

# LA INFECCION TUBERCULOSA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## ESTUDIO DE 165 CASOS Y REVISION DEL TEMA (1960 - 1974)

I. VERGARA, J. SARAVIA, G. TORO, A. CALDERON,  
G. ROMAN Y L. NAVARRO DE ROMAN

### INTRODUCCION

Siglo y medio después de la descripción de la Meningitis Tuberculosa (MTB) por Senn (1825) 93 años después del aislamiento del *Mycobacterium Tuberculosis* (Koch, 1882) y 30 años después de iniciarse la era de la quimioterapia para el tratamiento de la tuberculosis (1945), la infección TBC del SNC, primordialmente la MTB, presenta todavía una elevada incidencia y tasas muy altas de morbilidad y mortalidad en muchos países de América Latina, Asia y Africa si se las

compara con las de las zonas desarrolladas del mundo, claro reflejo del problema de la infección. TBC en estas comunidades. (1, 2).

Colombia, a pesar de la subinformación estadística, es uno de los países de América Latina con tasas de mortalidad por TBC superiores a 15/100.000 habitantes (2). La población de tuberculosos del país se calculó en 184.000 casos en 1966, con 18.319 casos nuevos en 1967, de los cuales solo se controlan cerca de un 30% (3).

En un estudio previo (4) encontramos que la MTB constituye el 0.11% de todas las hospitalizaciones lo que representa el 35% de todas las Meningitis observadas en adultos en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá durante una década (1960-1969); esto significa que una de cada tres Meningitis es de etiología TBC. En el Hospital Pediátrico de la Misericordia de Bogotá, la MTB constituye el 10% de todas las autopsias. Sin embargo no conocemos datos globales o estudios similares sobre MTB en población infantil de Colombia, pero se sabe bien que los niños son afectados en igual o mayor proporción que los adultos. Tampoco sabemos en nuestro medio que proporción representa la MTB en relación a las otras formas de TBC.

En otros países de condiciones socioeconó-

---

Estudio realizado en la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia y Centro Hospitalario San Juan de Dios, Bogotá.

Dr. Ignacio Vergara G.; Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Neurología, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Dr. Jaime Saravia G.; Profesor Asociado, Jefe de la Sección de Patología Infecciosa, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Dr. Gabriel Toro G.; Profesor Asociado, Departamento de Patología (neuropatología), Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD.; del Grupo de Patología (neuropatólogo), Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Dr. Alvaro Calderón V.; Profesor Asistente, Sección de Neurología, Facultad de Medicina, U.N. y CHSJdeD., Bogotá.

Drs. Gustavo Román C. y Lydia Navarro de Román: Inter- nos Rotatorios (1971), Facultad de Medicina, U.N. Investigadores de Postgrado (1972-1973), Instituto Nacional de Salud, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Vergara.

micas similares al nuestro, la situación de la infección TBC del SNC es igualmente grave (5, 6); así lo muestran las numerosas publicaciones de la India, donde la incidencia de la MTB es tan alta que representa el cinco por mil de todas las hospitalizaciones (7), constituye el 3.5% de todas las autopsias en ciertos Centros Hospitalarios (1) y representa el 45% de todas las formas de TBC en uno de sus Centros Pediátricos (8). En contraposición, la MTB en las zonas desarrolladas del mundo representa solo el 2% de todas las Meningitis (2).

Por estas características epidemiológicas, por sus manifestaciones clínicas y patológicas tan complejas, que plantea dificultades diagnósticas y de tratamiento, decidimos analizar con algún detalle nuestras observaciones sobre la infección tuberculosa del Sistema Nervioso.

#### MATERIAL Y METODOS

Utilizando los archivos del Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá se revisaron las historias clínicas de los casos que durante el período comprendido entre Enero de 1960 y Diciembre de 1974 fueron clasificados como Meningitis Tuberculosa o Infección Tuberculosa del Sistema Nervioso Central y Meninges, de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Panamericana de la Salud (O.P.S.) y la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.). Se incluyeron en forma definitiva 165 casos con base en los criterios diagnósticos, de cuadro clínico y de laboratorio o hallazgos patológicos compatibles con la entidad. De igual forma se analizaron 75 protocolos de autopsias en los archivos de patología de la misma Institución.

Los datos de las historias clínicas y de los protocolos de autopsia se resumieron en formularios previamente diseñados para su posterior codificación en tarjetas I.B.M. de 80 columnas que fueron procesadas en el Centro de Cálculo Electrónico de, la Universidad Nacional de Colombia.

El análisis de los datos comprendió aspectos generales, características clínicas, de laboratorio y de anatomía patológica. Parte de este material fué analizado previamente en otras publicaciones (4).

Tabla 1 -Distribución por sexo y relación con la mortalidad en 165 casos de Meningitis Tuberculosa (MTB)

| SEXO           | Número Casos | % Total      | Casos Fatales | % Total de casos | % Total casos fatales |
|----------------|--------------|--------------|---------------|------------------|-----------------------|
| Hombres        | 79           | 47.9         | 45            | 27.2             | 29.5                  |
| Mujeres        | 86           | 52.1         | 46            | 27.9             | 50.5                  |
| <b>TOTALES</b> | <b>165</b>   | <b>100.0</b> | <b>91</b>     | <b>55.1</b>      | <b>100.0</b>          |

#### RESULTADOS

Características Generales: Del total de 165 casos se encontró que 120 (72%) provenían de zonas urbanas principalmente de Bogotá, (61%), 45 (27%) de diversas regiones rurales del país. Su distribución de acuerdo al sexo fué sensiblemente igual, encontrándose 86 (52.1%) mujeres y 79 (47.9%) hombres. (Tabla 1).

En el análisis de la distribución por edades se observó que 83 (50.4%) de los pacientes estaban entre la segunda y tercera década de la vida. (Tabla 2).

La mortalidad total fué de 91 casos lo cual representa una mortalidad del 55.1%, que corresponde a su vez al 0.71% del total de muertes ocurridas en el hospital durante el mismo período. Igualmente la mortalidad fue más elevada en el grupo de edades de mayor incidencia correspondiente al 54.9% del total de la mortalidad. (Tablas 1 y 2).

Características Clínicas: Se observó que el 40.6% de los casos ingresó con una enfermedad

Tabla 2 -Distribución por edades en 165 casos de Meningitis Tuberculosa

| Edad            | Total Casos | % Total      | Total Casos Fatales | % Total Casos Fatales |
|-----------------|-------------|--------------|---------------------|-----------------------|
| Menores 20      | 48          | 29.1         | 19                  | 20.9                  |
| 21 - 30         | 44          | 26.7         | 28                  | 30.8                  |
| 31 - 40         | 39          | 23.7         | 22                  | 24.1                  |
| 41 - 50         | 21          | 12.7         | 11                  | 12.1                  |
| 51 - 60         | 7           | 4.2          | 6                   | 6.6                   |
| 61 - 70         | 5           | 3.0          | 4                   | 4.4                   |
| Mayores 71      | 1           | 0.6          | 1                   | 1.1                   |
| <b>TOTALES:</b> | <b>165</b>  | <b>100.0</b> | <b>91</b>           | <b>100.0</b>          |

cuya evolución varió entre 15 y 45 días, este grupo constituyó el 51.6% de la mortalidad total del estudio. En contraste el 8.5% de ellos, que consultó durante la primera semana de la aparición de los síntomas representando solo el 3.2% de la mortalidad general (Tablas 3 y 4). En 20 pacientes (12%) se encontraron antecedentes de tuberculosis pulmonar.

**Síntomas de Iniciación:** El 63% de los pacientes presentaban al ingreso signos de enfermedad aguda. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron cefalea, fiebre y alteraciones de la conciencia, como se observa en la Tabla 3 en la cual se presentan los 9 síntomas predominantes.

**Examen de Ingreso:** Los hallazgos principales al examen de ingreso se resumen en la Tabla 4 y fueron los correspondientes a un proceso agudo, febril con deshidratación. Es importante destacar el hecho de que en el 53.9% de los pacientes se observó algún grado de desnutrición, lo cual se asoció a una alta mortalidad (65.9%). Por otra parte se observó que la infección asociada más frecuente fue la de las vías respiratorias que se demostró en el 52.1% de los casos, siendo el 12% de éstas de origen TBC.

**Manifestaciones Neurológicas:** Como se observa en la Tabla 5 al ingreso los principales hallazgos neurológicos fueron depresión de la conciencia que varió de la letargia al estupor y coma, en el 68.5%; en este grupo de pacientes la mortalidad fué muy elevada representando el 83.5% del total. De 17 pacientes que ingresaron en estado de coma, murieron 15. Los signos meníngeos que eran muy manifiestos en la mayo-

Tabla 3- *Síntomas iniciales en 165 casos de Meningitis Tuberculosa*

| Síntomas                   | Número de Casos | Porcentaje |
|----------------------------|-----------------|------------|
| Cefalea                    | 125             | 76         |
| Fiebre                     | 97              | 59         |
| Alteraciones de conciencia | 95              | 57         |
| Vómito                     | 76              | 46         |
| Alteraciones de conducta   | 48              | 29         |
| Infección respiratoria     | 33              | 20         |
| Crisis Convulsivas         | 32              | 19         |
| Mialgias                   | 26              | 16         |
| Alteraciones visuales      | 22              | 13         |

Tabla 4- *Características clínicas iniciales y relación con la mortalidad en 165 casos de Meningitis Tuberculosa*

| Examen Físico           | Total Casos | % Total Casos | Casos Fatales | % Total Casos Fatales |
|-------------------------|-------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Enfermedad aguda        | 104         | 63.0          | 54            | 59.3                  |
| Enfermedad crónica      | 67          | 40.6          | 47            | 51.6                  |
| Deshidratación          | 92          | 55.8          | 69            | 70.3                  |
| Desnutrición            | 89          | 53.9          | 60            | 65.9                  |
| Fiebre                  | 86          | 52.1          | 49            | 53.9                  |
| Neumopatía              | 86          | 52.1          | 58            | 63.7                  |
| Otros focos infecciosos | 23          | 13.9          | 15            | 16.5                  |

ría de los casos, no se demostraron en el 19%. Los pares craneanos más afectados fueron los oculmotores (47%), el facial (36%) y el nervio óptico (25%); los otros pares estaban comprometidos en menor proporción. Se encontró evidencia de déficit motor y signos de lesión medular en el 9% de los casos. Solamente el 2% de los pacientes presentaron crisis convulsivas en el curso de la enfermedad.

**Formas Clínicas:** Como se presenta en la Tabla 6, las formas más comunes fueron meningoencefalíticas agudas y subagudas que se presentaron en el 52% de los casos, con una mortalidad que correspondió al 52.1% de los casos fatales. Dentro de estas formas es importante destacar que en 8 pacientes el cuadro meningoencefalítico se inició con manifestaciones de psicosis aguda, cuatro de los cuales murieron. La meningitis basal clásica se presentó en el (30.9%) de los casos observándose en más de la mitad de estos (17.6%) un curso crónico; la mortalidad en este grupo fue del 39.6% de la mortalidad general. Las formas Neurológicas Focales correspondieron al 17% del total de meningitis con predominio de las formas agudas y subagudas y presentaron una mortalidad inferior a la de las otras formas (11% del total de casos fatales).

**Diagnóstico Inicial:** En el 77% el diagnóstico inicial principal fue el de síndrome meníngeo sin especificar etiología, y en el 42.4% se hicieron más de un diagnóstico al ingreso, entre ellos los más frecuentes fueron lesión expansiva endocraneana y accidente cerebrovascular, lo cual se comprende fácilmente dados la variabilidad de iniciación, de evolución y de manifestaciones de estos cuadros clínicos. (Tabla 7).

Tabla 5 - Hallazgos Neurológicos al ingreso y relación con la mortalidad en 165 casos con Meningitis Tuberculosa.

| Signos                  | Total Casos | % Total Casos | Casos Fatales | % Total Casos Fatales |
|-------------------------|-------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Confusión mental        | 51          | 30.9          | 24            | 26.4                  |
| Depresión de conscienc. | 113         | 68.5          | 76            | 83.5                  |
| Coma                    | 17          | 10.3          | 15            | 16.5                  |
| Signos Mening. Present  | 134         | 81.2          | 67            | 73.6                  |
| Signos Mening. Ausent.  | 31          | 18.8          | 21            | 23.2                  |
| Pares:                  |             |               |               |                       |
| II                      | 42          | 25.4          | 23            | 25.3                  |
| Oculo motor: III-IV-VI  | 78          | 47.3          | 47            | 51.6                  |
| V                       | 27          | 17.0          | 15            | 16.5                  |
| VII                     | 60          | 36.3          | 34            | 37.4                  |
| VIII                    | 20          | 12.1          | 8             | 8.8                   |
| IX-X                    | 15          | 9.1           | 9             | 9.9                   |
| XII                     | 46          | 27.9          | 25            | 27.5                  |
| Déficit Motor:          | 33          | 20.0          | 20            | 22.0                  |
| Monoparesias            | 8           | 4.8           | 3             | 3.3                   |
| Hemiparesias            | 25          | 15.3          | 17            | 18.7                  |
| Compromiso Medular:     | 15          | 9.1           | 7             | 7.8                   |
| Paraplejia              | 10          | 6.1           | 6             | 6.6                   |
| Cuadruplejia            | 5           | 3.0           | 1             | 1.2                   |
| Reflejos:               |             |               |               |                       |
| Hiporreflexia           | 65          | 39.4          | 41            | 45.0                  |
| Hiperreflexia           | 74          | 44.8          | 38            | 41.7                  |
| S. de Babinsky          | 63          | 38.2          | 22            | 35.2                  |
| Incontinen. Esfinteres  | 94          | 57.0          | 66            | 72.5                  |
| Alterac. Sensibilidad   | 19          | 11.5          | 10            | 10.9                  |
| Crisis Convulsivas      | 3           | 1.8           | 2             | 2.2                   |

Formas de Evolución y Secuelas: La Tabla 8 muestra la forma de evolución. La enfermedad evolucionó a la mejoría en 74 pacientes (44.9%), con recaídas en 12 casos (7.3%). La frecuencia de recaídas es baja pudiéndose atribuir esta cifra a la dificultad de seguimiento de nuestros pacientes. Se presentaron secuelas (Tabla 9) en todos los casos que recuperaron; la mayor frecuencia correspondió a alteraciones sensitivo-motoras, seguidas en su orden de alteraciones de pares craneanos, trastornos de conducta y déficit mental y en muy escasa proporción crisis convulsivas.

**Estudios Radiológicos y de Laboratorio:** Fueron practicados indistintamente en todos los casos y los más importantes se analizan a continuación.

**Prueba de Tuberculina.** Fué aplicada en la concentración standard de 5 U/I en el 30% de

Tabla 6 - Formas clínicas en los 165 casos de Meningitis Tuberculosa.

| Forma Clínica        | Número de Casos | % Total Casos | Casos Fatales | % Total Casos Fatales |
|----------------------|-----------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Meningitis Basal     | 51              | 30.9          | 36            | 39.6                  |
| Crónica              | 29              | 17.6          |               |                       |
| Subaguda             | 22              | 13.3          |               |                       |
| Meningoencefálicas   |                 |               |               |                       |
| Agudas y Subagudas   | 86              | 52.1          | 45            | 49.4                  |
| Iniciación Psicótica | 8               | 4.9           | 4             | 2.4                   |
| Neurológicas focales | 28              | 17            | 10            | 11.0                  |
| Agudas y Subagudas   | 20              | 12.1          |               |                       |
| Crónicas             | 8               | 4.9           |               |                       |
| TOTALES              | 165             | 100.0         | 91            | 100.0                 |

los casos y fue positiva en el 26% de los mismos.

**Hallazgos Hematológicos.** En el cuadro hemático el dato más constante fué la leucocitosis en el 86% de los casos y la elevación de la VSG en el 80% de ellos. Se encontró además que el 43% de los pacientes tenían una hemoglobina baja al momento del ingreso.

**Estudios Radiológicos.** Se analizaron los estudios radiológicos de tórax y la radiografía simple de cráneo. El estudio radiológico de tórax practicado a 126 (76%) de los casos fué positivo para tuberculosis en 47 (28.4%) y mostró un proceso neumónico en 15 (9.1%). Fué normal en 64 (38.7%) de los casos. En un pequeño grupo de pacientes (7.3%) se practicó estudio angiográfico que mostró como dato interesante signos de lesión expansiva en un tercio de los exámenes realizados.

Tabla 7 - Diagnóstico Inicial en 165 casos de Meningitis Tuberculosa\*

| Diagnóstico Inicial | Número Casos | % Total Casos | Casos Fatales | % Total Casos Fatales |
|---------------------|--------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Síndrome Meningeo   | 127          | 77.0          | 68            | 74.7                  |
| Lesión Expansiva    | 30           | 18.2          | 17            | 18.7                  |
| A. C. V.            | 14           | 8.5           | 8             | 8.8                   |
| Encefalitis         | 7            | 4.2           | 4             | 4.4                   |
| Otros               | 57           | 34.5          | 32            | 35.7                  |

\* En 70 casos (42.4%) se hizo más de un diagnóstico al ingreso.

Tabla 8-Formas de evolución final de 165 casos de Meningitis Tuberculosa

| Formas de Evolución   | Número de casos | Porcentaje   |
|-----------------------|-----------------|--------------|
| Mejoría franca        | 62              | 37.6         |
| Recaídas              | 12              | 7.3          |
| Muerte                | 91              | 55.1         |
| <b>T O T A L E S:</b> | <b>165</b>      | <b>100.0</b> |

**Neumoencefalograma.** Se practicó en 7 casos (4.2%) y en 4 se demostró hidrocefalia obstructiva o por bloqueo de absorción.

**Electroencefalograma.** Se empleó este examen en 77 (47%) casos, con fines diagnósticos, o con el objeto de determinar la evolución de la enfermedad. Se encontró anormal en 75 de los estudios realizados. Las diferentes anomalías se analizan en la Tabla 10.

**Líquido Cefalorraquídeo.** Fué estudiado en 150 (90.9%) pacientes realizándose un total de 277 exámenes. 77 pacientes corresponden al grupo de pacientes fallecidos y 73 a pacientes que evolucionaron a la mejoría. Corresponden 99 y 178 exámenes respectivamente a cada uno de los 2 grupos anotados. Dentro del grupo total de 91 pacientes fallecidos, en 14 no fué practicado y del total de casos mejorados solo dejó de practicarse en un paciente que presentaba bloqueo espinal secundario a un Mal de Pott.

Los parámetros en el LCR de estos dos grupos fueron el aspecto, la celularidad, los valores de glucorragia y proteinorraquia y los resultados de la investigación de BK, cuando esta fue practicada.

Los resultados son sensiblemente similares en los dos grupos como se observa en la Tabla 11. El aspecto claro fue observado en 50 pacientes, turbio opalescente en 61 y xantocrómico en 33. Fué descrito el retículo de fibrina (Mya) en 6 casos; sin embargo este dato no es representativo ya que no fue investigado sistemáticamente en todos los casos. El recuento celular demostró en el 85% una reacción celular moderada con predominio linfocitario como se describe clásicamente.

Los valores de glucosa en el LCR muestran que en más de la mitad de los casos se encontró

Tabla 9- Secuelas en 74 casos que sobreviven de Meningitis Tuberculosa

| S E C U E L A S                            | Número de casos | Porcentajes  |
|--|-----------------|--------------|
| Déficit Mental y Trastornos de la conducta | 5               | 6.5          |
| Alteración de Pares Craneanos              | 14              | 18.2         |
| Déficit Motor                              | 18              | 23.4         |
| Déficit de Sensibilidad                    | 39              | 50.6         |
| Crisis Convulsivas                         | 1               | 1.3          |
| <b>T O T A L E S</b>                       | <b>77*</b>      | <b>100.0</b> |

\* En tres casos se presentó asociación de dos o más secuelas.

por debajo de 40 mg%. En 17 fue menor de 20 mg% observándose el mayor número dentro de los pacientes fallecidos. Debe anotarse que estas determinaciones no se hicieron simultáneamente con la de glicemia. Las proteínas se encontraron elevadas en más del 70% de los casos predominando los valores entre 100-500 mg%. En cinco casos se observaron cifras superiores a 500 mg%.

La investigación de BK practicada en 84 casos solo fue positiva en 4 casos, esto nos muestra que ellas fueron realizadas en forma impropia en un elevado número de casos.

Es de anotar que el LCR de todos los pacientes presentaba algún tipo de anomalía.

Tabla 10-Hallazgos principales al estudio Electroencefalografico en 77 casos de Meningitis Tuberculosa

| E. E. G.                          | Número Casos | %            | % Total de Casos |
|-----------------------------------|--------------|--------------|------------------|
| Normal                            | 2            | 3.0          | 1.2              |
| Anormal                           | 75           | 97.0         | 45.5             |
| <b>T O T A L E S</b>              | <b>77</b>    | <b>100.0</b> | <b>46.6</b>      |
| Tipo de Alteración                | Número Casos | %            | % Total de Casos |
| Compatible con Meningoencefalitis | 59           | 76.6         | 35.8             |
| Lentificación focal               | 57           | 74.0         | 35.5             |
| Lentificación difusa              | 19           | 24.7         | 11.5             |
| Actividad paroxística             | 6            | 7.8          | 3.6              |

Tabla 11 -Hallazgos del LCR en 150 paciente con Meningitis Tuberculosa\*

|                | ASPECTO   |                 |              |          |             | CELULAS POR MILIMETRO CUBICO |           |           |           |           |           |
|----------------|-----------|-----------------|--------------|----------|-------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                | Claro     | Turbio Opalesc. | Xantocromico | Retículo | Hemorrágico | 0 - 10                       | 10 100    | 100 500   | >500      | PMN       | Linfoc.   |
| P.Mejorados    | 27        | 33              | 11           | 6        | 1           | 9                            | 28        | 23        | 12        | 17        | 45        |
| P. Muertos     | 23        | 28              | 22           | -        | 2           | 13                           | 28        | 21        | 4         | 17        | 40        |
| <b>TOTALES</b> | <b>50</b> | <b>61</b>       | <b>33</b>    | <b>6</b> | <b>3</b>    | <b>22</b>                    | <b>56</b> | <b>44</b> | <b>16</b> | <b>34</b> | <b>85</b> |

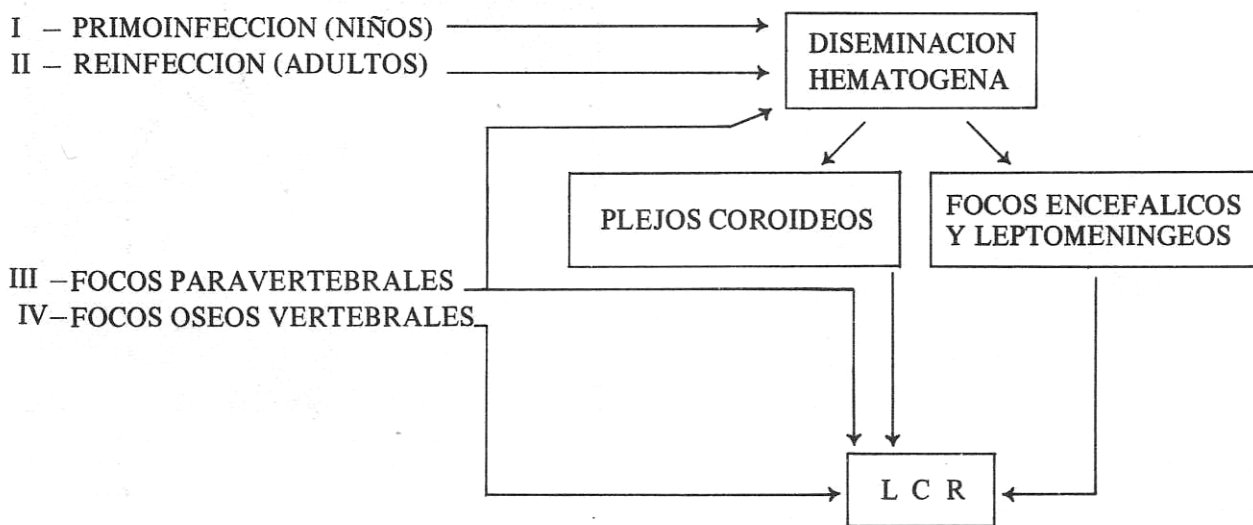
|                 | GLUCOSA mg% <sup>b</sup> |           |           |           |           |          | PROTEINAS mg% <sup>b</sup> |          |           |           |          | INVESTIGACION BK |           |          |           |             |          |
|-----------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------------------------|----------|-----------|-----------|----------|------------------|-----------|----------|-----------|-------------|----------|
|                 | 0 10                     | 10 20     | 20 40     | 40 60     | 60 80     | >80      | >40                        | 40 50    | 50 100    | 100 500   | >500     | Directo          |           | Cultivo  |           | Inoculación |          |
| P.Mejorados     | -                        | 6         | 26        | 20        | 17        | 2        | 12                         | 6        | 20        | 32        | 3        | (+)              | (-)       | (+)      | (-)       | (+)         | (-)      |
| P. Muertos      | -                        | 11        | 27        | 17        | 10        | 6        | 3                          | -        | 21        | 46        | 2        | 1                | 53        | 1        | 52        | -           | 4        |
| <b>TOTALES:</b> | <b>0</b>                 | <b>17</b> | <b>53</b> | <b>37</b> | <b>27</b> | <b>8</b> | <b>15</b>                  | <b>6</b> | <b>41</b> | <b>78</b> | <b>5</b> | <b>1</b>         | <b>83</b> | <b>1</b> | <b>82</b> | <b>0</b>    | <b>3</b> |

\* Se analiza el LCR inicial ó el de mayor anormalidad  
Se practicaron 277 exámenes: 73 casos que mejoraron: 178 exámenes  
77 casos fatales: 99 exámenes

**Tratamiento:** De los 74 casos que se recuperaron y que recibieron tratamiento tuberculostático, 72 fueron tratados con Estreptomina e Isoniazida a las dosis usuales, uno recibió INH solamente y otro fue tratado en otra Institución trasladado luego del diagnóstico. En dos se usó Rifampicina. Se asociaron corticoides por vía sistémica en 53 casos; en ninguno se utilizó la vía intratecal. De los 91 casos fatales, 21 (12% del total de casos) no recibieron tratamiento tuberculostático por no haberse considerado el diagnóstico de TBC. De los 70 restantes que recibieron tratamiento, en 53 se utilizó la asociación Estreptomina—Isoniazida, en 18 la Estreptomina sola y en uno la Isoniazida como único tuberculostático; en uno se asoció la Rifampicina a la INH y Estreptomina. En 35 casos se utilizaron corticoides. En este grupo de casos cerca de la mitad, que correspondieron a las formas más severas de la enfermedad, murieron en la primera semana de iniciado el tratamiento. En conjunto, en el 75% del total de casos se utilizó la asociación Estreptomina—Isoniazida y en el 53% se adicionaron corticoides al tratamiento. La duración de éste se prolongó por el tiempo de hospitalización; no se pudo establecer un control y seguimiento adecuado de los pacientes ambulatorios, a pesar de la recomendación de continuar

el control y tratamiento por un mínimo de 18 meses. Como no hubo sistematización en el tratamiento durante el período de esta revisión dado su carácter retrospectivo, estos datos sirvieron para establecer los actuales esquemas de tratamiento, los cuales se discutirán adelante.

**Hallazgos Anatomopatológicos.** De los 91 pacientes fallecidos se practicó autopsia a 75 (82.4% de los casos fatales). Se encontró leptomeningitis de predominio basal en todas las necropsias y en la mitad de ellos fue evidente una meningoencefalitis. En la mitad de los casos se comprobó lesión TBC en los plejos coroideos y una marcada ependimitis en el 42.7%. En la fase aguda fué constante un grado variable de edema cerebral. La angeitis (arteritis y flebitis) existe en algún grado en todos los casos de meningoencefalitis TBC pero fue especialmente severa en 15 (20%) de estas 75 necropsias. En 14 oportunidades había hidrocefalia y en 13 de ellas (17.3%) se debía a obstrucción por los exudados basales y en un caso obedecía aparentemente a bloqueo de la reabsorción. En 15 casos (20%) se pudieron demostrar tuberculomas mayores de 1 cm. localizados como es la regla en la corteza cerebral y/o cerebelosa, ganglios basales y diferentes niveles del tallo cerebral



Gráfica 1 - Fisiopatología de la infección TBC del Sistema Nervioso.

preferencialmente en el mesencéfalo y el puente.

El estudio microscópico fué demostrativo de TBC en el 100%, hecha la salvedad de la variación de la imagen histopatológica de esta infección pre y postratamiento. En dos oportunidades hubo otra infección bacteriana asociada.

La investigación de TBC extracraneana demostró un foco pulmonar primario en 53 casos, 39 de los cuales tenían TBC en otros órganos además del pulmón y Sistema Nervioso; en este grupo se trataba de una diseminación miliar. En 4 de los estudios postmortem (53 %) estaba asociado un Mal de Pott.

**DISCUSION**

**Fisiopatología:** Aparentemente la infección meníngea se produce con mayor frecuencia durante la primo-infección TBC, especialmente en los lactantes. En la serie de Morin y Gravelau constituye el 77% de las MTB en menores de un año (9). En adultos también es frecuente encontrar reinfección hematogena a partir de un foco visceral evolutivo.

La fisiopatología de la infección meníngea es muy discutida, pero a excepción de los casos de siembra del bacilo al espacio sub-aracnoideo a partir de focos óseos vertebrales, el mecanismo considerado como más probable es el de la dise-

minación hematogena a partir de un foco visceral evolutivo con la consecuente formación de tubérculos miliares en los plejos coroideos, en las leptomeninges o en el encéfalo (10, 11). Desde estas lesiones la infección puede extenderse al LCR y desarrollar la MTB inmediatamente después de la siembra hematogena, como se observa en el 30% de las TBC miliares (Munt, 1972) (12); o bien, puede producirse la caseificación de estos focos, los cuales tardíamente se abrirían al espacio subaracnoideo o al sistema ventricular (Rich y McCurdock, 1933) (13). Este último mecanismo sería el más frecuente en los casos de MTB observados en el adulto. (Gráfica 1).

**Patología:** El polimorfismo de las lesiones de la MTB explica la complejidad y variaciones del cuadro clínico. Las principales lesiones que se observan son:

Meningitis con exudado basal. Es prácticamente constante y predomina en el espacio interpenducular, en el piso del III ventrículo, en el quiasma óptico, alrededor de la terminación de las arterias carótidas, de la cisterna ambiens y del tronco cerebral. Este exudado es siempre menos denso en la convejidad (1). (Figura 1).

Estas lesiones explican las manifestaciones de irritación meníngea, el severo compromiso de los pares craneanos, las alteraciones hipotálamicas, del quiasma y de los nervios ópticos y se-

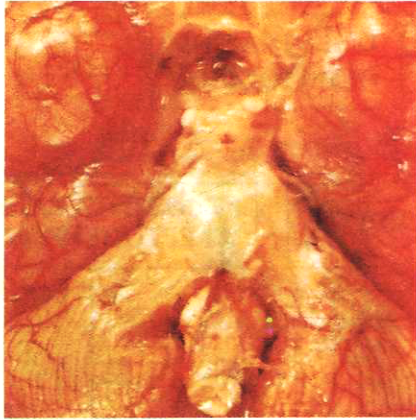


Figura 1 – Un caso muy agudo de Meningitis Tuberculosa. Obsérvese el denso exudado de predominio basal, que llena el espacio interpeduncular y envuelve los nervios craneales.

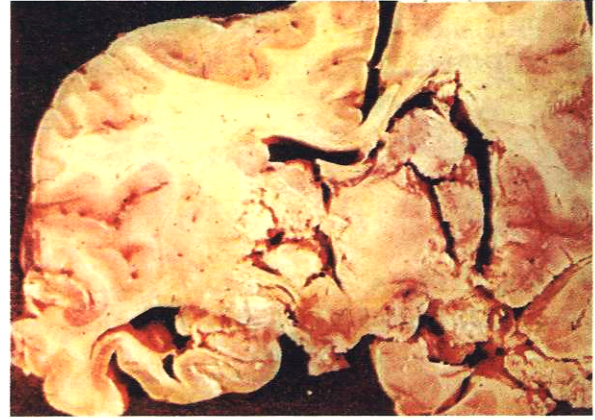


Figura 3 – Otro caso muy agudo donde la severísima arteritis (arteritis y flebitis) han causado enorme destrucción tisular (lesión esencialmente isquémica). Clínicamente se trataba de una forma encefalítica.



Figura 2 – El corte coronal del mismo caso muestra que el denso exudado basal es de aspecto gelatinoso; lesiona y se continúa sin límite preciso hacia estructuras hipotalámicas y del lóbulo temporal. Hay severa ependimitis e hidrocefalia simétrica.

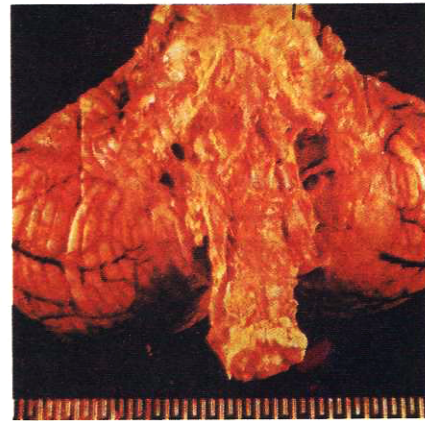


Figura 4 – Un caso subagudo del MTB con múltiples adherencias basales y persistencia del exudado en el hemisferio cerebeloso.

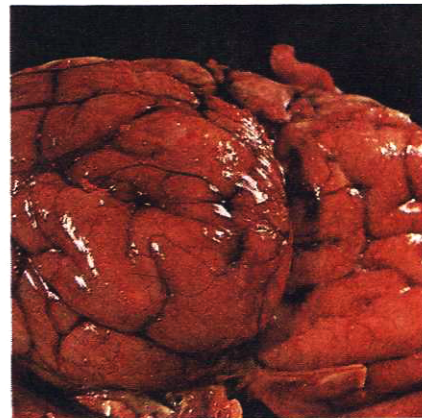
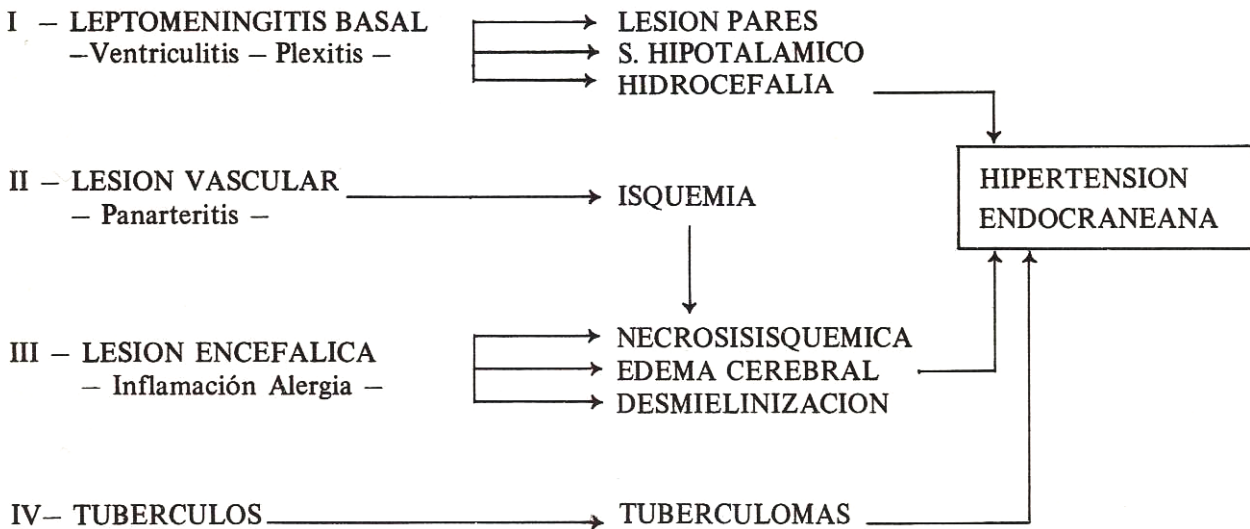


Figura 5 – Caso agudo de Neurotuberculosis con múltiples granulomas miliares leptomeníngeos.





Gráfica 2-Patología de la Meningitis Tuberculosa.

cundariamente las alteraciones vasculares del encefalo y la hidrocefalia; (Figuras 2 y 3). Sin embargo pueden observarse modificaciones del exudado por el tratamiento y en este caso puede ser mínimo (1, 10, 11, 14, 15, 16). (Figura 4). El compromiso arterial de los grandes vasos del polígono es producido por el exudado basal y se manifiesta por inflamación de la adventicia e inclusive de las otras capas y por compresión mecánica, con reducción de la luz del vaso la cual puede llegar a la oclusión, desendadenando fenómenos isquémicos (1). En los vasos de mediano y pequeño calibre el compromiso inflamatorio frecuentemente es muy notable y consiste en panarteritis y flebitis (14) pero la lesión endotelial suele primar y constituye una verdadera endarteritis proliferativa (8, 17, 18), responsable de gran parte, de las lesiones tisulares. Estas lesiones de tipo isquémico son en esencia un infarto cerebral, que afecta algunas veces territorios vasculares extensos a nivel hemisférico o del tronco cerebral y que se manifiesta clínicamente como un ACV.

El compromiso parenquimatoso además del producido por las lesiones vasculares descritas tienen su origen en la encefalitis propiamente dicha, causada por el proceso inflamatorio de predominio cortical, en el cual se observa un infiltrado de predominio mononuclear con presencia de células gigantes (es la llamada encefali-

tis "marginal" o "borderzone") (1).

Puede presentarse edema cerebral focal o difuso, generalmente asociado a lesiones isquémicas, a tuberculomas y acompañado de desmielinización difusa o focal con reacción glial, lo cual sugiere un mecanismo inmuno-alérgico (8). Más raramente se describen alteraciones de la sustancia blanca del tipo de la leucoencefalopatía aguda hemorrágica (8), que hasta el presente nosotros no hemos observado.

Todas estas lesiones tienen manifestaciones clínicas muy diversas, que van desde alteraciones mentales y de conciencia, fenómenos convulsivos (muy frecuentes en los niños), hemiplejías, afasias, defectos de los campos visuales, hasta manifestaciones de hipertensión endocraneana, a veces muy severa y que puede constituir la forma inicial de presentación (19, 20). (Gráfica 2).

La hidrocefalia presente en más de la mitad de los casos en algunas series (14) solo la encontramos en el 20% de las autopsias; en la mayoría de los casos es secundaria a la meningitis basal y al bloqueo de los recessos laterales del IV ventrículo y en menos proporción resulta de la oclusión del acueducto. Por otra parte la ventriculitis con ependemitis y/o plexitis coroidea ocurre en una tercera parte de los casos. Otro mecanismo sería el bloqueo de la reabsorción del LCR que produciría tardíamente un cuadro de hidrocefalia "nor

motensa" (Síndrome de Hakim). (21-24).

Los tuberculomas se presentan con más frecuencia en los adultos, generalmente son múltiples y pequeños y se localizan de preferencia en los plejos coroideos y en la leptomeninge. En el encéfalo predominan en el tálamo, en las paredes del III ventrículo y en la vecindad de la leptomeninge (1). En nuestros casos se presentó este tipo de lesión en el 20% de las MTB.(Figura 5).

Estos tuberculomas pequeños no producen sintomatología clínica de lesión expansiva, pero se señala su importancia como foco primario a partir del cual se inicia la meningitis o las recidivas, especialmente cuando se encuentran situados en los plejos coroideos. En los niños cuando se observan son más frecuentes en el cerebelo. Los tuberculomas de gran tamaño generalmente son únicos y se comportan como una lesión expansiva endocraneana (7, 25). En nuestro material son poco frecuentes (26).

Meningitis espinal y mielopatía. El compromiso medular es frecuente como parte del cuadro general de la MTB en los adultos, aunque puede pasar desapercibido; es secundario a la vasculitis y al exudado, el cual en ocasiones es tan denso que puede producir bloqueo espinal (1). En nuestra serie se observó el compromiso espinal en el 9% (15 casos). Más raramente la infección TBC puede ser primaria a nivel espinal, caso en el cual generalmente se encuentra asociada a focos TBC paravertebrales o vertebrales.

TBC extracraneal. En los adultos el foco primario más frecuente es la infección pulmonar y en los niños menores de un año es la diseminación hematogena de la primoinfección (pulmonar, ganglionar, etc); la diseminación miliar se presentó en el 23.6% de nuestros casos. No fué posible encontrar el foco primario de infección en el 30% de las necropsias (22 casos); esta situación se menciona en diversas series aunque la proporción varía del 10 al 30% (1, 9, 14, 27).

Las diversas lesiones histopatológicas de la MTB son de tipo meningoencefalítico y se pueden resumir en el exudado meníngeo, los tuberculomas, la vasculitis y la encefalitis marginal presentes en mayor o menor proporción en todos los casos.

**Manifestaciones Clínicas:** Las manifestaciones clínicas de la MTB además de la forma de meningitis basal clásica, conforman diversos cuadros clínicos que deben ser reconocidos. (Tabla 6).

La forma de **Meningitis** basal observada en el 30% de este material, ha hecho clásica la clínica de la MTB (9, 10, 28), sigue un curso subagudo o crónico con manifestaciones sistémicas, predominio del síndrome meníngeo y del compromiso de los pares craneanos por el exudado basal, con presencia de trastornos mentales y del comportamiento; pueden evolucionar a diversos grados de depresión de la conciencia, con signos de alteración hipotalámica y frecuentemente algún grado de compromiso espinal.

**Formas Meningo-Encefalíticas:** Generalmente son de curso agudo o subagudo, a veces de instalación muy brusca. Según el predominio del cuadro meníngeo encefalítico, se pueden dividir en: Formas encefalíticas, generalmente de comienzo agudo, que se manifiestan por fiebre, cefalea, vómito, trastornos mentales y del comportamiento que rápidamente evolucionan a depresión de la conciencia hasta el coma; son frecuentes las crisis convulsivas, particularmente en los niños. Se encuentran manifestaciones de hipertensión endocraneana y frecuentemente se observan signos de compromiso focal hemisférico. El síndrome meníngeo y el compromiso de los pares craneanos puede no estar presente o ser poco aparente (9). Una variedad de estas son las llamadas **Formas Psiquiátricas** que se inician por cuadros de tipo psicótico agudos o subagudos, los cuales evolucionan más tarde hacia el cuadro encefalítico con franco predominio de la alteración del estado mental o de la conciencia (9, 10, 28, 29).

**Formas meníngeas puras,** se presentan en forma aguda o sobreaguda y se manifiestan primordialmente por un cuadro meningítico agudo, con LCR claro (meningitis de líquido claro). En ocasiones el LCR puede mostrar al comienzo una reacción celular de predominio polinuclear o por el contrario escasa o ninguna alteración (30, 31). Este cuadro clínico es similar al de las otras meningitis de LCR claro, como el de la criptococosis, la cisticercosis y la sífilis y se requieren estudios microbiológicos cuidadosos para establecer el diagnóstico.

Constituye junto con las formas encefalíticas la más comunmente observada en niños y la que se presenta más frecuentemente en el curso de la TBC miliar (12). Las manifestaciones de esta diseminación pueden ir desde cuadros sobragudos muy graves hasta formas leves a aún formas "asintomáticas", que se descubren solamente se se practican exámenes de LCR (9, 12). En las diseminaciones miliares pueden observarse además tubérculos coroideos (Bouchut) que son más frecuentes en los niños (9, 32).

La mayoría de nuestros casos se clasificaron como formas meningo encefalíticas de curso agudo o subagudo que se presentaron en el 52% (86 casos); un grupo pequeño, el 5%, correspondió a las formas iniciadas por manifestaciones psicóticas.

**Las formas neurológicas focales:** Son aquellas en las cuales predominan las lesiones encefálicas (de tipo isquémico, inflamatorio o edematoso) y que pueden iniciarse en forma brusca (ictal) o seguir un curso subagudo con los signos clínicos de un ACV isquémico, una hemiplejía, acompañada o no de signos meníngeos, crisis convulsivas y depresión de conciencia que puede llegar rápidamente al coma en los casos de evolución aguda; además de manifestaciones de herniaciones intracraneanas, signos de descerebración, trastornos respiratorios y vegetativos severos, que pueden ser fatales en un alto porcentaje (9, 10, 14, 28, 29).

También se puede presentar como un síndrome de hipertensión endocraneana con signos de lesión focal de diversas localizaciones, siendo necesario hacer el diagnóstico diferencial con lesiones expansivas endocraneanas (19, 20). Observamos estas formas focales en 28 casos

**Otras formas clínicas. Formas espinales:** El compromiso espinal que se presentó en el 9% de los casos, hace frecuentemente parte del cuadro general de la MTB, principalmente en las formas meníngeas basales y se manifiesta por signos de lesión medular (paraplejía, cuadriplejía, trastornos esfinterianos, etc), que a veces no son aparentes debido a la severidad del cuadro encefalítico que enmascara los signos de mielopatía. La aneigitis y el exudado meníngeo, que a veces es tan severo que puede producir bloqueo espinal, provocan una mielopatía isquémica (1). Son más raras las formas espinales primarias de MTB, generalmente

asociadas a espondilitis (Mal de Pott) o a focos TBC para vertebrales (7).

Como lo pudimos observar en uno de nuestros casos, la MTB puede manifestarse ocasionalmente bajo la forma de un **Síndrome febril prolongado**, el cual constituye un complicado problema diagnóstico (9, 28).

**Tuberculomas:** En este estudio observamos 15 casos, 11 de los cuales fueron objeto de una publicación previa (26); 8 fueron tratados quirúrgicamente y sobrevivieron 4. En las series de Latinoamérica son escasos, en cambio por una razón no establecida su frecuencia es muy alta en la India, donde constituyen el 21% de todas las lesiones expansivas endocraneanas en los menores de 15 años (7); Gajendra y Col, encontraron que de 386 masas intracraneanas 70 correspondían a tuberculomas (33); en cambio en países como Suecia su ocurrencia es prácticamente desconocida (34). Su tratamiento es quirúrgico asociado a la quimioterapia. (Figura 6).

**Secuelas:** Están relacionadas directamente con el grado de severidad de la enfermedad y con la iniciación tardía del tratamiento; son más frecuentes y severas en los niños; según Agarwal y Col (1969) se presentaron en el 88% de los niños sobrevivientes de un grupo de 65 casos de MTB (35); en otras series publicadas sobre MTB en niños y en los adultos las cifras varían entre el 10 y el 20% (27, 36).

En los niños se señalan en orden de frecuencia el retardo mental y los trastornos de conducta, seguidos de las lesiones del nervio óptico, compromiso del VII par y secuelas motoras usualmente del tipo de hemiplejía espástica. En los adultos son más comunes las lesiones residuales de los nervios craneales, la ceguera por compromiso del nervio óptico y las secuelas motoras ya sea hemiplejía, paraplejía, cuadriplejía. Todos los pacientes de nuestra serie que se recuperaron, presentaron algún grado de secuela neurológica.

**Grado de Severidad:** Es importante determinar el grado de severidad del proceso meníngeo y la forma como éste evoluciona, por las implicaciones que tiene el llegar rápidamente a un diagnóstico correcto e iniciar a tiempo el tratamiento adecuado, lo cual sin duda es uno de los factores que más influye en el pronóstico.

En 1948, el "Medical Research Council del Reino Unido (37) al establecer las pautas del tratamiento de la MTB con estreptomina, la clasifica en tres grados según la evolución y la severidad:

Grado I.— Paciente conciente y orientado y sin signos neurológicos focales.

Grado III.— Paciente comatoso o delirante o con hemiplejía o paraplejía ya establecidas.

Grado II.— Todos los casos no incluidos en los Grupos I y III.

Los pacientes tratados cuando se encuentran en los estados I y II, tienen mejor pronóstico y menos secuelas. En cuanto a los pacientes en estado III (Formas comatosas) son de muy mal pronóstico, con cifras de mortalidad superiores al 50% en las diversas series a pesar de tratamientos adecuados. (4, 36, 38, 39). En nuestra casuística, de 17 pacientes que ingresaron en coma, Fallecieron 15. Estos casos solo sobreviven en un bajo porcentaje cuando se utilizan medidas de reanimación respiratoria y quimioterapia sistémica y por vía intratecal (IT) muy enérgicas. Por el contrario los pacientes que se encuentran en estado I cuando se establece rápidamente el tratamiento adecuado y no se dejan evolucionar a estados II y III, tienen muy buen pronóstico (36, 39).

**Diagnóstico:** Cuando existe la sospecha clínica se deben emplear todos los métodos posibles para confirmar el diagnóstico de infección tuberculosa del SNC (29). Estos son primordialmente el estudio citológico, químico y bacteriológico del LCR, los estudios radiológicos del tórax y neuro-radiológicos, el EEG y la prueba de tuberculina y otros estudios microbiológicos según el caso.

**LCR:** La presión usualmente se encuentra elevada, traduciendo la hipertensión endocraneana que se observa en la MTB y que en los casos de elevación extrema es un signo de mal pronóstico. Siempre que haya sospecha de Meningitis debe hacerse el examen del LCR, pero en los casos en que el síndrome de hipertensión endocraneana sea la manifestación clínica predominante, la punción lumbar puede ofrecer algunos riesgos y deberá descartarse la presencia de una lesión expansiva endocraneana por otros métodos diagnósticos (4, 40, 41).

El aspecto del LCR puede variar desde los líquidos transparentes que plantean la diferenciación con las meningitis virales o micóticas hasta el xantocrómico o el ocre, que se relaciona con niveles muy elevados de proteínas; con frecuencia el LCR es opalescente o turbio debido al aumento de células. Igualmente debe investigarse la formación del retículo de fibrina (retículo de Mya) (11). (Figura 7).

**Citología.** La característica del recuento celular en la MTB es la pleocitosis moderada con predominio linfocitario; sin embargo en la fase inicial este puede ser normal lo cual plantea la necesidad de repetir el examen (30, 31, 42). Igualmente en la fase inicial de las formas agudas se puede observar predominio de los PMN similar al de las meningitis bacterianas, pero que en el curso de la enfermedad cambia hacia la reacción de predominio linfocitario (9, 28, 31). Aquellos casos con recuentos celulares moderadamente elevados (más de 500 células por milímetro cúbico), sin franco predominio linfocitario constituyen otro problema diagnóstico. En nuestros casos encontramos recuentos celulares normales en el 15%), predominio de PMN en el 22% y recuentos celulares por encima de 500 por milímetro cúbico en el 10%.

**Proteínas.** La elevación de las proteínas del LCR primordialmente a expensas de las albúminas es una característica de la MTB, especialmente en las formas crónicas o subagudas, y esta elevación es responsable de los cambios del aspecto del LCR (xantocromía) que son tanto más acentuados cuanto mayor es la elevación. Esta puede llegar a cifras superiores a 1 gr por 100 ml y ocasionalmente se encuentra la coagulación espontánea del LCR, esto generalmente relacionado con los casos de exudado basal y espinal de mayor severidad (1). El aumento de las proteínas no es paralelo al aumento de células. Se demostró elevación de las proteínas del LCR en el 83% de nuestros casos y en un pequeño porcentaje de estos (3%) su valor fue superior a los 500 mg por 100 ml.

**Glucosa.** La disminución de la glucosa en los procesos inflamatorios del SNC y particularmente en la MTB se debe a su consumo exagerado durante el metabolismo anaerobio del tejido nervioso, el descenso de la P02 y la baja del pH del

LCR, al bloqueo de los mecanismos de transporte activo y a las alteraciones de la permeabilidad capilar (4, 43 - 48).

Esta reducción de la glucosa la encontramos en el 71% de nuestros casos y debe destacarse el hecho de que la disminución extrema de 20 mg o menos, coincide con severas alteraciones del EEG (46) y con una mortalidad muy alta. Es recomendable hacer una determinación de la glucosa sanguínea simultánea, para darle mayor valor a las cifras de glucosa encontradas en el LCR (normalmente no debe ser inferior al 50% de la glucosa sanguínea),

**Cloruros.** El valor diagnóstico de los cloruros en el LCR es más discutible, para algunos no tiene significado, para otros la baja de los cloruros es característica de las MTB y les conceden interés como elemento pronóstico (27). Por otra parte es muy frecuente observar en estos pacientes una hiponatremia dilucional, producida por la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) (Munt 1972) (12).

**Diagnóstico Bacteriológico.** Solamente la demostración del Mycobacterium Tuberculosis permite la confirmación del diagnóstico en la MTB y se diferencia de las otras Meningitis con LCR claro (49-51). Esta se logra mediante el examen directo del sedimento del LCR (coloración de Ziehl—Neelsen), procedimiento fácil cuya positividad solo alcanza el 25% (52). En la actualidad se emplean además las técnicas de fluorescencia con Auramina con lo cual parece haber aumentado la positividad del examen directo, junto con el uso de filtros de milipore y cámaras de sedimentación. El cultivo en medios selectivos (Lowenstein - Jensen, Middlebrook - Dubos) alcanza una positividad del 70% (52); sin embargo algunos autores afirman que encuentran hasta un 100% de positividad cuando se practican cultivos del LCR obtenidos en tres punciones lumbares sucesivas antes de iniciar el tratamiento (9). La inoculación del cobayo es tan útil como el cultivo y su positividad llega al 75% (53).

**Pruebas de la Tuberculina:** Conserva su utilidad como método de diagnóstico de la infección tuberculosa, especialmente en los niños, con la condición de insistir en repetir la prueba a concentraciones más elevadas en los casos en los

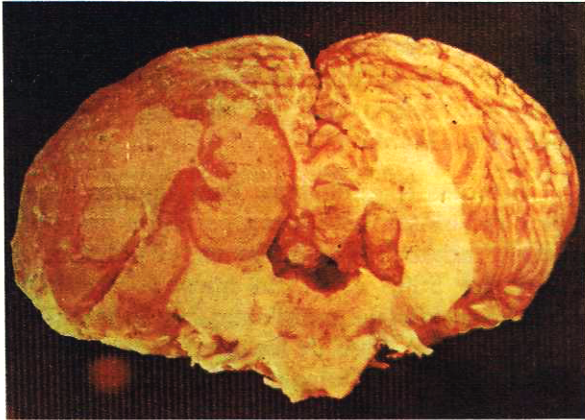
cuales persiste la presunción clínica después de una prueba negativa (28, 52, 53). Debe mencionarse también su utilidad como elemento pronóstico; su negatividad va asociada a un mal pronóstico (Munt) (12).

**Estudios Radiológicos:** Para algunos los estudios radiológicos de tórax permiten descubrir lesiones tuberculosas activas en el pulmón, en menos del 50% (53). En nuestro estudio se encontró evidencia radiológica de tuberculosis pulmonar en el 28% de los casos. Además otros procedimientos radiológicos pueden demostrar un foco tuberculoso en otros órganos (espinal, renal, etc). Las radiografías simples de cráneo usualmente son normales, pero pueden demostrar signos de hipertensión endocraneana o calcificaciones de los tuberculomas.

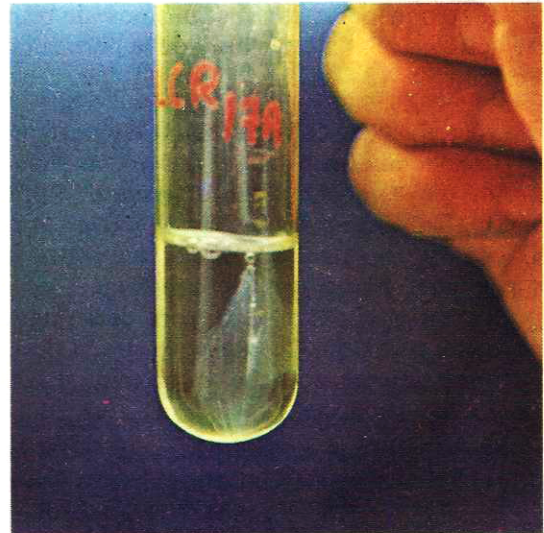
Dentro de los estudios neuro-radiológicos de contraste, la angiografía cerebral es particularmente útil en el diagnóstico diferencial de aquellos casos en que predominan los signos de hipertensión endocraneana, permitiendo descartar la presencia de lesiones expansivas o puede ser demostrativa de edema cerebral o de hidrocefalia. Se ha descrito como característica el estrechamiento de los vasos de la base, particularmente de la porción terminal de la carótida interna (26), lo cual como se mencionó, tiene estrecha relación con la severidad del exudado basal. Igualmente se puede demostrar la presencia de lesiones arteriales a nivel de las pequeñas arterias cerebrales corticales (1).

La ventriculografía tiene su indicación principal en el diagnóstico de la hidrocefalia manifiesta y en ocasiones es necesario practicar subsecuentemente procedimientos de derivación del LCR (derivación V—A) que pueden ser definitivos para la sobrevida del paciente. Debe practicarse siempre un análisis del LCR ventricular, en el cual puede demostrarse la presencia del BK. La neuromoencefalografía gaseosa debe utilizarse con cautela, pues se han descrito exacerbaciones de la infección y agravación del paciente consecutiva a esta (19) y cuando es necesario practicarla se recomienda dar un tratamiento antituberculoso durante un período de 10 días previo al examen.

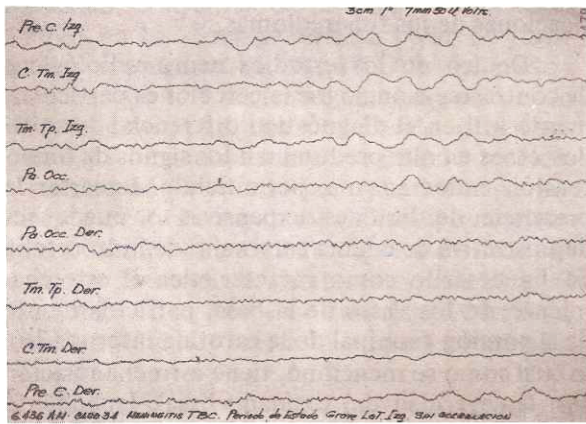
**Electroencefalografía:** Este procedimiento constituye una ayuda importante en el diagnós-



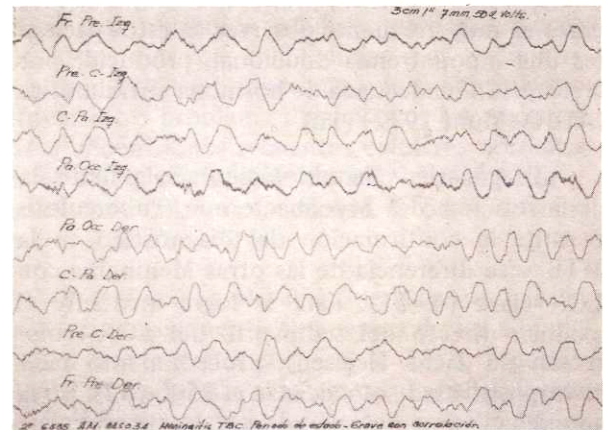
**Figura 6** Tuberculoma que ocupa casi completamente un hemisferio del cerebelo.



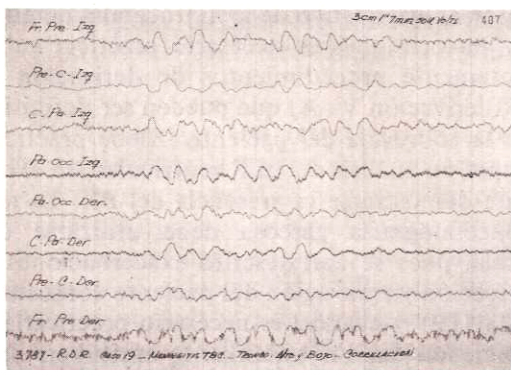
**Figura 7** Retículo de fibrina en el LCR.



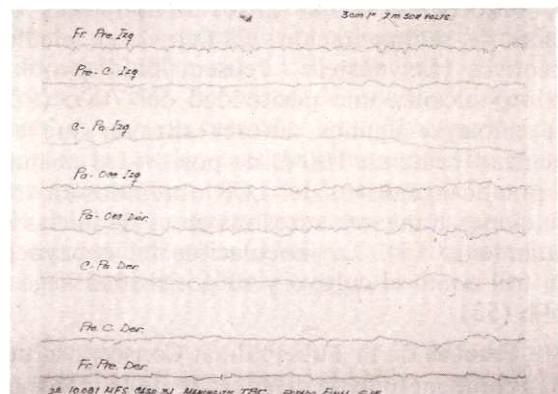
**Figura 8** Electroencefalograma de un caso de MTB con severo compromiso neurológico que muestra lentificación delta lateralizada al hemisferio izquierdo.



**Figura 9** EEG del mismo caso anterior que muestra lentificación difusa del tipo delta.



**Figura 10** Trazado EEG de un caso de MTB con severo daño neurológico y predominio del compromiso del tronco cerebral, que muestra brotes lentos y desincronización (trazado beta) por interrupción y activación del Sistema Reticular.



**Figura 11** Trazado con lentificación difusa, plano, en un paciente con MTB muy severa, en estado de coma profundo. La glicucosa del LCR era de 15 mg.

tico y sobre todo en la evaluación de la evolución y el pronóstico de la MTB. Las infecciones agudas del SNC anormalizan severamente el EEG (54) y entre ellas la MTB. La severidad de las alteraciones está relacionada con la intensidad del compromiso encefálico y con la presencia de complicaciones tales como la hidrocefalia, sin embargo al comienzo de la enfermedad no es raro encontrar trazados normales (46).

Los cambios encontrados corresponden a la forma de actividad lenta difusa de predominio delta y amplitud moderada o alta, que se correlaciona particularmente con el grado de depresión de conciencia. La lentificación puede ser generalizada o focal, de predominio en las regiones posteriores de los dos hemisferios y es frecuente encontrar ritmos normales, superimpuestos a los lentos de fondo. Estas alteraciones son más notorias en niños (55 - 57) (Figuras 8 y 9)

En pacientes con severa alteración neurológica puede encontrarse anomalías electroencefalográficas producidas por el compromiso de estructuras reticulares del tronco cerebral, tales como series deltas periódicas por desaferenciación, así como actividad beta o desincronizada por excitación de niveles inferiores del tronco cerebral (46, 55). (Figura 10)

En las formas comatosas las anomalías son de mayor severidad y toman la forma de un ritmo delta plano, generalmente relacionado con cifras muy bajas de glucosa en el LCR y que usualmente corresponden a casos fatales (46). (Figura 11). Los focos de actividad lenta que pueden estar presentes son indicio de lesiones focales francas o incipientes.

Las exacerbaciones de la meningitis particularmente cuando se asocian a la hidrocefalia e hipertensión endocraneana, se acompañan de la correspondiente acentuación de las anomalías electroencefalográficas (56, 57). igualmente la normalización del EEG es un buen indicio de la respuesta al tratamiento y la mejoría de la enfermedad (55, 57).

En nuestra serie se hicieron electroencefalogramas en 77 casos, en la mayoría de los cuales se encontraron las alteraciones mencionadas. Se observó actividad paroxística en el 8% guardando relación directa con el mismo porcentaje

de pacientes que presentaron crisis convulsivas durante su evolución.

**Criterios Diagnósticos.** La dificultad para establecer el diagnóstico bacteriológico de la MTB y la diversidad y complejidad de los cuadros clínicos observados hacen necesario precisar los criterios diagnósticos ante la sospecha de esta enfermedad, dada la urgencia de iniciar el tratamiento y de prolongarlo por un tiempo suficiente. Actualmente se aceptan los siguientes criterios como útiles para establecer el diagnóstico de la MTB (28, 52, 58), que nosotros utilizamos.

- 1.— Cuadro clínico compatible o sugestivo.
- 2.— Demostración bacteriológica del BK en el LCR (No siempre se puede obtener).
- 3.— LCR con características generales compatibles;
- 4.— Prueba de tuberculina positiva, de preferencia en niños;
- 5.— Demostración de un foco TBC activo, extrameníngeo;
- 6.— Historia de contacto con TBC (especialmente en niños);
- 7.— Respuesta al tratamiento. Sigue siendo aceptado como un criterio válido, en ausencia de un diagnóstico bacteriológico, pero acompañado de uno o más de los criterios antes mencionados.

Hay diversas situaciones que presentan problemas especiales de diagnóstico, como son las meningitis del líquido claro, sin demostración del agente etiológico; se plantea en estos casos el diagnóstico diferencial con meningitis bacteriana parcial o insuficientemente tratadas y con meningitis virales o micóticas (49, 53). Los cuadros meningoencefálicos o encefálicos de la MTB deben diferenciarse de los diversos tipos de encefalitis virales (herpética y rábica primordialmente). Las formas neurológicas focales con manifestaciones de hipertensión endocraneana o los cuadros ictales de tipo vascular, de deben diferenciar de los diversos tipos de lesiones expansivas endocraneanas y de los accidentes cerebrovasculares.

En los casos en los cuales el LCR es normal al comienzo o que presente reacción celular PMN en la fase aguda, las punciones lumbares repetidas

ponen en evidencia las alteraciones características del LCR y la presencia del BK (9, 28, 30, 31, 42).

**Tratamiento:** "Los efectos de la terapia antimicrobiana en relación a la sobrevivencia de pacientes son notables en una enfermedad considerada previamente como invariablemente fatal" (Falk, 1965) (36).

La quimioterapia de la MTB se inicia desde 1945 con la introducción de la Estreptomina (Waskman); antes de esta época la MTB era una enfermedad invariablemente fatal (9, 31, 36). En 1948 aparece el informe del "Medical Research Council" del Reino Unido (37) sistematizando el tratamiento con estreptomina, se asocian la quimioterapia sistémica y por vía intratecal y diferentes estadísticas informan reducción de la mortalidad al 60%.

Posteriormente se utilizan asociaciones de estreptomina y PAS, con la vía intratecal. En 1952 aparece la Isoniazida (INH) en la quimioterapia de la TBC y debido a su alta difusión en el LCR tanto usado por vía oral como parenteral, se obtienen excelentes resultados en el tratamiento de la MTB; con el uso de esta droga la mortalidad disminuye del 60 al 30% en las diferentes series (36,38,39). Los autores norteamericanos y franceses abandonan la Terapia Intratecal y preconizan el tratamiento a base de Estreptomina, INH y asocian el uso de corticoides (29, 37).

Los autores ingleses del grupo de Oxford (31, 32, 37, 39) encuentran los mejores resultados combinando la quimioterapia sistémica con la quimioterapia intratecal como adyuvante y preconizan también el uso de la tuberculina (PPD) intratecal; explican la acción de esta última por la producción de una reacción hiperérgica en las meninges sensibilizadas, que induce una intensa hiperemia, respuesta linfocitaria y vascular con resolución del exudado y disminución de la hidrocefalia, y la preconizan en lugar del uso de corticoides, que solo emplean en situaciones especiales. El uso de la tuberculina intratecal no se ha generalizado. Según Fitzimons y Smith (39) hasta 1963 se esperaba una sobrevivencia del 75% de todos los casos usando quimioterapia sistémica e IT; el pronóstico de sobrevivencia en pacientes concientes (Grado I de severidad) es

Tabla 12 *Resultados comparativos del tratamiento de la Meningitis Tuberculosa según Falk (1965) (36).*

| TIPO DE TRATAMIENTO                   | SOBREVIVENCIA |
|---------------------------------------|---------------|
| Tratamiento con Estreptomina          | 27 %          |
| Tratamiento con Estreptomina y PAS    | 45 %          |
| Régimenes con INH                     | 83 %          |
| Comparación de dos períodos de 6 años |               |
| 1946 - 1951 - 236 casos               | 31 %          |
| 1952 - 1957 - 129 "                   | 80 %          |

hasta del 90% (31, 38, 39, 58).

Según Falk (36) es el uso de la INH el factor de mayor significación terapéutica en el tratamiento de la meningitis TBC y que ha permitido la disminución dramática de la mortalidad y de las secuelas (Tabla 12).

El tratamiento de la MTB se basa actualmente en el uso sistemático de tres tuberculostáticos, la Estreptomina y la INH, asociados a la Rifampicina o el Etambutol que difunden bien en el LCR. A esta terapia debe adicionarse en la fase aguda de la enfermedad el uso de corticoides sistémicos y quimioterapia (Estreptomina) y corticoides vía intratecal. Se deben establecer modificaciones en el tratamiento en casos de aparición de signos de toxicidad por algunos de estos tuberculostáticos. Este esquema de tratamiento permite manejar adecuadamente las cepas resistentes y evita igualmente la aparición de las mismas. La terapia se debe prolongar durante dos a tres años con el objeto de evitar las recaídas que son frecuentemente fatales (9, 31, 33, 37, 39, 58 - 63).

Además de la quimioterapia, otras medidas terapéuticas son factores primordiales en la sobrevivencia de los pacientes con meningitis tuberculosa; el mantener permeables las vías áreas y la oxigenación adecuada es fundamental en los pacientes con depresión de la conciencia, lo mismo que la reanimación respiratoria cuando es necesaria; estas medidas asociadas al control del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico y la nutrición adecuada son indispensables, junto con los cuidados adecuados de enfermería y la iniciación temprana de la fisioterapia (29, 53).



A pesar de utilizar tratamientos adecuados, en medios como el nuestro la mortalidad y las secuelas por la Meningitis Tuberculosa siguen siendo muy altas, lo cual se puede atribuir a la consulta e iniciación tardía del tratamiento, tratándose frecuentemente de pacientes en estado III de severidad. Igualmente la demora en establecer el diagnóstico, la desnutrición, la presencia de otros focos activos de TBC extrameníngeos y las infecciones asociadas empeoran el pronóstico e influyen en la elevada tasa de mortalidad (4).

### RESUMEN

Se presenta el análisis de 165 casos de Neurotuberculosis en adultos, estudiados en un lapso de 15 años (1960 - 1974) en el Centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogotá. La mayor frecuencia se observó en los grupos de edades correspondientes a la segunda y tercera décadas. El 72% provenía de áreas urbanas y el 12% tenía el antecedente de TBC pulmonar. La mortalidad total fue del 55.1% (91 casos). En el 63% se manifestó la MTB como una enfermedad aguda y en la mitad estaba asociada con algún grado de desnutrición. Las principales formas clínicas observadas fueron las meningoencefalíticas aguda y subaguda en el 52%, la meningitis basal clásica en el 31%, que fue de curso crónico en la mitad de los casos; las formas neurológicas focales ocurrieron en el 17%.

La mayor mortalidad independiente de la forma clínica y a pesar del tratamiento, guarda relación directa con la severidad del cuadro clínico manifestada primordialmente por la depresión de la conciencia y el severo compromiso neurológico.

Los hallazgos del LCR fueron los usuales, consistentes en el aspecto turbio, la moderada reacción celular, la elevación de las proteínas y la baja de la glucosa, presentes en el 80%. La investigación del BK en el LCR solo fue positiva en un número muy pequeño de casos.

El EEG fue anormal en el 97% de los exámenes practicados; la alteración más frecuente fue la lentificación focal o difusa del registro.

De los 74 pacientes que recuperaron, todos quedaron con algún grado de secuela neurológica y en el 7.3% se presentaron recaídas por aban-

dono del tratamiento.

El tratamiento tuberculostático usado en el 75% de los casos fue la asociación Estreptomina-Isoniazida, y en el 53% se utilizaron además corticoides sistémicos; el 12.7% de los pacientes fallecidos no recibieron tuberculostáticos por no existir diagnóstico de infección TBC.

Se practicaron 75 autopsias de los 91 casos fatales, todas mostraron meningitis de predominio basal y la mitad meningoencefalitis, ependimitis y lesión de los plexos coroideos. La arteritis (arteritis y flebitis) de grado variable se observó en todos los casos y fue muy severa en el 20%. En 15 casos se observaron tuberculomas de tamaño y localización variables. El foco pulmonar primario se identificó en 53 casos y en 39 se comprobó diseminación miliar; en 22 casos no se encontró el foco primario.

La extensa revisión bibliográfica confrontada con tan amplia casuística, permite discutir los conceptos actuales sobre la fisiopatología, clínica y diagnóstico de la MTB y se plantean nuevos esquemas de tratamiento, consistentes en el uso de tres tuberculostáticos, asociados a la quimioterapia intratecal y al uso sistémico e intratecal de corticoides.

### SUMMARY

An analysis of 165 adult cases of Tuberculous Meningitis (TBM) studied during a period of 15 years (1960 - 1974) in San Juan de Dios Hospital is made. The major frequency was observed in the age groups corresponding to the second and third decades; 72% proceeded from urban areas and 12% had an antecedent of pulmonary tuberculosis. The total mortality was of the order of 55.1% (91 cases). In 63% of the cases the TBM was acute and half of it was associated with malnutrition. The main clinical forms observed were the acute and subacute meningoencephalitic in 52% of the cases, the classical basal meningitis in 31% half of which were chronic; the focal neurological forms only occurred in 17% of the cases.

The major mortality was independent from the clinical form and in spite of treatment had a direct relation with the severity of the clinical picture whose prime manifestation is depression of the level of consciousness and a severe neurological involvement.

The findings in the CSF were the usual ones consisting of turbid aspect, mild cellular reaction, elevation of the proteins and lowering of the glucose in 80% of the cases. The Mycobacterium tuberculosis in the CSF was positive in very few cases.

The EEG was abnormal in 97% of the studies; the most frequent anomaly was the focal or diffuse lentification of the records.

Among the 74 patients that recovered, all of them had some neurological sequel and 7.3% of them relapsed because they neglected the treatment.

The tuberculostatic treatment used in 75% of the cases was the association of Streptomycin-Isoniazid and in 53% were added systemic corticoids; among the fatal cases 12.7% did not receive tuberculostatics due to the lack of diagnosis of tuberculous infection.

In the 91 fatal cases 75 autopsies were performed and all of them showed meningitis with basal predominance and in half meningoencephalitis, ependimitis and lesions in the choroid plexus were present. A variable degree of arteritis (arteritis and phlebitis) was observed in all cases and was very severe in 20% of them. In 15 cases tuberculomas of variable size and location were found. The primary pulmonary focus was identified in 53 cases and in 39 a miliary dissemination was present in 22 cases the primary focus was not found.

The large review of the literature and present series of cases leads to the discussion of present physiopathological clinical and diagnostic concepts of the TBM; new schemes of treatment are proposed consisting in the use of 3 tuberculostatics, associated with intrathecal quimiotherapy and systemic and the in trathecal use of corticoids.

#### AGRADECIMIENTOS

Al Centro de Cálculo Electrónico de la Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, por la ayuda en la tabulación de datos.

A la señorita Matilde Rincón H. por su ayuda en la copia del manuscrito.

A todos los que en una u otra forma han contribuido a la realización de este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1.- Datsur, D. K., Lalitha, U. S., Adami, P. M., Parekh, U.: The Brain and Meninges in Tuberculous Meningitis. Gross Pathology in 100 Cases and Pathogenesis. Neurology India 18: 86-100, 1970.

- 2.- OPS/OMS. Las condiciones de Salud en las Américas. 1969-1972. Publicación Científica No. 287. Washington, 1974.
- 3.- Rueda Perez G.: Indicaciones Quirúrgicas en TBC, sus relaciones con el estado actual de los programas de control de la TBC en Colombia. Tribuna Médica. 40: 258-265, 1971.
- 4.- Vergara, I., Saravia, J., Toro G., Roman G. y Navarro L.: Meningitis del adulto, Rev. Fac. Med. U.N. Colombia 37: 321-379, 1971.
- 5.- Morenes S. e Higuera F.: Encefalomiелitis Tuberculosa. Gac. Med. Mexico 44: 394-400, 1964.
- 6.- Lee, T. Y., Brown, H. W.: Tuberculous Meningitis Patients as index Cases in the Epidemiology of TB. Amer. J. Public Health 58: 1901-1909, 1968.
- 7.- Mathai, K. V., Chandy, J.: Tuberculous Infections of the Nervous System. Clin. Neurosurg., 14: 145-177, 1967.
- 8.- Udami, P. M., and Datsur, D. K.: Tuberculous Encephalopathy with or without Meningitis J. Neurol Sci. 10: 541-561, 1970.
- 9.- Morin, M. et Graveleau J.: Frecuence, Caracteres Particuliers, Pronostic et Traitments Actuels de la Meningite Tuberculeuse. Rev. Prat. (Paris), 20: 2503, 1963.
- 10.- Buge A., Rancurel G., Signoret J. L.: Meningite Tuberculeuse. Encycl. med. chir., Paris, Système Nerveux, 1-1970, 17160 B 10.
- 11.- Lamartine de Assis J., Batista-Perfeito J.: Meningoencefалite Tuberculosa. En Doencas Infecciosas e Parasitarias. Editado por Veronesi, Editorial Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1969, pp. 579-690.
- 12.- Munt, P. W.: Miliary Tuberculosis in the Chemotherapy era: with a Clinical review in 69 american adults, Medicine, 51: 139 155., 1972.
- 13.- Rich, A. R. McCordock H. A.: The Pathogenesis of Tuberculous Meningitis. Bull. Johns Hopkins Hosp., 52: 5, 1933.
- 14.- Despande, D. H., Bharucha, E. P., Mondakar, U. P. : Tuberculous Meningitis in Adults. Neurology India, 17: 28-34, 1969.
- 15.- Hum, F., Posner, J. B.: The Diagnosis of Stupor and Coma. Contemporary Neurology Series. F.A. Davis Co.-Philadelphia. 1966, pp. 155-157.
- 16.- Grumbach, R.: Evaluación Anatomique de la Meningite Tuberculeuse. Sem. Hop. (Paris), 42: 2537-2543, 1966.
- 17.- Greenfield, J. G., Blackwood, W., Mcmenemey, W. H., Meyer, A., Norman, R. M.: Neuropathology. First Ed. Edward Arnold Rubi. Ltd. London 1960, pp. 142-148.
- 18.- Luse, D.: Pathology of Chronic inflammation in the Nervous System. Clin. Neurosurg. 14: 227-238, 1967.
- 19.- Bhagwati, S. N. and Singhai, B. S.: Raised Intracranial Pressure as a mode of Presentation in Tuberculous Meningitis. Neurology India, 18: 116-119, 1970.
- 20.- Norris, F. H., Garvey, P. H., Swalbach, G. W.: A mild form of Tuberculous Meningitis. Arch. Neurol, 10: 398-401, 1964.

- 21.- Hakim, S., Adams, R. D.: The Special Clinical Problem of Symptomatic Hydrocephalus with normal CSF Pressure. *J. Neurol Sci*, 2: 307, 1965.
- 22.- Adams, R. D., Fischer, C.M., Hakim, S. et al.: Symptomatic Occult Hydrocephalus with "normal" Cerebrospinal Fluid Pressure. A treatable syndrome. *New. Engl. J. Med.* 273: 117-126, 1965.
- 23.- Ojemann, R. G.: Normal Pressure Hydrocephalus. *Clin. Neurosurg.* 16: 337370, 1971.
- 24.- Milhorat, T. H.: Hydrocephalus and the CSF. *The William and Wilkins Co. Baltimore*, 1972. pp 104, 110, 170.
- 25.- Wadia, N. H., Singhai, B. S.: Cerebral Arteriography in Tuberculous Meningitis. A Study of 33 Cases. *Neurology, India* 15: 127-132, 1962.
- 26.- Trujillo, J., Toro, G., Corso, G.: Tuberculomas Cerebrales. *Rev. Fac. Med. U. N. Colombia*, 27: 412-416, 1971.
- 27.- Gulati, P. D., Mathur, G. P., Vaishnav, J.: Prognosis Sequelae of Tuberculous Meningitis in Adults. *J. Ass. Physicians, India.* 18: 281-286, 1970.
- 28.- Robineau, M., Reynier, P.: Meningite Tuberculeuse de l'adulte. Principaux aspects actuels. *La Vie Médicale (Paris)* 53 (6): 607-610, 1972.
- 29.- Bazin, C. L., Blayo, M. C., Gaudebout, C.L., Emile, J.: Meningite Tuberculeuse de l'adulte. Sur quelques aspects biologiques et Therapeutiques actuels. A propos de 58 cas recents. *Press. Med. (Paris)*, 77: 623-626, 1969.
- 30.- Kocen, R. S., and Parsons, M.: Neurological complications of Tuberculosis: Some unusual manifestations. *Q. J. Med.* 39: 1730, 1970.
- 31.- Leading Article: Neurological Complications of Tuberculosis. *Lancet*: 1094-1095, 1970.
- 32.- Leading Article: Tuberculous Meningitis in Children. *Brit Med. J.* 2: 1739-1741, 1971.
- 33.- Gajendra, S., Pandya, M. S., Darab, K. D.: Pathogenesis of unusual intracranial tuberculomas and tuberculous space occupying lesions. *J. Neurosurg.*, 29: 149, 1968.
- 34.- Higazi, I.: Tuberculomas of the Brain. A Clinical and Angiographic Study. *J. Neurosurg.* 20: 378 1963.
- 35.- Agarwal, V. K., Kumar, P.: A follow up study of treated cases of Tuberculous Meningites. *Indian Pediatrics.* 6: 291-295, 1969.
- 36.- Falk, A.: Veterans Administration Armed Forces Cooperative Study on The Chemotherapy of Tuberculosis. XIII. Tuberculous Meningites in Adults with special Reference to Survival. Neurologic Residuals and work Status. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 91: 823-831, 1965.
- 37.- Report, Medical Research Council. *Lancet* 1: 582, 1949.
- 38.- Fitzsimons, J. M.: Tuberculous Meningites. A follow up study in 198 cases. *Tubercle, Lond.* 44: 87-102, 1963.
- 39.- Fitzsimons, J. M., Smith, H.: Tuberculous Meningites. Special Fratures of Treatment. *Tubercle, Lond*, 44: 1-3, 1963.
- 40.- Duffy, G. P.: Lumbar Puncture in the presence of raised intracranial pressure. *Brit Med. J.* 1: 407-409, 1969.
- 41.- Korein, J., Gravioto, H., Leicach, M.: Reevaluation of Lumbar Puncture. A study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology (Min)* 9: 290-297, 1959.
- 42.- D. Cruz, I. A., Dandekar, A. C.: Tuberculous Meningites in Pregnant and puerperal Women. *Obs, and Gyn*, 31: 75-78, 1968.
- 43.- Sitanter, J.E., Williams, R. D. E., Lincoln, E. H., Clemons, H.: Observations on the effect of induced hyperglycemia on the glucose conten of CSF in patients with tuberculous Meningites. *Sur. Rev. Tuberc.* 67: 732-754, 1953.
- 44.- Freiman, R. A.: Carrier Transport and concentration of glucose into CSF in meningeal disease. *Ann Int Med*, 63: 153-155, 1965
- 45.- MenKes JH.: Causes for low spinal fluid sugar in bacterial meningites. Another look. *Pediatrics*, 44: 1-3, 1969.
- 46.- Calderón, A.: Valor diagnóstico de la Electroencefalograma en meningitis del adulto. *Rev. Fac. Med. U. N Colombia* 37: 380-395, 1971.
- 47.- Leading Article: Spinal fluid pH. *Lancet* 2: 1341-1342, 1967.
- 48.- Prockop, L. D.: Cerebrospinal fluid lactic acid. *Neurology (Minn)* 18: 189-191, 1968.
- 49.- Uribe, H., Restrepo, A., Diaz, F.: Estudio Prospectivo clínico, microbiológico de la meningitis subaguda y crónica. *Antioquia Médica*, 23: 153-164, 1973.
- 50.- Kubica, G. P., Dye, W. E.: Laboratory Methods for Clinical and Public Health Mycobacteriology. US, Dept. HEW, PHS, National Communicable Disease Center. Atlanta, Ga 30333, April 1967.
- 51.- Vestal, A. L.: Procedures for isolation and identification of Mycobacteria. US Dept. HEW, PHS, National Communicable Disease Center. Atlanta, Ga 30332, June 1969.
- 52.- Hinman, A. R.: Tuberculous Meningitis in Cleveland General Hospital 1959-63. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 95: 670-673, 1967.
- 53.- Brisaud, H. E.: Meningite Tuberculeuse. Problems de diagnostic et de traitement. *Sem. Hop. (Paris)*, 42: 2531-2536, 1966.
- 54.- Radermecker, J.: Systematiques et electroencephalographie des encephalities et encephalopathies. *EEG Clin. Neurophysiol. Suppl.* 5, 1956.
- 55.- Hill, D., and Parr, G.: Electroencephalography. A Symposium off its various aspects. *The MacMillan Co. New York*, 1963. PP. 217, 342.
- 56.- Kiloh, L. C., Osselton, J. W.: Clinical Electroencephalography. 2nd Ed. Butterworths London, 1966, pp 93-95.
- 57.- Turrell, R. C., Shaw, E., Schnid, R. P., Levy, LL., and Roseman, E.: Electroencephalographic studies of the encephalopathies; II Serial Studies in Tuberculous meningitis. *EEG. Clin. Neurophysiol* 5: 53, 1953.

- 58.- Freiman, J., Geefhuysen, J.: Evaluation of intrathecal therapy with streptomycin and hydrocortisone in tuberculous Meningitis. *J. Pediat*, 76: 895-901, 1970.
- 59.- Perfeito, J. B., Barbeiro, J. C.: Estudio de la dosis de Etambutol marcado con C14 en la sangre, en el LCR y en la orina. III Simposio Internacional sobre la quimioterapia de la tuberculosis. Bogotá, sep, 4-9, 1972.
- 60.- Garrod, L. P., Lambert, H. P., O'Grady, F.: *Antibiotic and Chemotherapy*. 4th, Ed., Churchill Livingstone, London, 1973, pp. 432-456.
- 61.- Kapen. S.: Evaluation of treatment of tuberculous Meningitis since the use of steroids as an adjuvant. *Indian Pediatrics*, 6: 166-171, 1969.
- 62.- Roman, G.: Conceptos actuales sobre Diagnostico y Tratamiento de la Meningitis Tuberculosa. *Tribuna Medica de Colombia*. -En prensa 1976.
- 63.- Case Records of the Massachusetts General Hospital (case 19, 1974). *New Engl. J. Med.* 290: 1130-1136, 1974.