

## PROTOCOLOS DIAGNOSTICOS Y TERAPEUTICOS

### Meningitis tuberculosa

V. MADRIGAL DÍEZ y J. ALONSO PALACIO

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la meningitis tuberculosa es realmente difícil en su fase inicial. Con frecuencia la evidencia directa del bacilo de Koch (BK) en LCR tarda en obtenerse bastantes días y las manifestaciones clínicas originadas por la reacción del organismo frente a la infección son inespecíficas al principio de la enfermedad, que es cuando más interesa diagnosticarla.

La sospecha diagnóstica de MT se establece tras una recogida cuidadosa de los datos en la anamnesis y exploración del enfermo, que posteriormente se enriquece con una serie de exámenes complementarios.

a) *Anamnesis*: Proporciona datos de gran valor para sospechar la etiología tuberculosa de una meningitis. La MT puede presentarse en un enfermo diagnosticado previamente de tuberculosis, pero es muy frecuente que sea la primera manifestación de la enfermedad tuberculosa, desconocida hasta entonces.

— Se debe investigar la existencia de condiciones sociales deficitarias que favorezcan el desarrollo de la tuberculosis.

— Se buscará sistemáticamente la posible existencia de un enfermo tuberculo-

so, frecuentemente no diagnosticado, en contacto con el niño.

— Es obligado saber si el niño fue vacunado de BCG y si se controló el viraje tuberculínico, o si antes del ingreso se practicó alguna prueba tuberculínica.

— Deben investigarse las situaciones patológicas que favorecen el desarrollo de la meningitis tuberculosa, tales como el padecimiento previo de algunas enfermedades víricas, tumorales e inmunológicas, así como los tratamientos previos con corticoides e inmunosupresores.

— A diferencia de lo que ocurre en las meningitis bacterianas y víricas, el comienzo de la MT rara vez es brusco. Lo habitual es que las manifestaciones más características se precedan de un período prodrómico, de 6 a 10 días, inespecífico, pero significativo en un enfermo que ha desarrollado un síndrome meníngeo, con fiebre moderada, apatía, irritabilidad y cambio de carácter, con algún vómito esporádico. Sin embargo, hay veces en que el comienzo es brusco, con una convulsión o alguna parálisis nerviosa.

b) *Exploración física*: En la MT se pueden encontrar todos los signos característicos de las meningitis: posturas antiálgicas, rigidez de nuca con dolor al intentar flexionarla, signos meníngeos diversos e hipertensión de fontanela si aún

permanece abierta. Pero al comienzo de la enfermedad, que es cuando más interesa establecer el diagnóstico, los hallazgos exploratorios suelen ser muy discretos, de ahí la importancia de realizar una exploración minuciosa. De todos los signos, el más precoz suele ser un leve grado de rigidez de nuca, con dolorimiento a la flexión.

La sintomatología focal es más frecuente en la MT que en las de otra naturaleza, por ello debe de resultar evocador el hallazgo de cualquier déficit neurológico, motor o sensorial, en algún territorio, pero especialmente en los pares craneales, que son los más frecuentes afectados.

En el examen de fondo de ojo el edema de papila es más frecuente y precoz en la MT que en las de otra etiología. La visualización de tubérculos coroideos tiene valor definitivo, pero su frecuencia se cifra, según los autores, entre el 10 y el 25 %; en nuestra experiencia rara vez se encuentran.

En estadios avanzados todos estos hallazgos exploratorios son ya mucho más evidentes y el diagnóstico es sugerido con mayor facilidad, pero a cambio el éxito terapéutico se ve mucho más comprometido.

#### c) *Exámenes complementarios:*

1. *La punción lumbar* y el estudio del LCR siguen siendo fundamentales en el diagnóstico. Lo característico es obtener un LCR ligeramente opalino, con varios cientos de células de predominio linfocitario. Las proteínas se elevan precozmente de forma considerable, sobrepasando enseguida los 60 mg/dl, formando a veces el retículo característico cuando se deja reposar el líquido. La glucosa, a diferencia de la mayoría de las meningoencefalitis víricas, suele estar descendida.

En las fases precoces de la enfermedad puede faltar la pleocitosis, o haber predo-

minio de polinucleares; también las proteínas pueden no estar aumentadas y es frecuente constatar una glucorraquia normal. No se debe olvidar, por otra parte, que las meningitis bacterianas pueden presentar predominio de linfocitos en LCR en las fases iniciales, o en períodos más avanzados si se ha realizado tratamiento antibiótico.

El tiempo de normalización de estas alteraciones en las MT es habitualmente superior a 4 semanas y puede alcanzar varios meses, presentando diversas oscilaciones, durando más que en otros tipos de meningitis y constituyendo un dato de valor para el diagnóstico tardío en casos dudosos.

Al principio suele ser necesario repetir la PL cada 2 ó 3 días para asegurar el diagnóstico y valorar la respuesta terapéutica, pero cuando la evolución clínica comienza a ser favorable no tiene objeto repetir el examen con una frecuencia superior a los 10 ó 14 días, a no ser que surja alguna complicación.

2. *El estudio bacteriológico del LCR*, cuando es positivo, confirma el diagnóstico. La tinción Ziehl-Nielsen es muy útil para el diagnóstico precoz de la enfermedad, pero su positividad no sobrepasa el 30 % en las mejores estadísticas; la centrifugación de una importante cantidad de LCR, o el examen de la extensión del retículo, si se forma, mejoran los resultados.

El cultivo en medios específicos da un buen porcentaje de aislamientos, pero el resultado es demasiado tardío para obtener de él otra utilidad terapéutica que el conocimiento de la sensibilidad del BK.

Se han ensayado diversas técnicas que facilitan el diagnóstico precoz. De entre todas ellas cabe destacar por su sencillez y rapidez la determinación del ADA (adenosina - desaminasa), enzima abundante en

los linfocitos T y cuya elevación es bastante específica de MT, aunque parece que es más sensible en el adulto que en el niño. Tomando como cifra límite 6 u./l, hemos obtenido valores positivos en 5 de 6 MT y sólo hemos apreciado un caso positivo que no fuera MT; se trataba de un linfoma.

Otras técnicas, como la demostración de antígenos y anticuerpos micobacterianos mediante ELISA, parecen prometedores, pero están en fase de desarrollo. En los últimos años se ha vuelto a considerar la prueba de relación entre el bromuro del suero y LCR, que disminuye en la MT, utilizando bromuro radiactivo, pero parece menos específica que las anteriores. Otros métodos, como la detección de ácido tuberculoesteárico y de 3-(2'-cetohehexil) indolamina en LCR, aunque son específicas tienen el inconveniente de su gran complejidad técnica.

3. Ante la menor sospecha de MT resulta de gran ayuda demostrar la existencia de *enfermedad tuberculosa extrameningea*, por ello en todos estos casos es obligado realizar:

Prueba de tuberculina, aunque hay que considerar que puede ser negativa entre el 2 y el 66 % según las estadísticas, nosotros la hemos encontrado negativa al comienzo del 21 % de nuestros casos. La prueba de transformación linfoblástica de los linfocitos inducida por PPD es en realidad una prueba «in vitro» de hipersensibilidad a la tuberculina, más sensible que la intradermorreacción de Mantoux y que puede ser positiva en enfermos con Mantoux negativo. En los enfermos con MT la respuesta es mayor cuando se emplean linfocitos obtenidos del LCR.

Rx de tórax, en busca de tbc pulmonar.

Rx de tórax de familiares y adultos que conviven con el niño, siendo muy frecuente encontrar la fuente contaminante, que

muchas veces ignora su condición de enfermo tuberculoso.

Baciloscopia y cultivo de BK en jugo gástrico.

4. *El EEG* es más importante para establecer el pronóstico que para el diagnóstico. Se distinguen 4 fases sucesivas. En la primera el trazado es normal o con alguna onda lenta aislada. En una segunda fase las ondas lentas son frecuentes y en accesos, pero se conserva el ritmo basal. Posteriormente el ritmo de fondo desaparece, sustituido por grandes ondas lentas que conservan, sin embargo, cierta regularidad. En la cuarta fase desaparece cualquier regularidad en el trazado y sólo se aprecian grandes ondas lentas, irregulares, asincrónicas y desorganizadas. El pronóstico es tanto peor cuanto más alterado esté el EEG.

5. *La ecografía y la TAC* cerebrales han venido a sustituir a las técnicas neurorradiológicas más agresivas para determinar el tipo, grado y evolución de las lesiones desarrolladas.

6. *La analítica sanguínea* es poco orientativa. La fórmula leucocitaria suele mostrar leucocitosis con neutrofilia, pero en los lactantes con miliar es frecuente encontrar reacción leucemoide con linfomonocitosis.

7. En todos los casos se debe vigilar, mediante *el ionograma*, la aparición de secreción inadecuada de ADH, muy frecuente en las meningitis.

Cuando no se aísla el BK, lo que es muy frecuente al principio, al diagnóstico de MT se llega por la asociación de datos. Con arreglo a ellos podemos establecer el diagnóstico como seguro, probable y posible:

— *Es seguro* cuando se demuestra la existencia del BK en LCR, o cuando se dis-

pone de estudio anatomopatológico concluyente.

— *Son probablemente* tuberculosas las meningitis en las que a las manifestaciones clínicas y alteraciones del LCR compatibles con las descritas en las MT, se asocia enfermedad tuberculosa extrameningea en el propio enfermo o bien se detecta (b) activa en el medio ambiente inmediato del niño.

— Se consideran *posiblemente* tuberculosas las meningitis compatibles, por sus manifestaciones, con MT, pero no se puede asegurar, ni descartar, por el momento la enfermedad tuberculosa o el contacto claro con una fuente contaminante.

Las situaciones de meningitis probable y posiblemente tuberculosa obligan a realizar todas las pruebas complementarias posibles que acumulen datos en uno u otro sentido y, mientras se dispone de los resultados, es necesario adoptar medidas terapéuticas específicas cuyo retraso dificultaría el éxito terapéutico.

## TRATAMIENTO

La precocidad en el comienzo del tratamiento de la MT es tan importante que debe de instaurarse ante toda presunción diagnóstica razonable, siendo conveniente en ocasiones asociarlo a la antibioterapia propia de meningitis bacterianas, manteniéndolo hasta que se disponga de suficientes datos que confirmen o descarten la sospecha.

Las drogas antituberculosas se eligen, además de por su actividad y toxicidad, teniendo en cuenta su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE).

Los fármacos más activos son isoniacida (INH) y rifampicina (RF), pero mientras la

primera pasa muy bien la BHE, la RF sólo logra niveles aceptables cuando las meninges están inflamadas. La pirazinamida (PZA) tiene una eficacia considerable y su paso de la BHE es suficiente. También la etionamida (EA) llega bien a las meninges. El etambutol (ET) tiene una capacidad intermedia entre INH y RF en el paso de la BHE. La estreptomina (ST) sólo alcanza niveles discretos con las meninges inflamadas.

Al no haber una pauta unánimemente aceptada, nos parece que la siguiente puede ser razonable:

La duración del tratamiento será de 18 - 24 meses. Los intentos de reducirlo a 6 ó 9 meses han dado frecuentes recaídas, por lo que ahora los consideramos desaconsejables. Durante los 6 primeros meses se asocian 3 drogas, manteniendo 2 desde los 6 hasta los 12 meses y una sola hasta el final.

Como en los primeros días el estado del enfermo, más o menos obnubilado y con vómitos, dificulta la administración oral, se inicia el tratamiento con las drogas disponibles por vía parenteral: INH y RF, a las que se añaden ET o ST. La elección entre estas dos últimas se hará teniendo en cuenta si hay afectación del nervio óptico; si éste está indemne se da ET, pero si existe algún signo de afectación se escogerá la ST. RF y ST sólo son útiles en la primera fase de la enfermedad, en que está alterada la BHE. Cuando el niño mejora y tolera bien la medicación oral, se sustituye la RF, que ya pasa peor la BHE, por PZA. La triple asociación INH, PZA y ET se mantienen hasta los 6 meses, retirando entonces ET y posteriormente, a los 9 - 12 meses, la PZA, manteniendo INH hasta el final.

La EA se mantiene como droga de reserva para cuando no sea posible aplicar la pauta anterior.

La dosificación de estos fármacos es la siguiente:

— INH, 20 mg/Kg/día, sin rebasar los 600 mg/día. Si se asocia a RF la dosis se reduce a 12 mg/Kg/día. Se dispone de INH para uso i.v. (CEMIDÓN® , viales de 300 mg. en 5 ml).

— RF, asociada a INH (prácticamente siempre) 10-12 mg/Kg/día. Sin INH a 20 mg/Kg/día. Se dispone también de RF para uso i.v. (RIFALDIN® , viales de 600 mg. en 10 ml.).

— ET: 20-25 mg/Kg/día (por vía parenteral CIDANBUTOL® viales de 1 g en 5 ml.).

— PZA, 20-30 mg/kg/día (PIRAZINAMIDA PRODES® , comprimidos de 250 mg.).

— ST, 20 mg/kg/día, sin sobrepasar 1 g diario, ni una dosis total de 20 g.

— EA, 20 mg/kg/día, (ETIOCIDAN® , comprimidos de 250 mg.).

Todos ellos se aportan en una sola administración al día.

Mientras dure el tratamiento con INH debe aportarse piridoxina, en dosis de 25 mg/día, para prevenir los signos de neurotoxicidad (alteraciones neuríticas y mentales). Periódicamente se determinarán las transaminasas para detectar las manifestaciones de toxicidad hepática, originadas por INH, RF y PZA. Durante el uso de ET se vigilará mediante exámenes oftalmológicos (campimetría y percepción de los colores) la aparición de neuritis tóxica.

Los corticoides, prednisona y dexametasona, están indicados cuando hay edema cerebral importante y bloqueos espinales con hiperproteorraquia; hemos obtenido

buenos resultados en complicaciones del tipo de granulomas. La dosis es de 1-2 mg/kg/día para la prednisona y 0,2-0,4 mg/kg/día para dexametasona, suprimiéndolas paulatinamente a las 2 semanas en el caso del edema, en las otras complicaciones se mantienen de 1 a 2 meses.

En situaciones de edema cerebral grave también puede ser útil el manitol, dosificado a 1,5 g/kg. i.v., administrado en media hora.

Si aparecen convulsiones, la difenilhidantoína (FENITOÍNA® , vial de 250 mg.) tiene la ventaja de no producir sedación y de combatir la secreción inadecuada de ADH, cuando existe; pero hay que tener presente que la administración simultánea de INH altera el metabolismo del anticonvulsivo, aumentando los niveles sanguíneos fácilmente hasta límites tóxicos, por lo que las dosis habituales de 10 mg/kg/día deben de reducirse aproximadamente a la mitad y, si es posible, se determinarán periódicamente los niveles sanguíneos. El diazepam (VALIUM® , vial de 10 mg.) y el clonazepam (RIVOTRIL® , vial de 1 mg.) pueden administrarse por vía i.v. y también rectal, en dosis de 0,5-1 mg/kg el primero y 0,05-0,1 mg/kg el segundo.

Durante los primeros días se cuidará el aporte de líquidos apropiados a cada uno, teniendo siempre en cuenta la frecuente instauración de secreción inadecuada de ADH.

La hidrocefalia, complicación frecuente de la MT, requiere tratamiento con drenaje ventricular externo inicialmente, sustituyéndolo luego por una derivación ventrículo-peritoneal.

No se debe de olvidar la rehabilitación de las secuelas, iniciándola precozmente.

## BIBLIOGRAFIA

- BEEL / MC CORMICK: *Infecciones neurológicas en el niño* (ed. esp.). Barcelona, Salvat ed., 1979.
- GERBEUX, J.; BRUEZIER, J.; CARLOZ, H.: *Tuberculose de l'enfant*. Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Pédiatrie, 4.068 K<sup>10</sup>, 9-1985, 30 p.
- MOLAVI, A.; LE FROCK, J. L.: *Meningitis tuberculosa*. Med. Clin. North. Am. (ed. esp.), 1985; 2: 339-355.
- PALENCIA LUANCES, R.: *Infecciones del sistema nervioso en la infancia*. Secretariado de Publicaciones Universidad de Valladolid, 1986.
- RIBERA, E.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, J. M.; OCAÑA, I.: *Nuevos métodos diagnósticos en la meningitis tuberculosa*. Med. Clin. (Barc.), 1987; 88: 479-482.
- VÁZQUEZ MIRALLES, J.: *Meningitis tuberculosas*. Pathos, 1980; 4: 61-70.