

Factores pronósticos para secuelas y mortalidad de la tuberculosis meníngea en niños

Tuberculous meningitis in childhood: prognostic features for sequelae and mortality

Adriana Isabel Henao López, Rosalba Vivas Trochez, William Cornejo Ochoa

RESUMEN

La tuberculosis meníngea (TBM) es la manifestación extra-pulmonar más común de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y constituye un grave problema de salud pública en los países en desarrollo. El riesgo de progresión de tuberculosis primaria a TBM es mayor en los niños, principalmente en los menores de 5 años. Esta entidad representa el 20- 40% de todos los tipos de tuberculosis en los niños, comparada con 2.9 - 5.9% en adultos. A pesar de la terapia antituberculosa, la mortalidad y las secuelas neurológicas asociadas son muy altas. La literatura disponible acerca de los factores pronósticos, en países en desarrollo, es limitada.

Los principales factores de riesgo descritos para pobre pronóstico, incluyendo mortalidad, son el estadio III de la enfermedad, el coma profundo y la edad menor de 2 años; otros factores reportados, aunque no de manera consistente en la mayoría de las series, son las proteínas en el líquido cefalorraquídeo mayores de 100 mg/dL, la hipertonía, el manejo tardío de la hidrocefalia, la presencia de infartos cerebrales, el déficit focal al ingreso, la parálisis de nervios craneales y las convulsiones. En las series publicadas de TBM en niños, la mortalidad oscila entre el 7.5 % y el 22 %. En Colombia se ha reportado una mortalidad del 17%.

PALABRAS CLAVES. Meningitis Tuberculosa, Pronóstico, Mortalidad (DeCS).

(Adriana Isabel Henao López, Rosalba Vivas Trochez, William Cornejo Ochoa. Factores pronósticos para secuelas y mortalidad de la tuberculosis meníngea en niños. Acta Neurol Colomb 2011;27:211-221).

SUMMARY

The *tuberculous meningitis* (TBM) is the most common manifestation of extra-pulmonary disease by *Mycobacterium tuberculosis* and it is a serious public health problem in developing countries. The risk of progression from primary tuberculosis through tuberculous meningitis is higher in children than adults, mainly in children under 5 years old. This disease represents 20 - 40% of all types of tuberculosis in children, compared with 2.9 - 5.9% in adults. Mortality and neurological sequelae associated with TBM are very frequent although antituberculous therapy. The available literature on prognostic factors in developing countries is limited. The main risk factors described for poor prognosis, including mortality, are stage III disease, deep coma and age less than 2 years, other factors reported, although not consistently in most of the series, are proteins in cerebrospinal fluid greater than 100 mg / dL, hypertonia, the late management of hydrocephalus, the presence of stroke, or focal deficit on admission, cranial nerve palsy and seizures. In the published series of TBM in children, mortality ranges between 7.5% and 22%. Colombia has reported a mortality of 17%.

KEY WORDS. Tuberculous Meningitis, Prognosis, Mortality (MeSH).

(Adriana Isabel Henao López, Rosalba Vivas Trochez, William Cornejo Ochoa. Tuberculous meningitis in childhood: prognostic features for sequelae and mortality. Acta Neurol Colomb 2011;27:211-221).

Recibido: 21/04/11. Revisado: 26/09/11. Aceptado: 16/10/11.

Adriana Isabel Henao López. Residente de Pediatría III año, Departamento de Pediatría y puericultura. **Rosalba Vivas Trochez.** Residente de Pediatría III año, Departamento de Pediatría y puericultura. **William Cornejo Ochoa.** Neurólogo, Neuropediatría. MSc Epidemiología. Profesor titular Universidad de Antioquia. Coordinador de posgrado de neurología infantil. Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: adrisahenao@yahoo.com

Revisión

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis meníngea (TBM) es la manifestación extra pulmonar más grave de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y constituye un problema de salud pública en los países en desarrollo dada su alta morbimortalidad, a pesar de los tratamientos actuales y la disponibilidad de los mismos. Entre 1% y 2% de los niños con tuberculosis (TB) extrapulmonar no tratada desarrollan meningitis(2). Esta entidad representa el 20- 40% de todos los tipos de TB en los niños, comparada con 2.9 - 5.9% en adultos. Peto y col. analizaron 253,299 pacientes con diagnóstico de TB, de los cuales el 6% de todos los casos fueron menores de 15 años y el 12% de ellos correspondieron a casos de TBM (3). La prevalencia de TBM es significativamente mayor en pacientes infectados por VIH que en aquellos pacientes que no lo están (4).

El riesgo de progresión de TB primaria a TBM es mayor en niños que en adultos. Los factores de riesgo que favorecen dicha progresión incluyen: edad temprana, desnutrición, infección por sarampión o infección por VIH (5), inmunosupresión y enfermedades crónicas (6). Los niños menores de 5 años tienen mayor riesgo de presentar compromiso meníngeo debido a la inmadurez de su inmunidad celular (7).

Para el 2009 se estimó una prevalencia global de TB de 14 millones de casos, esta cifra ha venido en aumento en forma progresiva en las últimas décadas, estimándose en 6.6 millones en 1990, 8.3 millones en el 2000 (4). La mayoría de los casos en 2009 ocurrieron en Asia (55%) y Africa (30%). Las regiones menos afectadas fueron Europa (4%) y las Américas (3%) (8). Sin embargo, se debe tener en cuenta que las Américas incluyen países en vía de desarrollo como Colombia, en los cuales, la enfermedad es un problema de salud pública (8).

En la mayoría de los casos de TB en niños existe un adulto bacilífero que contagia al menor. La transmisión ocurre por inhalación de aerosoles producidas por un adulto con enfermedad pulmonar o laríngea. Los niños menores de 10 años con TB pulmonar raramente transmiten la infección porque sus lesiones pulmonares son muy pequeñas, no presentan tos productiva y son poco bacilíferos. Según datos de la OMS en 2007, los casos de niños menores de 14 años con baciloscopia (BK) positiva

solo representaron el 0.6-3.6% de los casos reportados (9). Arteaga y col, reportaron la positividad de la baciloscopia en jugo gástrico de niños con TB pulmonar en 1,8 % (10). Lo anterior es una limitante para hacer el diagnóstico por esta prueba, ya que aproximadamente el 95% de los menores de 15 años tienen un BK negativo (11), lo que genera un subdiagnóstico de la enfermedad en la población pediátrica.

La epidemiología de la TB en Colombia ha cambiado en los últimos años. En 1992, la incidencia para todas las formas de TB fue del 33,5 casos por 100.000 habitantes, cifra que disminuyó a 21 por 100.000 habitantes en el 1997 y nuevamente incrementó a 26 por 100.000 en el año 2002 (12). Una de las posibles explicaciones de éste último incremento, ha sido planteada por Segura A.M y colaboradores, quienes describieron los cambios que se han presentado en las tendencias de mortalidad y egresos hospitalarios por tuberculosis entre 1985 y 1999, que corresponde al periodo de tiempo antes y durante la implementación de la Reforma del Sector Salud en Colombia. Estos autores reportaron que, a pesar de que las tasas de hospitalización y mortalidad se estabilizaron a partir de 1991, hubo un descenso significativo en egresos hospitalarios y en mortalidad entre 1985 y 1990; disminuyendo, aproximadamente, en una tercera parte. El estancamiento en las tasas entre 1991 y 1999 en comparación con el período anterior puede indicar un deterioro en la prestación de servicios de salud en el nivel primario de atención, además, de otros procesos sociales complejos vividos en el país durante dicha década, frenaron el descenso de las tasas de hospitalización y mortalidad por tuberculosis que era la tendencia de los años anteriores (13). En Medellín-Colombia en el año 2007, la incidencia de TB pulmonar en adultos fue de 28,45/100.000 habitantes. Se presentaron 49 casos en menores 15 años, para una incidencia de 2,17/100.000 habitante (10)

En cuanto a la TBM en niños no se dispone de datos epidemiológicos precisos dadas las dificultades para el aislamiento microbiológico, por lo cual, la gran mayoría de los diagnósticos se basan en criterios clínicos (14). Solarte y col, en el Hospital Universitario San Vicente de Paul en Medellín, Colombia, describieron 35 casos de niños que cumplían criterios clínicos o microbiológicos de TBM en

el periodo comprendido entre 1997 y 2004 (1). En este estudio la mortalidad fue del 17% y 74 % de los niños presentaron algún tipo de secuelas neurológicas, resultados que son similares a lo descrito en la literatura mundial.

Patogénesis y clínica

La TBM es la principal causa de meningitis crónica y la mayor complicación de la tuberculosis en el sistema nervioso central (15). Es causada por el *Mycobacterium tuberculosis* y en los niños, suele presentarse luego de una primo-infección. Los bacilos alcanzan el sistema nervioso central por diseminación hematogena, forman granulomas y posteriormente se fusionan para conformar los focos caseosos de Rich, los cuales pueden sufrir una ruptura en el espacio subaracnoideo y desencadenar una meningitis (16).

Los síntomas se manifiestan 2 a 6 meses luego de la infección primaria(15). La fase inicial de la enfermedad se caracteriza por síntomas inespecíficos, tales como pérdida del peso, anorexia, febrícula y náuseas, entre otros. Aproximadamente, dos o tres semanas más tarde, aparece una sintomatología más específica que incluye fiebre, vómito, cefalea, signos meníngeos, fontanela abombada, alteración del estado de conciencia, convulsiones, déficit en pares craneanos principalmente el VI, luego el III, IV, VII y déficit motor. Finalmente, el cuadro clínico evoluciona a una alteración del estado de conciencia secundario a hidrocefalia y/o infartos cerebrales (16). En la tabla 1 se enuncian los principales signos y síntomas descritos en niños y adultos con diagnóstico de TBM (17).

Yaramis y colaboradores, evaluaron retrospectivamente las historias de 214 niños con diagnóstico de TBM con el objetivo de analizar las características clínicas y de laboratorio. Se encontró una edad promedio de 4.1 años y una historia familiar de TB en el 66% de los casos. Los hallazgos clínicos más relevantes fueron: fiebre (91%), vómito (87%), cambios de conducta (63%), convulsiones (62%); otros síntomas menos frecuentes fueron cefalea, inapetencia, pérdida de peso, irritabilidad, tos y diarrea. Con respecto a las alteraciones del LCR, el 85% de los niños presentó un conteo de leucocitos menor de 500 células/ml con predominio de linfocitos en

TABLA 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS MÁS FRECUENTES.	
Signos y síntomas	Frecuencia (%)
Cefalea	50-80%
Fiebre	60-95%
Vómito	30-60%
Fotofobia	5-10%
Anorexia / Pérdida de peso	60-80%
Rigidez de cuello	40-80%
Confusión	10-30%
Coma	30-60%
Parálisis de nervio craneal	30-50%
VI, III, VII	30%, 15%, 10%
Hemiparesia	10-20%
Paraparesia	5-10%
Convulsiones	50%

Modificado de: Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 2009; 59: 167-187.

83 %. En 62% de los casos el rango de proteínas osciló entre 100 - 200mg/dl y en 71% la glucosa tuvo valores entre 10 y 40mg/dl (18).

Diagnóstico de tuberculosis meníngea

El diagnóstico definitivo de TBM está basado en el aislamiento de la micobacteria en LCR. El rendimiento diagnóstico del cultivo oscila entre un 25-75% en adultos (19) y solo en 15 -20% de los niños (17). La probabilidad de aislar el bacilo aumenta cuando el volumen de LCR es mayor de 5 ml, la calidad de la muestra es buena y la búsqueda se hace cuidadosamente en el laboratorio por personal entrenado. El límite de detección del bacilo en LCR es 100 micobacterias/ml. El cultivo del LCR es la prueba de oro para el diagnóstico, pero es poco sensible y de muy lento crecimiento, por lo tanto, el inicio de la terapia no debe retardarse hasta obtener el resultado. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LCR para *M. tuberculosis* tiene una sensibilidad de 56% y especificidad de 98% (19).

Otra herramienta diagnóstica disponible es el test de adenosin deaminasa (ADA) en LCR, descrito en varios estudios como útil para el diagnóstico de TBM cuando está en valores entre 5 y 10 UI/ml. López y col reportaron que un punto de corte en 7UI/ml tiene una sensibilidad del 50% para el diagnóstico de TBM, con una especificidad de 78%, el valor predictivo positivo (VPP) de 35% y el valor predictivo negativo (VPN) de 87 % (20).

Teniendo en cuenta las dificultades para el aislamiento microbiológico, el diagnóstico se realiza con base en las características clínicas, radiológicas, epidemiológicas y de laboratorio (21). Los criterios diagnósticos para TBM son:

- A. Criterio clínico: al menos 2 semanas de fiebre acompañada de alguno de los siguientes síntomas: cefalea, irritabilidad, pérdida de peso, pérdida del apetito, vómito, signos meníngeos, convulsiones, déficit focal o estado mental alterado. Asociado a un contacto con adulto con diagnóstico de TB pulmonar (opcional).
- B. Criterio laboratorio: pleocitosis con más de 20 células/ul, linfocitos más del 60%, proteínas mayores de 100 mg/ml y glucosa menor del 60% del valor sérico.
- C. Criterio radiológico: tomografía cerebral con 2 o más de las siguientes características realce gangliobasal, hidrocefalia, tuberculomas o infartos cerebrales.
- D. Tuberculosis fuera del sistema nervioso central: tuberculosis en otra localización evidenciada por hallazgos radiológicos o microbiológicos o necrosis de caseificación.
 1. Meningitis tuberculosa definitiva:
Criterio clínico más el aislamiento microbiológico
 2. Meningitis tuberculosa altamente probable:
Criterio clínico, los 3 criterios en el líquido cefalorraquídeo y hallazgos tomográficos.
 3. Meningitis tuberculosa probable:
Criterio clínico, con 2 características en el líquido cefalorraquídeo, alguno de los hallazgos tomográficos y alguna evidencia de tuberculosis en otra localización
 4. Meningitis tuberculosa posible:

Criterio clínico, con alguna de las características en el líquido cefalorraquídeo, alguno de los hallazgos tomográficos y alguna evidencia de tuberculosis en otra localización

Estos criterios diagnósticos fueron ajustados para ser validados en una población de 42 niños con sospecha diagnóstica de TBM, incluyendo además, el resultado de la prueba de tuberculina y el antecedente de exposición a un contacto positivo. La sensibilidad y la especificidad fue 83 y 63%, respectivamente. Sin embargo, el tamaño limitado de la muestra, hace necesarios otros estudios con mayor número de pacientes para verificar estos hallazgos a (22).

Se han encontrado variables independientes para diferenciar la TBM de otras infecciones del sistema nervioso central, tales como, el estadio clínico prodromico mayor de 7 días, la atrofia óptica, el déficit focal, los movimientos anormales y los leucocitos menores del 50% de polimorfonucleares en el LCR. Estas variables se validaron en otra serie de paciente y se encontró una sensibilidad del 98.4% y una especificidad de 98.3% (23).

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una búsqueda electrónica de la evidencia disponible en cuanto a factores pronósticos de muerte y secuelas en niños con meningitis tuberculosa. Para tal fin, se seleccionaron como recursos de literatura científica las siguientes bases de datos: MAC-MASTER, MEDLINE (PubMed, Ovid), SciELO y LILACS. Se utilizaron los operadores booleanos AND y OR, sin utilizar filtros ni truncadores. Se restringió la búsqueda por edad: 0-18 años, especie: humanos, idiomas: español e inglés, se incluyeron publicaciones en todas sus categorías. Fecha de actualización de la búsqueda 31 de Julio de 2011. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda:

MESH: Tuberculous Meningitis, Central Nervous System, Treatment, Tuberculosis Children, Pathogenesis, Diagnosis, Treatment of the Tuberculous Meningitis, *Tuberculous Hydrocephalus*, Tuberculous with Children.

Dos de los autores evaluaron de forma independiente los títulos y los resúmenes de la búsqueda

para disminuir la posibilidad de que se descartaran reportes relevantes. La selección final de los estudios a incluir en la revisión fue realizada por cada uno de los autores y los desacuerdos se resolvieron de mutuo acuerdo o solicitando una tercera opinión.

La revisión se basa entonces en 10 artículos descriptivos relacionados con los factores pronósticos de secuelas y muerte en niños con meningitis tuberculosa. No existieron criterios de exclusión.

RESULTADOS

No se encontró ningún meta-análisis al respecto. Solamente se documentó la existencia de estudios descriptivos del tipo series de casos lo que limita la calidad de la evidencia disponible. Se realizó una revisión narrativa con los artículos encontrados.

Factores pronósticos

Edad

Se ha encontrado de manera consistente una relación estadística entre la edad y el riesgo de morir o presentar secuelas neurológicas. En un estudio de casos y controles realizado en India, que incluyó 107 pacientes con diagnóstico bacteriológico de meningitis TB, 32 de ellos (30%) fueron niños menores de 2 años y de éstos 28% murieron con un RRI de 1.5 (CI 0.60-4.07) (24). Otros autores encontraron un RRI de 4.7 para edad menor de 3 años (25). En un análisis multivariado, Misra y col, reportaron la asociación estadística entre la edad y un pobre pronóstico neurológico con un RRI de 2.25 (26). Finalmente, varios autores han ratificado estos hallazgos en diversos estudios (Tabla 2).

Estadio clínico

De acuerdo a los criterios del Medical Research Council, la severidad de la meningitis tuberculosa se define en los siguientes estadios (5):

- Estadio I: síntomas inespecíficos como fiebre, anorexia, cefalea o vómito.
- Estadio II: somnolencia, desorientación, signos de irritación meníngea, compromiso de pares craneales y/o evidencia de hipertensión endocraneana.

- Estadio III: estupor o coma, convulsiones, movimientos anormales y/o hemiparesia.

Es poco frecuente que el diagnóstico se realice en el estadio I. Alrededor del 50% de los casos se encuentran en estadio II y un 30% en el estadio III (18). En Medellín, Colombia, sin embargo, se encontró una mayor proporción de niños diagnosticados en el estadio III de la enfermedad (85.7%) (1). Así mismo, una serie en Italia que incluyó 18 niños con TBM, reportó que todos los niños menores de 2 años se diagnosticaron en estadios II y III (27).

El estadio avanzado de la TBM en el momento de la admisión indica severidad de la enfermedad, razón por la cual se ha considerado una de las principales variables asociadas a un pobre pronóstico neurológico (12). Los pacientes tratados en estadios tempranos tienen cinco veces mayor probabilidad de recuperación completa (28).

En un análisis multivariado realizado por Humphries y col, se encontró que el estadio III de la TBM es un factor estadísticamente significativo para pobre pronóstico. Sin embargo, este estudio fue retrospectivo y los protocolos de tratamiento no fueron homogéneos para todos los niños (29). De igual manera, Misra y colaboradores encontraron esta misma asociación (Tabla 2) (26).

Alteraciones del LCR

Las alteraciones del LCR se caracterizan por aumento de los leucocitos de 10 a 500 células /ml, con predominio inicial de los polimorfonucleares, y posteriormente en el trascurso de la enfermedad, de los linfocitos. Las proteínas usualmente aumentan en el rango de 50-5000g/dl y los niveles de glucosa en el LCR están disminuidos con valores de 20-40 g/dl. La tinción de Zielh Nielsen es positiva hasta en 30% (30).

Se ha descrito una relación entre valores de proteínas mayores de 100mg/ml y un mal pronóstico neurológico (24), sin embargo, Paganini y col, no encontraron esta asociación (31).

Algunos autores han evaluado el resultado de ADA como factor pronóstico de la evolución. En una cohorte de 26 niños con TBM los valores promedio de ADA fueron significativamente mayores en los que tenían evolución neurológica inadecuada

TABLA 2. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE FACTORES PRONÓSTICOS EN MENINGITIS TUBERCULOSA.

Autor Año/ país	Tipo de estudio- Población	Factores pronósticos encontrados
N. Thilothammal 1994 /India	Prospectivo 107 casos: Niños < 12 años Período 1990-1992 Se evalúa las características clínicas, la mortalidad y morbilidad en TBM	Mortalidad: 24 pacientes Edad menor de 2 años RRI 1.5 (CL 0.60-4.07)* Estadio III RRI 4.2 (CI 1.52-11.67)* > 100mg de proteínas en LCR: RRI 2.6 (CI: 0.95-7.37) *
Sunil Karande 2005/India	Prospectivo 123 pacientes: 1 mes a 12 años Periodo 2000-2003 Se evaluaron las variables clínicas para predecir mortalidad y secuelas	Mortalidad:28 pacientes Coma profundo RRI: 0.35, 95 % (CI 0.02-0.62)*, p 0.03 Hipertonía RRI : 0.12, 95 % (CI 0.02-0.62)*, p 0.012
Zahra Ahmadinejd 2003/Irán	Retrospectivo 96 pacientes: Niños y adultos Se evalúa características clínicas de laboratorio y TAC en TBM Mortalidad: 21 pacientes Período 1991-2001	Estadio III RRI 4,07 (CI 1.35-12.26)* p 0.031 Edad < 10 años RRI: 2.2 (CI 0.82-5.87)* p 0.82 Manejo de hidrocefalia RRI: 8.7 (CI 1.08-70.31) * p 0.018 Tratamiento con esteroides RRI 3.58 (CI 1.2-10.63)* p 0.017
Savvas Andronikou 2006/ Africa	Retrospectivo 130 Pacientes: 2 m a 13 años Evaluaban la relación entre los infartos en pacientes con TBM y el pronóstico Período: a lo largo de 4 años	Todos los tipos de infartos tuvieron mayor porcentaje significativo para mal resultado en el score. (p 0.0001-0.001). Infarto de GB bilaterales y de la capsula interna p: 0.0001 Algún infarto RRI: 4.91(CI 2.24-10.74) Infarto bilateral 8.50 (CI 2.49-28.59) BG infarto RRI 5.73(CI 2.60-12.64) Infarto hemisférico RRI 2.3 (CI 1-5.28)
U K Misra 2000/India	Prospectivo 54 pacientes: 5 años a 62 años Evaluación clínica, RX y cambios neurofisiológicos como predictores Período: 1994-1998	Déficit focal: OR1.86 p >0.05 Potenciales evocados sensoriomotores alterados RRI 3.49 p < 0.05. Glasgow < 6: p 0.05
U K Misra 1996/India	Prospectivo 49 pacientes: 4 años a los 63 años Analizaron el rol de la clínica, el laboratorio y la TAC en TBM en las secuelas neurológicas Período: 1992-1995	Estadio III Z índice: 2.21, p <0.05 Déficit focal Z índice: 2.11 p <0.05 Parálisis de nervio Z índice: 2.01 p <0.05 Edad Z índice: 2.25 p <0.05 Hidrocefalia Z índice: 2.85 p < 0.01
Paganini 2000/Argentina	Retrospectivo 40 pacientes: Niños < 13 años Evaluaron mortalidad y secuelas neurológicas con escala de funcionalidad para asistir al colegio Período: 1989-1995	Convulsiones: RRI 5.6 (CI 2.02-119.1) Ausencia de otros focos fuera de SNC: RRI 4.95 (IIC 1.10-22.1) Estadio III p >0.05 Procedimiento quirúrgico en el SNC p: < 0.05
J Kalita 2007/India	Prospectivo 65 pacientes: 13 años a 80 años. Evaluación de las secuelas neurológicas a largo plazo Período: Los últimos 4 años	Para déficit neurológico: Déficit motor focal al ingreso RR 5.33, 95% 1.08-26.27 Para alteraciones cognitivas: Glasgow < 6: RRI 0.76, 95% (CI 0.62-0.94) p 0.01 Deficit motor: RRI 0.83, 95% (CI 0.70—0.99) p 0.03 Deficit motor Deficit motor focal: p 0.0001 Glasgow < 6: p 0.03 Shunt : p 0.01

TABLA 2. ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE FACTORES PRONÓSTICOS EN MENINGITIS TUBERCULOSA. CONTINUACIÓN.

Autor Año/ país	Tipo de estudio- Población	Factores pronósticos encontrados
Gijs T.J. van Well 2009/África	Retrospectivo 554 pacientes: 2 meses a los 180 meses Evaluar la relación entre características clínicas y pronóstico en TBM Período: 1985-2005 Análisis regresión logística	Raza RRI: 2., 95 % (CI 1.3-5.4), p 0.008 Estadio III RRI 4.8 (CI 2.7-8.7) p <0.001 Convulsiones 1.5 (CI 0.8-2.6) p 0.07 Cefalea RRI: 2.0 (CI 0.9-4.2) p 0.18 Déficit motor RRI: 1.8 (0.9-3.7) p 0.1 Disfunción de tallo cerebral RRI : 2.9 (CI 1.6-5.1) p < 0.001 Infartos cerebrales RRI : 2.2 (CI 1.4-4.6) p 0.001
N J Farinha 2000/London	Retrospectivo, Prospectivo en 9 pacientes 38 pacientes: 6 meses a 13 años Evaluación de mortalidad y secuelas en los primeros 10 años Período: 1977-1997	Estadio III: fue el factor pronóstico más importante Todos los pacientes que murieron estaban en estadio III *Calculado en Epidat versión 3.1

(11,3 U/L; DS \pm 2,7), comparados con los que evolucionaban favorablemente (7,1 U/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 (32). En adultos, se ha demostrado que 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 (33,34). Sin embargo éste hallazgo no se ha descrito en los niños.

Coma profundo

La alteración del estado de conciencia se ha descrito como uno de los factores pronósticos más importantes de mortalidad y secuelas neurológicas en TBM. La presencia de coma profundo, definido como Glasgow menor de 6, se relacionó con un factor pronóstico, estadísticamente significativo, para mortalidad en diferentes estudios multivariados (26,35,36) (Tabla 2).

Tratamiento con esteroides

El tratamiento con corticoides, como terapia coadyuvante en TBM es controversial. La mayoría de los autores han encontrado una mejoría en la sobre-

vida y en los resultados neurológicos en los pacientes con TBM que reciben esteroides (37-43). Schoeman y colaboradores evaluaron el efecto de altas dosis de prednisolona en los cambios de presión intracraneana, los hallazgos imagenológicos y los resultados clínicos en niños con TBM moderada o severa. Se demostró un aumento en la sobrevida y mejoría en la capacidad intelectual de los pacientes que recibieron esteroides. Adicionalmente, estos pacientes tuvieron una mayor resolución de los exudados basales y de los tuberculomas. No hubo ningún efecto sobre la presión intracraneana (40). En contraste, Paganini y colaboradores no encontraron beneficio clínico con el uso de estos medicamentos (31).

Infartos cerebrales

El exudado inflamatorio, una de las características más importantes en la patogénesis de la meningitis, involucra los vasos sanguíneos basales del cerebro y genera una panarteritis que resulta en oclusión y trombosis de los vasos (44). Este exudado ocurre principalmente en la meninge basal, lo cual se correlaciona con el hallazgo radiológico de realce meníngeo. Los infartos cerebrales más frecuentes se presentan en la región ganglio basal, en el brazo anterior de la cápsula interna y en el tálamo y pueden ser unilaterales o bilaterales.

Algunos retrospectivos encontraron correlación entre la presencia de infartos y un pobre pronóstico, independiente de su localización y su extensión (45,46,27). Un estudio retrospectivo, encontró mayores secuelas motoras y neurocognitivas en los infartos unilaterales múltiples y bilaterales (47). Por el contrario, Misra y colaboradores encontraron que los infartos no fueron predictores importantes de mal pronóstico, luego de realizar el índice de Barthel (36).

Hidrocefalia

Una de las complicaciones más frecuentes de la TBM es la hidrocefalia, presente en más del 80% los pacientes (48). Usualmente, es de tipo comunicante, causada por un bloqueo de las cisternas basales secundario al proceso inflamatorio. Con menor frecuencia, es de tipo obstructivo por efectos de tuberculomas o ependimitis granulomatosa sobre la circulación del LCR (33). Su presencia no se ha correlacionado con las secuelas neurológica (26). Sin embargo, solamente una serie reportó la asociación entre hidrocefalia y un pobre pronóstico (49,50). La hidrocefalia con cultivo positivo del LCR fue reportada como factor predictor de pobre pronóstico en los pacientes con diagnóstico de TBM (51).

Vacunación con BCG

La historia previa de vacunación con BCG, no ha demostrado una protección del 100% para TBM (52). La protección estimada se acerca al 73% (rango 67%-79%) para TBM y 77% (rango 58%-87%) para TB miliar (9). Algunos autores sugieren que los niños vacunados tienen una forma leve de la enfermedad y por ende mejor pronóstico a largo plazo, que los niños no vacunados.

La principal utilidad de la vacunación es la disminución de la severidad de las formas graves de la tuberculosis (TBM y TB miliar) (53,54). No obstante, ha existido siempre controversia sobre su utilidad porque la eficacia protectora en diferentes estudios oscila entre 0 y 80% (55). En un estudio de 150 niños-54 vacunados y 96 no vacunados- se compararon diferentes variables clínicas, socio-demográficas, de laboratorio y de resultados finales. Se encontró que los vacunados tenían menor alteración de la conciencia (RRI: 2,2; IC: 1,1-6,2), menor déficit neurológico

focal (RRI: 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 ($p = 0,018$) (56).

Déficit focal

El déficit focal al ingreso es una de las manifestaciones clínicas de la TBM; puede ser leve o severo con compromiso de una o varias extremidades, secundario a la alteración en la vía motora del sistema nervioso central. La presencia de debilidad focal es un importante predictor de secuelas neurológicas y mortalidad (26,36) (Tabla 2).

Convulsiones

La presencia de convulsiones en niños con TBM es un factor de riesgo para pobre pronóstico (RR 15.6) con un RR de 5.6 (IC 2.02-119.1) (31). Un estudio reciente retrospectivo, demostró en un análisis multivariado, la asociación independiente entre convulsiones y pobre resultado a los 6 meses luego de recibir tratamiento con un RR: 1.8 (IC: 1.3-2.4) y con significancia estadística ($p: 0.001$) (46).

Alteraciones en el EEG

Las alteraciones electroencefalográficas en TBM varían de acuerdo con la localización del proceso inflamatorio. Kalita y colaboradores, evaluaron la correlación de los cambios del EEG con la presentación clínica y los hallazgos imagenológicos. Las principales anormalidades se presentaron en estadios avanzados de la enfermedad y en pacientes con hidrocefalia (57). No se encontró una asociación entre las anormalidades del EEG y el pronóstico (21)

Otros factores pronósticos

En una cohorte retrospectiva, con análisis multivariado realizado en África durante un período de 20 años (1985 - 2005); se evaluaron las secuelas neurológicas a los 6 meses luego de recibir tratamiento y se encontraron como variables independientes predictoras de pronóstico, la raza, la presencia de cefalea al inicio del cuadro clínico y la disfunción de tallo cerebral (46).

CONCLUSIONES

Dentro de los factores pronósticos asociados con mortalidad y secuelas neurológicas en TBM está la edad de presentación, los pacientes menores de 3 años son la población con mayor riesgo de morir.

El estadio avanzado de la enfermedad es otra de las principales variables asociadas con secuelas neurológicas y muerte. Los pacientes tratados en estadios tempranos tienen 5 veces mayor probabilidad de recuperación completa (28). Análisis multivariados demuestran que el estadio III de la TBM es una variable estadísticamente significativa para pobre pronóstico en la mayoría de los estudios.

De acuerdo a lo reportado en la literatura mundial, los pacientes en coma profundo, definido como glasgow menor de 6, tienen dos veces más probabilidad de morir (35,36). En la mayoría de las series que incluyeron análisis multivariados el coma profundo fue un importante factor pronóstico.

La hidrocefalia es una complicación común en los pacientes con TBM, ocurre en el 57 a 99 % de los pacientes. El manejo de esta complicación es la derivación ventriculoperitoneal. Esta intervención ha sido descrita como un factor de buen pronóstico si se realiza tempranamente (58), otros autores no han encontrado ninguna asociación estadística entre la derivación y el pronóstico (46).

Los pacientes con TBM que sufren infartos cerebrales tienen mayor riesgo de presentar secuelas neurológicas independiente de su localización y su extensión (Tabla 2). Springer y colaboradores reportaron mayores secuelas motoras y neurocognitivas en los infartos unilaterales múltiples y bilaterales (59).

Otras variables descritas en la literatura como factores pronósticos, entre ellas, la hipertensión, la cefalea, la hemiparesia, el déficit de pares (26, 31) y las convulsiones (31) no son encontrados de manera consistente en los estudios.

El hallazgo clínico de papiledema es un signo de hipertensión intracraneana y solo ha sido descrito como un factor de riesgo para muerte en la serie de Solarte y col (1).

REFERENCIAS

1. 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. *LATRELA* 2005; 18: 385-395.
2. DYE C, SCHEELE S, DOLIN P, PATHANIA V, RAVIGLIONE MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-686.
3. PETO HM, PRATT RH, HARRINGTON TA, LOBUE PA, ARMSTRONG LR. Epidemiology of Extrapulmonary Tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1350-1357.
4. VAN DER WEERT EM, HARTGERS NM, SCHAAF HS, ET AL. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:65-69.
5. WALLS T, SHINGADIAC D, VAS N. The epidemiology of paediatric tuberculosis in Europe. *Current Paediatrics* 2004; 14: 258-262.
6. FEJA K, SAIMAN L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005; 26:295-312.
7. ABBAS A, LICHTMAN A, PILLAI S. Células y tejidos del sistema inmune. En: Inmunología celular y molecular, 6a Ed. España. Elsevier Saunders 2008:47-72.
8. World Health Organization. Global tuberculosis control- surveillance, planning, financing. WHO Report 2010. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241564069_eng.pdf
9. SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(S3):S184-S194.
10. ARTEAGA A, VÉLEZ E, SALAZAR OF, MORALES OL, CORNEJO JW, VALENCIA DC, Características clínicas y socio-demográficas de niños menores de 13 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar o sin él, en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2007-2008. *LATRELA* 2010: 227-239.
11. SHIPLEY WR. Consumption in the 1990s: A Review of Tuberculosis. *Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter* 1996; 15: 1-6.
12. CHAPARRO PE, GARCIA I, GUERRERO MI, LEON CI. Situation of tuberculosis in Colombia, 2002. *Biomédica* 2004; 24:102-114.

13. **SEGURA A, REY J, ARBELÁEZ M.** Tendencia de la mortalidad y los egresos hospitalarios por Tuberculosis antes y durante la implementación de la reforma del sector salud en Colombia. 1985-1999” *Biomédica* 2004; 24 (Suppl): 115-123.
14. **TINSA F, ESSADDAM L, FITOURI Z, BOUSSETTA K, BEN BECHER S, BOUSNINA S.** Central System Nervous Tuberculosis in Infants. *Journal of Child Neurology* 2010; 102-106.
15. **DOERR CA, STARKE JR, ONG LT.** Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127:27-33.
16. **DONALD PR, SCHOEMAN JF.** Tuberculous meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351:1719–1720.
17. **THWAITES G, FISHER M, HEMINGWAY C, SCOTT G, SOLOMON T, INNES J.** British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection.* 2009; 59; 167-187.
18. **YARAMIS A, GURKAN F, ELEVLI M, ET AL.** Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102: e49: 1-5.
19. **THWAITES G, CHAU TT, MAI NT, DROBNIEWSKI F, MCADAM K, FARRAR J.** Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:289-299.
20. **LÓPEZ P, PRIETO A, CALA A, TRUJILLO J, CARRIZOSA J, CORNEJO JW.** Utilidad de la medición de Adenosín Deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:151-157.
21. **AHUJA GK, MOHAN KK, PRASAD K, BEHARI M.** Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 149-152.
22. **SETH R, SHARMA U.** Diagnostic criteria for tuberculous meningitis. *Indian Journal of Pediatrics* 2002: 299-303.
23. **KUMAR R, SINGH SN, KOHLI N.** A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 81:221-224.
24. **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.
25. **AHMADINEJAD Z, ZIAEE V, AGHSAEIFAR M, REISKARAMI SR.** The Prognostic Factors of Tuberculous. The internet Journal of Infectious Disease. 2003; 3. Disponible en <http://www.ispub.com>
26. **MISRA UK, KALITA J, SRIVASTAVA M, MANDAL SK.** Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci* 1996; 137:57-61.
27. **DI CARLO, CABIBI D, CASUCCIO A, MAZZOLA A, ROMANO A, TITONE L.** Features in meningoencephalitis tubercular diagnosis: 18 childhood cases. *American journal infectious diseases.* 2008; 4:187-192.
28. **KALITA J, MISRA UK, RANJAN P.** Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007; 14:33-37.
29. **HUMPHRIES MJ, TEOH R, LAU J, GABRIEL M.** Factors of prognostic significance in Chinese children with tuberculous meningitis. *Tubercle.* 1990; 71: 161-168.
30. **CRUZ AT, STARKE JR.** Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:107-117.
31. **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; 32:41-45.
32. **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 tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1986; 61: 428-435.
33. **CORNEJO W, PÉREZ J.** Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *LATRELA* 2010; 23:250-258.
34. **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.
35. **KARANDE S, GUPTA V, KULKARNI M, JOSHI A.** Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: an experience from Mumbai, India. *Neurol India* 2005; 53:191-195.
36. **MISRA UK, KALITA J, ROY AK, MANDAL SK, SRIVASTAVA M.** Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:300-303.
37. **GIRGIS NI, FARID Z, KILPATRICK ME, SULTAN Y, MIKHAIL IA.** Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:179-183.
38. **KUMARVELU S, PRASAD K, KHOSLA A, BEHARI M, AHUJA GK.** Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75:203-207.
39. **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.

40. **SCHOEMAN JF, ELSHOF JW, LAUBSCHER JA, JANSE VAN, RENSBURG A, DONALD PR.** The effect of adjuvant steroid treatment on serial cerebrospinal fluid changes in tuberculous meningitis. *Ann Trop Paediatr*. 2001; 21: 299-305.

41. **ESCOBAR JA, BELSEY MA, DUENAS A, MEDINA P.** Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics*. 1975;6:1050-1055.

42. **THWAITES GE, BANG, ND, DUNG NH, QUY HT, TUONG DT, CAM NT. ET AL.** *N Engl J Med* 2004;:1741-1751.

43. **DOOLEY D, CARPENTER JL,** Adjunctive Corticosteroid Therapy for Tuberculosis: A Critical Reappraisal of the Literature. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:872-887.

44. **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.

45. **ANDRONIKOU S, WILMSHURST J, HATHERILL M, VANTOORN R.** Distribution of brain infarction in children with tuberculous meningitis and correlation with outcome score at 6 months. *Pediatr Radiol* 2006; 36:1289-1294.

46. **VAN WELL GIJS TJ, PAES BF, TERWEE CB, SPRINGER P, ROORD JJ.** Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study in the Western Cape of South Africa. *Pediatrics* 2009: e1-e7.

47. **SPRINGER P, SWANEVELDER S, VAN TOORN R, JANSE VAN RENSBURG A, SCHOEMAN J.** Cerebral infarction and neurodevelopmental outcome in childhood tuberculous meningitis. *European journal of paediatric neurology*. 2009; 13: 343 -349

48. **WAECKER NJ, CONNOR J.** Central nervous system tuberculosis in children: a review of 30 cases. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1990;:539-543.

49. **ALTUNBAŞAK S, ALHAN E, BAYTOK V, AKSARAY N, YÜKSEL B, ONENLI N.** Tuberculous meningitis in children. *Acta Paediatr Jpn*. 1994;36:480-84.

50. **PRICE HI, DANZIGER A.** Computed tomography in cranial tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130:769-777.

51. **ENG-KING TAN, MICHAEL WL CHEE, LING-LING CHAN, YAH-LENG LEE.** Culture positive tuberculous meningitis: clinical indicators of poor prognosis. *Clin Neurol Neurosurg* 1999; 101: 157-160.

52. **WALKER V, SELBY G, WACOGNE I.** Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? *Arch Dis Child* 2006; 91:789-791.

53. **RODRÍGUEZ 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.

54. **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.

55. **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.

56. **KUMAR R, DWIVEDI A, KUMAR P, KOHL N.** Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005; 76: 1550-1554.

57. **KALITA J, MISRA UK.** EEG changes in tuberculous meningitis: a clinicoradiological correlation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107:39-43.