variables que van desde 27% hasta 100%;^{41,42} por ello es limitada su utilidad en el diagnóstico de MTB en la población pediátrica y no se la recomienda en forma rutinaria.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se ha usado ampliamente la PCR en el diagnóstico de neurotuberculosis, tanto en LCR como en especímenes de biopsia; el resultado ha sido positivo en 50-70% de los casos; en comparación, la tasa de aislamiento del *Mycobacterium* en cultivos ha fluctuado entre 5-20%.^{43,44}

En un estudio prospectivo llevado a cabo en la India, que incluyó 677 muestras de LCR de pacientes con sospecha de MTB, se corroboró el diagnóstico por aislamiento del *Mycobacterium* en 137 casos. La PCR fue positiva en todos los pacientes con diagnóstico comprobado y en 70% de aquellos con diagnóstico probable. La sensibilidad fue 76,4%; la especificidad, 89,2%; el valor predictivo positivo (VPP), 94,7% y el valor predictivo negativo (VPN), 59,9%. Se encontró que los pacientes con diagnóstico clínico de

MTB tenían 9,38 veces más probabilidad de una PCR positiva.⁴⁵

En otro estudio se incluyeron 83 muestras de pacientes con MTB para comparar la sensibilidad y especificidad de la PCR (Roche-Amplicor) con los datos de la tinción de Ziehl-Neelsen, el cultivo para *Mycobacterium* y los hallazgos clínicos y del citoquímico del LCR; la sensibilidad de la PCR fue 60% y la especificidad, 100%.⁴⁶

La falta de disponibilidad en algunos centros de países con menos recursos y los resultados contradictorios de sensibilidad y especificidad de la PCR para el diagnóstico de TB en niños en los diferentes estudios han limitado su uso. Esta prueba es útil en las muestras con cultivos positivos o en tejidos de material de biopsia o autopsia, para definir si se trata de micobacterias del complejo *M. tuberculosis*.

Recientemente se han utilizado técnicas de biología molecular para detectar las mutaciones que se asocian a resistencia a los medicamentos antituberculosis de primera línea: rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida.⁴⁷ Esas mutaciones se pueden identificar por amplificación por PCR de los loci blanco y subsiguiente análisis por PCR-SSCP (por la sigla en inglés de *single strand conformation polymorphism*).^{48,49}

TRATAMIENTO

El empleo de esteroides en pacientes con MTB se remonta a la década de 1950 cuando se utilizó cortisona asociada a estreptomina en una serie de 7 pacientes y se halló mejoría en el pronóstico. En otro estudio que incluyó 12 pacientes comparando estreptomina (STM) más isoniazida (INH), solas o asociadas con esteroides, se describió una mejoría neurológica más rápida con mejor desenlace en los pacientes que recibieron esteroides; en ellos había disminución del edema cerebral y menor mortalidad, lo que condujo a la mayor aceptación de los esteroides como terapia adyuvante en el tratamiento de la MTB.⁵⁰⁻⁵²

Los ensayos clínicos con asignación aleatoria, hechos en Egipto y Sudáfrica en niños con MTB, evidenciaron una merma significativa de la tasa de mortalidad en los niños tratados con corticosteroides. En El Cairo se incluyeron 160 pacientes con meningitis tuberculosa comprobada por cultivo y se encontró una disminución de la mortalidad en el grupo que recibió esteroides (43%) comparado con el que no los recibió (59,5%).⁵³ En el

estudio de Sudáfrica se incluyeron 141 niños con MTB divididos en dos grupos, solo uno de los cuales recibió prednisona como terapia adyuvante; no se hallaron diferencias entre los dos grupos en las medidas de presión intracraneana ni en el tamaño de la hidrocefalia, pero el realce basal y la presencia de infartos en los ganglios basales sí fueron significativamente menores en el grupo que recibió esteroides, el cual tuvo un mejor rendimiento intelectual.⁵⁴

Un metanálisis que incluyó a 1.140 pacientes pertenecientes a siete ECA a quienes se les había administrado dexametasona o prednisona, mostró una reducción significativa en el riesgo de muerte (RR 0,78; IC 95% 0,67-0,91). El déficit neurológico residual se evaluó en 720 pacientes correspondientes a tres estudios; se encontraron efectos favorables del tratamiento con esteroides en forma significativa (RR 0,82; IC 95% 0,70-0,97).⁵⁵

Se recomienda administrar dexametasona a los pacientes con un puntaje menor de 15 en la escala de Glasgow o con déficit neurológico focal; el tratamiento se hace por cuatro semanas a una dosis de 0,4 mg/kg la primera semana; 0,3 mg/kg la segunda; 0,2 mg/kg la tercera y 0,1 mg/kg la cuarta; luego se hace suspensión progresiva en las cuatro semanas siguientes.⁵⁶

En varios estudios⁵⁷⁻⁵⁹ se evaluó la duración del tratamiento en niños con TB pulmonar, en quienes se administraron isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante los dos primeros meses y luego rifampicina e isoniazida hasta completar seis meses. La tasa de éxito de esta combinación fue del 95% y la de efectos adversos, 2%.

En la actualidad, debido al aumento de la resistencia a la isoniazida, se recomienda el empleo de un cuarto fármaco -miambutol o estreptomina- durante la fase intensiva del tratamiento, en todas las formas de tuberculosis, con la finalidad de evitar la aparición de cepas resistentes a rifampicina. El miambutol estaba originalmente contraindicado en menores de nueve años debido al potencial de causar neuritis óptica; sin embargo, la baja incidencia de esta complicación permite utilizarlo en todos los grupos de edad porque tiene mejor aceptación que la estreptomina intramuscular y facilita la adhesión al tratamiento.^{6,60-62}

Para la forma meníngea de la tuberculosis la duración del tratamiento es de 9 a 12 meses. Se debe emplear siempre en los programas de intervención en niños el

tratamiento directamente observado (DOT, por la sigla en inglés de *directly observed treatment*) que demostró en un estudio en Beijing una reducción de la tasa de mortalidad por TB, disminución notoria de la meningitis tuberculosa, de la tasa de nuevos casos positivos por baciloscopia y del porcentaje de resistencia a la INH y la STM.⁶³

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al doctor Luis Carlos Orozco, epidemiólogo y profesor de la Universidad Industrial de Santander, por sus valiosas sugerencias que contribuyeron a mejorar este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Thilothammal N, Krishnamurthy PV, Banu K, Ratnam SR. Tuberculous meningitis in children: Clinical profile, mortality and morbidity of bacteriologically confirmed cases. *Indian Pediatr* 1995; 32: 641-647.
- Darnaud R, Prieto V, Sequeira MD. Tuberculous meningitis in children under 5 years of age in Argentina. *Medicina* 2006; 66: 119-124.
- Arbelaez MP, Gaviria MB, Franco A, Restrepo R, Hincapié D, Blas E. Tuberculosis control and managed competition in Colombia. *International J Health Plann Manage* 2004; 19 (Suppl. 1): S25-S43.
- Vernal P, Param T, Casar C, Topelberg S. Meningeal tuberculosis. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 255-259.
- Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 987-994.
- Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, De Villiers JN, Pretorius M, Springer P. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 704-711.
- Solarte RA, Cabrera D, Cornejo W. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. 1997-2004. *IATREIA* 2005; 18: 385-395.
- Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 221-224.
- Rosenthal SR, Loewinsohn E, Graham ML, Liveright D, Thorne G, Johnson V. BCG vaccination against tuberculosis in Chicago. A twenty-year study statistically analyzed. *Pediatrics* 1961; 28: 622-641.
- Kumar R, Dwivedi A, Kumar P, Kohli N. Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1550-1554.
- Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1154-1158.
- Buñuel-Álvarez JC, Olivares-Grohnert M. La vacuna BCG administrada al nacimiento o en los primeros días de vida es coste efectiva y eficaz para la prevención de casos de meningitis tuberculosa y tuberculosis miliar en países de baja renta. *Evid Pediatr* 2006; 2 (56).
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
- Rajshekhar V. BCG vaccination and severity of childhood tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1470.
- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives: A 60-year follow-up study. *Jama* 2004; 291: 2086-2091.
- Zhang LX, Tu DH, He GX, Ma ZQ, Nagelkerke NJ, Borgdorff MW, et al. Risk of tuberculosis infection and tuberculous meningitis after discontinuation of Bacillus Calmette-Guerin in Beijing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1314-1317.
- Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet* 2005; 366: 1443-1451.
- Andronikou S, Wieselthaler N, Smith B, Douis H, Fieggen AG, van Toorn R, et al. Value of early follow-up CT in paediatric tuberculous meningitis. *Pediatr Radiol* 2005; 35: 1092-1099.
- Donald PR, Schoeman JF, Cotton MF, van Zyl LE. Cerebrospinal fluid investigations in tuberculous meningitis. *Ann Tropical Paediatr* 1991; 11: 241-246.
- Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Serial CT scanning in childhood tuberculous

- meningitis: prognostic features in 198 cases. *J Child Neurol* 1995; 10: 320-329.
21. Bonafe A, Manelfe C, Gomez MC, Tager M, Massip P, Auvergnat JC, et al. Tuberculous meningitis. Contribution of computerized tomography to its diagnosis and prognosis. *J Neuroradiol* 1985; 12: 302-316.
 22. Sheller JR, Des Prez RM. CNS tuberculosis. *Neurol Clin* 1986; 4: 143-158.
 23. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmschurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol* 2004;34: 876-885.
 24. Thwaites GE, Simmons CP, Than Ha, Quyen N, Thi Hong Chau T, et al. Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2003; 188: 1105-1115.
 25. Puccioni-Sohler M, Brandao CO. Factors associated to the positive cerebrospinal fluid culture in the tuberculous meningitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 48-53.
 26. Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova MT. Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases. *Scand J Infect Dis* 2000; 32 (1): 41-45.
 27. Hooker JA, Muhindi DW, Amayo EO, Mc'ligeyo SO, Bhatt KM, Odhiambo JA. Diagnostic utility of cerebrospinal fluid studies in patients with clinically suspected tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (8): 787-796.
 28. Cabeca HL, Gomes HR, Machado LR, Livramento JA. Dosage of lactate in the cerebrospinal fluid in infectious diseases of the central nervous system. *Arq Neuropsiquiatr* 2001; 59 (4): 843-848.
 29. Cornejo W, Solarte R, Cabrera D. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. 1997-2004. *IATREIA* 2005; 18 (4): 385-395.
 30. Venkataswamy MM, Rafi W, Nagarathna S, Ravi V, Chandramuki A. Comparative evaluation of BACTEC 460TB system and Lowenstein-Jensen medium for the isolation of *M. tuberculosis* from cerebrospinal fluid samples of tuberculous meningitis patients. *Ind J Med Microbiol* 2007; 25: 236-240.
 31. Venkataraman P, Herbert D, Paramasivan CN. Evaluation of the BACTEC radiometric method in the early diagnosis of tuberculosis. *Ind J Med Res* 1998; 108: 120-127.
 32. Stager CE, Libonati JP, Siddiqi SH, Davis JR, Hooper NM, Baker JF et al. Role of solid media when used in conjunction with the BACTEC system for mycobacterial isolation and identification. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 154-157.
 33. Donald PR, Malan C, van der Walt A, Schoeman JF. The simultaneous determination of cerebrospinal fluid and plasma adenosine deaminase activity as a diagnostic aid in tuberculous meningitis. *S Afr Med J* 1986; 69: 505-507.
 34. Machado LD, Livramento JA, Spina-Franca A. Adenosine deaminase in the cerebrospinal fluid of patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53: 755-759.
 35. Abduljabbar MS. Adenosine deaminase concentration in cerebrospinal fluid during brucella meningitis. *J Infect* 1994; 29: 41-44.
 36. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr* 1996; 42: 129-132.
 37. Coovadia YM, Dawood A, Ellis ME, Coovadia HM, Daniel TM. Evaluation of adenosine deaminase activity and antibody to *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 in cerebrospinal fluid and the radioactive bromide partition test for the early diagnosis of tuberculosis meningitis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 428-435.
 38. Bera S, Shende N, Kumar S, Harinath BC. Detection of antigen and antibody in childhood tuberculous meningitis. *Ind J Pediatr* 2006; 73: 675-679.
 39. Kashyap RS, Kainthla RP, Satpute RM, Chandak NH, Purohit HJ, Taori GM, et al. Demonstration of IgG antibodies to 30 Kd protein antigen in CSF for diagnosis of tuberculous meningitis by antibody-capturing ELISA. *Neurol India* 2004; 52: 359-362.
 40. Chandramuki A, Lyashchenko K, Kumari HB, Khanna N, Brusasca P, Gourie-Devi M, et al. Detection of antibody to *Mycobacterium tuberculosis* protein antigens in the cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2002; 186: 678-683.
 41. Bhaskar A, Pradhan P, Chaturvedi P, Basak A, Lodam A, Narang P et al. Immunodiagnosis of childhood pulmonary and extrapulmonary tuberculosis using

- Mycobacterium tuberculosis* ES antigen by penicillinase ELISA. Ann Trop Paediatr 1994; 14:25-30.
42. Park SC, Lee BI, Cho SN, Kim WJ, Lee BC, Kim SM, et al. Diagnosis of tuberculous meningitis by detection of immunoglobulin G antibodies to purified protein derivative and lipoarabinomannan antigen in cerebrospinal fluid. Tuberc Lung Dis 1993; 74: 317-322.
 43. Lin JJ, Harn HJ, Hsu YD, Tsao WL, Lee HS, Lee WH. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by polymerase chain reaction assay of cerebrospinal fluid. J Neurol 1995; 242: 147-152.
 44. Narayanan S, Parandaman V, Narayanan PR, Venkatesan P, Girish C, Mahadevan S, et al. Evaluation of PCR using TRC(4) and IS6110 primers in detection of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 2001; 39: 2006-2008.
 45. Rafi W, Venkataswamy MM, Nagarathna S, Satishchandra P, Chandramuki A. Role of IS6110 uniplex PCR in the diagnosis of tuberculous meningitis: experience at a tertiary neurocentre. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 209-214.
 46. Bonington A, Strang JJ, Klapper PE, Hood SV, Rubombora W, Penny M, et al. Use of Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Microbiol 1998; 36: 1251-1254.
 47. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in mycobacteria: molecular genetic insights. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 496-514.
 48. Katoch VM. Newer diagnostic techniques for tuberculosis. Ind J Med Res 2004; 120: 418-428.
 49. Katoch VM. Diagnostic relevance of detection of mycobacteraemia. Ind J Med Res 2004; 119: 11-12.
 50. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. N Engl J Med 1953; 249: 829-834.
 51. Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. Lancet 1955; 268: 65-66.
 52. Escobar JA, Belsey MA, Duenas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. Pediatrics 1975; 56: 1050-1055.
 53. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 179-183.
 54. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. Pediatrics 1997; 99: 226-231.
 55. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev (Online). 2000 (3): CD002244.
 56. Fitch MT, van de Beek D. Drug insight: Steroids in CNS infectious diseases. New indications for an old therapy. Nat Clin Pract Neurol 2008; 4: 97-104.
 57. Woodfield J, Argent A. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the most appropriate anti-microbial treatment for tuberculous meningitis? J Trop Pediatr 2008; 54: 220-224.
 58. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1205-1211.
 59. Caminero JA, Fuentes ZM, Martin TY, Espana M, Isturiz GJ, Millan EA, et al. A 6-month regimen for EPTB with intermittent treatment in the continuation phase: a study of 679 cases. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 890-895.
 60. Fuentes ZM, Caminero JA. Controversies in the treatment of extrapulmonary tuberculosis. Arch Bronchoneumol 2006; 42: 194-201.
 61. Short-course therapy for tuberculosis in infants and children. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Can Med Ass J 1994; 150: 1233-1239.
 62. Bass JB, Jr., Farer LS, Hopewell PC, O'Brien R, Jacobs RF, Ruben F, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 1359-1374.
 63. Zhang LX, Tu DH, Enarson DA. The impact of directly-observed treatment on the epidemiology of tuberculosis in Beijing. Int J Tuberc Lung Dis 2000; 4: 904-910.

