



Fecha de recepción: junio 9 de 2022  
Fecha de aceptación: enero 19 de 2023

## ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.39.03.357.159>

# Breve historia de la tuberculosis meníngea

## *Brief history of meningeal tuberculosis*

LEONARDO PALACIOS-SÁNCHEZ<sup>1</sup>, XIMENA PALACIOS-ESPINOSA<sup>2</sup>,  
JUAN SEBASTIÁN BOTERO-MENESES<sup>3</sup>, ANA-MARÍA GÓMEZ-CARVAJAL<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Médico y especialista en Neurología de la Universidad del Rosario. Docencia universitaria en la Universidad del Rosario. Afiliación institucional: Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Neurociencia (NEUROS), Centro de Neurociencia Neurovitae-UR, Bogotá, Colombia. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6792-5855>. leonardo.palacios@urosario.edu.co

<sup>2</sup> Psicóloga de la Universidad El Bosque (Bogotá, Colombia). Magíster en Psicología Clínica y de la Salud, Universidad de Granada - Asociación Española de Psicología Conductual (España). Doctora en Psicología Social, del Desarrollo y de las Organizaciones, Universidad de Bolonia (Italia). Afiliación institucional: Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación Individuo, Familia y Sociedad, Bogotá, Colombia.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9503-139X>. ximena.palacios@urosario.edu.co

<sup>3</sup> Médico y cirujano de la Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia). Magíster en Genética prenatal y medicina fetal University College London - UCL (Londrés, Reino Unido). Afiliación institucional: Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación en Neurociencia (NEUROS), Centro de Neurociencia Neurovitae-UR, Bogotá, Colombia.

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1849-8751>. juans.botero@urosario.edu.co

<sup>4</sup> Psicóloga de la Universidad del Rosario (Bogotá, Colombia). Magíster en Psicología de la Universidad de Los Andes (Bogotá, Colombia). Magíster en Neurociencia Clínica del Queen Square Institute of Neurology UCL (University College London) (Londrés, Reino Unido). Afiliación institucional: Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Grupo de Investigación Individuo, Familia y Sociedad, Bogotá, Colombia. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8628-3800>. anamaria.gomezc@urosario.edu.co

**Correspondencia:** Ana-María Gómez-Carvajal [anamaria.gomezc@urosario.edu.co](mailto:anamaria.gomezc@urosario.edu.co).

## RESUMEN

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas conocidas por el hombre; una de sus presentaciones clínicas más mortales es la tuberculosis meníngea. La historia de la tuberculosis meníngea abarca una serie de hechos notables, así como un gran número de personas que intervinieron en la descripción de esta enfermedad, su diagnóstico, manejo y la forma en que ha cambiado a lo largo de muchas décadas. Este artículo presenta un panorama de la historia de la tuberculosis meníngea y sus detalles más destacados.

**Palabras clave:** tuberculosis, tuberculosis meníngea, punción lumbar.

## ABSTRACT

Tuberculosis is one of the oldest diseases known to man, one of its deadliest clinical presentations is meningeal tuberculosis. The history of meningeal tuberculosis encompasses a series of remarkable events as well as a vast number of people that were involved in the description of this disease, its diagnosis, management, and the way it has changed over many decades. This article presents an overview of the history of meningeal tuberculosis, and its most noteworthy details.

**Keywords:** tuberculosis, meningeal tuberculosis, spinal puncture.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas descritas en la historia que ha cobrado la vida de miles de personas en el mundo (OMS, 2021). Se estima que alrededor de 1,5 millones de personas murieron de TB en 2020, siendo así la decimotercera causa de muerte (OMS, 2021). De hecho, algunos autores afirman que es la primera enfermedad conocida por la humanidad (1). Tanto la concepción como la denominación de la TB ha cambiado con los años. Se le ha nombrado como “La enfermedad del Rey”, “Plaga Blanca” y el más conocido “ptisis”(2).

La palabra ptisis proviene del griego *phthisis*, que traduce “consunción” o “secamiento”, dada la gran emaciación que padecen los pacientes. Existe variedad de reportes y descripciones en la literatura de cómo las personas se consumían, sus cuerpos se secaban hasta la muerte (3).

Se han encontrado reportes de casi 5000 años antes, como es el caso de la momia Nesperehân, sacerdote de Amón, encontrada en 1881 en Egipto. La momia tenía evidencia de abscesos granulomatosos en varios cuerpos vertebrales y en el músculo psoas (1). Asimismo, se encontraron registros en restos óseos del periodo Neolítico y los primeros registros escritos datan de 3300 y 2300 a. C en la India y China (4).

Además, se encuentran textos que refieren afectación por TB en fuentes egipcias, griegas y romanas (4). Aparece por primera vez en la literatura griega, alrededor de 460 a. C. Hipócrates describía la ptisis como la enfermedad más prevalente en Grecia y era definida como casi siempre letal y reconocida por su alto potencial contagioso (3). Claudio Galeno de Pérgamo empezaba a sugerir sobre la naturaleza contagiosa de esta enfermedad, por lo que la propuesta terapéutica consistía en el reposo, antitusígenos, gárgaras de ácido tánico, miel y dieta (4).

En la época, se prohibía a los médicos visitar y examinar a los pacientes con ptisis, con el fin de proteger su propia salud y prestigio (3). En las primeras descripciones hipocráticas se describe la ptisis como una ulceración pulmonar, del tórax o de la garganta, junto con la aparición característica de tos productiva y fiebre. El cuerpo era “consumido” por la amplia secreción de pus (3).

La TB era principalmente transmitida por las secreciones respiratorias de pacientes ya infectados (5). La sintomatología varía en función del órgano afectado, siendo la forma más habitual la tuberculosis pulmonar (6). No obstante, también puede afectar a otros órganos, como el hueso

(osteomielitis tuberculosa), genitourinaria, meníngea, e incluso miliar (6). La TB puede afectar el sistema nervioso (SN) de diferentes formas, causando así una variedad de síntomas.

La más frecuente, la más grave y la que ocasiona mayor morbimortalidad es la meningitis tuberculosa de todas las formas de afección extrapulmonar (7). Las primeras descripciones de dicha entidad datan de 1768 y fueron realizadas por el médico escocés Robert Whytt (1714-1766), aun cuando no se conocía la existencia del bacilo tuberculoso, la del líquido cefalorraquídeo (LCR) y aún no se practicaban punciones lumbares (PL) (8).

A mediados de 1985, en Estados Unidos, los casos de TB empezaron a aumentar, lo cual era poco usual en los países desarrollados. Una de las razones que explican este aumento se debe en gran medida a la emergencia del VIH. El VIH debilita el sistema inmune y causa mayor propensión a contraer otras infecciones (5).

Posterior a las descripciones de Whytt, otros autores, en particular John Cheyne, Dorothy Price y Christopher J Mc Sweeney, hicieron aportes en el conocimiento de esta entidad del compromiso del SN en pacientes afectados por ella, y en el caso de Mc Sweeney, el inicio del tratamiento contemporáneo (8).

No obstante, a pesar de que en la actualidad existen tratamientos médicos, herramientas de prevención y promoción, aún la TB sigue cobrando vidas. Una de las barreras para el diagnóstico y tratamiento oportuno tiene que ver con dificultades geográficas, económicas (9), problemas en los sistemas de salud, baja adherencia al tratamiento, miedo al estigma (10,11) y sesgos de género (12,13). De hecho, la incidencia de la TB entre el 2000 y el 2020 disminuyó en un 2 % y se estima que se salvaron 66 millones de vidas gracias al diagnóstico y tratamiento oportunos (OMS, 2021).

En este artículo, los autores exploran y presentan un recorrido por la historia de esta grave condición.

## EL PIONERO: ROBERT WHYTT Y LA HIDROPESÍA DEL CEREBRO

Robert Whytt (1714-1766) fue un médico escocés, profesor de la Universidad Edinburgo y presidente del *Royal College Of Physicians* (Colegio Real de Médicos), quien describió un cuadro clínico que en ese entonces era denominado frenitis (caracterizado por fiebre intensa, sueño alterado, cefalea, agitación y diaforesis) (14). Luego se sabría que su descripción correspondía a meningitis

tuberculosa (8). Sus observaciones fueron publicadas dos años después de su muerte, en 1768, en un escrito denominado *Observations on the Dropsy in the Brain* (“Observaciones sobre la hidropesía del cerebro”). Realizó la descripción de 20 casos, todos en niños. La totalidad de los pacientes fallecieron, y en 10 se practicó autopsia. Describió la historia natural de la enfermedad, con una duración de cuatro a seis semanas desde el inicio hasta la defunción del paciente, y tres etapas. La primera, caracterizada por vómito, fotofobia y cefalea. La segunda, por una alteración en el pulso, que pasaba de ser regular, a lentificarse y a hacerse irregular asociándose a somnolencia, diplopía y delirio. En la tercera, que solía preceder el deceso en cinco a siete días, había aumento del pulso, mayor compromiso del estado de conciencia, llegando algunos a estado de coma y midriasis bilateral previos a la defunción (1,8).

En los 10 casos que tuvieron estudio *post mortem* se encontró líquido claro en los cuernos anteriores de los ventrículos laterales, así como en el tercero y el cuarto. No se observó dicho hallazgo en la duramadre o en el cerebro. El líquido no se coagulaba con el calor. Su artículo termina señalando que no pudo establecer la causa ni salvar a ninguno de los pacientes afectados (1,8).

En 1764, el médico, cirujano y anatomista italiano Domenico Felice Antonio Cotugno (1736-1822) realizó las primeras extracciones de LCR de los cadáveres de 20 hombres adultos (15).

En 1769, tan sólo un año después de la publicación de Whytt, el médico holandés Francisco de la Boë (1614-1672) estableció un vínculo directo entre los nódulos pulmonares observados en estudios *post mortem* de los pacientes fallecidos por la enfermedad. Los denominó tubérculos (del latín *tuber*: tumor). Sin embargo, dicha denominación fue utilizada inicialmente por Aulo Cornelio Celso (25 a C - 50 d C) para designar todo tipo de nudosidades o pequeños tumores circunscritos (16).

## SIGLOS XIX Y XX

Aproximadamente un siglo después, el célebre médico escocés John Cheyne (1877-1836) publicó en 1808 su propio ensayo sobre la hidropesía cerebral, con ediciones posteriores en los Informes del Hospital de Dublín en 1815 y en 1819, con el título *Hydrocephalus Acutus* “Hidrocefalia aguda” (8).

Durante el siglo XIX la TB assolaba el mundo entero, ocasionando una morbimortalidad muy alta (8). Grandes figuras de la medicina hicieron considerables aportes sobre su abordaje clínico y su etiología. Hacia 1819, René Laënnec (1781-1826) demostró que diferentes enfermedades eran

realmente una sola: la escrófula, adenopatías cervicales, la consunción de los pulmones y el mal de Pott en la columna vertebral (17). Su aporte al inventar el estetoscopio fue definitivo en el avance del diagnóstico de la tuberculosis y muchas otras enfermedades que afectan los pulmones. Veinte años después, en 1839, el médico alemán Johan Lukas Schönlein (1793-1864) propuso denominar dicha condición “tuberculosis” (17).

Mención especial merece el descubrimiento del *Mycobacterium tuberculosis* en 1882 por el médico alemán Robert Koch (1843-1910). Consiguió no sólo aislarlo, sino cultivarlo y producir la enfermedad en otros seres vivos (específicamente la cobaya) mediante su inoculación. Se considera uno de los padres de la bacteriología, y por sus aportes fue honrado con el premio Nobel de Medicina o Fisiología en 1905 (2,6,18).

Se estima que la antigüedad de la *Mycobacterium tuberculosis* es de entre 15 000 y 20 000 años. Esta evolucionó como patógeno humano a partir de otros microorganismos más primitivos. Aún hoy en día no se tiene certeza sobre la cronología, pero se sabe que su origen geográfico fue el continente africano y se extendió a otras zonas por las primeras migraciones humanas (4).

En 1936, la doctora Dorothy Price (1890-1954) publicó sus observaciones en 133 pacientes señalando el curso catastrófico de la meningitis tuberculosa que, para ese entonces, seguía siendo inevitablemente fatal. Señalaba que era contagiosa, y que en caso de presentarse en edad pediátrica (usualmente entre 9 meses y dos años), podría indicar que el niño convivía con un adulto que padecía tuberculosis. Indicó asimismo su propagación hematógena a partir de un foco pulmonar (8). Describió una forma de presentación aguda, y otra, con presentación insidiosa, en etapas tardías de la enfermedad pulmonar. Señaló la presencia de cefalea, fotofobia, abombamiento de fontanelas en lactantes, signos meníngeos evidentes en escolares, en particular rigidez nuchal, Kernig y Brudzynski, convulsiones en algunos de ellos, y en todos, progresión hacia estado de coma y muerte (8).

Los avances en el diagnóstico médico, las imágenes diagnósticas (resonancia magnética), la prueba molecular mediante la realización de la prueba Adenosin Deaminasa (ADA) (19); la implementación de pruebas psicotécnicas para la evaluación de funciones cognitivas mejoraron el entendimiento de la TB y sus implicaciones.

## MC SWEENEY Y EL USO TERAPÉUTICO DE LA ESTREPTOMICINA

En 1947, el doctor Christopher J Mc Sweeney presentó 297 pacientes tratados entre 1934 y 1947 en el hospital *Cork Street Fever* en Dublin. La punción lumbar ya se practicaba a los pacientes con meningitis, y dicho autor señala cómo el LCR es transparente, con formación de una capa de fibrina al dejarlo en reposo, y en el análisis citoquímico hay aumento de cloro y pleocitosis a expensas de linfocitos. Fue pionero en el tratamiento de la condición con estreptomicina a partir de 1947. Se aplicaba por vía intramuscular, y luego intratecal, durante tres meses. Los pacientes tratados entre 1948 y 1953 tuvieron una sobrevida del 90 %. La mitad de los pacientes se recuperaron sin secuelas, y en los demás sobrevivieron 9 a 10 meses más (8).

A partir de 1974 se inició aplicación de la vacuna con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), lo cual ha contribuido de manera significativa a la reducción de esta temible enfermedad en el mundo. Su denominación proviene de los aportes del microbiólogo León Charles Albert Calmette y el médico veterinario Camille Guérin, quienes desde 1906 iniciaron investigaciones que derivaron en la preparación de una cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* que ha perdido su virulencia pero conserva su poder antigénico.

La isoniazida (1952) (20), la rifampicina (1965) (21) y la pirazinamida (descubierta en 1936 y usada desde 1972) (22) se agregaron a la estreptomicina en el tratamiento de la meningitis tuberculosa, lo cual se ha logrado una sobrevida mayor, con menores secuelas (8). No obstante, algunas bacterias han desarrollado resistencia a estos tratamientos, lo cual ha dificultado la erradicación de la TB (5).

## SIGLO XXI

En el siglo XXI, la prevención y el tratamiento farmacológico han dado lugar a la disminución del contagio de TB y una mayor tasa de sobrevida. Asimismo, con el amplio desarrollo tecnológico y científico se ha recolectado mayor evidencia de las secuelas médicas de la TB tanto meníngea como pulmonar. Las consecuencias psicológicas han sido escasamente reportadas, sin embargo, se tiene mayor claridad sobre las secuelas neurológicas (23).

El deterioro neurocognitivo y funcional representa una de las principales secuelas psicológicas de la meningitis tuberculosa, tanto a corto (24) como a largo plazo, en niños y en adultos (25). Estas secuelas pueden incluir alteraciones motoras, sensitivas y deterioro cognitivo (23). Cuando esta

enfermedad se cronifica, el deterioro cognitivo ocurre en múltiples dominios, aún si las personas han recibido tratamiento adecuado (26). Los déficits cognitivos más comunes que se han reportado son alteraciones en la memoria, orientación, abstracción, lenguaje, funciones ejecutivas, razonamiento y habilidades visuoespaciales (25,27).

En los adultos que sobreviven a la meningitis tuberculosa se han descrito: deterioro neuropsicológico, asociado con alteraciones de la sustancia blanca y gris (28); alteraciones psicomotoras, de memoria, aprendizaje y de función ejecutiva asociadas con la hidrocefalia crónica (29).

Es claro que la etiología de este deterioro es multifactorial, pero los mecanismos exactos por los que se produce son aún desconocidos. Algunos hallazgos indican disminución del volumen de sustancia gris en estructuras cerebrales como precuña derecha y putamen izquierdo, giro temporal superior y medio, tálamo y núcleo caudado derechos (26), así como hidrocefalia crónica.

Wait y Schoeman (2010) realizaron un estudio con 74 niños recuperados de meningitis tuberculosa y concluyeron que los trastornos internalizantes (ansiedad, depresión) y la desinhibición conductual pueden ser complicaciones a largo plazo en más del 10 % de los pacientes (30). Estos mismos autores reportaron conductas compulsivas, agresivas y dificultades para la interacción social. Se ha descrito que más del 50 % de los niños que sobreviven a esta infección tienen riesgo de secuelas neuropsicológicas, como es el por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (31), alteraciones cognitivas, de aprendizaje, emocionales, comportamentales (32) y en el lenguaje expresivo (33). Dada la inmadurez del cerebro de los niños, las consecuencias educativas y psicosociales producidas por el déficit neurocognitivo son importantes y pueden ocurrir aun en ausencia de secuelas físicas (34)

En el siglo XXI se privilegia el trabajo interdisciplinario. El notable desarrollo de áreas como la Psicología de la Salud y la Neuropsicología consolidan un marco de acción para el manejo oportuno e integral de las personas con diagnóstico de tuberculosis meníngea, tanto en dirección a la prevención de secuelas como a la rehabilitación de las mismas.

**Tabla 1.** Hitos relevantes relacionados a la historia de la TB meníngea

Siglo	Hitos relevantes
Siglo XVIII	Primeras descripciones e identificación del agente patógeno de la enfermedad (8) Tratamiento inexistente
Siglo XIX	Uso de la PL para el análisis del LCR (15)
Siglo XX	Uso de nuevas técnicas de evaluación y diagnóstico (19) . Inicio del uso de fármacos (20) (21) (22) Introducción de las primeras vacunas (8) Aumento de casos de TB después de la aparición del VIH/ SIDA (5)
Siglo XXI	Esfuerzos sostenidos por prevenir la enfermedad y disminución de casos de TB meníngea

**Fuente:** elaborada por los autores.

## CONCLUSIÓN

En la actualidad, la TB y la meningitis tuberculosa están lejos de ser erradicadas. Posponer la consulta oportuna y retrasar el tratamiento son comportamientos estrechamente vinculados con la morbimortalidad causada por la meningitis tuberculosa. De hecho, se sabe que las secuelas neuropsicológicas serán más probables en tanto mayor sea la gravedad de la enfermedad inicial, pues el tejido cerebral será más vulnerable al daño (Chen et al., 2015). Por lo tanto, la psicoeducación, como estrategia individual y colectiva para generar reconocimiento de la enfermedad y sus consecuencias en las comunidades, puede representar una alternativa de intervención psicológica que disminuya el riesgo. Son muchos los avances que se han logrado y los autores consideran de la mayor importancia honrar a las personas que han contribuido de manera decisiva a la comprensión, diagnóstico y tratamiento de esta frecuente y temible condición.

**Financiación:** No aplica.

## REFERENCIAS

1. Walusinski O. History of the Concept of Tuberculous Meningitis. *Eur Neurol.* 2021;84(1):61-70.
2. Murray JF. Mycobacterium tuberculosis and the cause of consumption: from discovery to fact. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 may 15 ;169(10):1086-8.
3. Botero-Meneses JS. El abrazo de la muerte blanca: Un vistazo a la tuberculosis y su impacto histórico [Internet]. 2016 [citado 25 mar 2022]. Disponible en: <https://www.urosario.edu.co/Revista-Nova-Et-Vetera/Vol-2-Ed-20/Omnia/El-abrazo-de-la-muerte-blanca-Un-vistazo-a-la-tube/>.
4. Epidemias: Tuberculosis [Internet] [citado 11 mar 2022]. Disponible en: [https://museodelferrocarril.org/Saludymedicina/epidemias\\_tuberculosis.asp](https://museodelferrocarril.org/Saludymedicina/epidemias_tuberculosis.asp).
5. Mayo Clinic. Mayo Clinic Family Health Book [Internet]. 5th edition. 2009 [citado 4 abr 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/tuberculosis/symptoms-causes/syc-20351250>.
6. CDCTB. La tuberculosis (TB) en los Estados Unidos [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [citado 4 abr 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/default.htm>.
7. Chinyama J, Ngoma MS, Menon AJ, Hestad K, Heaton RK. The effect of pulmonary tuberculosis on neurocognitive function in HIV infected adult patients in Lusaka, Zambia. *Med J Zambia.* 2016;43(4):199-206.
8. Breathnach CS. Robert Whytt (1714-1766): from dropsy in the brain to tuberculous meningitis. *Ir J Med Sci.* septiembre de 2014;183(3):493-9.
9. Reichman LB, Hershfield ES. Tuberculosis: A Comprehensive International Approach, 2a ed. CRC Press; 2000. 10. Coreil J, Mayard G, Simpson KM, Lauzardo M, Zhu Y, Weiss M. Structural forces and the production of TB-related stigma among Haitians in two contexts. *Soc Sci Med* 1982. 2010 oct;71(8):1409-17.
11. Nair DM, George A, Chacko KT. Tuberculosis in Bombay: new insights from poor urban patients. *Health Policy Plan.* 1997mar;12(1):77-85.
12. Atre S, Kudale A, Morankar S, Gosoni D, Weiss MG. Gender and community views of stigma and tuberculosis in rural Maharashtra, India. *Glob Public Health.* 2011;6(1):56-71.
13. Wang J, Fei Y, Shen H, Xu B. Gender difference in knowledge of tuberculosis and associated health-care seeking behaviors: a cross-sectional study in a rural area of China. *BMC Public Health.* 2008 oct 8;8(1):354.

14. Vaschetto E, Gutiérrez J. Las locuras puerperales: una lectura comparada entre Argentina y Colombia, 1880-1950. *História Ciênc Saúde-Manguinhos*. 2020 dic 18;27:1245-63.
15. Arribas MAT. The history of cerebrospinal fluid: from Classical Antiquity to the late modern period. 2017;9.
16. Henry S. Chapitre 1. De la phtisie, « maladie romantique », à la tuberculose, « maladie sociale ». En: *Vaincre la tuberculose (1879-1939) : La Normandie en proie à la peste blanche* [Internet]. Mont-Saint-Aignan: Presses universitaires de Rouen et du Havre; 2018 [citado 16 feb 2022]. p. 25-57. (Hors collection). Disponible en: <http://books.openedition.org/purh/5523>.
17. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet*. 2019 abr 20;393(10181):1642-56.
18. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1905 [Internet]. *NobelPrize.org*. [citado 25 mar 2022]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1905/summary/>.
19. Slaats EH, Asberg EG, van Keimpema AR, Kruijswijk H. A continuous method for the estimation of adenosine deaminase catalytic concentration in pleural effusions with a Hitachi 705 discrete analyser. *J Clin Chem Clin Biochem Z Klin Chem Klin Biochem*. 1985 oct;23(10):677-82.
20. Walker BC, Walker, Stuart R. Trends and Changes in Drug Research and Development. - Google Académico [Internet]. 2012 [citado 25 mar 2022]. Disponible en: [https://scholar.google.com.co/scholar?q=Trends+and+Changes+in+Drug+Research+and+Development.&hl=es&as\\_sdt=0&as\\_vis=1&oi=scholart](https://scholar.google.com.co/scholar?q=Trends+and+Changes+in+Drug+Research+and+Development.&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart).
21. Sensi P. History of the development of rifampin. *Rev Infect Dis*. 1983;5(Supplement\_3):S402-6.
22. Donald PR, Van Helden PD. *Antituberculosis chemotherapy*. Karger Medical and Scientific Publishers; 2011.
23. Popoca-Rodríguez I, Cárdenas G, Popoca-Rodríguez I, Cárdenas G. Deterioro cognoscitivo en pacientes con tuberculosis del sistema nervioso central. *Gac Médica México*. 2021 ago;157(4):385-90.
24. Rohlwink UK, Donald K, Gavine B, Padayachy L, Wilmshurst JM, Fieggen GA, et al. Clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes of children with tuberculous meningitis and hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol*. 2016 mayo;58(5):461-8.
25. Davis AG, Nightingale S, Springer PE, Solomons R, Arenivas A, Wilkinson RJ, et al. Neurocognitive and functional impairment in adult and paediatric tuberculous meningitis. *Wellcome Open Res*. 2019;4:178.

26. Chen HL, Lu CH, Chang CD, Chen PC, Chen MH, Hsu NW, et al. Structural deficits and cognitive impairment in tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis*. 2015 jul 22;15:279.
27. Gale SD, Erickson LD, Berrett A, Brown BL, Hedges DW. Infectious disease burden and cognitive function in young to middle-aged adults. *Brain Behav Immun*. 2016 feb;52:161-8.
28. Lin WC, Chen PC, Wang HC, Tsai NW, Chou KH, Chen HL et al. Diffusion Tensor Imaging Study of White Matter Damage in Chronic Meningitis. *PLoS ONE*. 2014 jun 3;9(6):e98210.
29. Hellström P, Klinge P, Tans J, Wikkelso C. The neuropsychology of iNPH: findings and evaluation of tests in the European multicentre study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 feb;114(2):130-4.
30. Wait JW, Schoeman JF. Behaviour profiles after tuberculous meningitis. *J Trop Pediatr*. 2010 jun;56(3):166-71.
31. Wait JW, Schoeman JF. Tuberculosis meningitis and attention deficit hyperactivity disorder in children. *J Trop Pediatr*. 2002 oct;48(5):294-9.
32. Schoeman J, PhD JW, Hons MB, Van Zyl F, Fertig G, van Rensburg AJ et al. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(8):522-6.
33. Nimkar S, Joshi S, Kinikar A, Valvi C, Devaleenal DB, Thakur K, et al. Mullen Scales of Early Learning Adaptation for Assessment of Indian Children and Application to Tuberculous Meningitis. *J Trop Pediatr*. 2021 jul 2;67(3):fmaa034.
34. Huynh J, Abo YN, du Preez K, Solomons R, Dooley KE, Seddon JA. Tuberculous Meningitis in Children: Reducing the Burden of Death and Disability. *Pathog Basel Switz*. 2021 dic 30;11(1):38.