



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Meningitis tuberculosa en el Instituto Nacional de Salud del Niño,
1998-2007**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTOR

Benigno Future Geri

LIMA – PERÚ
2010

RESUMEN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA
“MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DEL NIÑO 1998 - 2007”

Autor: Benigno Future Geri

Objetivos: Conocer las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con Meningitis Tuberculosa hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el periodo 1998 – 2007.

Métodos: El estudio que se realizó es de diseño descriptivo y retrospectivo, y se realizó en el servicio de Neuropediatría del Instituto Nacional de Salud del Niño durante el presente año. La población de estudio estuvo formado por todos los pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa hospitalizados durante el periodo del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007 en el INSN. Se incluyeron en el estudio todos los casos que cumplieron con los criterios de inclusión: Paciente que cumpla con los criterios diagnósticos de Meningitis Tuberculosa y dentro del periodo de estudio.

Resultados: Se encontraron 54 casos que cumplieron con los criterios. La edad más frecuente de presentación fue de 1 a 4 años, hubo una ligera predominancia del sexo masculino. El tiempo de enfermedad fue de más de 7 días en la mayoría de casos. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, vómitos y trastorno del sensorio. La mayoría de pacientes se presentó en estadio clínico III. Se logró aislar el bacilo tuberculoso en un 18,5% de los casos. Un 7,4% de los pacientes fallecieron y un 66,7% presentaron secuelas. La secuela más frecuente fue hidrocefalia. Los pacientes de menor edad y un estadio clínico mayor al ingreso presentaron una mayor frecuencia de resultados adversos.

Conclusiones: Un diagnóstico temprano y la instauración precoz del tratamiento antituberculoso son los principales factores para obtener un mejor resultado clínico.

Palabras Claves: *meningitis tuberculosa, diagnóstico, Instituto Nacional de Salud del Niño.*

INDICE

CAPITULO I. DATOS GENERALES	2
CAPITULO II. PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	3
CAPITULO III. METODOLOGÍA	11
CAPITULO IV. RESULTADOS	19
CAPITULO V. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	29
CAPITULO VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
CAPITULO VII. ANEXOS	39

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA

CAPÍTULO I.

DATOS GENERALES

1.1 Título:

“MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 1998 - 2007”

1.2 Área de Investigación:

Clínica

1.3 Autor responsable del proyecto

Benigno Future Geri

Médico Residente

Especialidad Pediatría

1.4 Institución:

Instituto Nacional de Salud del Niño

1.5 Entidades o personas con las que se coordinó el Trabajo:

Servicio de Neuropediatría del INSN

1.8 Clave del Trabajo:

neurotuberculosis

CAPITULO II.

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del problema

2.1.1 Marco Teórico

La Tuberculosis (TB) persiste como un gran problema global y un tema de salud pública de considerable magnitud. En los últimos tiempos ha habido un resurgimiento de la TB en todos los países. Esto debido a factores de riesgo como el incremento de la prevalencia de infección VIH, sobrepoblamiento de las ciudades, desnutrición, aparición de cepas resistentes de TB, programas de control inefectivos y un incremento en la migración de países con alta prevalencia de TB a los países desarrollados (1).

En el 2003, hubieron 8,8 millones de nuevos casos de TB, de los cuales 3,9 millones fueron frotis positivo, 674 000 de los pacientes fueron coinfectados con VIH. Había un total de 15,4 millones de casos, de los cuales 6,4 millones eran frotis positivo. Un estimado de 1,7 millones de personas murieron de TB, incluidos 229 000 personas coinfectadas con VIH (2). En el 2004 se reportaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 4,8 millones de casos de TB de los cuales América contribuía con 250 000 casos, pero estos casos sólo representaron la mitad de los 8,9 millones de casos estimados para ese año (3).

En América, para el año 2003 hubo 502 605 casos prevalentes, 370 107 casos nuevos de TB de todas las formas y 53 803 muertes; con una tasa de incidencia estimada de 43 por 100 000 hab., con variaciones de 323 para Haití y menos de 5 por 100 000 hab. para Estados Unidos, encontrándose el Perú en el tercer lugar con una tasa de 188 por 100 000 hab. (4).

En el Perú en el año 2006 se diagnosticaron 36 643 casos que corresponde a una tasa de 129,9 por 100 000 hab. evidenciándose una disminución progresiva respecto a otros años. De todos estos casos 2 962 (8 %) correspondían a TB infantil (menores de 15 años) que ha disminuido respecto al año 2001 donde se notificaron 3968 casos (10%) de TB infantil. La tasa de meningitis tuberculosa (MTB) en niños menores de 5 años ha disminuido de 0,75 en el 2000 a 0,61 por 100 000 hab. en el 2004 (5). Esta disminución en la TB infantil es atribuida a la expansión y al reforzamiento del programa DOTS y al aumento de la cobertura de la vacuna BCG (3).

Sin embargo ésta enfermedad continúa siendo un serio problema de salud pública en el país, agravada por la presencia de la comorbilidad TB-VIH SIDA y la Tuberculosis multidrogoresistente (TB MDR). Cada hora de 3 a 4 personas enferman

con TB, reportándose 81 casos cada día, del mismo modo cada día se reportan más de 3 muertes por TB, notificándose al año 1 053 muertes (5).

La TB produce una morbilidad y mortalidad significativa en niños y adolescentes a nivel mundial, con la mayoría de infecciones latentes y enfermedad tuberculosa ocurriendo en los países subdesarrollados. La TB infantil se presenta como un desafío diagnóstico y terapéutico creciente debido a que la sintomatología es inespecífica y la positividad del frotis y cultivo para el bacilo tuberculoso es muy poca, encontrándose en mayor riesgo de progresión y diseminación de la enfermedad una vez infectados (6). El riesgo de progresión de la infección tuberculosa a enfermedad es pequeña (5-10% riesgo de vida) en niños mayores y adultos inmunocompetentes. Sin embargo el riesgo se incrementa en los 2 primeros años de vida (40-50%) y pacientes VIH (+) (5-10% riesgo anual) (7).

La manifestación extrapulmonar más común es la linfadenopatía (67%), seguida por el sistema nervioso central (13%), pleural (6%), TB miliar (5%) y ósea (4%) (7). De estas localizaciones la MTB constituye un desafío para los médicos ya que la incertidumbre y la duda dominan todos sus aspectos. Como la enfermedad mata o incapacita no es comprendido del todo; las mejores pruebas diagnósticas son controversiales; la elección, dosis y duración del tratamiento de las drogas antituberculosas no son conocidas; y el resultado de los corticoides adyuvantes y la intervención neuroquirúrgica han sido difíciles de estudiar (8). Lo único cierto son las consecuencias fatales de un diagnóstico erróneo y un tratamiento tardío (9).

La MTB es la infección de las meninges por el *Mycobacterium tuberculosis*. Afecta fundamentalmente a la infancia y especialmente a niños menores de 2 años. Es parte de la enfermedad diseminada en el lactante o una reactivación de la enfermedad en adolescentes y adultos (10).

Cuando ocurre la diseminación linfohematógena en la infección primaria tuberculosa, los bacilos se distribuyen en todo el organismo, incluyendo médula ósea, hígado, bazo, plexos coroideos, cráneo, meninges y médula espinal, donde se forman los tubérculos caseosos. Los bacilos son inicialmente contenidos en los tubérculos, pero 5% de los huéspedes expuestos, especialmente los niños pequeños, son incapaces de mantener una respuesta inmune adecuada, desarrollando una tuberculosis diseminada. En el niño mayor los tubérculos pueden haberse instalado previamente y mantenerse estables por años y, en relación a una alteración de la inmunidad celular, los bacilos contenidos en su interior se multiplican reactivando la enfermedad. Al romperse un

tubérculo al espacio subaracnoideo, se inicia la inflamación, como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad inducida por los microorganismos y asociada al material antigénico existente dentro del cerebro y el espacio subaracnoideo. Independientemente de donde el tubérculo descargue, la reacción inflamatoria es siempre más marcada en la base del cerebro (8, 9, 11).

Tres características dominantes de la lesión explican las manifestaciones clínicas de la meningitis tuberculosa: la aracnoiditis proliferativa, la vasculitis con trombosis e infarto y la hidrocefalia. La aracnoiditis proliferativa es más marcada en la base del cerebro, en las cisternas basales y en la región de la cisura de Silvio. La vasculitis se caracteriza por el compromiso de los vasos de la base del cerebro o de la arteria cerebral media como consecuencia de la extensión de la aracnoiditis basilar o por la directa invasión de la adventicia por la micobacteria. Esto lleva a la trombosis e infartos multifocales cerebrales. La hidrocefalia comunicante, la más frecuente, es secundaria al compromiso inflamatorio de las cisternas basales que puede impedir la circulación de líquido cefalorraquídeo y su reabsorción (8, 9, 11).

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis meníngea son de comienzo gradual, ocasionalmente de inicio abrupto, caracterizado por fiebre, y suele ser marcado por una convulsión. En la presentación clínica se distinguen tres etapas: la prodrómica se caracteriza por la fiebre prolongada, signos inespecíficos como irritabilidad, cefalea intermitente, anorexia, náuseas, vómitos y letargo progresivo. Al cabo de 2 a 3 semanas se expresa la etapa meningítica o de estado con signos de hipertensión endocraneana, signos meníngeos, parálisis de nervios craneales (especialmente III, IV, VI y VII pares) y alteración inicial de conciencia (somnolencia o confusión). Posteriormente la enfermedad puede progresar rápidamente llegando al sopor o coma, presencia de convulsiones y hemiplejía, hemiparesia o paraplejía que caracterizan la tercera etapa paralítica o avanzada (10, 11, 12).

En 1948, el British Medical Research Council fue el primero en proponer diferentes etapas en la evolución de la enfermedad que se mantienen vigentes en la actualidad con algunas modificaciones. Estadio I: sin alteraciones de conciencia, síntomas inespecíficos y ausencia de signos neurológicos; estadio II: cierto grado de confusión mental y aparición de signos neurológicos; estadio III: gran afectación del estado general, coma profundo y signos de focalidad neurológica (13).

La MTB puede causar complicaciones metabólicas, siendo la más común la hiponatremia que afecta a más del 50% de los pacientes, la causa sería la secreción

inapropiada de la hormona antidiurética (HAD) aunque recientemente se postula que es más probable un aumento del péptido atrial natriurético (PAN) (8).

En el diagnóstico de MTB lo más importante es sospechar en la enfermedad, las manifestaciones clínicas son variadas por lo que el diagnóstico basado sólo en la sintomatología es difícil. En un estudio realizado en 232 niños se encontró que cinco características clínicas eran predictores independientes de diagnóstico de MTB: tiempo de enfermedad ≥ 7 días, atrofia óptica, déficit neurológico focal, movimientos anormales, y $< 50\%$ de polimorfonucleares en líquido cefalorraquídeo (LCR) (14). El estudio de LCR es el examen auxiliar más importante, típicamente se suele encontrar pleocitosis linfocítica moderada ($100 - 500/\text{mm}^3$), proteinorraquia entre 100 a 500 mg/dL y concentraciones usuales de glucosa < 45 mg/dL (12). La positividad del frotis del LCR para la búsqueda de BAAR varía entre 10 a 90%, la sensibilidad mejora si se examinan cantidades mayores de LCR y con minuciosidad (15). El cultivo es positivo en un 45 a 90% de casos, sin embargo se requiere aproximadamente 6 a 8 semanas para conocer los resultados, otro inconveniente es que su positividad disminuye luego de iniciado el tratamiento a 5 -10% (12, 15). La medición de la actividad de la adenosina desaminasa (ADA) tiene una sensibilidad que varía entre 44 – 100% y una especificidad de 71 a 99% con puntos de corte variables que va de 4 a 10 UI/L dependiendo de cada laboratorio (15). El uso de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) tiene una sensibilidad y especificidad variable por lo que su uso no está aun estandarizado, su mayor utilidad sería en los pacientes que han iniciado tratamiento ya que permanece positivo hasta un mes luego del tratamiento (15, 16). La reacción de tuberculina varía de acuerdo a la edad, vacunación con BCG, estado nutricional, infección VIH y la prevalencia de TB, su sensibilidad varía entre 20 a 86%, pero su negatividad no excluye el diagnóstico (15). Cerca de la mitad de los pacientes con MTB tienen un a radiografía de tórax que sugiere TB pulmonar previa o activa (15). La presencia de hidrocefalia y el realce de las cisternas basales con el contraste son los hallazgos más comunes en las neuroimágenes (TC y RMN) (17).

El tratamiento antituberculoso debe ser iniciado tan pronto se tenga sospecha de la enfermedad, el retraso del inicio del tratamiento se ha asociado con resultados adversos. Se recomienda el tratamiento antituberculoso durante al menos 9 a 12 meses, iniciándose con cuatro drogas: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida, (Z) estreptomycin (S) o etambutol (E) durante dos meses y el resto del tiempo con dos drogas: H y R. Se recomienda también el uso de corticoides a la dosis de 1 – 2 mg/kg/d

de prednisona con reducción gradual de la dosis a partir de la tercera semana de iniciado el tratamiento (18, 19, 20).

La vacunación BCG debe ser aplicada en todo recién nacido ya que brinda protección contra las formas graves de TB: la MTB y la TB miliar. Se ha visto que los pacientes vacunados desarrollan formas menos severas de estas patologías teniendo mejores resultados (19, 20, 21).

Las intervenciones neuroquirúrgicas suelen estar indicadas en las complicaciones de la MTB: hidrocefalia, tuberculoma y abscesos, la hidrocefalia ocurre más frecuentemente en niños y es la razón más común de neurocirugía. Aunque no se ha demostrado aún un beneficio claro del uso de las derivaciones ventriculares (15).

2.1.2 Antecedentes del Problema

Delage G. et al (22), en 1979 publicaron una revisión de 79 casos de MTB en niños en Montreal (Canadá) encontraron que los síntomas más comunes eran vómitos y fiebre con 61%, cefalea (39%), letargia (30%) y convulsiones (20%). Al momento del ingreso el 61% tenía un tiempo de enfermedad mayor de 2 semanas. En cuanto al estadio, 35 (44%) se encontraban en el estadio 3 al momento del ingreso. La reacción tuberculínica fue positiva en 34 pacientes. Se encontró alteración radiográfica de tórax en 50 casos. La sobrevida fue del 62% (49), y se encontró que el estadio 3 en la admisión, edad menor de 3 años, TB miliar asociada y retardo en el inicio del tratamiento se relacionaron con un aumento de la mortalidad.

Doerr CA et al (23), en 1995 publicaron una revisión retrospectiva de 10 años de pacientes con TB del sistema nervioso central (SNC) en Texas (EEUU), se encontraron 31 casos, 23 de los cuales eran meningitis, 3 eran tuberculosas y 5 tenían ambos. Los pacientes tenían un tiempo de enfermedad promedio de 17 días antes del ingreso. La rigidez de nuca (38%), compromiso de nervios craneales (32%), irritabilidad (23%) y convulsiones (16%) son los signos neurológicos más frecuentes al ingreso. Anormalidades en neuroimágenes se encontraron en 26 (87%) pacientes siendo los hallazgos más frecuentes hidrocefalia (57%) y meningitis basilar (40%). El *Mycobacterium tuberculosis* fue aislado en al menos un espécimen en 21 pacientes (67%). Nueve pacientes (32%) se encontraban en estadio 3 al momento del ingreso. La mortalidad fue de 16%.

Yaramis A et al (24), publicaron en 1998 una revisión de 214 casos de TB del SNC en niños en Turquía. La edad media de presentación fue de 4,1 años. Veintidós pacientes (10%) se encontraban en el estadio 1, 120 (56%) en el estadio 2, y 72 (34%) en el estadio 3. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (91%), vómitos (87%), cambios en la personalidad (63%), convulsiones (62%), rigidez de nuca (59%) y cefalea (58%). Tuvieron antecedente de contacto tuberculoso 141 pacientes (66%) y 64 (30%) tuvieron reacción tuberculínica positiva. Los estudios radiográficos de tórax muestran anomalías en el 87%. En las neuroimágenes el 80% tenían hidrocefalia. Sólo 22 (13%) de 164 niños tuvieron frotis positivo en LCR. La mortalidad fue de 23%.

Tung YR et al (25), hicieron una revisión de niños menores de un año con MTB en Taiwán, encontrándose 7 casos. Todos los niños tenían fiebre, letargia y tos; 71% de los pacientes presentaban vómitos, fontanela abombada y convulsiones. Sólo 2 pacientes tenían historia de contacto. Todos los pacientes tenían antecedente de vacunación BCG. Cuatro pacientes (57%) tenían alteración en la radiografía de tórax. En neuroimágenes el 100% tenían hidrocefalia y 14% realce de las cisternas basales. Seis pacientes (89%) tenían hiponatremia. Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso y corticoide. Cinco pacientes requirieron derivación ventrículo peritoneal. Se presentó una mortalidad de 43%.

En el 2005 Jordán A et al publicaron una revisión de 27 años en España de MTB (26). Se diagnosticaron 28 casos de meningitis tuberculosa. Durante los primeros 14 años hubo 24 casos (85 %), y durante los últimos 13 años tan sólo 4 casos (15%). La edad media fue 3 años y 4 meses. En dos de ellos existía vacunación previa con BCG. En el 64 % de los casos se localizó el foco de contagio. Al ingreso, el 57 % presentaba signos meníngeos, el 46 % focalidad neurológica y el 54 % radiografía de tórax anormal. La prueba de tuberculina fue positiva en el 89% de los casos. El frotis fue positivo en el 3,5 %. La tomografía computarizada (TC), practicada en 22 pacientes, mostró hidrocefalia en el 91 % de los niños. Todos recibieron tratamiento antituberculoso. Se utilizó corticoides en 89 %, derivación ventrículo peritoneal (43 %) y anticonvulsivantes (39 %). Fallecieron 3 pacientes (12 %). El 50 % de los casos tuvo secuelas, principalmente en niños con estadios avanzados de la enfermedad.

En el 2006 Darnaud R et al, presentaron una revisión de MTB en menores de 5 años en Argentina (27). Se recolectaron datos de 15 pacientes, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (92,3%), rigidez de nuca (77,8%), convulsión (33,3%), y fontanela abombada (22,2%). Seis casos tuvieron confirmación bacteriológica. El 92,3 % de los

pacientes se encontraban en estadio 2 al momento del ingreso. Ninguno de los pacientes presentó prueba de tuberculina positiva. El 77,8% de los casos presentaron imágenes compatibles con TB pulmonar. Siete niños curaron con secuelas y 6 fallecieron. Las secuelas neurológicas más frecuentes fueron hidrocefalia, parálisis cerebral, espasticidad, cuadriparesia, retraso psicomotor, parálisis del VI par y convulsiones a repetición.

Jeri R et al publicaron una revisión de 1360 pacientes con TB del SNC en tres Hospitales de Lima en 1999, de los cuales 685 eran niños (28). Las manifestaciones clínicas más importantes fueron adelgazamiento (100%), compromiso del sensorio (91%), anorexia (84%), vómitos (76%), fiebre (69%) y cefalea (67%). Respecto al LCR el 66% tenía test de ADA positivo. La baciloscopia fue muy baja de 6%. El 77,5% de los pacientes presentaba radiografía de tórax patológica. La TAC cerebral sólo se realizó en 60 casos presentando un 63% edema cerebral difuso y un 43% hidrocefalia hipertensiva. Hubo una mortalidad de 30% y el 61% presentaron secuelas, siendo las más frecuentes piramidalismo, afectación de los oculomotores, disfunción cerebelosa e hidrocefalia.

2.1.3 Formulación del Problema

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con Meningitis Tuberculosa hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en el periodo 1998 – 2007?

2.2 Objetivos de la Investigación

2.2.1 Objetivo general

- Conocer las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de pacientes con Meningitis Tuberculosa hospitalizados en el INSN en el periodo 1998 – 2007.

2.2.2 Objetivos específicos

- Conocer las características epidemiológicas: incidencia hospitalaria anual, distribución por edad y sexo, procedencia geográfica, consultas médicas previas al ingreso, diagnóstico de ingreso, antecedente de contacto tuberculoso, porcentaje de vacunación BCG, tasa de letalidad.

- Conocer las características clínicas: tiempo de enfermedad promedio, síntomas y signos más frecuentes, estadio de enfermedad, descripción de secuelas, inicio de tratamiento, uso de corticoides, realización de procedimientos neuroquirúrgicos, condición al alta.
- Conocer las características de laboratorio: características del LCR (glucosa, proteínas, celularidad, recuento diferencial, ADA, baciloscopía, cultivo), frecuencia de hiponatremia, presencia de alteraciones radiológicas, alteraciones en neuroimágenes, positividad del PPD.

2.3 Justificación e Importancia del Problema

2.3.1 Justificación

Según las referencias bibliográficas revisadas no se cuenta con datos actualizados sobre MTB en niños de nuestro país en los últimos años. Pese a la existencia de estudios previos este problema continua siendo frecuente y el diagnóstico inicial suele ser erróneo lo que conlleva a un diagnóstico y tratamiento tardío disminuyendo la posibilidad de éxito terapéutico por lo que es necesario realizar un estudio que brinde información completa y detallada sobre las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes con esta enfermedad, que realce la importancia de esta patología con el fin de tomar acciones preventivas e implementar protocolos de manejo en nuestra institución, lo que redundará en el incremento de supervivencia y disminución de complicaciones asociadas. Siendo además el INSN un centro nacional de referencia nos permitirá con una mayor casuística y probablemente reflejar lo que sucede a nivel nacional.

2.3.2 Importancia

La MTB continúa siendo una patología importante en nuestro medio debido a la alta incidencia de TB en el país. El diagnóstico y tratamiento temprano de esta enfermedad es fundamental para evitar la gran mortalidad que conlleva y las importantes secuelas que produce por lo que es importante conocer los aspectos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio de dicha entidad para poder cumplir con este objetivo. Además nos dará información de cómo ha evolucionado esta enfermedad, si la mortalidad sigue siendo alta y si pese a los avances tecnológicos se logra hacer un diagnóstico más precoz. Este trabajo también podrá servir de base para estudios posteriores de mayor complejidad.

CAPÍTULO III.

METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Estudio

Investigación básica

3.2 Diseño de Investigación

Estudio descriptivo retrospectivo

3.3 Muestra de estudio

3.3.1 Población:

a. Universo

Está conformado por todos los pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa hospitalizados durante el periodo del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007 en el INSN.

b. Muestra

Todos los pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa hospitalizados durante el periodo del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2007 en el INSN que cumplan con los criterios de inclusión.

3.3.2 Criterios de Selección

a. Criterios de Inclusión

- Paciente que cumpla con los criterios diagnósticos de Meningitis Tuberculosa (23):
 1. Definición de caso microbiológico. Uno de los siguientes datos:
 - Aislamiento del BK en LCR.
 - Signos o síntomas neurológicos anormales; LCR, TAC o RMN craneal compatibles con tuberculosis del SNC, y aislamiento del BK en cualquier lugar.
 2. Definición de caso clínico. Signos y/o síntomas neurológicos anormales y 2 o más de los siguientes datos:
 - Descubrimiento de un adulto con tuberculosis contagiosa que tiene contacto significativo con el niño.
 - Reacción positiva a la tuberculina.
 - Anomalías del LCR sin evidencia de otra causa infecciosa.

- Alteraciones del TAC craneal o RMN compatibles con tuberculosis del SNC.

- Pacientes dentro del periodo de estudio

b. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan con los criterios diagnósticos.

- Pacientes fuera del periodo de estudio

3.4 Variables de estudio

- Edad: tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su hospitalización con el diagnóstico de Meningitis Tuberculosa
- Sexo: género, condición orgánica que distingue al masculino del femenino según características fenotípicas
- Reacción de Tuberculina positiva: induración > 10 mm luego de la aplicación de 0,1 ml de Derivado Proteínico Purificado (PPD) (20)
- LCR compatible con MTB: proteínas > 60 mg/dl, glucosa < 45 mg/dl y pleocitosis linfocítica > 20 cel/mm³ (22)
- TAC o RMN compatible con MTB: presencia de hidrocefalia, realce de contraste a nivel basilar o presencia de tuberculoma.
- Estadios de Meningitis Tuberculosa (13):
 - I: consciente, síntomas inespecíficos y ausencia de signos neurológicos
 - II: signos de irritación meníngea con leve alteración del sensorio, con o sin déficit neurológico menor (parálisis de nervios craneales o paresia de miembros)
 - III: compromiso severo del sensorio, convulsiones, déficit neurológico focal y movimientos involuntarios.
- Radiografía de Tórax anormal: presencia de complejo primario, patrón miliar.
- Resultado del paciente: estado del paciente al alta hospitalaria
 - Sano: sin secuelas al alta
 - Con secuelas: con alguna secuela producto de la enfermedad
 - Fallecido
- Diagnóstico de Ingreso: diagnóstico que figura en la historia clínica a su ingreso al hospital
- Glucorraquia: dosaje de glucosa en mg/dl en el LCR

- Proteínorraquia: dosaje de proteínas en mg/dl en el LCR
- Celularidad: cantidad de células/mm³ en LCR
- Test de ADA: dosaje de enzima adenosin desaminasa en LCR, siendo positivo > 6 UI/L
- Baciloscopía: búsqueda de BAAR mediante tinción de Zhiel – Nielsen
- Hiponatremia: valor sérico de sodio < de 132 mmol/L (23)

3.5 Operacionalización de Variables.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA	INDICADOR
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de su hospitalización en el INSN independientemente del servicio y modalidad de ingreso	Cuantitativa	Años y meses	Número de años y meses de vida que figura en la historia clínica al ingreso
Sexo	Genero de los niños con diagnostico de MTB en el INSN	Cualitativa	Sexo	Características fenotípicas al examen físico
Lugar de procedencia	Departamento de procedencia del paciente	Cualitativa	Departamento	Según datos consignados en la historia clínica
Tiempo de enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y su ingreso al hospital	Cuantitativo	Semanas y días	Según datos en la historia clínica
Consultas Médicas Previas	Cualquier atención realizada por un médico antes del ingreso hospitalario	Cualitativo	Consultas realizadas	Según datos en la historia médica

Estadío de enfermedad	Síntomas y signos al momento de ingreso y al momento del inicio de tratamiento	Cualitativo	Grados: I II III	Consciente, síntomas inespecíficos y ausencia de signos neurológicos. Signos de irritación meníngea con leve alteración del sensorio, con o sin déficit neurológico menor (parálisis de nervios craneales o paresia de miembros. Compromiso severo del sensorio, convulsiones, déficit neurológico focal y movimientos involuntarios.
Radiografía de Tórax patológica	Presencia de complejo primario o patrón miliar	Cualitativo	Si, No	Descripción en la historia clínica

TAC o RMN patológica	Presencia de alteraciones en los exámenes	Cualitativo	Descripción de cada alteración	Descripción en la historia clínica o informe radiológico
Glucorraquia	Nivel de glucosa en LCR en primera punción lumbar	Cuantitativo	mg/dl	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Proteinorraquia	Nivel de proteínas en LCR en primera punción lumbar	Cuantitativo	mg/dl	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Celularidad	Cantidad de células en LCR en primera punción lumbar	Cuantitativo	Células/mm ³	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Baciloscopía	Búsqueda de BAAR en LCR en primera punción lumbar	Cuantitativa	Positividad	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Hiponatremia	Valor de sodio sérico < 132 mmol/L	Cuantitativa	mmol/L	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Prueba de Tuberculina	Induración obtenida a las 72 h luego de la aplicación de 0,1 ml de PPD	Cuantitativa	mm	Según resultado consignado en la historia clínica
Inicio de tratamiento específico	Tiempo transcurrido desde la admisión hospitalaria hasta el inicio del tratamiento	Cuantitativa	días	Según datos consignados en historia clínica
Tratamiento Corticoide	Uso de algún medicamento corticosteroide	Cualitativa	Utilización	Utilización de medicamento según datos

	durante la hospitalización			consignados en la historia clínica
Resultado Clínico	Estado del paciente al alta hospitalaria	Cualitativa		Según datos consignados en historia clínica
Secuelas	Déficits motores, sensoriales o cognoscitivos	Cualitativa	Descripción de secuelas	Según datos en la historia clínica
Test de ADA	Nivel de adenosina desaminasa en LCR en primera punción lumbar	Cuantitativa	UI/L	Según resultado de laboratorio del INSN en la historia clínica
Intervención Neuroquirúrgica	Cualquier procedimiento neuroquirúrgico realizado	Cualitativo	Descripción de los procedimientos	Según datos en la historia clínica

3.6 Técnica y método de trabajo

Instrumento:

Se utilizó una hoja de recolección de datos, el cual es un cuestionario destinado a la obtención de respuestas sobre la filiación, características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio. Las preguntas fueron objetivas con alternativas múltiples y algunas preguntas fueron abiertas. La técnica utilizada fue de fuente indirecta (uso de historias clínicas).

Recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que figuraban con diagnóstico de meningitis tuberculosa en el periodo de estudio según la Oficina de Estadística e Informática del INSN. Se incluyeron sólo las historias que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados anteriormente. Se recolectaron los datos de acuerdo al instrumento de recolección, los datos que no fueron claros no se registraron así como los ausentes. Cada caso tuvo un código de identificación dado por el año de hospitalización y un número correlativo ascendente (p.e. 2004-1, 2004- 2, etc.). Todo el procedimiento de recolección fue realizado por el investigador.

3.7 Formulario de recolección de datos (ver anexo)

3.8 Procesamiento de datos

Se construyó una base de datos con todos los datos recolectados utilizando el código de identificación, se clasificarán las variables recogidas de acuerdo a las siguientes escalas de medición y categorías.

VARIABLES	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Edad	Ordinal	<ul style="list-style-type: none">▪ 0-11 meses▪ 1-4 años▪ 5-9 años▪ 10-14 años▪ 15-17 años
Sexo	Nominal	<ul style="list-style-type: none">▪ Masculino▪ Femenino
Lugar de procedencia	Nominal	Nombre de cada departamento
Tiempo de enfermedad	Ordinal	<ul style="list-style-type: none">▪ < 7 días▪ 7- 14 días▪ 15-21 días▪ > 21 días
Consultas Médicas Previas	Ordinal	<ul style="list-style-type: none">▪ SI▪ NO
Estadío de enfermedad	Ordinal	<ul style="list-style-type: none">▪ I▪ II▪ III
Radiografía de Tórax patológica	Nominal	<ul style="list-style-type: none">▪ SI▪ NO
TAC o RMN patológica	Nominal	<ul style="list-style-type: none">▪ SI: Hidrocefalia, aracnoiditis basilar, infartos, tuberculoma▪ NO
Glucorraquia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none">▪ < 10 mg/dl▪ 10-40 mg/dl▪ >40 mg/dl

Proteinorraquia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 100 mg/dl ▪ 100-200 mg/dl ▪ >200 mg/dl
Celularidad	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 100 células/mm³ ▪ 100 a < 500 células/mm³ ▪ ≥ 500 células/mm³
Baciloscopía	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positivo ▪ Negativo
Hiponatremia	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ < 132 mmol/L ▪ ≥ 132 mmol/L
Prueba de Tuberculina	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 10 mm ▪ > 10 mm
Inicio de tratamiento específico	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 3 días ▪ 3 días
Tratamiento Corticoide	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SI ▪ NO
Resultado Clínico	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Recuperado ▪ Con secuelas ▪ Fallecido
Secuelas	Nominal	Descripción de cada secuela
Test de ADA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 6 UI/L ▪ > 6 UI/L
Intervención Neuroquirúrgica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SI: drenaje ventrículo peritoneal, drenaje ventricular externo, drenaje de absceso ▪ NO

3.9 Análisis Estadístico

Se usó la distribución de frecuencias, porcentajes, promedios para la determinación de la magnitud y características de las variables en estudio utilizando el programa estadístico STATA versión 8.0. Se construyeron tablas y/o gráficos de estos resultados según fue pertinente.

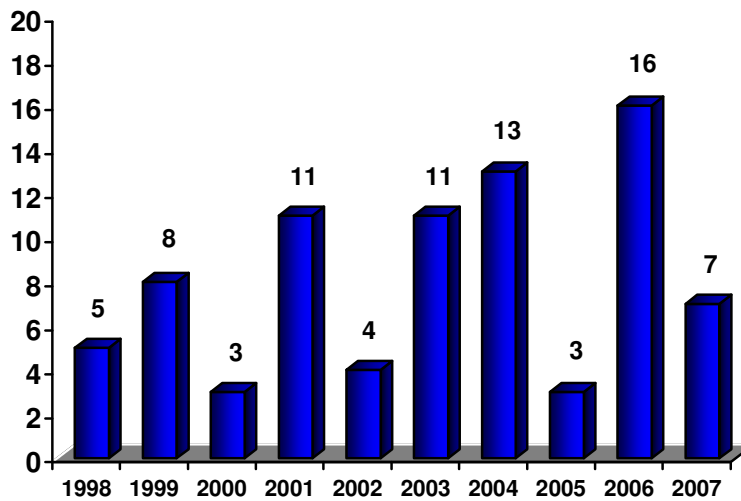
CAPITULO IV.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 1998 – 2007, se registraron 81 casos de meningitis tuberculosa (MTB) según la Oficina de Estadística e Informática del INSN. Se logró obtener las historias clínicas de 54 pacientes (las demás no se llegaron a localizar en el archivo), todos estos casos cumplían con los criterios de inclusión, por lo que fueron incluidas en el trabajo.

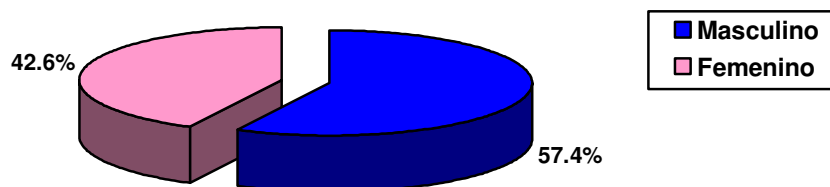
En el gráfico 1 se presentan la incidencia por año de MTB, según el reporte de la Oficina de estadística e Informática., apreciándose un aumento en los últimos dos años.

Gráfico 1. Número de casos de MTB por año en el INSN en el periodo 1998-2007



Se presento un mayor número de casos en el sexo masculino (gráfico 2), con una relación 1,3/1.

Gráfico 2. Distribución de casos de MTB por sexo en el INSN en el periodo 1998-2007



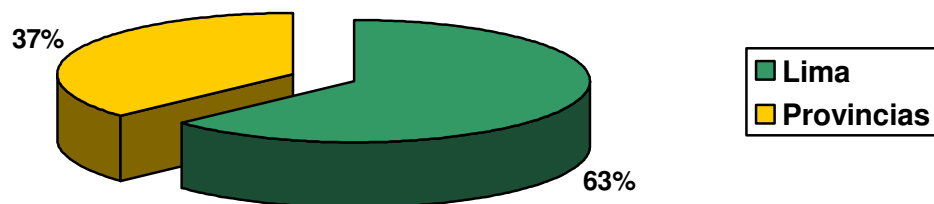
La edad media fue de 5 años, con un rango de edad de 3 meses a 14 años y 8 meses; siendo el grupo etáreo de 1 a 4 años el más afectado con un 40,7% (tabla 1). Más de la mitad de los casos se presentaron en menores de 5 años (59,2%).

Tabla 1. Distribución de casos de MTB por grupo etáreo en el INSN en el periodo 1998-2007

Edad	Casos	
	n	%
0 – 11 meses	10	18.5
1 – 4 años	22	40.7
5 – 9 años	11	20.4
10 – 14 años	11	20.4
Total	54	100.0

En su mayoría los pacientes eran procedentes de algún distrito de Lima Metropolitana (gráfico 3). Casi la totalidad de los pacientes (91,3%) tuvieron una o más consultas médicas previas al ingreso con diagnósticos diversos siendo más frecuentes los de infección de vías respiratorias altas y de vías urinarias.

Gráfico 3. Distribución de casos de MTB por procedencia en el INSN en el periodo 1998-2007



El 75,5% de los pacientes habían recibido vacunación BCG y en más de la mitad de los casos se encontró un antecedente de contacto tuberculoso (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de vacunación BCG y contacto tuberculoso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

	Sí		No		Total	
	n	%	n	%	n	%
Vacunación BCG	37	75.5	12	24.5	49	100.0
Contacto Tuberculoso	32	64	18	36	50	100.0

El tiempo de enfermedad promedio fue de 17,6 días con un mínimo de 2 días y un máximo de 60 días. El 85,7% de los casos presentaron un tiempo de enfermedad mayor o igual a 7 días (tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de casos de MTB por Tiempo de Enfermedad en el INSN en el periodo 1998-2007

Tiempo de Enfermedad	Casos	
	n	%
< 7 días	7	14.3
7 – 14 días	20	40.8
15 – 21 días	14	28.6
> 21 días	8	16.3
Total	49	100.0

Los signos y síntomas más frecuentes se describen a continuación (tabla 4), siendo la fiebre la manifestación clínica más frecuente, seguido por vómitos; siendo ambas manifestaciones inespecíficas y que se pueden presentar en cualquier otra patología. Un 84 % presentaron algún grado de trastorno del sensorio. Los signos meníngeos (rigidez de nuca) sólo se presentaron en la mitad de los pacientes. Una cuarta parte de los casos presentaron alteración de los pares craneales siendo el III par el más frecuentemente afectado (11%). Los lactantes (< 1 año) presentaron fiebre en la totalidad de los casos, siendo las convulsiones una manifestación muy frecuente en este grupo etáreo. El signo de fontanela bombada sólo se presentó en 2 casos (tabla 5).

Tabla 4. Manifestaciones Clínicas en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Signos y síntomas	% (n = 54)
Fiebre	89
Vómitos	86
Trastorno del sensorio	84
Déficit motor	62
Hiporexia	53
Rigidez de nuca	51
Convulsiones generalizadas	43
Cefalea	42
Adenopatías	28
Compromiso pares craneales	25
III par	11
VI par	8
VII par	8
IV par	6
II par	2
Visceromegalia	21
Tos	19
Malestar general	17
Deposiciones líquidas	11
Fontanela abombada	11
Movimientos involuntarios	9
Dolor abdominal	9
Convulsiones parciales	8

Tabla 5. Manifestaciones Clínicas en menores de 1 año con MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Signos y síntomas	% (n = 10)
Fiebre	100
Convulsiones generalizadas	80
Vómitos	60
Déficit motor	60
Trastorno del sensorio	50
Compromiso nervios craneales	40
Visceromegalia	30
Adenopatías	30
Disminución de lactancia	20
Fontanela abombada	20
Convulsiones parciales	10
Deposiciones líquidas	10

Más de la mitad de los casos se presentaron en un estadio avanzado de la enfermedad (Estadio III), mostrando la demora en el diagnóstico de esta patología (tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de casos de MTB según Estadio Clínico al Ingreso en el INSN en el periodo 1998-2007

Estadio Clínico	Casos	
	n	%
I	8	15.1
II	16	30.2
III	29	54.7
Total	53	100.0

Un total de 29 casos presentaron radiografías de tórax anormales, siendo la presencia de infiltrado alveolar el hallazgo más frecuente (tabla 7).

Tabla 7. Hallazgos Radiológicos en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Hallazgo Radiológico	Casos	
	n	%
Infiltrado alveolar	15	51.7
Complejo Primario	8	27.6
Patrón Miliar	6	20.7
Total	29	100.0

Las características del LCR se describen en la tabla 8, el valor de glucosa promedio fue de 35,1 mg/dl (1 – 95 mg/dl), el valor medio de proteínas fue de 341 mg/dl (19 – 3800 mg/dl), la celularidad media fue de 312,5 cel/mm³ (11 – 1658 cel/mm³). El porcentaje promedio de mononucleares fue de 76,4%. El test de ADA fue positivo (> 6 UI/L) en más de la mitad (25/46) de los casos en los que se realizó este examen. Solamente 10 casos (18,5%) presentaron microbiología positiva; en 6 casos se halló el bacilo tuberculoso en cultivos de aspirado gástrico, y en 4 casos se aisló en LCR.

Tabla 8. Características del LCR al Ingreso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Características del LCR	Casos	
	n	%
Celularidad (cel/mm³)		
< 100	18	34.6
100 - 500	25	48.1
> 500	9	17.3
Proteínas (mg/dL)		
< 100	23	44.2
100 – 200	14	26.9
> 200	15	28.9
Glucosa (mg/dL)		
< 10	3	5.8
10 – 40	30	57.7
> 40	19	36.5

El 88,9% (48 casos) de los pacientes tuvieron estudios de neuroimágenes, siendo normal este estudio en sólo 7 casos (14,6%). Los hallazgos tomográficos más frecuentes fueron hidrocefalia, infartos y aracnoiditis basilar (tabla 9).

Tabla 9. Hallazgos Tomográficos en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Hallazgos Tomográficos	% (n = 48)
Hidrocefalia	66.7
Infarto	41.7
Aracnoiditis basilar	22.9
Edema	10.4
Atrofia cortical	10.4
Granuloma	8.3
Tuberculoma	2.1

La prueba de PPD fue positiva (> 10 mm) en 11 de 42 casos (26,2%). Un 37,3% (19 casos) de los pacientes presentaron hiponatremia (sodio sérico < 132 mmol/L).

Veinte casos presentaron tuberculosis en otra localización, siendo el compromiso pulmonar el más frecuente (16 casos) (tabla 10).

Tabla 10. TBC en otras localizaciones en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Localización	% (n = 20)
Pulmonar	80
Miliar	15
Ganglionar	10
Óseo	5
Ocular	5

El tiempo de hospitalización promedio fue de 79,5 días con un mínimo de 14 días y un máximo de 235 días. El tiempo promedio de inicio de tratamiento desde el ingreso fue de 4,6 días; empezando algunos pacientes el mismo día y otros luego de 14 días de haber ingresado. Más de la mitad de pacientes iniciaron tratamiento antituberculoso en 3 días o menos desde el ingreso (tabla 11). El 98% de los pacientes recibieron tratamiento corticoide adyuvante, siendo dexametasona y prednisona los medicamentos usados.

Tabla 11. Tiempo entre el ingreso e inicio del Tratamiento antituberculoso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Tiempo entre el ingreso e inicio de tratamiento	Casos	
	n	%
≤ 3 días	24	51.1
> 3 días	23	48.9
Total	47	100.0

Diecinueve pacientes (35,2%) requirieron algún procedimiento neuroquirúrgico, siendo el Drenaje Ventrículo Peritoneal y el Drenaje Ventricular Externo los procedimientos realizados, en 3 pacientes se realizaron ambos procedimientos (tabla 12).

Tabla 12. Procedimientos Neuroquirúrgicos en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Procedimiento	% (n = 19)
Drenaje Ventrículo Peritoneal	94.7
Drenaje Ventricular Externo	21.1

La mayoría de los pacientes sobrevivieron (92,6%), pero las dos terceras partes de los pacientes presentaron algún tipo de secuela (tabla 13). Las secuela más frecuente fue hidrocefalia, seguido de cuadriparesia y retraso psicomotor (tabla 14).

Tabla 13. Resultado Clínico al Egreso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Resultado Clínico	Casos	
	n	%
Recuperado	14	25.9
Con Secuelas	36	66.7
Fallecidos	4	7.4
Total	54	100.0

Tabla 14. Tipos y Frecuencia de Secuelas en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Secuela	% (n = 36)
Hidrocefalia	55.6
Cuadriparesia	38.9
Retraso Psicomotor	38.9
Hemiparesia	27.8
Convulsiones	25.0
Parálisis Cerebral	16.6
Movimientos Involuntarios	5.6
Compromiso Auditivo	5.6
Parálisis Facial	2.8
Parálisis VI Par	2.8

En la tabla 15 observamos que a menor edad, el estadio clínico es más avanzado, la mayoría de los pacientes menores de 5 años ingresaron en estadio clínico III, observándose además en los lactantes que ningún paciente se presentó en estadio clínico I.

Tabla 15. Estadío Clínico al Ingreso según Grupo Etéreo en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Edad	Estadío Clínico						Total	
	I		II		III		n	%
	n	%	n	%	n	%		
< 1 año	0	0.0	3	30.0	7	70.0	10	100.0
1 – 4 años	3	13.6	4	18.2	15	68.2	22	100.0
5 – 9 años	3	27.2	4	36.4	4	36.4	11	100.0
10 – 14 años	2	20.0	5	50.0	3	30.0	10	100.0
Total	8	15.1	16	30.2	29	54.7	53	100.0

Cuando evaluamos la edad respecto al resultado clínico (tabla 16), apreciamos que la totalidad de los lactantes presentaron secuelas al alta, pese a que no se presentaron fallecidos en los menores de 5 años, el porcentaje de pacientes que se recuperan completamente es proporcional a la edad.

Tabla 16. Resultado Clínico al Egreso según Grupo Etéreo en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Edad	Resultado Clínico						Total	
	Recuperado		Con Secuelas		Fallecido		n	%
	n	%	n	%	n	%		
< 1 año	0	0.0	10	100.0	0	0.0	10	100.0
1 – 4 años	4	18.2	18	81.8	0	0.0	22	100.0
5 – 9 años	5	45.4	4	36.4	2	18.2	11	100.0
10 – 14 años	5	45.4	4	36.4	2	18.2	11	100.0
Total	14	25.9	36	66.7	4	7.4	54	100.0

No se observa alguna relación entre el tiempo de enfermedad con respecto al estadio clínico al ingreso y a la condición al alta, siendo los porcentajes de casos similares en todos los grupos.

Cuando comparamos el resultado clínico respecto al estadio clínico al ingreso, observamos que en el estadio clínico III, ningún paciente presentó recuperación completa y en este grupo se presentaron todos los decesos, a diferencia del estadio clínico I donde la totalidad de pacientes se recuperó completamente (tabla 17).

Tabla 17. Resultado Clínico al Egreso según Estadío Clínico en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Estadío Clínico	Resultado Clínico						Total	
	Recuperado		Con secuelas		Fallecido		n	%
	n	%	n	%	n	%		
I	8	100.0	0	0.0	0	0.0	8	100.0
II	6	37.5	10	62.5	0	0.0	16	100.0
III	0	0.0	25	86.2	4	13.8	19	100.0
Total	14	26.4	35	66.0	4	7.6	53	100.0

En los pacientes que no recibieron vacuna BCG un mayor porcentaje (75%) se presentaron en estadio clínico III, respecto a los pacientes vacunados (tabla 18). Los pacientes sin vacunación BCG, tuvieron en su gran mayoría un resultado adverso (83,3%), encontrándose los pacientes fallecidos en este grupo (tabla 19).

Tabla 18. Estadío Clínico al Ingreso según Antecedente de Vacunación BCG en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Vacuna BCG	Estadío Clínico						Total	
	I		II		III		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Sí	6	16.2	12	32.4	19	51.4	37	100.0
No	1	8.3	2	16.7	9	75.0	12	100.0
Total	7	14.3	14	28.6	28	57.1	49	100.0

Tabla 19. Resultado Clínico al Egreso según Antecedente de Vacunación BCG en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Vacuna BCG	Resultado Clínico						Total	
	Recuperado		Con Secuelas		Fallecido		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Sí	10	27.0	27	73.0	0	0.0	37	100.0
No	2	16.7	7	58.3	3	25.0	12	100.0
Total	12	24.5	34	69.4	3	6.1	49	100.0

Los pacientes que iniciaron el tratamiento antituberculoso luego de más de 3 días del ingreso presentaron un mayor porcentaje de casos con secuelas al alta, siendo menor la frecuencia de recuperación completa (tabla 20).

Tabla 20. Resultado Clínico al Egreso según Intervalo de Tiempo de Inicio del Tratamiento Antituberculoso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Tiempo de Inicio de Tratamiento	Resultado Clínico						Total	
	Recuperado		Con Secuelas		Fallecido		n	%
	n	%	n	%	n	%		
≤ 3 días	9	37.5	13	54.2	2	8.3	24	100.0
> 3 días	5	21.7	17	73.9	1	4.4	23	100.0
Total	14	29.8	30	63.8	3	6.4	47	100.0

La mayoría de procedimientos neuroquirúrgicos se realizaron en pacientes que ingresaron en estadio clínico III, no requiriendo ningún procedimiento los pacientes en estadio clínico I (tabla 21).

Tabla 21. Procedimientos Neuroquirúrgicos según Estadío Clínico al Ingreso en casos de MTB en el INSN en el periodo 1998-2007

Estadío Clínico	Procedimiento Neuroquirúrgico				Total	
	Sí		No		n	%
	n	%	n	%		
I	0	0.0	8	100.0	8	100.0
II	2	12.5	14	87.5	16	100.0
III	16	55.2	13	44.8	29	100.0
Total	18	34.0	35	66.0	53	100.0

CAPITULO V.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

5.1 Discusión de Resultados

En el periodo de estudio, se registraron 81 casos de MTB, de los cuales se consiguieron los datos de 54 casos, siendo este número muy inferior a la cantidad de casos que se encontraron en el estudio realizado por Jeri R et al (28), donde reportan 685 casos de MTB en niños en 13 años de estudio en el INSN y el Hospital Dos de Mayo, esta diferencia podría deberse a una disminución en la incidencia de esta patología o tal vez a un subregistro de los diagnósticos en el registro de alta. Cabe resaltar que en el

trabajo mencionado los autores evaluaron y registraron a todos estos pacientes durante su trabajo asistencial en sus respectivos servicios lo cual tal vez evitó la pérdida de muchos casos. En comparación con otros países de la región, en Argentina (27), reportan 32 casos de MTB en menores de 5 años a nivel nacional en 5 años, mientras que sólo en nuestra institución se registraron 32 casos en este grupo etáreo. En Chile, en el Hospital Roberto del Río, en un periodo de estudio de 8 años, Vernal P et al (29), reportaron 14 casos de MTB infantil, cifra muy por debajo de nuestra realidad. En Brasil, en el Instituto del Niño, en un periodo de 17 años, De Gusmao F et al (30), reportaron 52 casos de MTB. Estos datos muestran que en la región nuestro país presenta un mayor número de casos de MTB infantil en comparación con los demás países.

En nuestro trabajo se encontró una ligera mayor frecuencia de casos de MTB en los hombres, hallazgo similar en varios reportes (22, 23, 24, 29). El grupo etáreo más afectado es el menor de 5 años, la MTB se produce por diseminación hematogena del bacilo tuberculoso, formándose focos caseosos en las meninges que en pacientes muy jóvenes (que presentan una inmunoincompetencia relativa) o inmunosuprimidos se rompen y se descargan el LCR, produciéndose la enfermedad; lo cual explica la mayor presencia de esta patología en este grupo etáreo. Este hallazgo es similar y constante en otros trabajos (22, 23, 24, 26, 29, 30).

Un hallazgo importante es que al menos 9 de cada 10 casos tuvo alguna consulta médica previo al ingreso dónde se realizó el diagnóstico, esto puede deberse a la inespecificidad del cuadro clínico inicial de esta patología, que al inicio puede confundirse con algún cuadro infeccioso respiratorio alto como ocurrió en la mayoría de los casos, la evolución subaguda de esta enfermedad así como la aparición tardía de signos neurológicos, hace que sea dificultoso un diagnóstico temprano, este hecho también es encontrado por Doerr (23), donde un 68% de los casos habían tenido una evaluación médica previa, incluso un 13% habían sido hospitalizados previamente sin haberse considerado el diagnóstico de MTB, igualmente De Gusmao (30), reporta que un 71,1% de los casos habían acudido a un servicio médico sin haber llegado al diagnóstico de MTB. Un dato clínico que puede orientar al diagnóstico es la presencia de contacto tuberculoso, lo cual es muy importante en los niños pequeños, ya que la mayoría son primoinfecciones y debe haber un contacto previo. Nosotros encontramos que un 64% de los pacientes tenían el antecedente de contacto tuberculoso, esta cifra es similar a la encontrada en

otros estudios (22, 24, 27, 29, 30). Sin embargo estos mismos estudios reportan que este dato es pocas veces obtenido o informado por parte de los familiares al inicio.

La mayoría de los casos presentó un tiempo de enfermedad mayor de 1 semana, presentándose la mayor parte (69,4%) entre dos a tres semanas, estos datos ratifican la evolución subaguda de esta enfermedad, esta característica se repite también en otros estudios (22, 24).

Los síntomas más frecuentes hallados en esta patología son fiebre y vómitos, altamente inespecíficos, seguido por el trastorno del sensorio, déficit motor, rigidez de nuca y convulsiones como signos neurológicos predominantes. La fiebre como síntoma más frecuente, es un hallazgo constante en la mayoría de estudios (22, 24, 25, 27, 30). En el estudio de Jerí (28), el hallazgo clínico más frecuente fue el adelgazamiento en la totalidad de los pacientes, encontrándose la fiebre en un 69%; una coincidencia importante con nuestro trabajo es la presencia de compromiso del sensorio como síntoma neurológico predominante. Yaramis (24), reporta también compromiso del sensorio en 63% de los casos, siendo el síntoma neurológico más frecuente en su estudio. Esta observación podría servir para una mayor sospecha clínica en pacientes que se presentan con estas manifestaciones. En los lactantes (< 1 año), la totalidad de los pacientes presentaron fiebre y un 80% convulsiones como signo neurológico principal, la presencia de fontanela abombada es poco frecuente y no tan útil para un diagnóstico temprano.

En nuestro trabajo observamos que la mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado de la enfermedad, debido a un retraso en el diagnóstico, esto es un hecho que se observa también en otros trabajos (22, 23, 24, 26, 29, 30), lo cual evidencia que la dificultad diagnóstica se da no sólo en nuestro país sino en todas las latitudes; la inespecificidad del cuadro clínico, así como la falta de una prueba de laboratorio altamente sensible y específica imposibilita un diagnóstico temprano, por lo tanto un tratamiento tardío y una mayor frecuencia de secuelas y muertes.

La presencia de una radiografía de tórax patológica con imágenes sugestivas de TB pulmonar podría ayudar a alcanzar el diagnóstico, en nuestro estudio, más de la mitad de los pacientes (53,7%) presentaron alguna alteración radiológica sugestiva de TB, porcentaje similar al estudio de Jiménez (26), sin embargo mucho menor a los datos encontrados por Jerí (28), donde un 77,5% de los casos presentaban una radiografía de tórax patológica.

El test de tuberculina como prueba diagnóstica tuvo una positividad baja en nuestro estudio con sólo 26,2% de pruebas positivas, este resultado es similar al estudio realizado por Yaramis (24), donde encontraron un 30% de pruebas positivas; la gran variabilidad en su sensibilidad entre 20 a 86% (15), no permite que esta prueba sea muy útil para el diagnóstico. La hiponatremia descrita como la complicación metabólica más frecuente de la MTB, estuvo presente en menos de la mitad de nuestros casos (37,3%), similar a lo reportado por Doerr (23).

El estudio de neuroimágenes resulta ser un estudio importante ya que la mayoría de los pacientes (85,4%) presentan alguna alteración, siendo la hidrocefalia el hallazgo más frecuente, similar a lo encontrado por Yaramis (24) y coincide con el estudio de De Gusmao (30), siendo la hidrocefalia, los infartos y la aracnoiditis basilar los tres signos tomográficos más frecuentes. En el estudio de Jerí (28), el edema cerebral es el signo predominante, hallazgo que en nuestro estudio tiene una menor frecuencia.

La identificación del bacilo tuberculoso permite el diagnóstico definitivo, sin embargo en nuestro estudio la positividad fue muy baja llegándose a aislar sólo en 18,5% de los casos, a diferencia de lo encontrado por Doerr (23), aislándose el bacilo tuberculoso en el 67% de los casos, igualmente en el estudio realizado por Darnaud (27), la positividad del estudio bacteriológico fue del 72,7%.

El inicio precoz del tratamiento es importante para disminuir la frecuencia de resultados adversos, en el estudio realizado por Delage (22) se puso énfasis en este parámetro como factor pronóstico y encontraron que un retraso mayor de 3 días en el inicio del tratamiento desde la hospitalización se asociaba con una mayor mortalidad ($p < 0.01$). En su estudio 16 de 71 pacientes (22,5%) empezaron el tratamiento luego de 3 días, cifra mucho menor a lo encontrado en nuestro estudio donde el 48,9% de los pacientes tuvieron un retraso en el tratamiento. En nuestro estudio encontramos además que el retraso en el tratamiento se asocia con una mayor presencia de secuelas al alta.

La gran mayoría de los pacientes en nuestro estudio (73,7%), presentaron un resultado adverso al alta (presencia de secuelas o muerte), comparable a lo encontrado por Yaramis (24) con 60% de resultados adversos, Jiménez (26) encontró un 62% de resultados adversos. En el trabajo de Jerí (28), el 91% de los pacientes presentaron algún resultado adverso. Estos hechos afirman la alta morbimortalidad de esta patología, con muy poca recuperación completa, muchos de los pacientes presentan secuelas incapacitantes que comprometen su calidad de vida. La mortalidad en nuestro estudio fue del 7,4%, un resultado alterado ya que muchas de las historias que no se

podieron recuperar pertenecían a este grupo de pacientes; si nos guiamos de los datos ofrecidos por la Oficina de Estadística e Informática del INSN la tasa de mortalidad es de 14,8%, cifra aún por debajo de lo encontrado por Jerí (28) en nuestra institución donde la mortalidad fue del 30%, en el periodo 1984 - 1997. Delage (22) reporta también una mortalidad muy alta que llega al 38% en Montreal pero en los años 70 En Argentina (27) reportan una mortalidad del 46% en pacientes menores de 5 años. En Brasil (31) reportan un 15,4% de mortalidad. Doerr (23) de 1984 a 1994 en Texas, reporta una mortalidad de 16%. Siendo realidades distintas la de estos países desarrollados (Canadá y Estados Unidos), observamos sin embargo una disminución en la tasa de mortalidad a lo largo de los años, esto mismo podría estar notándose en nuestro país, probablemente debido a una mejora en los tratamientos de soporte, que disminuyen la mortalidad, pero sin embargo se incrementan la frecuencia de pacientes que presentan secuelas como se observa en nuestro estudio respecto al de Jerí (28), 66,7 versus 61%. La secuela más frecuente que se presentó en nuestro estudio fue la hidrocefalia, seguido de déficit motor, retraso psicomotor y convulsiones, similar al estudio de Vernal (29) donde reportan la hidrocefalia como secuela más importante; Jerí (28) reporta como complicación más frecuente piramidalismo como secuela más importante, siendo menor la frecuencia de hidrocefalia (20 vs. 55.6% en nuestro estudio).

La edad de presentación es considerada un factor pronóstico importante en el resultado clínico de esta patología, según el estudio de Delage (22), encuentran que pacientes con una edad menor o igual a 3 años se asocia con un resultado adverso ($p < 0.01$), en el estudio de De Gusmao (31), encuentran una mayor frecuencia de resultados adversos en menores de 12 meses pero sin significado estadístico. En nuestro estudio observamos que los pacientes de menor edad (< 4 años) se presentan en su gran mayoría en un estadio clínico más avanzado (II ó III), esto probablemente debido a la dificultad diagnóstica, así como una evolución más rápida de la enfermedad en este grupo etáreo. Además observamos en nuestro estudio que el grupo etáreo < 4 años presenta una mayor frecuencia de resultados adversos y la totalidad de los niños < 1 año presentó secuelas, estos resultados son coincidentes con el estudio de Delage (22), por lo tanto una menor edad de presentación se asocia con un estadio clínico más avanzado y una mayor frecuencia de resultados adversos.

El estudio de Delage et al (22) considera también al estadio clínico al ingreso como factor pronóstico, ellos encuentran que el estadio clínico III se relaciona con un

resultado adverso ($p < 0.02$). Igualmente Yaramis (24), encuentra una mayor frecuencia de secuela y decesos en el estadio clínico II y III, no presentándose muertes en el estadio clínico I. Doerr (23) reporta que los pacientes en estadio clínico III presentan una mayor frecuencia de muertes estadísticamente significativo ($p = 0.0377$). Nosotros observamos en nuestro estudio que a mayor estadio clínico el porcentaje de resultado adverso es mayor, presentado el estadio clínico III todos los decesos, a su vez que en el estadio clínico I no se observan casos de secuelas ni de muerte.

En nuestro estudio encontramos que los pacientes que no recibieron vacuna BCG se presentan al ingreso en un estadio clínico más avanzado y con una mayor frecuencia de resultados adversos; que se correlaciona con el estudio de Kumar (21) donde reportan que los pacientes con vacuna BCG presentan un mejor resultado clínico que los no vacunados ($p = 0.018$). El fin de la vacuna BCG es la prevención del desarrollo de formas graves de TB en los niños, pese a que ésta es de aplicación gratuita, hay aún un porcentaje de la población que no la recibe; si bien la MTB se puede desarrollar aún en los niños vacunados vemos que estos presentan una evolución favorable de la enfermedad.

5.2 Conclusiones y Recomendaciones

- La MTB infantil es aún una patología prevalente en nuestro medio, y que se presenta con una mayor frecuencia en nuestro país comparado con los demás países de nuestra región.
- La MTB es una enfermedad con un cuadro clínico inespecífico al inicio lo que dificulta el diagnóstico y tratamiento precoz.
- La búsqueda de contactos tuberculosos es de gran ayuda para un diagnóstico temprano de MTB.
- No hay una prueba de laboratorio altamente sensible y específico que permita un diagnóstico temprano.
- El aislamiento de bacilo tuberculoso es bajo en comparación con estudios de otros países.
- La mortalidad de esta patología ha disminuido respecto a otros estudios realizados en nuestra institución, pero aún sigue siendo importante; y consecuencia de esta mayor sobrevivencia se han incrementado la frecuencia de pacientes que presentan secuelas.

- Una edad de presentación menor y un estadio clínico mayor al ingreso son condiciones que se asocian con una mayor frecuencia de resultados adversos (secuelas o muerte).
- El inicio temprano del tratamiento antituberculoso se asocia con un resultado clínico favorable.
- La mayoría de nuestros pacientes presentaron secuelas al alta, estas en su mayoría severas e incapacitantes que afectan la calidad de vida del paciente y su familia.
- La vacunación BCG es importante no sólo para la prevención del desarrollo de las formas graves de TB, sino que aquellos que presentan la enfermedad cursan con una mejor evolución.
- Un diagnóstico temprano y la instauración precoz del tratamiento antituberculoso son los principales factores para obtener un mejor resultado clínico.

CAPITULO VI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar R. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J.* 1999; 75: 133-40
2. Organización Mundial de la Salud, The Global Plan to Stop TB 2006-2015. Ginebra: OMS; 2006.
3. Renka B, Swaminathan S, Childhood tuberculosis-global epidemiology and the impact of HIV. *Paediatr Respir Rev.* 2007; 8: 99-106.
4. Organización Panamericana de la Salud. Plan Regional para prevenir la Tuberculosis. Washington: OPS; 2006.
5. Dirección General de Salud de las Personas. Tuberculosis en el Perú, Informe de Gestión año 2006. Lima: Ministerio de Salud; 2007.
6. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. *Clin Chest Med.* 2005; 26: 295-312.
7. Cruz A, Starke J. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007; 8: 107-17.
8. Thwaites G, Tinh T. Tuberculosis meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 160-70.
9. Twaites G, Chau T, Mai N, Drobniowski F, Mc Adam K, Farrar J. Tuberculosis meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68: 289-99.
10. De Juan Martin F, Meningitis tuberculosa. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos [Internet].* Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2001 [acceso 5 de setiembre del 2007]. Disponible en <http://www.aeped.es/protocolos/infectologia/index.htm>
11. Starke J. Tuberculosis of the Central Nervous System in Children. *Semin Pediatr Neurol.* 1999; 6(4): 318-31.
12. Golden M, Rasipur H. Extrapulmonary Tuberculosis: An Overview. *Am Fam Physician.* 2005; 72 (9): 1761-7.
13. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *BMJ.* 1948; I: 582-97.
14. Kumar R, Singh S, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 221-4.
15. Thwaites G. The diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Pract Neurol.* 2002; 2: 250-61.

16. Iqbal A, Padayachee R, Paruk H, Devi K, Marais S, Connolly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: Clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis.* 2007; 11: 348-54.
17. Morgado C, Nuno R. Imaging meningo-encephalic tuberculosis. *Eur J Radiol.* 2005; 55: 188-92.
18. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control [Internet]. Londres: Royal College of Physicians; 2006 [acceso el 1 de enero del 2008]. Disponible en <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG033FullGuideline.pdf>
19. Organización Mundial de la Salud. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Ginebra: OMS; 2006.
20. Dirección General de Salud de las Personas. Norma Técnica: Actualización de la Norma para el Control de la Tuberculosis en el Perú 2006. Lima: Ministerio de Salud; 2006.
21. Kumar R, Dwivedi A, Kumar P, Kohli N. Tuberculous Meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76: 1550-4.
22. Delage G, Dusseault M. Tuberculous meningitis in children: a retrospective study of 79 patients, with an analysis of prognostic factors. *Can Med Assoc J.* 1979; 120: 305-9.
23. Doerr C, Starke J, Lydia T. Clinical and Public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr.* 1995; 127: 27-33.
24. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Soker M, Haspow K, Kirbas G et al. Central Nervous System Tuberculosis in Children: A Review of 214 Cases. *Pediatrics.* 1998; 102: 49 -54
25. Tung Y, Lai M, Lui Ch, Tsai K, Huang L, Chang Y et al Tuberculosis Meningitis in Infancy. *Pediatr Neurol.* 2002; 27: 262-6.
26. Jiménez J, Tagarro A, Baquero A, Martín F, Borque A, Romero M et al. Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. *An Pediatr (Barc).* 2005; 62 (3): 215-20.
27. Darnaud R, Prieto V, Delfina M. Meningitis Tuberculosa en Menores de cinco años en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2006; 66: 119-24.

28. Jeri F, Castañeda M, Yalan F, Heinicke H, Tuberculosis del Sistema Nervioso. Observaciones sobre 1360 pacientes estudiados en tres centros asistenciales de Lima. Rev de Neuropsiquiatría. 1999; 62: 28-50.
29. Vernal P, Param T, Casar C, meningitis Tuberculosa. Revista Chilena de Pediatría. 1986; 57: 255-9.
30. De Gusmao F, De S. Marques H, Marques-Dias M, Da S.Ramos S. Tuberculose do Sistema Nervoso Central em Crianças, Apresentacao clinica e laboratorial. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59: 71-6.
31. De Gusmao F, De S. Marques H, Marques-Dias M, Da S.Ramos S. Tuberculose do Sistema Nervoso Central em Crianças, Tratamento e evolucao. Arq Neuropsiquiatr. 2001; 59: 77-82.

CAPITULO VII.

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN:

I.- DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Nº Historia Clínica: _____

Fecha de nacimiento: _____

Fecha de ingreso: _____

Sexo: F M

Edad: ___ años ___ meses

Procedencia: _____

Fecha de alta o deceso: _____

Consulta Médica Previa: SI (especificar cuantas) _____

NO

II. - DATOS CLINICOS:

Tiempo de enfermedad: _____ días

Tiempo de hospitalización: _____ días

Signos y síntomas al ingreso:

Fiebre SI NO

Convulsiones parciales SI NO

Convulsiones generalizadas SI NO

Vómitos SI NO

Cefalea SI NO

Trastorno del sensorio SI NO

Rigidez de nuca SI NO

Alt. Nervios craneales SI NO

(especificar par craneal)

Fontanela abombada SI NO

Otros: _____

Estadío Clínico al ingreso: I II III

Antecedente de Vacunación BCG: SI NO

Contacto Tuberculoso: SI NO

III.- DATOS DE LABORATORIO

Radiografía de tórax: Patológica Normal
Descripción: Infiltrado alveolar
Complejo Primario
Patrón Miliar

	Ingreso	
Glucosa		mg/dl
Proteínas		mg/dl
Celularidad		Cel/mm ³
Recuento MN		%
ADA		UI/L
Baciloscopía		

Sodio sérico al ingreso: _____ mmol/L

TAC o RMN: Hidrocefalia SI NO
Aracnoiditis basilar SI NO
Tuberculomas SI NO
Infarto SI NO
Otro:

Prueba de tuberculina: _____ mm

IV. RESULTADOS CLÍNICOS

Tiempo de inicio de tratamiento (desde el ingreso): _____ días

Uso de Corticoides: SI _____

NO _____

Intervención Neuroquirúrgica: SI _____ NO _____

Drenaje ventrículo peritoneal

Drenaje ventricular externo

Drenaje de absceso

Otro: _____

Condición al Alta: Recuperado _____

Con Secuelas _____

Fallecido _____

Secuelas: Hidrocefalia _____

Convulsiones _____

Cuadriparesia _____

Parálisis cerebral _____

Retraso psicomotor _____

Otros: _____
