

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría.
Servicio de Microbiología.
Servicio de Radiología Pediátrica.
Servicio de Farmacia.

Fecha: Diciembre de 2020

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	<i>(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)</i>	CÓDIGO	<i>(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)</i>	VERSIÓN	1	PÁGINAS	2 de 6

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES:

Apellido 1	Apellido 2	Nombre	Categoría profesional	Servicio
Martín	Nalda	Andrea	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Morey	Olivé	Miriam	Médico Residente	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soriano	Arandes	Antoni	Facultativo especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Espiau	Guarner	María	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Mendoza	Palomar	Natalia A.	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Tórtola	Fernández	Mª Teresa	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Delgado	Álvarez	Ignacio	Facultativo especialista	Servei de Radiologia Pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Farmacéutica especialista	Servei de Farmàcia
Soler	Palacín	Pere	Facultativo especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

BREVE RESUMEN DEL CONTENIDO:

En este protocolo se revisa la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis del sistema nervioso central con especial énfasis en la meningitis tuberculosa, recogiendo las recomendaciones más recientes basadas en la evidencia científica disponible. Este protocolo se complementa con el protocolo de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tuberculosa en pediatría disponible en www.upiip.com.

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Periodicidad prevista de revisión: cada 3 años o en caso de aparición de novedades significativas en este campo.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	3 de 6

1. JUSTIFICACIÓN

La morbimortalidad ocasionada por tuberculosis (TB) en nuestro medio es excepcional, pero las formas extrapulmonares pueden generar importantes complicaciones y posibles secuelas. Los niños muy pequeños son los que tienen mayor riesgo de sufrir formas graves de TB extrapulmonar, y entre estas manifestaciones la que asocia mayor morbimortalidad es la meningitis tuberculosa. Otras formas clínicas menos frecuentes de TB con afectación del sistema nervioso central (SNC) son los tuberculomas cerebrales y la aracnoiditis espinal tuberculosa. La meningitis tuberculosa es una emergencia médica, y un diagnóstico temprano y un inicio terapéutico precoz son fundamentales para aumentar la supervivencia y minimizar el riesgo de secuelas neurológicas.

2. OBJETIVO

Unificar el abordaje del paciente pediátrico con TB con afectación del SNC -principalmente la meningitis tuberculosa- en el Hospital Infantil del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, mediante la instauración de unas pautas diagnósticas y terapéuticas claras y basadas en la evidencia científica más reciente.

3. ÁMBITO DE ACTUACIÓN

Dirigido a médicos residentes y facultativos especialistas con actividad asistencial en las unidades del hospital donde se pueda atender a pacientes pediátricos (< 18 años) con diagnóstico de sospecha o confirmado de TB con afectación del SNC.

4. ACTIVIDADES Y CONTENIDO DEL PROTOCOLO

1. Definición y clínica

La meningitis tuberculosa (MTB) es una forma grave de TB extrapulmonar que afecta a las meninges. En población pediátrica y adultos jóvenes suele desarrollarse por diseminación hematógena tras una infección pulmonar tuberculosa.

Suele presentarse como un cuadro de **meningitis febril subaguda** con rigidez de nuca, cefalea y vómitos. En niños muy pequeños la sintomatología puede ser muy inespecífica y puede presentarse como irritabilidad, anorexia o vómitos prolongados. Los siguientes hallazgos pueden ayudar a diferenciar la meningitis tuberculosa de una meningitis bacteriana (su presencia va a favor del diagnóstico de la primera):

- Presentación subaguda (>1 semana).
- Sintomatología neurológica (alteración del nivel de conciencia, cambios de personalidad...).
- Parálisis de los pares craneales (siendo los más afectados los pares craneales II y VI).

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	4 de 6

Otra forma de presentación menos frecuente es la meningitis crónica, que puede presentarse con demencia progresiva o cambios de personalidad.

2. Complicaciones

Las complicaciones agudas de la meningitis tuberculosa incluyen:

- **Hidrocefalia comunicante:** hasta en un 80% de pacientes.
- **Hiponatremia:** es frecuente y puede desarrollarse en cualquier momento durante el curso de la meningitis tuberculosa.
- **Pérdida de visión:** ocurre en aproximadamente un 25% de pacientes (a veces irreversible).
- **Aracnoiditis.**

3. Diagnóstico

La sospecha diagnóstica puede ser difícil por la inespecificidad de las manifestaciones clínicas, sobre todo en niños pequeños.

En todos los niños **menores de 1 año** con un diagnóstico de TB pulmonar **siempre se indica estudio de extensión del SNC** (punción lumbar + ecografía transfontanelar o resonancia magnética).

Para el diagnóstico, se debe realizar:

- **PPD:** su negatividad no excluye el diagnóstico. La sensibilidad del PPD en casos de TBC meníngea oscila entre un 50-60%.
- **IGRA:** se realizará si alta sospecha y PPD negativo (especialmente en pacientes desnutridos o inmunodeprimidos). Igualmente, su negatividad no descarta el diagnóstico si alta sospecha clínica.
- **Análisis del LCR** (estudios a solicitar y hallazgos habituales):
 - Bioquímica: baja concentración de glucosa (< 45 mg/dl) con proteínas elevadas (100 a 500 mg/dl).
 - Citoquímica: pleocitosis linfocitaria (100-500 células/microl). En fases precoces puede mostrar predominio de polimorfonucleares (PMN).
 - ADA. Según diferentes artículos se pueden considerar tres rangos del valor de ADA:
 1. Un valor de ADA < 4 UI/L va en contra del diagnóstico de TB meníngea con una sensibilidad y especificidad del 93% y 80%, respectivamente.
 2. Valores entre 4 y 8 UI/L no permiten ni excluir ni diagnosticar una TB meníngea.
 3. Un valor de ADA > 8 UI/L refuerza el diagnóstico de TB meníngea. Hay que tener presente que sensibilidad es muy baja (<53%) por lo que no será útil como única prueba de cribado.

Por lo tanto, se considera que un valor de ADA ≥9 UI/L es un marcador bioquímico sugestivo de meningitis tuberculosa.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	5 de 6

4. Microbiología en LCR:

- a. Baciloscopia (tinción de Ziehl-Neelsen): puede ser positiva, pero tiene una sensibilidad muy baja en LCR.
- b. Cultivo: *Gold standard* para el diagnóstico y permite la realización de ANTIBIOGRAMA. La realización de cultivos repetidos puede aumentar la sensibilidad, así como la obtención de volúmenes > 6 ml. El tiempo de crecimiento varía entre 1-3 semanas en cultivos en medios líquidos y de 3-8 semanas en medios sólidos.
- c. Técnicas de biología molecular (PCR *Mycobacterium tuberculosis* complex o Xpert MTB / RIF Ultra): presentan elevada especificidad, aunque su sensibilidad en SNC es menor que en muestras respiratorias. El uso de **Xpert MTB / RIF Ultra** se recomienda como **prueba diagnóstica inicial** por su rapidez y por servir además para la detección de mutaciones asociadas con la resistencia a la rifampicina. En caso de no disponibilidad de **Xpert MTB / RIF Ultra**, se recomienda el uso de la técnica **Xpert MTB/RIF**, con mismas características que la anterior pero menor sensibilidad. Un resultado negativo en técnicas de biología molecular no debe descartar el diagnóstico. Se recomienda un volumen mínimo de 0,5 ml.

(Nota: Xpert MTb/RIF Ultra presenta una mayor sensibilidad analítica frente al Xpert MTB/RIF debido sobre todo a la detección de dos dianas con múltiples copias distintas en M. tuberculosis complex y a la utilización de un mayor volumen de reacción. Los trabajos evidencian una sensibilidad de Xpert MTb/RIF Ultra del 90% frente al 45% del Xpert MTB/RIF. Xpert MTB/RIF es una alternativa muy válida cuando no se dispone del Xpert MTb/RIF Ultra debido a que el resultado se obtiene en menos de dos horas y se detecta de manera simultánea M. tuberculosis complex y la sensibilidad a rifampicina PERO SIEMPRE SIN OLVIDARNOS DEL CULTIVO).

5. Pruebas de imagen cerebrales:

- a. La RM es la técnica de elección por su mayor sensibilidad, y **siempre debe realizarse con contraste**. Los hallazgos típicos de la meningitis tuberculosa son:
 - i. Engrosamiento leptomeníngeo o aracnoiditis
 - ii. Realce meníngeo basal
 - iii. Infartos de ganglios basales bilaterales
 - iv. Hidrocefalia comunicante
 - v. Abscesos o tuberculomas

Es obligatoria la realización de **estudio angiográfico cerebral mediante RM para descartar vasculitis**. Los estudios de RM perfusión pueden aportar información sobre áreas en riesgo de isquemia.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	6 de 6

- b. La ecografía transfontanelar es una alternativa en pacientes con fontanela abierta si no hay disponibilidad inmediata de RM/TC o si la sospecha clínica es baja o se trata de un estudio de extensión de TB pulmonar.
- c. La TC puede ser de utilidad en contexto de urgencia para descartar hidrocefalia o infarto si no hay disponibilidad inmediata de RM.

Además, en todo paciente con sospecha o confirmación de meningitis tuberculosa se descartará tuberculosis pulmonar (radiografía o TC de tórax según edad – ver protocolo TB de la UPIIP) e infección por VIH mediante serología.

En la siguiente tabla se expone la clasificación de los casos de TB meníngea según casos "posibles", "probables" o "confirmados".

Caso confirmado	<p>Presenta clínica compatible (cefalea, irritabilidad, vómitos, fiebre, rigidez nuchal, convulsiones, déficits neurológicos focales, alteración de la conciencia o letargo) y de laboratorio para caso confirmado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo <i>M. tuberculosis</i> (excluyendo <i>M.bovis</i>-BCG) de una muestra clínica. 2. Positividad de la PCR a <i>M. tuberculosis</i> en una muestra clínica de LCR. 3. Observación de bacilos ácido-alcohol resistentes por microscopía o técnica equivalente en LCR.
Caso probable	Presenta clínica compatible y un score diagnóstico total de 12 o más (ver tabla 1).
Caso posible	Presenta clínica compatible y un score diagnóstico total de entre 6 y 11 (ver tabla 1).

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020	
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1
				PÁGINAS	7 de 6

Tabla 1.

	Score diagnóstico
Criterios clínicos para la definición de caso de tuberculosis meníngea	(Máx = 6)
Duración de los síntomas >5 días	4
Sintomatología sistémica sugestiva de tuberculosis (≥ 1): pérdida de peso (o escasa ganancia ponderal en niños), sudoración nocturna o tos persistente (>2 semanas).	2
Historia de contacto estrecho reciente (<1 año) con un individuo con TB pulmonar o PPD/IGRA positivo en un niño < de 10 años.	2
Déficit neurológico focal (se excluye parálisis de los pares craneales).	1
Parálisis de un par craneal.	1
Alteración del nivel de conciencia	1
Criterios LCR	(Máx = 4)
Apariencia clara	1
10-500 células por mcl	1
Predominio linfocítico (>50%)	1
Concentración de proteínas >1g/L	1
Relación entre glucosa en LCR y plasmática de menos del 50%, o concentración absoluta de glucosa en el LCR < 2,2 mmol/l	1
Criterios según pruebas de imagen cerebrales	(Máx = 6)
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre-contraste	2
Evidencia de TB en otra localización	(Máx = 4)
Radiografía de tórax sugestiva de TB activa: signos de TB no miliar (2 puntos) o TB miliar (4 puntos)	2/4
TC/ RMN/ ecografía con evidencia de TB fuera del SNC	2
BAAR o cultivo a <i>M. tuberculosis</i> positivo en otra localización (sangre, orina, lavado gástrico, esputo, ganglio...)	4
PCR <i>M. tuberculosis</i> positiva en una muestra fuera del SNC	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	

Además, según el nivel de conciencia y la presencia o no de focalidad neurológica, se clasificará al paciente en **3 estadios de gravedad**, con diferentes implicaciones pronósticas:

- a. Estadio I: puntuación en la escala de coma Glasgow (*Glasgow Coma Scale*, GCS) de 15 sin signos focales.
- b. Estadio II: puntuación en la GCS de 11–14 o una puntuación de 15 con presencia de focalidad neurológica.
- c. Estadio III: puntuación en la GCS <11.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	8 de 6

4. Tratamiento

La terapia antituberculosa se debe iniciar ante la sospecha clínica y no debe retrasarse a la espera de la confirmación microbiológica. El resultado clínico depende en gran medida de un inicio precoz de la terapia antituberculosa.

a. Antituberculosos (cepa sensible a rifampicina e isoniazida):

- Fase intensiva (2 meses):** isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (si la cepa fuese sensible a isoniazida, se podría parar etambutol o incluso no iniciarlo) y a las mismas dosis que para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar excepto la **rifampicina** en la que se indican **DOSIS MÁS ELEVADAS DURANTE ESTOS DOS MESES DE INDUCCIÓN (30mg/kg)** ya que su llegada al SNC es más dificultosa y estas dosis más altas también se relacionan con una negativización del cultivo más rápida.
Se valorará el tratamiento con rifampicina endovenosa si mala tolerancia o imposibilidad para la administración oral.
- Fase de continuación (10 meses):** isoniazida y rifampicina (15mg/kg). En el caso de presencia de tuberculomas, el tratamiento debe alargarse hasta los 18 meses.

Tabla resumen de las dosis recomendadas en la meningitis tuberculosa:

	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	15	300
Rifampicina	30 (inducción) 15 (continuación)	600
Pirazinamida	35	2000
Etambutol	20	1600

* Vigilar por el potencial mayor riesgo de hepatotoxicidad al combinarse esta dosis de isoniazida con las dosis altas de rifampicina.

- En pacientes de > 40kg, ajustar la dosis a las presentaciones en comprimidos o cápsulas.
- Asociaremos piridoxina (15-50 mg/día; máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutricionales, VIH o gestantes adolescentes.
- En caso de tuberculosis resistente a rifampicina y/o isoniazida, consultar con UPIIP para diseñar un esquema farmacológico ajustado a las características de la infección y del paciente.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	9 de 6

b. Uso de glucocorticoides

Se recomienda el uso de glucocorticoides adyuvante en **todos** los casos de meningitis tuberculosa (confirmada o sospechada). Su uso ha demostrado mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad.

La OMS recomienda el uso de prednisolona en una dosis de 2 mg/kg/día, pudiéndose aumentar a 4mg/kg en los casos más graves (hasta un máximo de 60mg/día) durante 4 semanas. Debe seguirse de una pauta descendente de corticoesteroides las siguientes 2-4 semanas.

También puede utilizarse dexametasona durante 4-6 semanas (0,15 mg/kg/6h, con un máximo de 8 mg/día en menores de 25kg y 12 mg/día para los niños mayores), y posteriormente disminuir las dosis a lo largo de 2-3 semanas. La duración total de la corticoterapia será en total de entre 6-8 semanas, individualizando cada caso.

c. Indicaciones de tratamiento quirúrgico:

Se reserva para ciertas situaciones

- Hidrocefalia a tensión o progresiva (colocación de un drenaje ventricular).
- Se planteará cirugía en caso de tuberculomas que no respondan al tratamiento farmacológico, que provoquen hipertensión intracraneal y/o compresión de estructuras intracraneales.

d. Posibles reacciones adversas durante el tratamiento: reacción paradójica

La reacción paradójica se puede definir como el empeoramiento de las manifestaciones clínicas y/o radiológicas de las lesiones tuberculosas preexistentes o la aparición de nuevas lesiones (incluso tras una mejoría inicial) cuando se instaura el tratamiento médico. **Aparece sobre todo durante los dos primeros meses**. Su causa es un aumento de la "inflamación" en el proceso de curación de la infección. Clásicamente, era una entidad relacionada con pacientes coinfectados por el VIH y atribuible a la recuperación inmunitaria tras el inicio del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, cada vez es mayor el número de publicaciones que describen reacciones paradójicas en pacientes inmunocompetentes.

Se trata de un diagnóstico de exclusión por lo que se tiene que asegurar previamente que:

- Se ha instaurado un tratamiento antituberculoso adecuado y con una adherencia terapéutica correcta.
- Se trata de un bacilo sensible a los fármacos administrados.
- No existe coinfección por el VIH u otra infección concomitante.
- No se trata de una reacción adversa medicamentosa.

El tratamiento habitualmente utilizado en esta entidad consiste en prednisona o prednisolona oral a dosis de 1-2mg/kg/día durante 4-6 semanas y descenso lento a continuación durante unas semanas más.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	10 de 6

5. Seguimiento

Además del seguimiento habitual de la tuberculosis (ver protocolo en www.upiip.com) se recomienda de manera general:

-Valoración periódica del neurodesarrollo y de posibles secuelas de forma conjunta con Neurología Pediátrica (se recomienda citar a todos los pacientes).

-Resonancia de control durante el seguimiento: al mes (para ver posibles complicaciones), a los 3 meses (para ver evolución) y a los 9 meses pero siempre individualizando cada caso.

-No se recomienda de manera sistemática verificar la negativización microbiológica del LCR aunque se puede valorar en casos de evolución tórpida o con presencia de drenaje de derivación externa.

6. Bibliografía

1. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19:39
2. STREPTOMYCIN treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* 1948; 1:582.
3. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on Tuberculosis of the Central Nervous System: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. 2009 dic;30(4):745-54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2009.08.018>.
4. A Jyothy, Ratageri VH, Illalu S, Fattepur SR, Wari PK. The Utility of CSF Xpert MTB/RIF in Diagnosis of Tubercular Meningitis in Children. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2019 jul 19;86(12):1089-93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-019-03032-0>.
5. Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous meningitis. En: *Pediatric Neurology Part II* [Internet]. Elsevier; 2013. p. 1135-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-444-52910-7.00033-7>.
6. Aulakh R, Chopra S. Pediatric tubercular meningitis: A review. *J Pediatr Neurosci* [Internet]. 2018;13(4):373. Available from: http://dx.doi.org/10.4103/JPN.JPN_78_18
7. Tuon, F. F., Higashino, H. R., Lopes, M. I. B. F., Litvoc, M. N., Atomiya, A. N., Antonangelo, L., & Leite, O. M. (2009). Adenosine deaminase and tuberculous meningitis—A systematic review with meta-analysis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 42(3), 198–207. doi:10.3109/00365540903428158.
8. Chin JH. Xpert MTB/RIF Ultra: the long-awaited game changer for tuberculous meningitis? *Eur Respir J* 2017; 50: 1701201 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01201-2017>].
9. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, Dung VTM, Quang TP, Nghia HDT, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2020 mar;20(3):299-307. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30649-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30649-8).

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.		FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020			
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	11 de 6

10. Basu Roy R, Thee S, Blázquez-Gamero D, et al. Performance of immune-based and microbiological tests in children with tuberculosis meningitis in Europe: a multicentre Paediatric Tuberculosis Network European Trials Group (ptbnet) study. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902004 [https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2019].
11. Nathan C Bahr, Edwin Nuwagira, Emily E Evans, Fiona V Cresswell, Philip V Bystrom, Adolf Byamukama, Sarah C Bridge, Ananta S Bangdiwala, David B Meya, Claudia M Denkinge, Conrad Muzoora, David R Boulware, ASTRO-CM Trial Team. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan; 18(1): 68–75. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30474-7 PMID: P MC5739874.
12. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2010 nov;10(11):803-12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70138-9).
13. European Union Commission. 2018/945: Commission Decision of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. *OJ L* 170, 6.7.2018, p. 47–48.
14. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014. PMID: 24999516.
15. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr.*, 64 (2006), pp. 59-65.
16. Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90:279.
17. Thwaites, G., Fisher, M., Hemingway, C., Scott, G., Solomon, T., & Innes, J. (2009). British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*, 59(3), 167–187. doi:10.1016/j.jinf.2009.06.011.
18. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis* 2016; 16:306.
19. Camacho G del R, Jiménez ABJ, Hernández-Mora MG, Calvo MLS, Chavarrias SM, Borja MB. Reacción paradójica al tratamiento con tuberculostáticos en adolescente inmunocompetente. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2011 jun;74(6):431-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2010.09.034>.

TÍTULO DOCUMENTO	Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.			FECHA DOCUMENTO	Diciembre 2020		
ESTÁNDAR	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	CÓDIGO	(a codificar por Dirección Procesos y Calidad)	VERSIÓN	1	PÁGINAS	12 de 6

20. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 2014 oct;14(10):947-57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70852-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70852-7)
21. Villoria M F, de la Torre J, Fortea F, Muñoz L, Hernández T, Alarcón J J. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. *Neuroradiol* 1992; 34 (1): 11-4.
22. European Centre for Disease Prevention and Control., World Health Organization. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2019: 2017 data. [Internet]. LU: Publications Office; 2019. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/096924>.