Meningitis tuberculosa

Juan E. González G.¹; Ana Chávez P.²; Ernesto Payá G.³; Julia Chadid S.²

Resumen

La tuberculosis meníngea constituye la forma más grave de esta infección, con frecuentes secuelas y alta letalidad. Se describe un lactante de 13 meses, sin vacuna BCG, quien mientras era sometido a investigación por una afección pulmonar sufrió alteración de la consciencia, convulsiones y finalmente coma. El diagnóstico se confirmó mediante cultivo de bacilo de Koch en contenido gástrico 90 días después. En niños menores de cinco años la incubación de la tuberculosis puede ser muy corta, pudiéndose desarrollar meningitis en menos de tres meses desde la exposición al agente causal. En Chile la tuberculosis meníngea es poco frecuente, sin embargo, hay que tenerla presente, ya que su pronóstico dependerá de la precocidad del diagnóstico y el tratamiento. Los exámenes microbiológicos específicos tienen baja sensibilidad, por lo que el diagnóstico se basa en gran medida en los antecedentes epidemiológicos, las manifestaciones clínicas, las alteraciones del líquido cefalorraquídeo y los exámenes imagenológicos del sistema nervioso. La amplia cobertura de la población con inmunización con BCG, el diagnóstico precoz, sobre bases clínicas y epidemiológicas, y el tratamiento oportuno y agresivo son la clave para reducir la letalidad y las secuelas de esta grave enfermedad en niños menores.

(**Palabras clave:** meningitis, tuberculosis meníngea.)

Meningeal tuberculosis

Meningeal tuberculosis is one of the most serious forms of the disease. The case of a BCG unvaccinated 13 months old infant who presented with seizures, unconsciousness and coma while he was being studied because of pulmonary symptoms. Diagnosis was ultimately confirmed by isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from gastric content cultures 90 days later. In children less than 5 years old, incubation period of meningeal tuberculosis may be as short as three months. In Chile where BCG vaccination is routinely performed to newborn infants this form of the disease is rather infrequent but physicians should be alert to this possibility because prognosis depends critically on timely diagnosis and treatment. Due to low sensibility of specific microbiological tests, initial diagnosis must be based on epidemiology, clinical, cerebrospinal fluid cytochemical analysis and neuroimages findings.

(**Key words:** tuberculosis, meningeal.)

La tuberculosis continúa siendo de alta prevalencia en el mundo, y su incidencia ha vuelto a aumentar en los últimos años en muchos países¹⁻³. En Estados Unidos entre 1985 y 1993 aumentó 13% en la población general y 40% en los menores de 14 años. Las formas severas de

la enfermedad, incluyendo la meningitis, se registran con mayor frecuencia en los niños menores de 5 años, lo que podría guardar relación con inmadurez de la respuesta inmune. En Chile, la incidencia de tuberculosis ha disminuido sostenidamente desde tasas de mortalidad de 200,4 por 100 000 habitantes en 1948 hasta 2,8 por 100 000 habitantes en 1994. Sin embargo, la enfermedad sigue siendo un importante problema de salud y será necesario extremar los esfuerzos para evitar que recrudezca, como ha ocurrido en norteamérica y algunos países europeos⁴⁻⁹. La meningitis es la forma más grave

1. Unidad de Neurología, Servicio de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés.

2. Unidad de Infecciosos, Servicio de Pediatría, Hospital Exequiel González Cortés.

3. Laboratorio de Microbiología, Hospital Exequiel González Cortés.

de la tuberculosis en lactantes y niños pequeños, y es letal fatal si no se inicia oportunamente el tratamiento adecuado^{1, 3, 5, 6, 10}.

Con el propósito de reforzar el estado de alerta para el diagnóstico de esta enfermedad se describe el siguiente caso y se revisan brevemente los aspectos más relevantes de ella.

Caso Clínico

Varón. Gestación y parto normales. Nació en Australia. Al nacer pesó 3 550 g y su talla era 50 cm. No recibió vacuna BCG. Creció bien y mostró buen desarrollo sicomotor. Llegó al país a la edad de 9 meses. A los 13 meses sufrió una enfermedad aguda caracterizada por febrículas, tos y coriza que cedieron con tratamiento sintomático. Los síntomas se repitieron en tres oportunidades, por lo que se le hizo una radiografía de tórax, la que mostró una imagen de condensación del lóbulo superior del pulmón derecho que fue interpretada como neumonía y tratada con amoxicilina en una oportunidad y amoxicilina con ácido clavulánico en otra, disminuyendo los síntomas sin que se modificase la imagen radiológica. Cuarenta y ocho

horas después de suspender el segundo tratamiento con antibióticos, se reinició la fiebre, por lo que ingresó al hospital. Estaba en buenas condiciones generales, afebril, eutrófico (peso 10 kg, talla 79 cm), con escasos estertores pulmonares húmedos. Sin cicatriz BCG. En la radiografía de tórax (figura 1) se registraba una imagen densa en el lóbulo superior del pulmón derecho y ensanchamiento del mediastino. Hematocrito 31%, 20 200 leucocitos x mm³, neutrófilo 81%, velocidad de sedimentación de los eritrocitos (VHS) 38 mm/h, proteína C reactiva 24 mg/l. Timo normal, signos de atelectasia retráctil y neumopatía crónica del lóbulo superior derecho en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax. Seis días después de ingresar, su temperatura subió a 39,5°C, y dos días después se agravó bruscamente con deterioro rápidamente progresivo de su estado de conciencia y tres episodios de convulsiones breves, caracterizados por fasciculaciones faciales y movimientos de succión. El líquido cefalorraquídeo (LCR) era de aspecto claro y transparente, albúmina 82 mg/dl, glucosa 13 mg/dl, leucocitos 75 por mm³ (linfocitos 94%, polimorfonucleares 6%), tinción de Gram y reacción de látex de resultados negativos, glicemia 97 mg/dl. El deterioro de la conciencia aumentó hasta llegar al coma en las 12 h siguientes cuando se registraban puntajes de Glasgow 7 a 8, pupilas hiporreactivas, desviación de la mirada hacia la derecha, paresia facial periférica derecha y hemiparesia

Figura 1: Radiografía de tórax; muestra condensación del lóbulo superior del pulmón derecho y ensanchamiento del mediastino.

braquioclural derecha, requiriendo ventilación mecánica. En la TAC cerebral había signos de edema cerebral, dilatación de los tres ventrículos y una lesión de baja densidad en el territorio de arteria perforante izquierda con aspecto de infarto cerebral. Se indicó tratamiento con estreptomizina, isoniazida, rifampicina, pirazinamida y corticosteroides. En el LCR de dos días después la concentración de albúmina era 99 mg/dl, la de glucosa 6 mg/dl, con 158 leucocitos por mm^3 y 93% de linfocitos. Desde el cuarto día de tratamiento su consciencia mejoró progresivamente (Glasgow 12-13), persistiendo hemiparesia derecha y paresia facial derecha central. En la TAC cerebral (figura 2) al 5º día se registraba disminución de los signos de hipertensión endocraneana, moderada dilatación tri-ventricular, signos de infarto de los núcleos caudado y cápsula interna izquierda y, en controles posteriores, hidrocefalia estable, sin hipertensión endocraneana y una zona hipodensa de infarto que no varió. La tinción de Ziehl-Nielsen del líquido cerebroespinal, la búsqueda de infección por *Cryptococcus*, VIH y el estudio inmunológico del paciente, así como la pesquisa de TBC en la familia, dieron resultados negativos. Al completar 31 días de tratamiento con drogas antituberculosas y corticoides, egresó para continuar con tratamiento ambulatorio. Como el diagnóstico no había sido confirmado, al tercer mes de evolución se realizó resonancia nuclear magnética (figuras 3 y 4), con angiografía de resonancia cerebral, en la que se registró imágenes de extensa meningitis granulomatosa y lesiones isquémicas de arterias lenticuloestriadas izquierdas, infartos corticales en el territorio de la arteria cerebral media e hidrocefalia compensada. Los cultivos de Koch

Figura 2: Tomografía axial computadorizada del cerebro: hidrocefalia triventricular y lesión de baja densidad en la región del núcleo caudado y cápsula interna izquierda.

del líquido cefalorraquídeo fueron negativos a los 30 y 60 días, pero dos cultivos de contenido gástrico dieron resultados positivos a los 90 días para *Mycobacterium tuberculosis*, con 2 y 4 colonias respectivamente. Después de doce meses de tratamiento, y rehabilitación, a los 14 meses de evolución sólo quedaba leve hemiparesia facial braquial y clural derecha, de predominio distal braquial, siendo el desarrollo sicomotor y habilidades lingüísticas normales para la edad.

Comentario

La tuberculosis del sistema nervioso central es parte de la enfermedad diseminada en el lactante o una reactivación de la enfermedad en adolescentes y adultos. Cuando ocurre la diseminación linfohematógena en la infección primaria tuberculosa, los bacilos se distribuyen en todo el organismo, incluyendo médula ósea, hí-

Figura 3: Resonancia nuclear magnética cerebral, imagen coronal en T1 con gadolinio: engrosamiento meníngeo basal, lesiones isquémicas en la región caudolateral izquierda y corticales de ramas de arteria cerebral media izquierda e hidrocefalia.

Figura 4: Angiografía por resonancia nuclear magnética cerebral: la arteria cerebral media izquierda tiene menor grosor y menor ramificación que la contralateral normal.

gado, bazo, plexos coroideos, cráneo, meninges y médula espinal, donde se forman los tubérculos caseosos. Los bacilos son inicialmente contenidos en los tubérculos, pero 5% de los huéspedes expuestos, especialmente los niños pequeños, son incapaces de mantener una respuesta inmune adecuada, desarrollando una tuberculosis diseminada. En el niño mayor los tubérculos pueden haberse instalado previamente y mantenerse estables por años y, en relación a una alteración de la inmunidad celular, como ocurre en pacientes con linfoma o SIDA, los bacilos contenidos en su interior se multiplican reactivando la enfermedad^{1, 3, 6, 11}. Al romperse un tubérculo al espacio subaracnoideo, se inicia la inflamación, como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad inducida por los microorganismos y asociada al material antigénico existente dentro del cerebro y el espacio subaracnoideo. Independientemente de dónde el

tubérculo descargue, la reacción inflamatoria es siempre más marcada en la base del cerebro. Tres características dominantes de la lesión explican las manifestaciones clínicas de la meningitis tuberculosa: la aracnoiditis proliferativa, la vasculitis con trombosis e infarto y la hidrocefalia. La aracnoiditis proliferativa es más marcada en la base del cerebro, en las cisternas basales y en la región de la cisura de Silvio. Puede ser gruesa, gelatinosa, como una masa que se extiende desde el puente hasta los nervios ópticos, más prominente en el área del quiasma óptico. A medida que progresa el proceso inflamatorio va adquiriendo el aspecto de una masa fibrosa que envuelve los pares craneales y afecta su función. La vasculitis se caracteriza por el compromiso de los vasos de la base del cerebro o de la arteria cerebral media como consecuencia de la extensión de la aracnoiditis basilar o por la directa invasión de la adventicia por la micobacteria. Esto lleva a la trombosis e infartos multifocales cerebrales, especialmente en los núcleos basales, corteza cerebral, puente y cerebelo. La hidrocefalia comunicante, la más frecuente, es secundaria al compromiso inflamatorio de las cisternas basales que puede impedir la circulación de líquido cefalorraquídeo y su reabsorción. Menos frecuente es la obstrucción del acueducto de Silvio, con la consiguiente hidrocefalia obstructiva^{10, 13}.

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis meníngea son de comienzo gradual, sólo ocasionalmente abrupto, caracterizado por fiebre, y suele ser marcado por una convulsión. En la presentación clínica se distinguen tres etapas: la prodrómica se caracteriza por la fiebre prolongada, signos inespecíficos como irritabilidad, cefalea intermitente, anorexia, náuseas, vómitos y letargo progresivo. Al cabo de 2 a 3 semanas se expresa la etapa meningítica con signos de hipertensión endocraneana, signos meníngeos, parálisis de nervios craneales (especialmente III, IV y VII pares) y alteración inicial de consciencia (somnolencia o confusión). Posteriormente la enfermedad puede progresar rápidamente llegando al sopor o coma, presencia de convulsiones y hemiplejía, hemiparesia o paraplejía que caracterizan la tercera etapa o paralítica^{1, 3-6, 8, 10, 11}. Las formas clínicas atípicas incluyen la presentación como meningitis aguda; convulsiones y compromiso de pares craneales.

nos precoces; hidrocefalia, con cefalea, diplopia, edema de papila y trastornos visuales precediendo los signos meníngeos, y forma encefalítica con estupor o coma y convulsiones sin signos de meningitis. En estos casos el LCR revela pleocitosis leve y proteína normales o levemente elevadas^{11, 14}.

El diagnóstico de meningitis TBC se confirma mediante aislamiento del bacilo de Koch en el LCR, sin embargo este procedimiento es de bajo rendimiento. El cultivo de LCR tiene una positividad de 50% y la baciloscofia 10 a 40%. Para este último examen la muestra de contenido gástrico ha demostrado mayor sensibilidad que el lavado broncoalveolar^{4, 5, 8, 10, 15}. Otras pruebas diagnósticas incluyen la determinación de adenosin deaminasa (ADA) en el LCR, enzima producida por linfocitos T diferenciados, determinación que ha sido especialmente útil en el diagnóstico de TBC pleural. Se ha establecido la sensibilidad del método en 89% y la especificidad en 91%, con un punto de corte de 7,1 unidades por litro; pueden existir falsos positivos, especialmente en meningitis virales y más raramente en meningitis bacteriana y en tumores del sistema nervioso central (SNC)^{4, 5, 16-18}.

Otras aproximaciones diagnósticas incluyen la determinación de anticuerpos antiPPD y antiBCG en LCR y la determinación de ADN del agente en LCR, ya sea por técnica de hibridación (sonda genética) o por amplificación génica (PCR). En Chile se ha establecido una sensibilidad de 90% y especificidad de 89% para la técnica de determinación de anticuerpos antiPPD (IgG, IgM) y antiBCG (IgG) mediante enzimo inmunoensayo. La especificidad de la amplificación por reacción en cadena de polimerasa del ADN del *M. tuberculosis* es cercana al 100%, pero con una sensibilidad no mayor del 50%. Con nuevos cambios en la técnica hoy se tienen resultados de alta sensibilidad en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, para lo cual se dispone de reactivos comerciales (Genprobe® y Roche®) con sensibilidades de 98 a 100% y especificidades de 87 a 90%, pero no hay experiencia en su aplicación para el diagnóstico de tuberculosis meníngea¹⁹⁻²².

Debido al bajo rendimiento de los exámenes microbiológicos, el diagnóstico de meningitis tuberculosa se apoya en otros exámenes de laboratorio y en los antecedentes epidemiológi-

cos. Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo son de la mayor utilidad para el diagnóstico, siendo lo más característico glucosa baja (20 a 25% de la glicemia), aumento de la concentración de proteínas (entre 100-300 mg%) y pleocitosis linfocítica (entre 100-500 por mm³)^{1, 3, 5, 8, 11, 14}. En alrededor de la mitad de los niños afectados se encuentran alteraciones en la radiografía de tórax, que incluye signos de complejo primario, compromiso miliar, lesiones del parénquima, ganglios mediastínicos o derrame pleural¹⁻⁵. La reacción del PPD es de poca utilidad para el diagnóstico, siendo positivo (mayor de 10 mm) en el período agudo de la meningitis en menos del 50% de los casos^{2, 8}.

Puesto que el principal sitio de transmisión de la infección a un niño es su hogar, cuando se sospeche este diagnóstico debe investigarse a toda la familia por antecedentes de tuberculosis, los que se encuentran en 40% de los casos y hacer pesquisa de enfermedad activa, lo que suele ocurrir en 70% de ellos^{1-4, 6, 8, 10}. La incubación de la tuberculosis meníngea o la enfermedad diseminada en menores de cinco años puede ser muy corta (6 a 8 semanas)^{2, 6}. Los criterios microbiológicos y clínicos para definir un caso como TBC del sistema nervioso cerebral incluyen uno de los primeros o dos o más de los segundos⁶ (tabla).

La tomografía axial computadorizada (TAC) y la resonancia nuclear magnética (RNM) han contribuido a ampliar los conceptos sobre la patogénesis de la enfermedad y facilitado la valoración clínica, reemplazando con ventajas a la neumoencefalografía y la angiografía^{11, 12, 14}. En la TAC cerebral, según la etapa clínica de la meningitis tuberculosa, las imágenes pueden ser normales o de aracnoiditis basilar, hidrocefalia o infarto secundario a vasculitis. En bajo porcentaje se detecta un tuberculoma calcificado. Un hallazgo importante y característico es la hidrocefalia triventricular o cuadventricular, según la localización de la obstrucción^{1, 4, 5, 10-12, 14}. La aracnoiditis basilar se puede manifestar por crecimiento inespecífico de las cisternas basales, que aumenta con el medio de contraste¹⁴. Los infartos se ven como áreas de baja densidad en los núcleos basales o en las regiones perisilvianas de la superficie cerebral^{11, 14, 23, 24}. En la resonancia nuclear magnética se observan las mismas anomalías pero con mayor precisión y sensibili-

Tabla

Criterios de tuberculosis del sistema nervioso central

Criterios microbiológicos: uno de los siguientes:

- * Aislamiento de *M. tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo.
- * Signos y síntomas neurológicos anormales, alteraciones del líquido cefalorraquídeo con tomografía axial o resonancia nuclear compatibles con tuberculosis del sistema nervioso y aislamiento de *M. tuberculosis* de cualquier sitio.

Criterios clínicos: signos o síntomas neurológicos anormales y más de dos de los siguientes:

- * Contacto con adulto con tuberculosis contagiosa
- * PPD > 10 mm o > 5 mm si el niño tuvo contacto estrecho con adulto infectado.
- * Alteraciones de líquido cefalorraquídeo sin otra causa infecciosa
- * Alteraciones de la tomografía axial o resonancia nuclear del cráneo compatibles con tuberculosis del sistema nervioso central.

dad. Se ven mejor el crecimiento meníngeo basal y el del epéndimo ventricular con medio de contraste. Es también más sensible para delimitar zonas isquémicas y pesquisar tuberculomas en localizaciones especiales como hipotálamo, siendo especialmente útiles para observar lesiones de tronco cerebral o médula^{14, 25}.

El tratamiento de la meningitis TBC debe iniciarse apenas se sospeche esta en base a criterios clínicos y epidemiológicos, sin esperar su confirmación, ya que el atraso determina mayores secuelas y letalidad^{3, 10, 26}. Si bien hoy no hay estricto acuerdo sobre los medicamentos que elegir ni la duración del tratamiento, está establecido que se deben utilizar al menos dos agentes bactericidas a los cuales el agente infectante sea susceptible^{2, 5, 6, 10, 27}. Para decidir el esquema se debe considerar la creciente resistencia de *M. tuberculosis* a las drogas, que puede ser primaria (el paciente es infectado por un organismo ya resistente a una o más de ellas) o secundaria (cuando emergen organismos resistentes durante el tratamiento)^{1, 3, 27}. La Academia Estadounidense de Pediatría recomienda emplear isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin diariamente los primeros dos meses. Luego, durante diez meses, isoniazida,

rifampicina y pirazinamida diariamente o dos veces por semana^{1, 6, 8, 26}. Se propone asociar corticosteroides a los medicamentos antituberculosos aludidos, pues pueden disminuir significativamente la letalidad y la frecuencia y magnitud de las secuelas neurológicas^{1, 3, 13, 26}. Sin embargo, su uso rutinario no está definitivamente establecido, reservándose para los casos en que ocurre deterioro clínico después de administrar el tratamiento específico o cuando hay signos de hipertensión intracraneana (etapas II a III). Si se emplean, se recomienda hacerlo por 4 a 6 semanas y disminuir gradualmente la dosis en 2 a 3 semanas, usando prednisona (1 a 2 mg • kg • d), dexametasona (0,5 a 1,5 mg • kg • d) o metilprednisolona (0,5 a 0,8 mg • kg • d) por vía intravenosa^{1, 5, 8, 26}.

Otro aspecto del tratamiento es el quirúrgico, pues algunos sugieren la instalación precoz de derivaciones para el líquido cerebroespinal en las etapas I y II con signos de hidrocefalia en la tomografía. Sin embargo, es común en todos los casos alguna dilatación en los ventrículos y se considera que esta, por sí misma, no es indicación para el procedimiento, sino el deterioro expresado por el empeoramiento de síntomas y signos neurológicos asociados a la hidrocefalia. En cambio en los niños en etapa III es posible que el drenaje ventricular externo inicial permita controlar mejor la presión intracraneana^{1, 3, 5}.

A pesar de los excelentes agentes quimioterápicos, las secuelas neurológicas de la meningitis TBC son frecuentes y la letalidad sigue siendo entre 15 y 60%, siendo indispensable para controlarlas la actuación precoz^{1, 3, 4, 6, 8, 10}. Por esta razón, a pesar de su baja frecuencia en Chile, es necesario tener presente esta infección del SNC y, dado que los exámenes microbiológicos específicos muestran poca sensibilidad para el diagnóstico, este se debe basar en antecedentes epidemiológicos, cuadro clínico, alteraciones del LCR y estudio neurorradiológico. Sin embargo, en algunos casos estos criterios pueden no estar presentes, lo que pone de manifiesto la necesidad de disponer de una prueba confiable y rápida de confirmación.

En niños, especialmente menores de 5 años, el período de incubación de la TBC puede ser muy corto, pudiendo desarrollarse meningitis y enfermedad diseminada en menos de tres meses desde la exposición, lo que destaca la importan-

cia de la vigilancia epidemiológica y manejo de contactos^{2,6}. Entre las medidas de control juega un papel importante la vacunación BCG, que en Chile alcanza coberturas muy elevadas, superiores a 95% de los recién nacidos y 90% de los escolares de primer año básico y puede ser un factor importante en la baja prevalencia de la enfermedad, pues, a pesar del debate sobre su eficacia, numerosas publicaciones muestran que reduce el riesgo de infección TBC en alrededor de 50%, con mayor protección contra las formas más severas como meningitis y enfermedad diseminada^{4,5,7}. El aumento de la frecuencia de desplazamientos entre países exige la revisión del calendario de vacunación de los inmigrantes.

Referencias

1. Janner D, Rutheford M, Azimi P: Tuberculous meningitis in children. *Pediatric Emergency Care* 1993; 9: 281-284.
2. Starke J, Correa A: Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 455-470.
3. Smith M, Starke J, Marquis JR: Tuberculosis and opportunistic mycobacterial infections. In: Feigen RD, Cherry JD, Eds. *Textbook of pediatric infectious diseases*. Third edition, WS Saunders Company, Philadelphia 1992: 1321-1361.
4. Curless RG, Mitchell CD: Central nervous system tuberculosis in children. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 720-724.
5. Newton RW: Tuberculous meningitis. *Archives of disease in childhood*, 1994; 70: 364-366.
6. Doerr CA, Starke J, Ong LT: Clinical and public health. Aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1995; 127: 27-33.
7. Colditz GA, Brewer F, Berkey CS, et al: Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
8. Mancao MY, Nolte FS, Nahmias AJ, Jarvis WR: Use of polymerase chain reaction for diagnosis of tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 154-156.
9. Referencia MINSAL (en prensa).
10. Waecker NJ, Connor JD: Central nervous system tuberculosis in children: A review 30 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 359-349.
11. Leonard JM, Desprez R: Tuberculosis of the central nervous system. In: Aminof MJ, Ed. *Neurology and general medicine*. Second edition, Churchill Livingstone Inc., New York 1995: 703-716.
12. Adams R, Victor M: Principles of neurology. 5th ed. New York: McGraw-Hill Inc., 1993: 616-618.
13. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA: Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 179-183.
14. Venna N, Sabin T: Tuberculosis of nervous system. In: Feldman E, Ed. *Current diagnosis in neurology*. Mosby Year Book Inc., St. Louis Missouri 1994: 117-125.
15. Kennedy DH, Fallon RJ: Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979; 241: 264-268.
16. Piras MA, Gakis C: Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity in tuberculous meningitis 1973; 14: 311-317.
17. Rodríguez E, Soto F, Velásquez C: Adenosin deaminasa como test diagnóstico de tuberculosis pleural. *Enferm Resp Cir Torax* 1987; 3: 182-187.
18. Daniel T: New approaches to the rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 1987; 155: 599-602.
19. Valenzuela MT, García P: Actualización en métodos diagnósticos de la meningitis tuberculosa. *Boletín ISP* 1988; 27: 53-54.
20. Noordhoek G, Arend K, Gunard B, et al: Sensivity and specificity of PCR for detection of M. tuberculosis: A blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 277-284.
21. Kirschner P, Rosenau J, Springer B, et al: Diagnosis of mycobacterial infection by nucleic acid amplification: 18 month prospective study. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 304-312.
22. Pfyffer G, Kissling P, John E, et al: Diagnosis performance of amplified mycobacterium tuberculosis direct test with cerebrospinal fluid, other non respiratory and respiratory specimens. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 834-841.
23. Ariopoulos J, Chomelis Z, Christopoulos S, et al: Sequential computed tomography in tuberculous meningitis in infants and children. *Comput Radiol* 1984; 8: 271.
24. Price HI, Danziger A: Computed tomography in cranial tuberculosis. *AJR* 1978; 130: 769.
25. Schoerman J, Hewlet R, Dobald P: MR of childhood tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1988; 30: 473-475.
26. American Academic of Pediatrics. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89: 161-165.