

MENINGITIS TUBERCULOSA. REVISIÓN EPIDEMIOLÓGICA Y CLÍNICA DE LOS PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL M-INFANTIL DE BADAJOZ, DURANTE LOS ÚLTIMOS 15 AÑOS.

AUTORES:

Natalia Bejarano Ramírez, Luis Zarallo Cortés, Juan J. Cardesa García.

Servicio de Pediatría. Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz. Badajoz

Correspondencia:

Natalia Bejarano Ramírez
Hospital Materno-Infantil de Badajoz.
Sección de pediatría.
Avda. Damián Téllez Lafuente s/n
06010 Badajoz
e-mail: nrb78@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas del siglo pasado, el número de casos nuevos de tuberculosis ha aumentado en todo el mundo. Actualmente, el 95% de los casos de tuberculosis ocurren en países subdesarrollados, donde la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha tenido mayor impacto, y en los que muchas veces, no se dispone de recursos para la identificación y tratamiento de estas enfermedades.

La OMS estima que cada año aparecen más de ocho millones de nuevos casos de tuberculosis (aproximadamente 1,3 millones en niños) y que fallecen alrededor de tres millones de personas (450.000 niños) por esta enfermedad.

En los países occidentales se ha convertido en una enfermedad emergente debido por un lado, a la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana y por otro, a la creciente inmigración desde países con tuberculosis endémica. (Asia, América latina, África)

La tuberculosis es una enfermedad transmisible, necrotizante, sistémica, de evolución habitualmente crónica, que puede afectar a cualquier órgano y aparato del ser humano y animales. La forma más grave en la infancia es la meningitis tuberculosa, que se presenta aproximadamente en un 4 % de los niños con tuberculosis.

OBJETIVO

Determinar la incidencia y características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en los últimos 15 años en nuestro hospital, conocer los principales factores relacionados con su aparición (factores sociales, personales) y su patrón clínico, así como evaluar la eficacia y utilidad de los distintos medios diagnósticos y tratamiento empleados, para conocer el perfil de esta entidad en nuestro medio y sus secuelas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo descriptivo mediante revisión de historias clínicas de meningitis tuberculosa, tratadas en nuestro centro, desde enero de 1992 hasta junio de 2007.

Se han recogido y analizado datos de las historias clínicas relativos a: edad en el momento del diagnóstico, sexo, raza, factores de riesgo familiares (tuberculosis, hacinamiento, medio rural, alimentos con escasas garantías sanitarias, nivel socioeconómico bajo, adicción a drogas), factores de riesgo personales (enfermedades previas, terapia inmunosupresora, coinfección con VIH, VHC, residencia en centros institucionales, quimioprofilaxis previa con isoniacida.), periodo de tiempo desde inicio de síntomas hasta momento de sospecha diagnóstica, clínica de la enfermedad (forma más frecuente de presentación), positividad de pruebas diagnósticas (prueba cutánea de la tuberculina, análisis de LCR, pruebas de imagen (radiografía, TAC, RM), otras (EEG, fondo ojo, serología VIH/VHC, TORCH, salmonella, shigella)), evolución y secuelas, tratamiento e incidencia de complicaciones, aparición de recidivas.

RESULTADOS

Se diagnosticaron siete casos de meningitis tuberculosa en este periodo de tiempo en nuestro hospital.

La edad media de diagnóstico fue de cinco años y medio, sin embargo vemos que la meningitis tuberculosa es más frecuente en niños menores de 5 años (57 %) en nuestra población.

En cuanto al sexo, hemos apreciado que la enfermedad se ha presentado más en niños que en niñas (1/7).

Entre los antecedentes familiares:

Se encontraron antecedentes epidemiológicos positivos de tuberculosis en 3 de los 7 casos. (43%)

Ambiente socioeconómico deprimido: en 4 de 7 casos. (57%)

Medio rural: en 5 de 7 casos. (71%)

Respecto a los antecedentes personales: no se encontró ningún caso de enfermedad concomitante ni inmunodeficiencia (VIH, VHC, TORCH, trasplante, quimioterapia por neoplasia). Uno de los pacientes había recibido previamente quimioprofilaxis con isoniacida por contacto con familiar con tuberculosis activa (14%).



El periodo de tiempo entre inicio de síntomas y sospecha diagnóstica mediano fue de 9 días y medio (4-14 días).

La clínica al ingreso fue de vómitos en todos los casos, de fiebre mayor de 38°C y cefalea en 57%, de decaimiento en 85% y de irritabilidad en 28%.

La progresión de la clínica tuvo una media de 2 días y medio (24-72horas) tras el ingreso y consistió en: rigidez y signos meníngeos positivos en todos los casos, hemiparesia, convulsiones y alteración de la marcha(43%) y afectación de pares craneales (en 14%),

Las complicaciones que aparecieron fueron; hidrocefalia (43%), que precisaron en dos casos, drenaje externo, Síndrome de SIADH en 57% y convulsiones en 43%.

La positividad de las pruebas complementarias y los hallazgos más frecuentemente encontrados los resumimos en la tabla I.

Respecto al tratamiento, en todos los casos se inició tratatamiento tuberculostático con isoniacida, rifampicina y pirazinamida. En 3/7 (43%) de los casos

se añadió estreptomina durante los dos primeros meses. Estos casos fueron aquellos que progresaron a clínica neurológica muy grave, con hidrocefalia y que precisaron de colocación de drenajes externos por parte de neurocirugía.

En 5/7 casos (71%) se inició tratamiento con corticoides durante 4-6 semanas, con reducción paulatina gradual. Como complicaciones al tratamiento se observaron:

Elevación de transaminasas : en 2/7 (28%)de los casos, que no llegó a superar en cinco veces el valor normal, lo que hubiera obligado a suspender el tratamiento.

Panцитopenia: en 1/7 (14%), que obligó a la suspensión de rifampicina durante un mes, con reintroducción posterior y buena tolerancia.

Cushing iatrogénico: en 1/5 (20%) de los casos que recibieron corticoides, que obligó a un descenso progresivo en la pauta de corticoides del paciente.

En cuanto a las secuelas postmeningitis, encontramos que el 82% de los casos con clínica neurológica grave (hemiparesia, hidrocefalia, convulsiones) presentaron posteriormente epilepsias generalizadas farmacorresistentes.

Tabla I. Pruebas diagnósticas

Prueba de tuberculina	LCR	Cultivo en LCR
Positiva en 4 de los 7 casos (57%)	Pleocitosis (monocitos) Hipoglucoorraquia (<40mg/dl) Hiperproteorraquia en todos los casos	Positivo en 1 de 7casos (14%)
		PCR en LCR
		Positivo en 1 de 7 casos(14%)
		ADA en LCR
		normal
Radiografía tórax	TAC	RM
- Adenopatía hilar: en dos casos (28%). -Condensación en LSD: en un caso (14%). En paciente con tuberculosis diseminada (pulmonar,SNC,ósea)	- Se objetivó hidrocefalia: en tres casos (43%) - Infarto a nivel de ganglios basales: en un caso.(14%)	-Infarto isquémico: en un caso. -Absceso intradural extramedular sin clínica compresiva: en un caso.
EEG	Fondo de ojo	Otras
Afectación cerebral difusa en todos los que se realizó la prueba en la primera semana tras sospecha. (6 de 6) (100%) En seguimiento: persistieron anomalías en 3 de los 7 casos recogidos.(43%)	Patológico por edema cerebral con signos de HIC en 3 de los 7 casos. (43%)	- Serologías VIH, VHC, TORCH, salmonella: negativas en todos. - α ₂ globulina: elevada en 4 de 7 casos.

Todos los pacientes siguieron revisiones en la consulta de Enfermedades Infecciosas de nuestro Hospital. En 4/7 (57) de los casos, fue necesario un seguimiento en la consulta de Neuropediatría, debido a la aparición de complicaciones y secuelas derivadas de esta enfermedad infecciosa. Sólo los dos casos que necesitaron la colocación de válvula ventrículo-peritoneal por gran hidrocefalia, fueron seguidos en neurocirugía, asociando uno de ellos complicaciones de infecciones secundarias a colocación de drenaje, pero con buena evolución posterior.

Se recomendó rehabilitación en todos los pacientes con secuelas neurológicas graves, valoración por traumatología en dos casos (uno por luxación congénita de cadera unilateral y otro por espondilodiscitis que precisó anclaje medular) y seguimiento en gastroenterología y nutrición en un paciente (con tetraparesia espástica distónica), que por malnutrición progresiva necesitó finalmente gastrostomía para alimentación.

DISCUSION

La epidemiología de la meningitis tuberculosa en niños dentro de cada comunidad sigue un patrón paralelo a la incidencia de enfermedad tuberculosa en dicha comunidad. 1-6. En nuestro país, la frecuencia de presentación de esta enfermedad ha ido disminuyendo durante las últimas décadas, aun siendo la tuberculosis una patología emergente en Europa. 11-12. La disminución de la endemia tuberculosa en España en los últimos quince años puede explicarse gracias a la mejora socioeconómica y a la disminución de casos de VIH con tuberculosis asociada. Por otro lado, la atención primaria, que cubre a todos los sectores de la población (inmigrantes, sectores marginados) ha mejorado en este periodo de tiempo. Ambos factores favorecen el diagnóstico precoz de la tuberculosis pulmonar, lo que lleva a una disminución de los casos graves. En este sentido, las mayores series publicadas proceden de países con capacidad asistencial limitada o que albergan una población con nivel socioeconómico bajo. 13-15

La literatura describe que en niños no hay diferencias en función del sexo, en contraposición a la etapa adulta, donde hay una mayor incidencia de la enfermedad en varones. Nosotros hemos encontrado una mayor frecuencia de meningitis tuberculosa en niños (86%). La edad media al diagnóstico fue de cinco años y medio pero hay que destacar que el 57% de los pacientes tenían edad inferior a cinco años.

Se encontraron antecedentes familiares patológicos en más de la mitad de los pacientes, consistieron en; antecedente epidemiológico de tuberculosis en la familia (43%), ambiente rural (71%), nivel socioeconómico bajo (57%). Entre los antecedentes personales destaca un caso de quimioprofilaxis con isoniazida por contacto con tuberculosis activa, que evolucionó a meningitis

tuberculosa a pesar de la misma. No hubo casos de coinfección con virus de la inmunodeficiencia humana, virus hepatitis C ni tampoco la serología TORCH fue positiva.

El diagnóstico precoz de la meningitis tuberculosa continua siendo pieza clave en el pronóstico de la enfermedad. Al margen de la edad y el estadio clínico, el retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento es uno de los factores que más se han relacionado con una mayor tasa de mortalidad y secuelas irreversibles. 1,4,13,21. Las dificultades diagnósticas de la meningitis tuberculosa radican en la variabilidad de su presentación clínica, la frecuente inespecificidad de los síntomas iniciales y la escasa rentabilidad de la bacteriología. 4,22,23.

La clínica inicial en la meningitis tuberculosa es inespecífica, siendo en nuestro estudio los vómitos (100%), la fiebre mayor de 38°C (57%), el decaimiento (86%) y la cefalea frontal intensa (57%) los síntomas y signos más frecuentes. El periodo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la sospecha diagnóstica mediano fue de 9 días y medio (4-14 días). La evolución a fases más graves de la enfermedad tuvo una media de 60 horas (24-72 horas), apareciendo entonces rigidez de nuca y signos meníngeos positivos en 100% de los pacientes; alteraciones de pares craneales en 14% de los casos; convulsiones, hemiparesia, alteraciones e inestabilidad de la marcha en 43% de los niños revisados.

La aparición de convulsiones (43%), síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (57%) e hidrocefalia (43%) son las complicaciones más frecuentes que se apreciaron en nuestros niños. De los tres casos de hidrocefalia, dos precisaron drenaje ventricular urgente.

Respecto a las pruebas diagnósticas, comentar que habitualmente la intradermorreacción de Mantoux es positiva en la mayoría de los niños con enfermedad tuberculosa, no así, en los casos de tuberculosis diseminada o meningitis tuberculosa (en la literatura se describe que hasta un 50% puede dar negativo. 1-4,18). Nuestros enfermos tuvieron intradermorreacción positiva en 57%, lo que coincide aproximadamente con lo reflejado en la literatura.

El análisis del LCR mostró en todos los casos pleocitosis con predominio de mononucleares, hipoglucorraquia (menor de 40mg/dl) e hiperproteinorraquia. El cultivo para *M. tuberculosis* en LCR sólo fue positivo en un caso, así como la PCR para *M. tuberculosis*. La determinación de ADA fue normal en todos los niños.

Entre las pruebas de imagen destacar que la radiografía de tórax puede ser normal al inicio de la enfermedad (en nuestra serie, en el 70% de los casos) y las imágenes patológicas que se encontraron fueron: adenopatías hiliares (28%), condensación en lóbulo superior derecho



en un caso de tuberculosis diseminada(14%). La utilización de TAC y RM durante la primera fase de la enfermedad puede no mostrar hallazgos patológicos, pero se recomienda e indica su uso cuando aparece un deterioro neurológico brusco o en casos de meningitis supuestamente viral con mala evolución clínica, alteraciones en el EEG o signos de focalidad neurológica. La TAC permite detectar la presencia de complicaciones, controlar la necesidad de colocación de una válvula de derivación y valorar la respuesta al tratamiento. 24,25

En nuestra revisión, se objetivó hidrocefalia en 43% de los pacientes (3/7), y dos casos precisaron colocación de drenaje ventricular urgente y posterior derivación ventrículo-peritoneal. En un paciente se observó infarto a nivel de ganglios basales y en otro se apreció en la RM la presencia de lesión intradural extramedular a nivel de D8-9, sin clínica compresiva acompañante, compatible con absceso tuberculoso, hallazgo poco descrito a ese nivel en la literatura.

En todos los casos se inició tratamiento con tuberculostáticos, añadiendo estreptomycinina en 3/7 pacientes (43%) y manteniéndolo durante 12 meses. Se utilizaron corticoides en cinco pacientes (71% de los casos), especialmente en aquellos con clínica neurológica más grave, con descenso gradual de la pauta de tratamiento. Algunos estudios han demostrado que su empleo disminuye significativamente la mortalidad y el retraso mental.14. En nuestros casos, aquellos con clínica neurológica grave en los primeros días de diagnóstico presentaron importantes secuelas a pesar del tratamiento con corticoides.

No hubo exitus ni necesidad de suspender el tratamiento en ninguno de los pacientes. Los efectos secundarios observados fueron; hipertransaminasemia (28%), pancitopenia(14%) y cushing iatrógeno (14%).

Por último, decir que las secuelas más graves aparecieron en aquellos pacientes que a los pocos días del ingreso presentaron afectación neurológica importante con: obnubilación, hemiparesia, alteración de pares craneales, incoordinación de marcha y movimientos y signos de hipertensión intracraneal. Siguen actualmente seguimiento en neuropediatría cuatro pacientes (57%), con mala evolución y pronóstico tres de ellos, tienen crisis convulsivas semanales, necesidad de tratamiento farmacológico antiepiléptico y necesidad de rehabilitación.

Como resumen, concluimos que la meningitis tuberculosa es una forma grave de la enfermedad tuberculosa en niños. Aunque la mejora socioeconómica ha disminuido la incidencia en nuestra región, hemos de tener en cuenta que, al igual que en el resto de Europa, puede volver a aumentar su incidencia debido principalmente a la inmigración y a la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana. Hay que destacar la importancia de un diagnóstico precoz

en las primeras fases de la enfermedad e iniciar tratamiento tuberculostático ante toda meningitis que razonablemente parezca una meningitis tuberculosa, sin esperar a la confirmación diagnóstica. La aparición de secuelas graves está relacionada con el retraso en el inicio del tratamiento y con edad inferior a los dos años.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: A 20 years survey. *J Infect.* 2000;41:61-68.
- 2.Parrilla J, Sánchez N, Cintado C. Meningitis tuberculosa. ¿Una enfermedad en regresión en nuestro medio? *An Esp Pediatr* 2000;52:232-37.
- 3.Yaramis A, Gurkan F, Elevli M. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics.*1998; 102: E49.
- 4.Waecker NJ, Connor JD. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9:539-43.
- 5.Medical Research Council Tuberculosis and Chest Diseases Unit. Tuberculosis in children: a national survey of notifications in England and Wales in 1983. *Arch Dis Child.* 1988; 63: 266-276.
- 6.Frontera P, Calvo F, Tomas M, Perez D, Monfort A. Meningitis tuberculosa en niños: estudio de 34 casos. *An Esp Pediatr.* 1981;14:311-21.
- 7.Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Ped Infect Dis J.* 1991;10:179-183.
- 8.Lastra LA, Arteaga R, Madrigal V, Moreno FC, Fernández J. Encefalopatía tuberculosa. *An Esp Pediatr.* 1991;34:468-77
- 9.Curless RG, Michell CD. Central nervous tuberculosis in children. *Pediatr Neurol.* 1990; 7:270-74
- 10.Wallace R, Burton M, Barret F, Legiadro R, Gerald B. Intracranial tuberculosis in children: CT appearance and clinical outcome. *Pediatr Radiol.* 1991;21:242-246.
- 11.Starke JR. Resurgence of tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol.* 1995; 11 suppl:16-7.
- 12.Glynn JR. Resurgence of tuberculosis and impact of HIV infection. *Br Med Bull.* 1998;54:579-93.
- 13.Humphries MJ, Teoh R, Lau J, Gabriel M. Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle.* 1990;71:161-8.
- 14.Schoeman JF, Van Zyl LE, Donald PR. Effect of corticosteroid on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics.* 1997;99:226-31.
- 15.Schoeman J, Wait J, Burger M, Van Zyl F, Fertin G. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:522-26.
- 16.2003 Red Book. Report of the Committee of Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American academy of Pediatrics: 2003. p.649.
- 17.Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Recommendations 1998. *Thorax.* 1998;53:536-48.
- 18.American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. Pickering LK(ed) Red Book. Memoria del comité de enfermedades infecciosas para 2003. Intersistemas;2004. p.667-88.
- 19.Jordan A, Tagarro A, Baquero F, Romero MP, García MJ. Meningitis tuberculosa: revisión de 27 años. *An Ped.* 2005;62:215-220.
- 20.Speck W. Tuberculosis. En: Behrman RE. Nelson. Tratado de Pediatría, 17 de. Española. Madrid, Interamericana-McGraw-Hill, 2004; cap 197; 958-975.
- 21.Daniel TM. New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infec Dis.* 1987;155:260-4.
- 22.Ribera E, Martínez-Vázquez JM, Ocaña I. Nuevos métodos diagnósticos en la meningitis tuberculosa. *Med Clin Barc.* 1987;89:479-82.
- 23.Gutiérrez-Cebollada J, Pérez-Vidal R. Meningitis tuberculosa y normoglucorraquia. *Rev Clin Esp.* 1997;181:169-70.
- 24.Rovira M, Romero F, Torrent L, Ibarra B. Study of tuberculous meningitis by CT. *Neuroradiology.* 1980;19:137-141.
- 25.Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol.* 2000;41:13-7.