

Protocolo

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

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

Versión 2 | Fecha Noviembre 2024

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. Profesionales implicados

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. Descripción del protocolo

En este protocolo se revisa la clínica, el diagnóstico y el tratamiento de la TB del SNC 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.

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

5. Contenido – procedimientos habituales

5.1. Definición y clínica

La meningitis tuberculosa 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. Por este motivo, algunos pacientes antes de presentar progresión a meningitis tuberculosa presentan síntomas de TB pulmonar como fiebre, tos o ausencia de ganancia ponderal.

Los pacientes con meningitis tuberculosa típicamente progresan a través de tres fases discernibles:

- Fase prodrómica temprana (1-3 semanas): se caracteriza por la aparición insidiosa de malestar, cansancio, cefalea, febrícula y cambios de personalidad, todos ellos síntomas muy inespecíficos.
- Fase meningítica: sigue con características neurológicas más pronunciadas, como meningismo, cefalea prolongada, vómitos, letargo, confusión y diversos grados de alteración de los pares craneales y signos del tracto largo como hiperreflexia, espasticidad, signo de Babinski y Hoffman, además de fiebre.
- Fase paralítica: sobreviene a medida que el ritmo de la enfermedad se acelera rápidamente; la confusión da paso al estupor y al coma, convulsiones y, a menudo, hemiparesia. Para la mayoría de los pacientes no tratados, la muerte se produce entre cinco y ocho semanas después del inicio de la enfermedad.

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 III y VI).

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

A nivel clínico, 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.

5.2. Complicaciones

Las complicaciones agudas de la meningitis tuberculosa incluyen:

- **Hidrocefalia comunicante**: hasta en un 80% de pacientes.

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

- **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.**
- **Infarto cerebral.**
- **Mielitis transversa.**

5.3. Diagnóstico

La sospecha diagnóstica puede ser difícil por la poca especificidad de las manifestaciones clínicas, sobre todo en niños pequeños. No obstante, ante la sospecha clínica es importante realizar las pruebas complementarias pertinentes e iniciar tratamiento por su elevada mortalidad.

Según opinión de expertos se recomienda realizar siempre un **estudio de extensión del SNC** (punción lumbar + ecografía transfontanelar o resonancia magnética [RM]) a **todos los menores de 1 año** con un diagnóstico de **TB pulmonar**. No obstante, en estas situaciones, se valorará individualmente cada caso y se podría evitar la realización de la punción lumbar cuando, en el contexto de un estudio de contactos, el caso pediátrico está asintomático, la forma clínica de TB pulmonar no es grave (afecta únicamente a ganglios intratorácicos y/o a máximo un lóbulo pulmonar y por tanto el riesgo que exista diseminación hematogena es muy bajo) y el diagnóstico del caso índice (habitualmente un adulto conviviente) es reciente (<1 mes) y no existe un retraso en su diagnóstico.

En situaciones de TB miliar o sistémica con afectación pulmonar y extrapulmonar siempre se indicará este estudio de extensión.

Para el diagnóstico, se debe realizar:

1. **Prueba de tuberculina (PT):** su negatividad no excluye el diagnóstico, pueden ocurrir falsos negativos en pacientes menores de 6 meses, inmunodeprimidos (p.ej. personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] con importante inmunosupresión), vacunación reciente con virus vivos, etc. La sensibilidad de la PT en casos de TB meníngea oscila entre un 50-60%.

Se considera PT positiva cuando:

Induración \geq 5mm
<ul style="list-style-type: none"> - Niños en contacto íntimo con pacientes con enfermedad tuberculosa - Niños con sospecha clínica y/o radiológica de enfermedad tuberculosa - Niños inmunodeprimidos. - Niños con conversión de la prueba de la tuberculina, previamente negativa.
Induración \geq 10mm
<ul style="list-style-type: none"> - Cualquier otro caso: niño inmigrante o viajero, y en el cribado de niños sanos.

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

2. **IGRA:** se realizará siempre si la sospecha es alta y la PT es negativa (especialmente en pacientes desnutridos o inmunodeprimidos). Igualmente, **su negatividad no descarta el diagnóstico si hay alta sospecha clínica.**
3. **Análisis del LCR** (estudios a solicitar y hallazgos habituales, aunque un 20% no tienen dichos hallazgos):
- 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).
 - Presión de apertura: moderadamente elevada (180 a 300 mm H₂O).
 - 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 ≥9 UI/L refuerza el diagnóstico de TB meníngea pero no lo confirma.

Hay que tener presente que la sensibilidad es muy baja (<53%) por lo que no será útil como única prueba diagnóstica.

Por lo tanto, se considera que un valor de ADA ≥9 UI/L es un marcador bioquímico sugestivo de meningitis tuberculosa pero no confirmatorio.

4. Microbiología en LCR:

- a. Baciloscopia (tinción de Ziehl-Neelsen): puede ser positiva, pero tiene una sensibilidad muy baja en LCR. El rendimiento diagnóstico aumenta con el volumen de LCR (hasta 10 a 15 ml) y el número de muestras de LCR (hasta cuatro).
- 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, además de servir para la detección de mutaciones asociadas con la resistencia a la rifampicina. 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 [generación previa de PCR] 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

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

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**).

Ante alta sospecha clínica, resultados negativos en las pruebas de laboratorio no descartan el diagnóstico

5. Pruebas de imagen cerebrales:

- a. La RM, por su mayor sensibilidad, es la técnica de imagen de elección para el diagnóstico de afectación tuberculosa y sus complicaciones. **Siempre debe realizarse con contraste ev.** Los hallazgos característicos 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. El estudio de espectroscopía por RM (MRS) puede ser útil en el diagnóstico diferencial con otras lesiones.

- b. La tomografía computarizada (TC) puede ser de utilidad en contexto de urgencia para descartar hidrocefalia o infarto si no hay disponibilidad inmediata de RM. Una TC normal no descarta afectación del SNC.
- c. La ecografía transfontanelar tiene una utilidad limitada debido a su baja sensibilidad. Puede ser una alternativa únicamente en pacientes con fontanela abierta si no hay disponibilidad de RM/TC o si la sospecha clínica es muy baja. La ecografía transfontanelar puede tener un papel en el estudio de extensión de TB pulmonar en menores de 1 año.

En todo paciente con sospecha o confirmación de meningitis tuberculosa, se realizará siempre radiografía o TC de tórax según edad para descartar afectación pulmonar – ver protocolo TB de la UPIIP- y serología de VIH. En el caso de presentar signos y síntomas que sugieran TB en otras localizaciones, se deberán realizar las exploraciones complementarias correspondientes (como biopsia de ganglios linfáticos, biopsia de médula ósea, etc.).

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

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) en LCR. 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 (si prueba de imagen), o 10 o más (si no prueba de imagen) (ver tabla 1, Anexo 1).
Caso posible	Presenta clínica compatible y un score diagnóstico total de entre 6 y 11 (si prueba de imagen), o 6-9 (si no prueba de imagen) (ver tabla 1, Anexo 1).

5.4. Tratamiento

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

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

Como novedad, la OMS admite dos pautas, una larga y una corta, en el tratamiento de la tuberculosis meníngea. Varios estudios han demostrado la seguridad de la pauta corta en pacientes no VIH, por lo que se intentará priorizar siempre que sea posible.

Pauta corta (6 meses): isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etionamida. Si se sigue este esquema, la dosis diaria de rifampicina recomendada es 20mg/kg durante todo el tratamiento.

Situaciones en las que NO se admite pauta corta:

- Paciente VIH: debido a la falta de datos, la pauta corta NO debe utilizarse en niños y adolescentes que viven con VIH y se diagnostican de meningitis tuberculosa.
- Toxicidad a etionamida
- No disponibilidad o tolerabilidad para etionamida

En estos casos realizar **pauta larga (12 meses)** priorizando la combinación que incluya **levofloxacina** y no etambutol por presentar mejor penetración a nivel de SNC:

- **Fase intensiva (2 meses):** isoniazida, rifampicina, pirazinamida y **levofloxacina/etambutol** (en caso de seguir la pauta con etambutol, si la cepa fuese sensible a isoniazida, se podría parar 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**

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

INDUCCIÓN (30mg/kg) ya que su llegada al SNC es más pobre y estas dosis más altas también se relacionan con una negativización del cultivo más rápida.

Se valorará el tratamiento con rifampicina endovenosa si hay 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 de tratamiento total.

Tabla resumen de las dosis recomendadas en la meningitis tuberculosa:

	Penetrancia SNC	Vía de administración	Dosis diaria en pauta larga (mg/kg)*	Dosis diaria en pauta corta (mg/kg)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniazida	Buena	VO/IM/IV	15	20 (15-20**)	300
Rifampicina	Mala (al aumentar la dosis aumenta la concentración en LCR)	VO/IV	30 (inducción) 15 (continuación)	20 (22.5-30)	600
Pirazinamida	Buena	VO	35	40 (35-45)	2000
Etionamida	Buena	VO		20 (17.5-22.5)	1000
Levofloxacin	Buena	VO/IV	20		1000
Etambutol	Mala	VO/IV	20		1600

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

**El límite alto del rango para la isoniazida se aplica a pacientes más pequeños y el límite bajo para pacientes más grandes.

- 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, se recomienda consultar con la UPIIP para diseñar un esquema farmacológico ajustado a las características de la infección y del paciente.

Para ver los efectos adversos de los fármacos antituberculosos, véase el protocolo de TB de la UPIIP.

5.4.2. 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.

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

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 una **pauta descendente** de corticosteroides 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.

5.4.3. Uso de inmunomoduladores

En pacientes con tuberculomas en áreas críticas, abscesos tuberculosos y aracnoiditis optoquiasmática, habitualmente en el contexto de reacción paradójica o síndrome de reconstitución inmune, se considerará el uso de **talidomida** o **infliximab** a dosis bajas. La duración del tratamiento aún no está definida y la evidencia reciente recomienda guiar la duración del tratamiento en función de la respuesta clínico-radiológica. Algunos autores incluso consideran seguro suspender el tratamiento ante respuesta clínica positiva, aún sin presentar mejoría radiológica.

Talidomida (inhibidor TNF-a)	2-5 mg/kg/día
Infliximab (anti-TNF-a)	5 mg/kg/día a las 0, 2 y 6 semanas.

5.4.4. Síndrome pierde sal y del SIADH

Son dos causas importantes de hiponatremia en pacientes con tuberculosis meníngea. No existe evidencia de que la restricción de fluidos pueda ser beneficiosa en estos casos. Se debe evitar la hipovolemia por el riesgo de hipoperfusión cerebral que agrava la trombosis venosa y los accidentes cerebrovasculares. Se debe mantener un correcto balance de líquidos y es preferible utilizar suero intravenosos isotónicos. No obstante, para corregir hiponatremia asociada a convulsiones usaremos suero salino hipertónico 3-5% (infusión lenta con el objetivo de aumentar el sodio plasmático a 1mmol/L/h).

5.4.5. Manejo de la hidrocefalia comunicante

Terapia médica, que consiste en furosemida 1 mg/kg/día y acetazolamida 50 a 100 mg/kg/día, administrada durante 1 mes. Se ha demostrado que normaliza la presión intracraneal elevada dentro de los 7 primeros días.

La hidrocefalia NO comunicante debe tratarse mediante derivación neuroquirúrgica del LCR si así se indica por neurocirugía.

5.4.6. Indicaciones de tratamiento quirúrgico:

Se reserva para ciertas situaciones

- Hidrocefalia NO comunicante a tensión o progresiva (colocación de un drenaje ventricular).

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

- Se plantea cirugía en caso de tuberculomas que no respondan al tratamiento farmacológico, que provocan hipertensión intracraneal y/o compresión de estructuras intracraneales.

5.4.8. 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.

5.5. Seguimiento

Además del seguimiento habitual de la tuberculosis (véase el protocolo de TB 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).
- RM 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.

Los pacientes con sospecha de tuberculosis pulmonar concomitante que representen un riesgo de transmisión para la salud pública deben ser aislados con precauciones de transmisión aérea.

6. Resumen de aspectos clave y recomendaciones *(y otras especificaciones útiles para la mejor comprensión del protocolo)*

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

1. Las manifestaciones clínicas de la meningitis tuberculosa son muy inespecíficas y difícil de diferenciar de la meningitis de etiología bacteriana.
2. Para el diagnóstico realizar PT + IGRA, análisis y microbiología de LCR y prueba de imagen (RM técnica de elección).
3. Se considera que un valor de ADA ≥ 9 UI/L es un marcador bioquímico sugestivo de meningitis tuberculosa pero no confirmatorio.
4. Ante alta sospecha clínica, resultados negativos en las pruebas de laboratorio no descartan el diagnóstico.
5. La terapia antituberculosa se debe iniciar ante la sospecha clínica y no debe retrasarse a la espera de la confirmación microbiológica.
6. Se intentará priorizar siempre que sea posible la pauta corta (6 meses) con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etionamida.
7. En los casos que esté contraindicada la pauta corta, administrar la pauta larga de 12 meses priorizando la que incluye levofloxacino.

7. Anexos

Anexo 1. Puntaje para sostener el diagnóstico de meningitis tuberculosa (Marais S¹²)

Tabla 1. Puntaje para sostener el diagnóstico de meningitis tuberculosa (Marais S y cols)	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

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

TC/ RM/ 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	

1. Referencias

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)
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 Denking, 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

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

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. 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
15. Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of antituberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90:279.
16. 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
17. 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.
18. 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>
19. 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)
20. 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.
21. 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>
22. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
23. Wang MS, Wang JL, Liu XJ, Zhang YA. The Sensitivity of Diagnostic Criteria of Marais S, et al. in Confirmed Childhood Tuberculous Meningitis. *Front Pediatr.* 2022;10:832694. Published 2022 Feb 16. doi:10.3389/fped.2022.832694
24. 1. Kumar Garg R, Bernardo J, Edwards MS, Baron EL. Tuberculous meningitis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Julio de 2024. <https://www.uptodate.com/contents/tuberculous-meningitis-clinical-manifestations-and-diagnosis>

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

25. Sulis G, Tavaziva G, Gore G, et al. Comparative Effectiveness of Regimens for Drug-Susceptible Tuberculous Meningitis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Aggregate-Level Data Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(6):ofac108. Published 2022 Apr 9. doi:10.1093/ofid/ofac108
26. Paradkar MS, Devaleenal D B, Mvalo T, et al. Randomized Clinical Trial of High-Dose Rifampicin With or Without Levofloxacin Versus Standard of Care for Pediatric Tuberculous Meningitis: The TBM-KIDS Trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(9):1594-1601. doi:10.1093/cid/ciac208
27. Rizvi I, Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Uniyal R. Role of Aspirin in Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurol India.* 2019;67(4):993-1002. doi:10.4103/0028-3886.266232
28. van Toorn R, Solomons R. Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children- an Update. *Semin Pediatr Neurol.* 2023;47:101071. doi:10.1016/j.spen.2023.101071
29. Hill J, Marais B. Improved treatment for children with tuberculous meningitis: acting on what we know. *Arch Dis Child.* 2022;107(1):68-69. doi:10.1136/archdischild-2021-322660
30. H. Simon Schaaf & James A. Seddon. Management of tuberculous meningitis in children, Paediatrics and International Child Health. 2021. 41:4, 231-236, doi: 10.1080/20469047.2021.1952818
31. Solomons RS, van Toorn R, Cresswell FV, Seddon JA. Update on the Treatment of Pediatric Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(9):e393-e395. doi:10.1097/INF.0000000000003557
32. Marais BJ, Cheong E, Fernando S, et al. Use of Infliximab to Treat Paradoxical Tuberculous Meningitis Reactions. *Open Forum Infect Dis.* 2020;8(1):ofaa604. 2020 Dec 28. doi:10.1093/ofid/ofaa604
33. Abo YN, Curtis N, Osowicki J, et al. Infliximab for Paradoxical Reactions in Pediatric Central Nervous System Tuberculosis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(12):1087-1091. doi:10.1093/jpids/piab094
34. Abo YN, Curtis N, Butters C, Rozen TH, Marais BJ, Gwee A. Successful Treatment of a Severe Vision-Threatening Paradoxical Tuberculous Reaction with Infliximab: First Pediatric Use. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(4):e42-e45. doi:10.1097/INF.0000000000002578
35. van Toorn R, Solomons RS, Seddon JA, Schoeman JF. Thalidomide Use for Complicated Central Nervous System Tuberculosis in Children: Insights From an Observational Cohort. *Clin Infect Dis.* 2021;72(5):e136-e145. doi:10.1093/cid/ciaa1826

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

Trazabilidad

Elaborado	Revisado	Validado
<p>Nombre/cargo: Anna Guerrero Prieto Médico residente Lara Labeur Iurman Médico residente Antoni Soriano Arandes Facultativo especialista Andrea Martín Nalda Facultativa especialista Maria Espiau Guarner Facultativa especialista Natalia A. Mendoza Palomar Facultativa especialista M^a Teresa Tórtola Fernández Facultativa especialista Ignacio Delgado Álvarez Facultativa especialista Aurora Fernández Polo Farmacéutica especialista Pere Soler Palacín Jefe de sección</p> <p>Servicio/comisión: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria</p> <p>Dirección de referencia: toni.soriano@vallhebron.cat</p>	<p>Nombre/cargo: Antoni Soriano Arandes Facultativo especialista Anna Guerrero Prieto Médico residente Lara Labeur Iurman Médico residente</p> <p>Servicio/comisión: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria</p> <p>Dirección de referencia: toni.soriano@vallhebron.cat</p>	<p>Nombre/cargo: Todas</p> <p>Servicio/comisión: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria</p> <p>Dirección de referencia: toni.soriano@vallhebron.cat</p>
<p>Fecha: Agosto 2024</p>	<p>Fecha: Septiembre 2024</p>	<p>Fecha: Noviembre 2024</p>

No se garantiza la validez de este documento una vez impreso. La versión vigente está disponible en formato electrónico al servidor.

Protocol	Versió
Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa.	2

Histórico de actualizaciones

Frecuencia de actualización programada cada 3 años		Próxima actualización	
Versión	Motivo de la actualización <i>En caso de aparición de novedades significativas en este campo.</i>	Responsable de aprobación de la versión	Fecha de cierre de la versión
1	Creación del protocolo	ASA	Diciembre 2020
2	Actualización	ASA	Noviembre 2024
3			
4			