

Trabajos Originales

TUBERCULOSIS MENINGOENCEFALICA (II PARTE)

GONZALO GURMENDI ELIAS*
ROBERTO ACCINELLI TANAKA**
AMADOR CARCELEN BUSTAMANTE***

RESUMEN

Se realizó el estudio retrospectivo de 116 pacientes hospitalizados con tuberculosis meníngea en el Hospital General Cayetano Heredia en el curso de los años 1977-1981. Las historias clínicas fueron seleccionadas con criterios descritos por varios autores. Se recogió información concerniente a la admisión y al ingreso, con la intención de evaluar los aspectos clínicos de la enfermedad actual, antecedentes, examen físico y auxiliares, tratamiento y aspectos pronósticos.

Se describe mayor frecuencia de varones, menores de 5 años y adultos jóvenes. El antecedente de contacto se obtuvo en 58 o/o del total y de enfermedad tuberculosa en 25 o/o. Consultas previas a la admisión se observaron en 75 o/o del total, encontrando elevada proporción de estadíos clínicos neurológicos avanzados al ingreso.

Convulsiones se refirió en 83 o/o de los lactantes y 52 o/o de los preescolares. Se encontró anormales, 93 o/o de las radiografías del tórax de lactantes y preescolares, 71 o/o de las de escolares y 73 o/o de las adultas.

La edad, el estado nutricional, las alteraciones del comportamiento y sensorio se asociaron al pro-

nóstico. Cefalea, vómitos, convulsiones, enfermedad miliar, tiempo de enfermedad que motivó el ingreso, vacuna BCG, esquemas antibióticos y corticoterapia no se asociaron al pronóstico. El estado clínico neurológico al ingreso fue el factor pronóstico más importante.

Se sugiere una variante nueva para la clasificación clínica neurológica de los pacientes a la admisión que puede resultar de enorme interés práctico.

Se discute los resultados en relación a los distintos aspectos epidemiológicos y patogénicos de la enfermedad, comparando los hallazgos con otros estudios nacionales y extranjeros.

Agradecimiento: A la Sra. Teresa Orrego de Cancino, Secretaria del Instituto de Investigaciones de la Altura, por su trabajo mecanográfico.

DISCUSION

En relación a nuestros resultados resalta, primeramente, la mayor incidencia en varones, 59 o/o del total. Predominio semejante ha sido reportado en varios estudios nacionales y extranjeros (67, 77, 90, 98, 100, 111) con clara falta de una interpre-

* Interno. Universidad Peruana Cayetano Heredia

** Residente de Neumología. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hospital General Base Cayetano Heredia.

*** Jefe del Laboratorio de Respiración del Instituto de Investi-

gaciones de la Altura. Jefe del Servicio de Medicina, Hospital General Base Cayetano Heredia. Profesor Principal de Medicina. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

tación concluyente. En nuestro caso hemos observado cierto paralelismo con la tasa de infección y prevalencia de tuberculosis en nuestro medio. Tanto la primera como la segunda es más alta en los varones que en las mujeres (14, 49, 108, 110).

Resalta a continuación, la incidencia mayor en los menores de 5 años de edad seguidos por los adultos jóvenes (15 a 25 años de edad). Los menores de 5 años representaron el 30 o/o del total y el 61 o/o del subgrupo pediátrico. En los EE.UU. y trabajando con poblaciones pediátricas varios autores reportan entre 60 o/o y 80 o/o de menores de 5 años (50, 98, 100, 103). En México, Pérez y Benavides encuentran 75 o/o y 80 o/o de menores de 6 años, respectivamente (6, 78). En nuestro medio la proporción fluctúa también entre el 60 o/o y el 80 o/o (54, 77, 90, 111). En un estudio de todas las edades, Kennedy describe que 19 o/o del total eran menores de 5 años, aproximadamente 50 o/o del subgrupo pediátrico (44). Esta mayor incidencia parece estar relacionada a la situación especial del huésped como sujeto en desarrollo y sin experiencia previa a la tuberculosis (98, 118, 119). Para países como el nuestro, los distintos aspectos sociales y económicos del subdesarrollo (65), la desnutrición (59, 71, 82, 86), la elevada prevalencia tuberculosa (10, 18, 59, 60, 65, 73, 89, 108), la mayor incidencia de casos pulmonares en las edades de mayor reproductividad (5, 11, 108), la elevada tasa de crecimiento que perpetúa una alta proporción de niños menores (57, 58) son factores que deben interactuar favoreciendo aún más este predominio de lactantes y preescolares. Es importante recordar que, mientras la tuberculosis se encuentre presente expresándose principalmente como enfermedad pulmonar en los adultos, habrán niños infectados y enfermos, un porcentaje de ellos con compromiso meníngeo (100).

La explicación del segundo grupo etario de mayor incidencia, los adultos jóvenes, la entendemos ligada además a otras consideraciones, como son: primoinfección tardía y enfermedad tuberculosa o enfermedad secundaria por recrudescencia o reinfección.

El riesgo de infección tuberculosa, en nuestro medio, aumenta con la edad. Así, aquel que no tuvo exposición al germen en el ambiente familiar tendrá que afrontar el riesgo de adquirir la infección fuera de él (108). Por otra parte, el riesgo de reactivación de la tuberculosis es mayor en el período siguiente a la infección, el mismo declina considerablemente después para la mayoría de personas (29, 91). Un reactor nuevo a la tuberculina, adolescente, tiene 20 o/o de posibilidad de desarrollar enfermedad a los dos y medio años de la conversión (91). Se deduce que, un importante número de escolares primoinfectados se expresen como enfermos en la adolescencia o al comenzar la adultez. Estos, que conforman la mayor incidencia de casos pulmonares entre los 15 y 25 años de edad en las distintas curvas anuales (11, 108), conforman

probablemente el segundo pico etario de mayor incidencia en nuestra serie. Una distribución etaria bipolar, semejante a la nuestra se describe para el país (56) y en el Reino Unido en la serie de Kennedy (44).

El antecedente de contacto tuberculoso es importante para el diagnóstico (44, 85, 98, 100, 103); 58 o/o del total que consignaban el antecedente, lo refirió en nuestros casos. El porcentaje es semejante al reportado por Kennedy (44) 56 o/o, mayor al de Steiner (98) 44 o/o o Swart (102) 40 o/o y menor al de Sumaya (100) 69 o/o o Ramírez (81) 72 o/o. Observamos que, si bien la historia de contacto contribuye al diagnóstico, la ausencia del antecedente no es contrario a éste.

Problema diagnóstico y cuadro clínico

La prontitud en el diagnóstico constituyó en nuestra serie el factor más importante para el pronóstico. La relación entre el estado clínico neurológico a la admisión y el pronóstico futuro ha sido referida en toda la bibliografía consultada (16, 44, 50, 67, 77, 97-100). Es importante analizar qué sucedió con nuestros pacientes antes de la hospitalización ya que encontramos una proporción elevada de estados avanzados a la admisión.

Observamos que 80 o/o del total tenía antecedente de consultas previas, de éstas: 55 o/o correspondía a médico particular, 33 o/o a Hospital, 9 o/o a Posta Médica. Resumiendo, 97 o/o de estos fueron vistos antes de la hospitalización por algún profesional de la salud sin ser diagnosticados. Una sub-valoración diagnóstica como ésta ha sido referida por Olivares (67) en México, para una realidad cercana a la nuestra. El explica este retraso diagnóstico observando que: "La sintomatología inicial de la tuberculosis meníngea es poco específica y fácilmente se interpreta como proveniente de otros órganos. La notable ausencia de signos neurológicos al inicio aumenta la confusión y justifica que el clínico no bien adiestrado en problemas neurológicos se equivoque en la primera interpretación".

Analizaremos a continuación los aspectos clínicos de nuestra serie con el fin de estimar las causas del retraso diagnóstico.

El tiempo de enfermedad correspondió al subagudo o crónico reportado en la literatura (22, 44, 99, 111) y el inicio fue en el 90 o/o de los casos, insidioso. Los síntomas iniciales como fiebre (92 o/o), malestar general (76 o/o) e hiporexia (83 o/o), son inespecíficos y pertenecen a cualquier proceso infeccioso general. Estos síntomas de toxemia tuberculosa han sido referidos por Kennedy (44) en 56 o/o de sus casos. Otros autores mencionan también la inespecificidad de los síntomas iniciales (22, 67, 80, 95). Otros síntomas como tos (53 o/o), dolor abdominal (24 o/o), diarreas (26 o/o) o estreñimiento (43 o/o) son sugestivos de problemas respiratorios o digestivos.

En los pacientes de menor edad un importante porcentaje refirió diarreas (51 o/o) que, asociadas a estados hiponutricionales en un 93 o/o y deshidratación secundaria, pudieron desarrollar estados de depresión sensorial capaces de retrasar o confundir el diagnóstico de meningitis tuberculosa; especialmente en zonas prevalentes de diarreas infecciosas (58-60). Olivares (67) en México refiere que en la práctica diaria el dilema meningitis tuberculosa vs. gastroenteritis es más frecuente que el que pueda suscitar esta enfermedad con otras del Sistema Nervioso.

Por otra parte, los primeros síntomas de compromiso nervioso, como cefalea y vómitos, son igualmente inespecíficos. Otro diagnóstico que puede encubrir los estados iniciales de meningitis tuberculosa, por su prevalencia y semejanza sintomática, es el de Fiebre Tifoidea. Un último estudio sobre meningitis tuberculosa en el Hospital del Niño de Lima encontró que Fiebre Tifoidea era el diagnóstico más frecuente en las consultas previas a la hospitalización (111), para nosotros la observación frecuente de tratamientos previos con cloranfenicol fue igualmente sugestiva.

Cefalea se refirió en 72 o/o del total, porcentaje semejante al que encuentra Kennedy (44), 73 o/o. El curso fue prolongado tanto para los grupos pediátricos como de adultos. Estos valores son acordes a la proporción importante de diagnósticos tardíos a la admisión.

Vómitos al ingreso se refirió en 75 o/o de nuestra serie, resultado cercano al de Kennedy (44), 71 o/o. El tiempo de vómitos a la admisión fue para el 70 o/o de la serie de 3 a 14 días; sin embargo el 24 o/o de los adultos sintomáticos, contra sólo el 9 o/o de los pediátricos, refirió vómitos menor de 3 días. La diferencia porcentual sugiere, para el grupo de menor edad, que vómitos pudo ser interpretado con menor rapidez como un síntoma meníngeo o que los pacientes fueron traídos al hospital en estados ya avanzados.

Es común observar en la población que comprende el Área Hospitalaria No. 1, de bajos recursos económicos y 45 o/o de analfabetismo (65), que el niño o el adulto viene a consulta cuando los síntomas interfieren en forma importante con su actividad, especialmente cuando los síntomas son insidiosos. Que el número de alteraciones del comportamiento o sensorio al ingreso fuera elevado (72 a 76 o/o del total) y que de éstos 40 a 50 o/o refieran un tiempo mayor de 3 días en la admisión, debe estar reflejando también el descuido de los pacientes frente a su salud o la de sus hijos y el subdiagnóstico médico especialmente en la práctica privada y hospital.

Junto a estos sucesos está nuestro hallazgo de convulsiones en 83 o/o de los lactantes, que nos alentaría a recomendar PL a los lactantes que llegan a la Emergencia convulsionando.

Una estimación de la resistencia del huésped a la meningitis tuberculosa se puede establecer en la

capacidad de desarrollar síntomas en el tiempo y así alcanzar estadios clínicos avanzados en un menor o mayor período. Observando los distintos tiempos de enfermedad a la admisión, los resultados de los distintos síntomas y sus tiempos de instalación, así como la distribución etaria de los estadios clínicos neurológicos al ingreso; los comportamientos de la población pediátrica menor y adulta mayor de 50 años son compatibles con los de menor resistencia a la enfermedad.

Los hallazgos del examen neurológico fueron de lo más variados. De acuerdo a lo descrito en la literatura, sabemos que desde el punto de vista individual la meningitis tuberculosa puede presentar cuadros clínicos muy distintos (22, 67). Se ha descrito 24 Síndromes Neurológicos, incluyendo encefalopatía pura (105, 106).

La frecuencia de signos meníngeos (90 o/o) fue similar a la reportada por otros autores (44) y proporcional a la edad. Los signos de focalización se asocian, según algunos autores, a la presencia de tuberculomas intracraneos. Este es un hallazgo frecuente en las necropsias de los fallecidos por meningitis tuberculosa (46, 67).

Resumiendo, encontramos como probables causas del retraso diagnóstico: 1.- El inicio insidioso con síntomas inespecíficos que semejan otra patología infecciosa frecuente en nuestro medio, 2.- La consideración de meningitis tuberculosa en el diagnóstico diferencial sólo cuando el cuadro es florido, 3.- La asistencia tardía de los pacientes al hospital, 4.- Las variaciones en la presentación individual de la meningitis tuberculosa. Nos concierne insistir en los criterios estadísticos para la detección temprana de los casos (67). En poblaciones de alta prevalencia tuberculosa como es la nuestra, no debemos olvidar que la meningitis tuberculosa es acompañante de la desnutrición y tiene predilección por los niños menores y los adultos jóvenes. Por otra parte sabemos que, en los casos de tuberculosis diseminada la presencia de cefalea es bastante específica de compromiso meníngeo (80).

Otras consideraciones diagnósticas, líquido cefalorraquídeo y estudios bacteriológicos

Existió gran variabilidad en los cambios observados en líquido cefalorraquídeo (LCR), de acuerdo a lo reportado en la literatura (44, 46, 100). Nuestros promedios para celularidad se encuentran entre lo descrito para estos casos. Ellner refiere que 68 o/o tiene de 100 a 500 cel/ml (22), Kennedy que 69 o/o tiene de 100 a 400 cel/ml (44). El predominio linfomononuclear (71 o/o) es por todos conocido aunque un predominio de neutrófilos, en algunos pacientes, también está reportado: Kenne-

dy 27 o/o (44), Roberts 20 o/o (111), Gelb 40 o/o (28) de su serie. LCR con recuentos celulares normales también se han descrito (46, 47, 1000, 102).

Nuestro promedio de glicorraquia (44 mg o/o) discrepa, por su discreción, con lo reportado generalmente. Ellner considera que en dos tercios de los casos se encuentran valores menores de 40 mg o/o y en el tercio restante menos de 20mg o/o (22), Hinman que 98 o/o de los casos tienen glicorraquia menor de 40mg o/o (39), valores semejantes reporta Merritt (55) y Marshall (46). Sin embargo, se describen casos con valores normales (39, 47) e incluso altos. Roberts encuentra hiperglicorraquia en 13 o/o de sus casos (111), Swart 24 o/o (102) y Gelb 28 o/o (28). Existen autores que asocian el progreso de la enfermedad con valores proporcionalmente menores de glicorraquia (55,83), en nuestro estudio como en el de Sumaya (100) no hemos podido describir tal observación.

Hiperproteíorraquia es lo frecuente en meningitis tuberculosa (22, 28, 46, 98, 102). Kennedy encuentra 65 o/o de los casos con valores entre 100 y 500 mg/dl (44), nuestro valor promedio fue concordante (167 mg/dl). Se reportan niveles de proteínas normales en algunas casuísticas (39, 44, 47, 100).

Sumaya (100) estudiando la evolución de los valores de leucocitos, glucosa y proteínas en LCR durante el tratamiento, encuentra que la concentración de glucosa era usualmente la primera en normalizarse, seguida de los valores de leucocitos y proteínas. Sin embargo, no observa correlación significativa entre la rapidez de normalización de alguno y la morbilidad o mortalidad de los casos. Marshall (46) reporta también que glucosa y leucocitos son los primeros en normalizarse, mientras las proteínas cursan una evolución más tórpida. Nosotros observamos cierta asociación entre la progresión de los estadios clínico neurológicos a la admisión y los valores en LCR de leucocitos y proteínas. A estadios leves correspondieron valores de leucorraquia mayor y proteíorraquia menor mientras a estadios avanzados, leucorraquia menor y proteíorraquia mayor. No se encontró en la literatura reporte semejante. Los elevados coeficientes de variación reducen el interés práctico de esta observación.

La variabilidad en los hallazgos del LCR es un factor más que puede retardar el diagnóstico de la meningitis tuberculosa. Desde el punto de vista clínico y del LCR, tuberculosis puede marginarse porque su presentación puede ser sugestiva de otras enfermedades neurológicas: proceso expansivo intracraneano, meningitis viral, encefalitis viral y meningitis piógenas mal tratadas. Las meningoencefalitis, especialmente las debidas a Herpes simplex o paperas, presentan dificultades diagnósticas mayores (49). Hipoglicorraquia ha sido reportada en meningitis causadas por una variedad de virus que incluyen el grupo ECHO (52,79), paramixovirus de la Parotiditis Epidémica (114), Coriome-

ningitis Linfocítica (1), Herpes y Encefalitis Equina del Este (115) y Coxsackie (4). En una revisión de 713 casos diagnosticados inicialmente como meningitis viral, se comprobó que 10 casos correspondían a tuberculosis (63).

Es de nuestro interés recordar que algunas infecciones micóticas también pueden confundirse con meningitis tuberculosa: Meningitis criptocócica, por *Histoplasma capsulatum*, Blastomycosis sudamericana, cromomycosis (*Phialophora pedrosoi*, *Ph. dermatitidis*, especies *Cladosporium*). Igualmente, algunas bacterianas o parasitarias: Meningitis por *Nocardia* (raramente *Nocardia brasiliensis*), *Bruceellosis*, *Toxoplasmosis*, *Cisticercosis*. Ellner y Bennett (22) describen en una revisión reciente la variada etiología de las meningitis sub-agudas y crónicas.

El siguiente punto y más importante, asociado a la dificultad diagnóstica, se refiere a la identificación de bacilo tuberculoso en el LCR. La probabilidad de encontrar la mycobacterias es proporcional a la concentración de ésta en la muestra (49, 70, 72), se reporta la necesidad de 10,000 bacterias por mililitro para un diagnóstico directo por frotis (91). Por otra parte el esfuerzo del médico tratante, en el envío de muestras adecuadas, y del Laboratorio, en el examen minucioso de frotices y realización de cultivos especiales, es sumamente importante. Stevenson menciona que la comprobación bacteriológica de esta enfermedad puede ir de 20 a 30 o/o en algunos reportes y llegar a más del 90 o/o con el apoyo de un laboratorio experimentado y competente (99). Kennedy y Fallo, admitiendo las dificultades en la microscopía del LCR en tuberculosis, diagnosticaron bacteriológicamente 98 o/o de sus casos (44). Sumaya, en un trabajo menos acucioso, reporta 42 o/o de diagnóstico bacteriológico (100). Nuestra serie, al igual que otra reciente en nuestro medio (111), es un ejemplo de lo contrario: 3.44 o/o con diagnóstico bacteriológico en LCR.

Es indudable que nuestro esfuerzo por una corroboración bacteriológica es insuficiente. Nos compete recordar que sin un trabajo conjunto de Clínicos y Laboratorio poco puede hacerse para mejorar. La insistencia por una confirmación bacteriológica, aún iniciado un tratamiento empírico, es razonable ya que la terapia parece no afectar significativamente los resultados. Kennedy (44) reporta en su serie de 52 pacientes, 98 o/o con confirmación bacteriana, un 43 o/o del total diagnosticado bacteriológicamente después de iniciado el tratamiento específico. En varios casos obtuvo muestras de LCR positivas después de una semana de tratamiento.

Han sido reportados en la literatura, desde 1922, varios casos de tuberculosis meníngea de curso benigno o resolución espontánea (12,23,32,122). Nosotros, con reducidas corroboraciones bacteriológicas, no hemos podido contribuir al respecto.

Aspectos pronósticos

El primer factor importante de clara asociación con el pronóstico en nuestra serie fue el estado nutricional de los pacientes. Observamos relación entre el estado nutricional y los estadios clínico neurológicos al ingreso, al igual que con las categorías al alta. Estos resultados corroboran el rol agravante de la desnutrición en la meningitis tuberculosa (24,40,91,118); factor que agrava también el curso de otros procesos infecciosos (29,62,119, 120). Olivares, por su parte, reporta como hallazgo común en las necropsias de su serie, la desnutrición (67). Una asociación con tanta significancia estadística, como es la nuestra, no se ha encontrado reportada en los distintos artículos revisados. Cabe mencionar sin embargo que, las estimaciones constitucionales generalmente subjetivas reducen la validez de nuestra asociación.

La edad, al igual que la desnutrición, se comportó como un factor agravante. Los grupos etarios menores de 5 años y adultos mayores de 50 años presentaron estadios más avanzados y comprometidos a la admisión. En relación al alta correspondió a los mismos, proporciones mayores de muertos y minusválidos.

La asociación pronóstica con la edad ha sido reportada anteriormente (48,112). Kennedy (44) encontró mortalidad elevada en los pacientes menores de 5 años (20 o/o) y mayores de 50 años (60 o/o). Los mayores, que apenas representaron el 10 o/o de los infectados, incluyeron 38 o/o de las muertes. Nosotros reportamos un hallazgo semejante: mortalidad en menores de 5 años 25 o/o y en mayores de 50 años 67 o/o. Sin embargo, la mortalidad fue también alta para los adultos menores de 50 años, entre 26 o/o y 36 o/o. Este resultado es proporcional al mayor número de estadios avanzados al ingreso en nuestra serie.

Nuestro valor de mortalidad pediátrica fue de 19 o/o y coincide con el reportado por Steiner y Portugaleza (98), 20 o/o. Sumaya reporta una mortalidad pediátrica mayor, 24 o/o (100), aunque su proporción de secuelas invalidantes fue igual a la nuestra, 30 o/o.

La edad como factor importante para valorar la gravedad de las secuelas neurológicas es algo que ha sido estudiado por varios autores (47,50,64,66). En nuestro caso observamos que, si bien la mortalidad para los adultos fue del 34 o/o y para los pacientes pediátricos fue del 19 o/o, los valores correspondientes a secuelas invalidantes se comportaron de manera inversa: pediátricos 30 o/o y adultos 19 o/o. Coincidimos en la apreciación que las secuelas neurológicas tienden a ser más graves y frecuentes cuanto menor edad tiene el paciente (50, 64). La explicación general, en este caso, se basa en las consideraciones anatómicas y funcionales de inmadurez del Sistema Nervioso.

El tiempo de enfermedad que motivó el ingreso no presentó la asociación con el pronóstico reportado por varios autores (16, 44). Tampoco la pre-

sencia de cefalea, vómitos o convulsiones, ni el tiempo de éstas a la admisión.

A diferencia de Delage (16) que encuentra relación entre milia y pronóstico, el tipo de compromiso pulmonar en las radiografías fue independiente del curso al alta. Sin embargo, los elevados porcentajes de radiografías del tórax anormales en la admisión, en nuestra serie, nos obliga a insistir en el uso de este procedimiento auxiliar como apoyo al diagnóstico.

La presencia de alteraciones del comportamiento o sensorio sí mostró relación con las categorías al alta. Para el caso de alteración del sensorio fue, igualmente, importante el tiempo de ésta al ingreso. Consideramos que, probablemente, estas alteraciones traducen clínicamente un compromiso neurológico e infeccioso más difuso y por tanto más difícil de recuperar.

La subdivisión de la clasificación descrita por Gordon y Parsons (31) para estadios clínico neurológicos en la admisión fue realizada considerando la clara asociación entre el estado de sensorio con el pronóstico al alta. Consideramos oportuno extraer a los pacientes con sensorio normal que quedaban incluidos en el segundo estadio de Gordon y Parsons por algún tipo de signo neurológico y estudiarlos como grupo desde el punto de vista pronóstico.

Numerosos autores encuentran que el peor pronóstico se asocia a los pacientes que ingresan en estadio III, el mejor a los pacientes en estadio I y describen un pronóstico intermedio para los admitidos en estadio II, de la clasificación de Gordon y Parsons (16,44,47,98,100). Nosotros encontramos iguales resultados para los estadios I y III, en relación al estadio II el comportamiento intermedio queda aclarado al practicar la subdivisión de pacientes con sensorio normal y anormal, independientemente de otra signología neurológica. Para los pacientes II-a, sin alteración del sensorio, el pronóstico fue mejor y para los II-b fue generalmente peor. No encontramos comportamiento intermedio al alta en alguno de nuestros cuatro grupos, las tendencias pronósticas fueron claras. Estimamos que el punto clave para el pronóstico fue, en estos pacientes, la alteración del sensorio.

Para nuestra serie total la mortalidad y proporción de secuelas invalidantes fueron 27 o/o y 24 o/o, correspondientemente. Valores mayores a los reportados por Kennedy (44) de 15 o/o y 4 o/o, correspondientemente. Explicamos estas diferencias principalmente por las diferentes proporciones de estadios clínico neurológicos al ingreso en cada serie y la agresividad en el tratamiento. Nosotros encontramos 9 o/o de pacientes en estadio I y 28 o/o en estadio III, mientras Kennedy reporta 31 o/o para el primero y 15 o/o para el segundo. Por otra parte, en nuestra casuística de pacientes frecuentemente comprometidos al ingreso encontramos un 2 o/o de procedimientos neuroquirúrgicos, mientras Kennedy reporta un 25 o/o de intervenidos

para drenajes ventriculares, comunicaciones ventrículo-peritoneales o aspiraciones subdurales con una serie, comparativamente, menos comprometida al ingreso. Esto le permite reportar al egreso, categorías de mejor pronóstico que nosotros.

Nuestros hallazgos referentes a estadíos en la admisión son similares a otros reportados en nuestro medio y México. Especialmente, porque traducen casuísticas con alta proporción de pacientes comprometidos al ingreso: Saldaña (90) reporta 10 o/o en estadío I y 46 o/o en III, Benavides (6) 10 o/o en estadío I y 41 o/o en III, Palacios (77) 7 o/o en I y 7 o/o en III. Otros autores extranjeros reportan, junto con Kennedy, mayores proporciones de pacientes poco afectados al ingreso: Sumaya (100) 29 o/o en estadío I, Steiner (98) 48 o/o, Tood y Neville (103) 48 o/o. Conociendo la relación entre estadío al ingreso y el pronóstico, independientemente de procedimientos neuroquirúrgicos, consiguen reportar generalmente mejores condiciones al alta. Sin embargo, nuestra pasividad en persistir con tratamientos clínicos cuando se hace necesaria la intervención del cirujano, debe haber pesado negativamente en el pronóstico de nuestra serie.

Frente a la evolución fisiopatológica de esta enfermedad (3,87,97,112) es obvio que la única conducta acertada es una quimioterapia inmediata e intensa que impida, en cuanto sea posible, la evolución de la enfermedad y la intervención quirúrgica que solucione complicaciones, cuando sea necesaria. Descerebración o hidrocéfalo son generalmente signos de muerte inminente o secuelas neurológicas severas (94,100).

No es intención de este trabajo revisar las complicaciones intrahospitalarias de los pacientes con meningitis tuberculosa, ni el estudio evolutivo de las mismas al alta. Existe numerosa bibliografía que se puede consultar al respecto (6, 16, 50, 54, 77, 78, 90, 94, 100, 103).

En lo referente a la vacuna BCG y su eficacia protectora existen opiniones contrarias. Es conocida la experiencia inglesa de más de 25,000 personas vacunadas y no vacunadas seguidas, durante más de 15 años, para estudiar la incidencia de tuberculosis (108). Ellos refieren que la eficacia protectora de la vacuna BCG es del 87 o/o durante los dos primeros años y luego disminuye poco a poco hasta alcanzar el 59 o/o entre los 10 y 15 años de vacunados. Otros trabajos apoyan esta experiencia; un estudio controlado de Aronson, en población indígena americana, reportó 82 o/o de protección (36,101). Por otro lado se ha establecido que, el grado de inmunidad inducida es independiente de la sensibilidad tuberculínica producida (20, 91) y que, por lo tanto, los límites de conversión y no conversión no son equivalentes a protección y no protección contra la enfermedad tuberculosa (119).

Sin embargo la United States Public Health Service se ha opuesto a la vacunación con BCG en su país, suscitando importantes controversias (68,96). En 1979, un estudio en la India reporta ausencia de protección por BCG refiriendo que el rol protector mencionado sería secundario a los programas efectivos de control antituberculoso paralelamente implantados a la vacunación (69).

Nosotros encontramos 53 o/o de vacunados con BCG en el subgrupo pediátrico; valor menor al 64 o/o reportado el año pasado por Vargas Torres (111) en el Hospital del Niño de Lima. Por otra parte, no fue posible establecer asociación entre BCG y el pronóstico. Sería impertinente concluir al respecto ya que nosotros recogimos el dato de vacunación por referencia familiar, sin poder comprobar las cicatrices secundarias a la vacuna.

En relación a la terapéutica antibiótica, es oportuno revisar algunos conceptos previos. Grosset (35) refiere que tres características del bacilo tuberculoso revisten importancia desde el punto de vista terapéutico: su aerobiosis estricta, su crecimiento lento y la elevada proporción de mutantes resistentes a los medicamentos.

Los medicamentos esenciales utilizados actualmente contra la tuberculosis son seis: dos drogas bactericidas principales, isoniacida (INH) y rifampicina (RFP); dos drogas bactericidas de apoyo, estreptomycin (STM) y pirazinamida (PZN), y dos drogas bacteriostáticas, etambutol (ETB) y tiacetazona (TCN) (15,91).

En las lesiones tuberculosas humanas se distinguen tres poblaciones bacilares: 1.- Las de multiplicación activa a pH neutro presente en las lesiones cavitarias pulmonares, bien oxigenadas; 2.- Los bacilos fagocitados en macrófagos a pH ácido y multiplicación lenta; 3.- Los bacilos extracelulares presentes en focos caseosos sólidos a pH neutro, con multiplicación lenta secundaria a hipoxia (35). Son estrictamente de nuestro interés las dos últimas.

La actividad de los principales medicamentos varía según las condiciones metabólicas de los bacilos y su capacidad para alcanzar niveles terapéuticos en los tejidos (34,35). En relación a los bacilos de multiplicación activa las drogas más eficaces, de mayor a menor, son: STM, INH, RFP, ETB. En relación a los de multiplicación lenta y pH ácido: PZN, INH, RFP, ETB. En relación a los de multiplicación lenta y pH neutro: RFP (21,35).

En relación a la capacidad de alcanzar niveles terapéuticos en LCR: INH, PZN, etionamida penetran bien meninges inflamadas o normales (26,45); RFP alcanza niveles bastante más bajos que los séricos, en relación a la buena penetración de la fracción no conjugada a proteínas, suficientes para una acción terapéutica (26,113); STM, ETB penetran la barrera hemato-encefálica cuando existe inflamación (26,45). La toxicidad de estas drogas es también un factor importante y se puede consultar en un trabajo reciente de Chaulet (15).

A la luz de estas consideraciones: INH es la piedra angular de la quimioterapia. Existe además la evidencia clínica y experimental que cepas resistentes a INH pueden revertir a susceptibles (98). El esquema inicial comúnmente utilizado en nuestros casos, INH + ETB orales y STM intramuscular, se refiere como de baja toxicidad aunque con eficacia menor que otras asociaciones (21,34,35). Considerando la acción bactericida y la actividad en las distintas poblaciones bacilares, muchos autores han sugerido asociar RFP y/o PZN en la fase inicial del tratamiento de la meningitis tuberculosa. Se refiere que RFP asociada a INH reduce la mortalidad, morbilidad y tiempo de hospitalización de los pacientes, sin efectos secundarios importantes, por lo que algunos autores recomiendan su uso en países subdesarrollados (113). Sin embargo, no se encontró consenso en relación a los esquemas terapéuticos recomendados.

Nuestros resultados para los distintos esquemas utilizados (INH+STM+ETB, INH+STM+RFP, INH+ETB+RFP, otros) no mostraron variaciones significativas en la evolución de los pacientes al alta. Los esquemas que incluyeron RFP no evolucionaron mejor que los otros. Observamos además un considerable número de rehospitalizaciones: 16 pacientes, 11 de estos por recaída antes de cumplir el año de alta. Esto debe alertarnos acerca de la efectividad en el seguimiento de los casos al alta y/o de los tratamientos utilizados.

En lo referente a corticoterapia, como rutina para los casos de tuberculosis meníngea, existe controversia. Algunos autores recomiendan insistentemente su uso (24, 41) y refieren que administrada en el curso temprano de la enfermedad, previene la formación de tejido inflamatorio en el cerebro. Consecuentemente los esteroides parecerían reducir la severidad de la enfermedad y en algunos casos prevenir la muerte. Sin embargo, no ha sido posible establecer alguna relación entre el uso de esteroides y la severidad de las secuelas al alta o durante el período de post-hospitalización (24).

Por otra parte, Smith y col. recomiendan evitarlos ya que tenderían a normalizar la barrera hemato-encefálica, reduciendo la penetración de algunas drogas antituberculosas (46). Sin embargo, en la práctica encontramos que su uso en meningitis tuberculosa está bastante generalizado y, si bien no se administra en todos los casos, existe la idea que son beneficiosos en algunos pacientes (41, 44, 100).

Nosotros encontramos, al estudiar corticoterapia y pronóstico, la asociación entre uso de esteroides y peores categorías al egreso. Pensamos inicialmente que ello se debía a una menor proporción de corticoterapia en los pacientes menos afectados al ingreso, en relación con los más comprometidos; pero esta consideración no fue E.S. En el cuadro 13-b observamos que, el factor determinante para este comportamiento fue el estadio clínico neurológico a la admisión. Los pacientes que ingresaron

en estadios tempranos, con o sin esteroides, tendieron a un mejor pronóstico; mientras los que ingresaron en estadios avanzados, con o sin esteroides, evolucionaron mal.

Vemos pues que, el estadio clínico neurológico al ingreso fue el factor que ejerció influencia sobre todos los otros factores descritos, se relacionó claramente con la mortalidad y morbilidad de los casos, así como explicó la falta de asociación con el pronóstico de algunos factores descritos en la literatura. Consideramos por ello que, el estadio clínico neurológico en la admisión fue el factor más importante para el pronóstico.

Consecuentemente: 1.— Insistimos en la importancia de un diagnóstico temprano basado en la historia clínica, antecedente tuberculoso y líquido cefalorraquídeo, aceptando todas las limitaciones para una corroboración bacteriológica en nuestro medio;

2.— En concordancia con otros autores (44, 47, 81, 98, 100, 102) justificamos el inicio temprano de una antibiótico-terapia específica cuando existe una fuerte sospecha clínica.

3.— Consideramos que la quimioterapia debe ser intensa y eficaz, capaz de impedir el agravamiento de la enfermedad de manera inmediata. El tratamiento inicial debe incluir drogas eficaces en combinación con isoniacida.

4.— Recomendamos el uso de la neurocirugía cuando sea necesaria, para el tratamiento de las complicaciones que agravan el pronóstico vital y funcional de los casos.

5.— Recordamos que la desnutrición actúa como agravante y que todo esfuerzo por mejorar este aspecto en el tratamiento de los casos, probablemente, repercutirá en mejorar las evoluciones.

6.— Junto con otros autores (41, 44, 100), justificamos el uso de esteroides en algunos pacientes.

7.— Sugerimos la revalorización de nuestra variante de clasificación ya que su aplicación práctica puede contribuir en el manejo de los enfermos.

8.— Insistimos en la importancia del seguimiento terapéutico estricto posterior al alta, con el fin de reducir la posibilidad de recaída.

9.— Estimulamos al médico tratante para que no disminuya su interés en el tratamiento del paciente con tuberculosis meníngea. De sus decisiones oportunas y trabajo constante dependerá fundamentalmente el pronóstico del enfermo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADAN C., GAULD R., SMADEL J.: Aseptic meningitis, a disease of diverse etiology. *Ann. Int. Med.*, 39: 675, 1953.
2. ALLEN J.C.: Infection and the compromised host. The Williams & Williams Comp. Baltimore, 1976.
3. ANDERSON W., KISSANE J.: Pathology. VII Ed. Mosby Comp. Saint Louis, 1977.
4. AVNER E.D., SATZ J., PLOTKIN S.: Hypoglycorrachia in young infants with viral meningitis. *Jour. Ped.*, 87: 833, 1975.

5. **BEDOYA P.**: Tuberculosis y gestación, estudio retrospectivo. Tesis Bachiller, U.P.C.H., Lima, 1982.
6. **BENAVIDES L., HEREDIA A.**: Clínica de la Meningitis Tuberculosa, problemas en pediatría. I Ed. Ediciones Med. Hosp. Inf. Mex. México, 1963.
7. **BOISSET B.F.**: Tuberculosis infantil. Rev. Peruana Tuberc. Enf. Resp., 30 (71): 177, 1970.
8. **BULLA A.**: ¿Cuántos enfermos de tuberculosis hay en el mundo? Crónica de la O.M.S. 31: 311-9, 1977.
9. **BURNET M., WHITE D.O.**: Natural history of infectious disease. Cambridge Univ. Press. New York, 1972.
10. **CALDERON, H.**: Prevalencia de la tuberculosis en escolares. Tesis Bachiller U.P.C.H. Lima, 1982.
11. **CANO L.**: Situación actual de la Tuberculosis en el Perú, aspectos epidemiológicos. Informe del XIV Congreso Nacional de Tuberculosis y Enf. del Tórax. Lima, 1981.
12. **CARGILL J.S.**: Recovery from Tuberculous Meningitis (Letter) Br. Med. Jour., 1 (6155): 56, 1979.
13. **CARRION SILVA D.**: Necesidad de estandarización de procedimientos en la bacteriología de la tuberculosis. Bol. Asoc. Peruana Microb., 1 (1): 55-6, 1976.
14. **CAVERO SOLORZANO**: Infección tuberculosa en la población escolar de Santa, 1962. Tesis Bachiller. U.N.M.S.M. Lima, 1962.
15. **CHAULLET P.**: Reacciones adversas y toxicidad de las drogas antituberculosas. Seminario sobre Tuberculosis - Quimioterapia. O.P.S. Publ. Científica No. 418, Washington, 1981.
16. **DELAGE G., DUSSEAUT M.**: Tuberculous Meningitis in children, a retrospective study of 79 patients, with an analysis of prognostic factors. Can. Med. Assoc. Jour., 120 (3): 305-9, 1979.
17. **DIAZ C.**: Infecciones en pediatría. Rev. Peruana Tuberc. Enf. Resp., 38 (1): 23, 1980.
18. División de Tuberculosis. Boletín Estadístico: Tuberculosis en el Centro de Salud Max Arias Schreiber. Lima, 1972.
19. Editorial: Estreptomycin. La Semana Med. Arg., 108 (29): 1002, 1956.
20. Editorial: BCG and the tuberculin test. Lancet, 1: 192-3, 1969.
21. Editorial: Treatment of Tuberculous Meningitis. Lancet, 1 (7963): 787-8, 1976.
22. **ELLNER J., BENNET J.**: Chronic Meningitis. Medicine, 55 (5): 341-69, 1976.
23. **EMOND R., McKENDRICK G.**: Tuberculosis as a cause of transient aseptic meningitis. Lancet, 1: 234-6, 1973.
24. **ESCOBAR J., BELSEY M., et al.**: Mortality from Tuberculous Meningitis reduced by steroid therapy. Pediatrics, 56 (6): 1050-4, 1975.
25. **FERNANDEZ M.**: Rol de la microbiología en los programas de lucha contra la Tuberculosis. Bol. Asoc. Peruana Microb., 1 (1): 54, 1976.
26. **FORGAN R., ELLARD G.**: Pyrazinamide and others drugs in Tuberculous Meningitis (Letter). Lancet, 2: 374, 1973.
27. **FRANCO, J.**: Situación de Salud, políticas y acciones prioritarias. Ministerio de Salud del Perú, 1982.
28. **GELB A., LEFFLER C., et al.**: Miliary Tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis., 109: 554-60, 1974.
29. **GEPPERT E., LEFF A.**: The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. Arch. Inter. Med., 139 (12): 1381-3, 1979.
30. **GONZALEZ P., HERRERO C., JOACHIM G.**: Tuberculous brain abscess, case report. Jour. Neurosurg., 52 (3): 419-22, 1980.
31. **GORDON A., PARSONS M.**: The place of corticosteroids in the management of Tuberculous Meningitis. Brit. Jour. Hosp. Med., 7: 651-5, 1972.
32. **GRANDJEAN E., et al.**: Bening presentation of Tuberculous Meningitis (Letter). Br. Med. Jour., 1 (6168): 953-54, 1979.
33. **GRIECO M., CHMEL H.**: Acute disseminated tuberculosis as a diagnostic problem. Am. Rev. Resp. Dis., 109: 554-60, 1974.
34. **GROSSET J.**: Eficacia de la quimioterapia de corta duración Seminario sobre Tuberculosis-Quimioterapia. O.P.S. Publ. Científica No. 418, Washington, 1981.
35. **GROSSET J.**: Bases bacteriológicas de la quimioterapia de la Tuberculosis. Seminario sobre Tuberculosis-Quimioterapia. O.P.S. Publ. Científica No. 418, Washington, 1981.
36. **GUILD J.**: The early evidence in favour of protective effect of BCG in man. O.P.S. WHO/TB/80.113, Washington, 1980.
37. **GURMENDI E.G.**: Tuberculosis Meningea, estudio retrospectivo de 116 pacientes en el Hospital General Cayetano Heredia. Tesis Bachiller. U.P.C.H., Lima, 1983.
38. **HARRIS J., et al.**: Fatal Tuberculosis in young children. Pediatrics, 63 (6): 912-4, 1979.
39. **HINMAN D.R.**: Tuberculous Meningitis at Cleveland Metropolitan Hospital 1959 to 1963. Am. Rev. Resp. Dis., 95: 670, 1957.
40. **HOLM J.**: Tuberculosis in Europe after the Second World War. Am. Rev. Tub., 57: 115, 1948.
41. **IDRISS Z., SINNO A., KRONFOL M.**: Tuberculous Meningitis in childhood. Am. Jour. Dis. Child., 130: 364-7, 1976.
42. **JACOBY I., MANDELL L., WEINSTEIN L.**: La quimioprofilaxia de las infecciones. Clin. Med. Norteam., 5: 1085-1100, 1978.
43. **JHON J., DOUGLAS G.**: Tuberculous arachnoiditis. Jour. Ped. 86 (2): 235-7, 1975.
44. **KENNEDY D., FALLON R.**: Tuberculous Meningitis. JAMA, 241 (3): 264-68, 1979.
45. **KERNBAUN S.**: Treatment of Tuberculous Meningitis (Letter) Jour. Ped. 87 (5): 837-8, 1975.
46. **LEES A., MacLEOD A.**: Cerebral tuberculomas developing during treatment of Tuberculous Meningitis. Lancet, 1 (8180): 1208-11, 1980.
47. **LINCOLN E.M., SORDILLO S., DAVIES P.**: Tuberculous Meningitis in children. Jour. Ped., 57: 807-23, 1960.
48. **LINCOLN E.**: Can Tuberculous Meningitis be prevent with antibiotic therapy? Am. Jour. Dis. Chil., 88: 385-91, 1954.
49. **LOPEZ BONILLA**: El control de la tuberculosis como problema de Salud Pública. Lima, 1967.
50. **LORBER J.**: Long-term follow-up of 100 children who recovered from Tuberculous Meningitis. Pediatrics, 28: 778-91, 1961.
51. **MacLEAN R.**: Tuberculin testing antigens and techniques. Chest, 68 (3): 455-8, 1975.
52. **MALCOM B., et al.**: Echo virus type 9 meningitis simulating Tuberculous Meningitis. Pediatrics, 65 (4): 725-6, 1980.
53. **MEDICAL RESEARCH COUNCIL**: Streptomycin treatment of Tuberculous Meningitis. Lancet, 18: 582, 1948.
54. **MEDINA C.A.**: La Meningitis Tuberculosa en el Servicio de Broncopulmonares del Hospital del Niño. Rev. Hosp. Niño de Lima, 31: 27-42, 1967.

55. MERRITT H., FREMONT SMITH F.: Cerebrospinal fluid in Tuberculous Meningitis. *Arch. Neur. Psych.*, 33: 516. 1935.
56. Ministerio de Salud del Perú. Informe Estadístico: Producción de actividades de Salud. Lima, 1980.
57. Ministerio de Salud del Perú - Oficina Sectorial de Estadística e Informática. Información básica sobre estructura sanitaria. Lima, 1978.
58. Ministerio de Salud del Perú - Oficina Sectorial de Planificación. Diagnóstico de la Situación de Salud del Perú. Lima, 1975.
59. Ministerio de Salud del Perú. Informe Estadístico: Enfermedades Transmisibles. Lima, 1971.
60. Ministerio de Salud del Perú. Informe Estadístico: Defunciones. Lima, 1971.
61. Ministerio de Salud del Perú. Programa de control de la Tuberculosis. Lima, 1979.
62. MUDD S.: Infectious agents and host reactions. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1970.
63. MYER H., JOHNSON R., CRAWFORD I.: Central nervous syndrome of viral etiology. *Am. Jour. Med.*, 29: 334. 1960.
64. NICKERSON G., McDERMONT P.: Psychometric evaluation and factors affecting the performance of children who recovered from Tuberculous Meningitis. *Pediatrics*, 27 (1): 68-72. 1961.
65. OBLITAS H.: Contribuciones al estudio para un nuevo enfoque y control de la Tuberculosis. Tesis Doctoral, UPCH, Lima, 1973.
66. OLEA R., PADILLA A.: Perturbaciones psiquiátricas en la meningoencefalitis tuberculosa en el niño. *Rev. Per. Neuroci.* 19: 333-8. 1961.
67. OLIVARES L., FRANCO R.: Meningitis Tuberculosa. *Prensa Med. Me.*, 15 (5-6): 168-73. 1975.
68. O.M.S.: Vaccination against tuberculosis - Report of ICMR/WHO Scientific Group. WHO/TRS/651. Washington, 1980.
69. O.M.S.: Trials of BCG vaccines in South India for Tuberculosis prevention. *Boletín*, 57 (5): 819-27. Washington 1979.
70. O.P.S. Guía para el diagnóstico de la tuberculosis por el examen microscópico. Washington, 1973.
71. O.P.S.: Condiciones de salud del niño en las Américas. *Publ. Científica No. 381*. Washington, 1979.
72. O.P.S.: Tuberculosis. *Publ. Científica No. 392*. México, 1980.
73. O.P.S.: Tuberculosis en las Américas, Parte I. *Boletín epidemiológico*, 2 (5): 3-5. 1981.
74. O.P.S. Informe de la Reunión de la Unidad de Investigación sobre vigilancia epidemiológica de la tuberculosis. *Munich. Bol. Tuber. Mic. Enf. Resp.*, Nov. 2-4. 1980.
75. O.P.S.: Tendencia de la tuberculosis en Canadá. *Bol. Tuber. Mic. Enf. Resp.*, Nov. 17-8. 1980.
76. O.P.S.: Tuberculosis en los EE.UU. y Canadá - 1980. *Boletín epidemiológico*, 3 (2): 4-5. 1982.
77. PALACIOS: Meningitis Tuberculosa en el niño: Estudio de secuelas neurológicas en 54 pacientes controlados. Tesis Doctoral. U.N.M.S.M., Lima, 1974.
78. PEREZ M.J., ESPINOZA M.A.: Tratamiento ambulatorio de la Meningitis Tuberculosa. *Bol. Med. Hosp. Inf. Max.*, 23: 791-95. 1966.
79. PETERS A., O'GRADY J., MILANOVICH R.: Aseptic meningitis associated with Echo virus type 3 in very young children. *Am. Jour. Dis. Child.*, 123: 452. 1972.
80. PROUT S., BENATAR S.: Disseminated Tuberculosis. A study of 62 cases. *South Afr. Med. Jour.*, 58 (21): 835-42. 1980.
81. RAMIREZ C.: Meningitis Tuberculosa. *Bol. Hospital Inf. Mex.*, 36: 3. 1979.
82. RAMOS GALVAN R., CRAVIOTO J.: Desnutrición en el niño. *Bol. Hosp. Inf. Mex.*, 15: 763-1043. 1958.
83. RAO P., CHITRA D., KRISHNIAH H.: A study of the early clinical signs and biochemical values of cerebrospinal fluid in course of Tuberculous Meningitis during treatment and other factors influencing the prognosis. *Indian Jour. Ped.*, 26: 178. 1959.
84. RAY G., WASILAUSKAS B., ZABRANSKY R.: Laboratory diagnosis of central nervous system infections. *CUMITECH Am. Soc. for Microb.*, 14: 8-14. 1982.
85. REICHMAN L., McDONALD R.: Tratamiento práctico y control de la Tuberculosis. *Clin. Med. Norteam.*, Nov.: 1185-1204. 1977.
86. ROBALINO B.: Evaluación nutricional de lactantes que acuden a consulta externa en el Hospital Cayetano Heredia y en el Hospital General de Satipo. Tesis Bachiller. UPCH, Lima, 1982.
87. ROBBINS S.: Pathology basis of disease. WB Saunders Comp. London, 1974.
88. ROULLON A.: Epidemiología en general y epidemiología de la Tuberculosis. *Inst. Interam. del Niño - OMS*. Montevideo, 1971.
89. SALAZAR GARCIA V.: Indices de infección y enfermedad tuberculosa en la población escolar de la zona de acción inmediata del Hospital Centro de Salud Docente del Rímac. Tesis Bachiller. UPCH., Lima, 1971.
90. SALDAÑA R.M.: Meningoencefalitis tuberculosa en niños. Tesis Bachiller. Univ. Nac. Trujillo, Trujillo, 1968.
91. SBARBARO J.: Tuberculosis. *Clin. Med. Norteam.*, 3: 413-28. 1980.
92. SCHACHTER E., KARPICK R.: Relapsing Tuberculous Meningitis complicated by late sequelae. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 106: 458-61. 1972.
93. SHIBOLET S., DAM M., et al.: Recurrent miliary tuberculosis secondary to infected ventriculoatrial shunt. *Chest*, 76 (3): 328-30. 1979.
94. SIFONTES J.E., SABATO V., SORDILLO M. et al.: Pneumoencephalography in tuberculous meningitis. *Jour. Ped.*, 50: 695. 1957.
95. SLAVIN R., WALSH T., POLLACK A.: Late generalized Tuberculosis a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine*, 59 (5): 352-66. 1980.
96. SMITH D.: Diagnostic and prognostic significance of the quantitative tuberculin tests. *Ann. Int. Med.*, 67 (5): 919. 1967.
97. SMITH H.: Treatment of the Tuberculous Meningitis. *Tubercle*, 37 (4): 273-80. 1956.
98. STEINER P., PORTUGALEZA C.: Tuberculous Meningitis in children. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 107: 22-9. 1973.
99. STEVENSON. Bacterial Meningitis and Tuberculous Meningitis. *Brit. Med. Jour.*, 2: 411-4. 1973.
100. SUMAYA, SIMER M. et al.: Tuberculous Meningitis in children during the isoniazid era. *Pediatrics*, 87 (1): 43-9. 1975.
101. SUTHERLAND I.: BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of Tuberculosis in adolescence and early adult life. O.P.S. WHO/TB/80.109. Washington, 1980.
102. SWART S., BRIGGS R.: Tuberculous Meningitis in Asian Patients. *Lancet*, 4: 15-16. 1981.

103. TOOD R., NEVILLE J.: The sequelae of Tuberculous Meningitis. *Arch. Dis. Child.*, 39: 213-25. 1964.
104. TORRES G.: Plan terapéutico de la Meningitis Tuberculosa. *Rev. Española Tuberc.*, 41: 2848-53. 1954.
105. UDANI P.M., DASTUR D.: Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. *Jour. Neur. Sci.*, 10: 541. 1970.
106. UDANI P.M., PAREKH U., DASTUR D.: Neurological and related syndromes in CNS Tuberculosis. *Jour. Neur. Sci.*, 41: 341. 1971.
107. VAN ZWANENBERG D.: The influence of the number of bacilli on development of tuberculous disease in children. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 90: 707. 1964.
108. VARGAS MACHUCA: Avances en la epidemiología de la Tuberculosis. *Rev. Peruana Tuberc. y Enf. Resp.*, 35 (80): 7-43. 1975.
109. VARGAS MACHUCA: Control y tratamiento de la Tuberculosis en el Perú. *Acta Med. Peruana* 3 (3-4): 191-201. 1974.
110. VARGAS MACHUCA: Consideraciones epidemiológicas sobre el estado actual de la Tuberculosis, mortalidad y morbilidad en el Perú 1941-1952. *Rev. Tub. Perú*, 4: 3. 1954.
111. VARGAS TORRES: Criterios de diagnóstico de Meningoencefalitis tuberculosa en el niño. Tesis Bachiller. UPCH, Lima 1982.
112. VENEGAS M.: Los trastornos neurológicos observados en el curso del tratamiento de la Meningitis Tuberculosa del niño. *Rev. Chilena Ped.*, 5: 218-29. 1954.
113. WITHAN P., JOHNSON R., ROBERTS D.: Diagnosis of miliary tuberculosis by cerebral computerized tomography. *Arch. Inter. Med.*, 139 (4): 479-80. 1979.
114. WOLINSKY E.: Nuevos productos antituberculosos y conceptos de profilaxia. *Clin. Med. Norteam.*, Mayo: 693-700. 1974.
115. YOUMANS: Tuberculosis. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1979.
116. YOUMANS, PATERSON, SOMMERS: The biological basis of infectious diseases. II Ed. WB Sanders Comp. London, 1920.
117. YOUMANS G.: Relation between delayed hypersensitivity and immunity in Tuberculosis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 111: 109. 1975.
118. ZERVAS M., HAMACHER H., HOLMES O. et al.: Normal values for common clinical tests. *Nw. Engl. Jour. Med.*, 290: 39-49. 1974.
119. ZINNEMAN H., WENDELL H.: Transient Tuberculous Meningitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114 (6): 1185-8. 1976.
120. VISUDHIPHAN P., CHIEMCHNYA S.: Evaluation of rifampicin in the treatment of Tuberculous Meningitis in children. *Jour. Ped.* 87 (6): 983-6. 1975.
121. WILFERT C.M.: Mumps meningoencephalitis with low cerebrospinal fluid glucose, prolonged pleocytosis and elevation of proteins. *Nw. Engl. Jour. Med.*, 280: 855. 1969.
122. WINTER W.D.: Eastern equine encephalomyelitis in Massachusetts in 1955: Report of two cases in infants. *Nw. Engl. Jour. Med.*, 255: 262. 1956.