

Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos

María I. Urteche¹ , Norma E. González² , Eugenia Ginestet² , Edith Macha Marín² ,
Rosana Pereda¹ , Pablo M. Cassanelli¹ 

RESUMEN

Introducción. La tuberculosis del sistema nervioso central (TB SNC) representa una forma grave de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). El diagnóstico tardío se asocia con mayor mortalidad y secuelas neurológicas.

Objetivo. Caracterizar la TB SNC diagnosticada en un hospital pediátrico y describir los elementos diagnósticos, estimando su sensibilidad.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, incluyendo los casos de TB SNC diagnosticados entre enero de 2013 y febrero de 2022. Se revisaron historias clínicas y de laboratorio, se registraron datos epidemiológicos, clínicos, de imágenes, estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo y bacteriológico para micobacterias.

Resultados. Se diagnosticaron 26 casos de TB SNC, 22 tuvieron compromiso pulmonar. El 96 % presentó síntomas neurológicos, con sensibilidades del 46 % para síntomas focales, del 92 % para síntomas meníngeos y del 73 % para la presencia de fiebre. La hidrocefalia se observó con mayor frecuencia en menores de 5 años.

En el estudio del líquido cefalorraquídeo, mostraron mayor sensibilidad el aspecto claro (92 %) y las proteínas mayores a 1 g/L (50 %), con niveles superiores en menores de 5 años. En cuanto a los resultados microbiológicos, la baciloscopia fue negativa en todos los casos, mientras que la biología molecular y el cultivo presentaron sensibilidades del 61 % y del 75 % respectivamente. El tiempo de detección fue significativamente menor por biología molecular respecto del cultivo ($p < 0,01$).

Conclusiones. La presencia de síntomas neurológicos, líquido cefalorraquídeo compatible, foco epidemiológico y compromiso pulmonar mostraron alta sensibilidad. La biología molecular permitió adelantar la confirmación microbiológica.

Palabras clave: tuberculosis del sistema nervioso central; tuberculosis meníngea; diagnóstico; pediatría.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10592>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2024-10592.eng>

Cómo citar: Urteche MI, González NE, Ginestet E, Macha Marín E, Pereda R, Cassanelli PM. Diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central en pacientes pediátricos. *Arch Argent Pediatr.* 2025;e202410592. Primero en Internet 10-ABR-2025.

¹ División Laboratorio Central, Sección Microbiología; ² División Neumotisiología; Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María I. Urteche: mariainesurteche@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 12-11-2024

Aceptado: 9-2-2025



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Cada año, miles de casos de tuberculosis (TB) son diagnosticados en población pediátrica en las Américas,¹ lo que revela no solo la persistencia, sino también la complejidad de controlar esta enfermedad infectocontagiosa. El agente causal, *Mycobacterium tuberculosis*, forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis* junto con otras especies relevantes en pediatría como *M. bovis* y la cepa vacunal *M. bovis*-BCG.

En 2023, se reportaron al Programa Nacional de TB de Argentina² 14 914 casos de TB; un 16 % de ellos fueron menores de 20 años. Afecta especialmente a los grupos más vulnerables: niños pequeños y adolescentes, lo que subraya la crítica necesidad de herramientas diagnósticas precisas y tratamientos efectivos.

A pesar de la disponibilidad de los ensayos moleculares como Xpert MTB/RIF, el diagnóstico de TB en niños sigue siendo un desafío, particularmente para formas graves como la tuberculosis del sistema nervioso central (TB SNC), que conlleva altas tasas de mortalidad y discapacidad neurológica como secuela en los sobrevivientes.³ Este estudio se propone caracterizar la TB SNC en un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires, describiendo elementos diagnósticos clave y estimando su sensibilidad, en un esfuerzo por mejorar los resultados clínicos en nuestra población pediátrica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población y diseño

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal que incluyó casos consecutivos de TB SNC diagnosticados en pacientes menores de 18 años entre enero de 2013 y febrero de 2022. A partir de los casos notificados de tuberculosis al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, se seleccionaron los casos de TB SNC. Se revisaron historias clínicas y de laboratorio, se registraron datos demográficos, vacunación con BCG (constatada por carnet), contacto con TB, serología para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y elementos diagnósticos clínicos:⁴ fiebre y síntomas neurológicos como vómitos, cefalea, convulsiones, alteraciones del sensorio y signos focales. Se consideró una prueba tuberculínica (PPD) de ≥ 10 mm positiva (≥ 5 mm en inmunocomprometidos). Para este trabajo no se evaluó la presencia de otras inmunodeficiencias diferentes al VIH. Se registraron también

resultados de imágenes compatibles con TB en tomografía axial computada o resonancia magnética (TAC/RM) de cerebro según los criterios de Marais (hidrocefalia, realce meníngeo basal, infartos, tuberculoma e hiperdensidad basal previa al contraste)⁴ y radiografía de tórax (agrandamiento ganglionar hilar o paratraqueal, opacidades con o sin cavitación, derrame pleural, patrón miliar),⁵ resultados del estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR)⁴ y búsqueda de micobacterias tanto en LCR como en otros materiales.

Métodos microbiológicos

La búsqueda de micobacterias incluyó examen directo (Ziehl-Neelsen), cultivo en medio líquido (MGIT960, BD), identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*CMtb*) por inmunocromatografía lateral (TbC ID-BD) y biología molecular (Xpert MTB/RIF, Cepheid). El ensayo Xpert MTB/RIF se realizó según disponibilidad.^{6,7}

Todos los aislamientos fueron sometidos al ensayo de sensibilidad fenotípica para rifampicina e isoniazida (SIRE, MGIT-BD).

Se registró el resultado de las pruebas, y para los ensayos de Xpert-MTB/RIF y cultivo, el tiempo desde el ingreso de la muestra al laboratorio hasta que fueron informados al médico tratante.

Análisis de resultados

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC). Se categorizaron los casos según el grupo etario (menores de 5 años, 5 a 18 años).^{8,9} Se calculó la sensibilidad de los elementos diagnósticos como el número de casos que presentaron dicho elemento sobre el número de casos totales de TB SNC en el que dicho criterio fue evaluado y su intervalo de confianza del 95 % utilizando el método basado en la razón de verosimilitud. Se analizó la asociación entre el grupo etario y los elementos diagnósticos mediante la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y la prueba de Wilcoxon para cuantitativas, expresando la fuerza de la asociación como *odds ratio* o estimador de Hodges-Lehmann con su intervalo de confianza del 95 %. Los tiempos de informe de cultivo y Xpert-MTB/RIF se analizaron con la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Los cálculos se realizaron en RStudio (v2022.02.3 [Build 492], RStudio PBC, EE. UU.) con un nivel de significación de 0,05.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de conformidad con la Ley de Protección de Derechos de Sujetos en Investigaciones en Salud (Ley 3301/09 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires), con los requisitos establecidos en la Resolución n.º 595/MSGC/2014 y de acuerdo a la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Pedro de Elizalde con número de registro PRIISA 12402 el 7 de mayo de 2024.

RESULTADOS

Durante el periodo analizado, se diagnosticaron 26 casos de TB SNC, con una mediana de 2 por año (2-2,75 casos/año), sobre un total de

1013 casos de tuberculosis. En la *Tabla 1* se muestran los datos demográficos y epidemiológicos. La mayoría de los casos se dio en pacientes de sexo masculino. Se observó una alta cobertura de vacunación BCG (91 %). Además, se detectó contacto con TB en el 89 % de los casos: en el 42 % con familiares de primer grado (madre, padre y hermanos), en el 15 % con abuelos, en el 23 % con tíos y primos, y en el 8 % con vecinos.

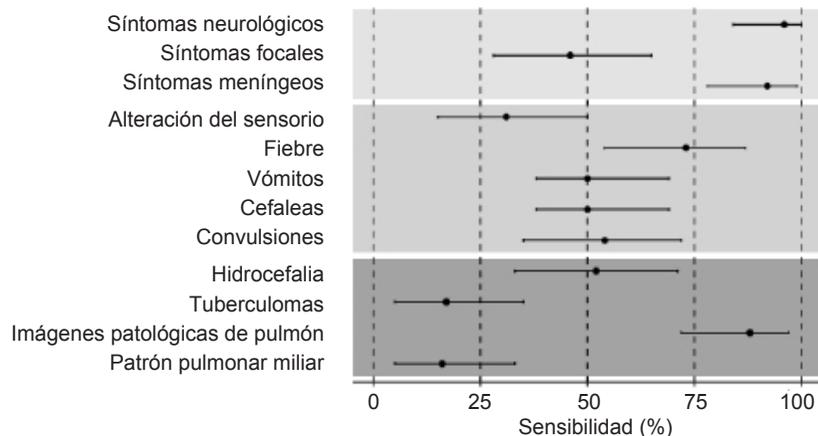
En la *Figura 1* se muestran las sensibilidades diagnósticas (S) para los distintos criterios de la evaluación clínica. Se encontraron síntomas neurológicos en 25 casos, de los cuales 24 presentaron síntomas meníngeos. Los síntomas más comunes fueron fiebre, convulsiones, cefalea y vómitos. En 12 casos se registraron síntomas focales.

TABLA 1. Datos demográficos y epidemiológicos

	Total de pacientes (n: 26)		
	5 años (2,1-10)	< de 5 años (n: 13)	5 a 18 años (n: 13)
Edad (mediana y RIC)	5 años (2,1-10)	2 años (1-4)	10 años (9-13)
Sexo			
Femenino (%)	35	46	23
Masculino (%)	65	54	77
Residencia en AMBA (casos)	26	13	13
BCG (%; n: 22)	91	85	100
VIH (casos)	1	0	1
PPD positiva (casos; n: 12)	2	1	1
Foco conocido (%)	89	85	92
QMP previa (casos)	1	1	0

n: cantidad de casos (denominador), mediana y RIC: mediana y rango intercuartílico. AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires, BCG: vacuna bacilo Calmette-Guérin, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, PPD: prueba de tuberculina, QMP: quimioprofilaxis.

FIGURA 1. Sensibilidad diagnóstica (%) e intervalo de confianza del 95 % de los elementos clínicos y de imágenes



De los 25 casos en que se efectuaron TAC/RMN cerebrales, en 19 se obtuvieron imágenes compatibles. Los hallazgos de relevancia fueron hidrocefalia en 13 casos y tuberculomas en 4. La colocación de una válvula de derivación ventrículo peritoneal (VDVP) fue requerida en 12 pacientes. Solo se encontró una asociación significativa entre la presencia de hidrocefalia y el grupo de menores de 5 años (prueba exacta de Fisher, $p < 0,05$), con un *odds ratio* de 6,8 (IC95% 1,2-39,2). La mayoría de los niños que necesitaron VDVP tenían menos de 5 años (9/12). Se realizó radiografía o TAC de tórax en 25 casos y se detectó compromiso pulmonar en 22. Los hallazgos fueron compromiso unilateral sin cavidad en 8 casos, patrón miliar en 4, compromiso ganglionar mediastinal en 3, compromiso bilateral sin cavidad en 3, derrame

pleural en 2, compromiso unilateral con cavidad en 1 caso y bilateral con cavidad en otro caso.

En la *Figura 2* se muestran las sensibilidades diagnósticas de los parámetros del citoquímico de LCR. De las 24 muestras remitidas al laboratorio para análisis, 22 mostraron aspecto claro y 16 fueron límpidas. El recuento celular tuvo una mediana de 152 células/ μ L (RIC 64-268). En la determinación de proteínas, se registró una mediana de 0,99 g/L (RIC 0,72-2,03). La mediana de glucosa fue de 33,0 mg/dL (RIC 25,5-45,5). En 14 muestras se midieron los niveles de ácido láctico y se obtuvo una mediana de 51,8 mg/dL (RIC 38,1-65,6). Al comparar estos parámetros entre los grupos etarios, encontramos diferencias significativas en los valores de proteínas (*Figura 3*, prueba de Wilcoxon, $p < 0,05$), fueron más altos en pacientes menores de 5 años, con

FIGURA 2. Sensibilidad diagnóstica (%) e intervalo de confianza del 95 % para los parámetros determinados en el estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR)

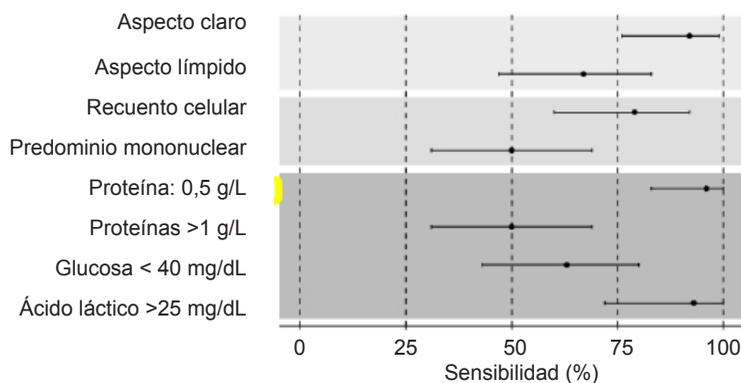
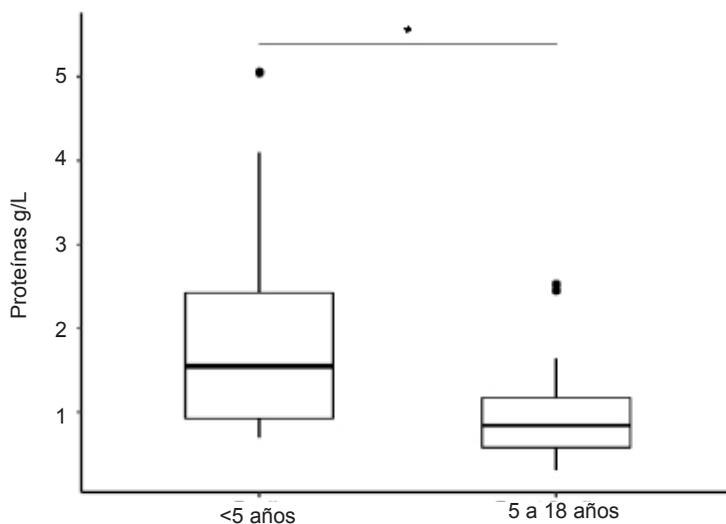


FIGURA 3. Valores de proteínas en líquido cefalorraquídeo para los diferentes grupos etarios analizados



Se halló una diferencia estadísticamente significativa utilizando la prueba de Wilcoxon, * $p < 0,05$.

una diferencia estimada de 1,10 g/L (IC95% 0,12-1,82).

Se realizó el estudio bacteriológico para la búsqueda de complejo *Mycobacterium tuberculosis* a las muestras de LCR remitidas al laboratorio, cuyos resultados se resumen en la *Tabla 2*. La baciloscopia fue negativa en todos los casos. Se detectó *CMtb* por Xpert MTB/RIF en 11 de 18 muestras estudiadas por este método, mientras que en 18 de 24 se logró aislar el microorganismo en cultivo.

Al analizar los tiempos de detección, la mediana de tiempo hasta el informe fue de 15 días (RIC 13-19) para el cultivo y de 1 día (RIC 0-3) para Xpert MTB/RIF en muestras estudiadas por los dos métodos (diferencia estimada de 12,5 días [IC95% 10,5-15,0], prueba de Wilcoxon, $p < 0,01$).

Con respecto a los resultados de susceptibilidad a fármacos antifímicos, la resistencia a rifampicina fue no detectable en 9 muestras e indeterminado en 2 por Xpert MTB/RIF. Todos los aislamientos fueron sensibles a rifampicina en la prueba fenotípica, en concordancia con los resultados de Xpert MTB/RIF. Se encontró un único aislamiento resistente a isoniacida.

En 10 casos se aisló *CMtb* en muestras respiratorias (3 esputos, 4 aspirados traqueales y 3 lavados gástricos), y en un caso, de una muestra de punción de oído. La confirmación bacteriológica fue del 81 % (IC95% 63-93) considerando todos los aislamientos.

DISCUSIÓN

La TB SNC es una de las formas más graves de enfermedad por *CMtb*, con una mortalidad estimada del 19 % en niños, y más del 50 % de los sobrevivientes presentan discapacidad neurológica como secuela.³ El diagnóstico es complejo y se basa en criterios clínicos, epidemiológicos, de imágenes y de laboratorio. La sospecha clínica y el reconocimiento

temprano son cruciales para evitar progresión a estadios graves.³ La relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta la instauración del tratamiento y la evolución de los pacientes parece ser compleja.¹⁰ Factores como la inmunidad del paciente¹¹ o virulencia de las cepas^{12,13} podrían influir en la presentación y desenlace.

Si bien hay una cantidad considerable de publicaciones sobre TB SNC,^{3,10,14-23} la heterogeneidad en los resultados es notable y no hay muchos reportes en Argentina en población pediátrica.²⁴

Distintos estudios evidencian variabilidad en la sensibilidad de los signos y síntomas clínicos,^{3,10,14-17,20,23} explicada en parte por las diversas formas de presentación de la enfermedad (inflamación meníngea, encefalitis, manifestaciones con tuberculomas o formas leves²⁵). En nuestros pacientes se observó una alta sensibilidad para la presencia de sintomatología neurológica, especialmente meníngea, lo que indica posible predominio de esta forma de presentación en nuestro medio, además de fiebre y vómitos como hallazgos frecuentes.

En nuestra serie, se documentó nexo epidemiológico en un alto porcentaje de pacientes; superó el 50 % visto en otras publicaciones.^{3,10,14-21,23} En pediatría, la TB SNC generalmente se manifiesta más cerca en el tiempo desde la exposición,²⁶ indicando contacto reciente y circulación de TB bacilífera. En este estudio, el caso fuente fue mayormente un familiar de primer grado. Sin embargo, solo un paciente recibió quimioprofilaxis previa al diagnóstico, lo cual evidencia un problema en la búsqueda activa de casos, con consecuencias graves en la salud de los niños expuestos.

La vacuna BCG es altamente efectiva para prevenir las formas graves de TB, especialmente aquellas que afectan el SNC.²⁷ En Argentina, es obligatoria para todos los recién nacidos

TABLA 2. Estudio bacteriológico de líquido cefalorraquídeo para micobacterias

	N	Resultado positivo para la prueba	S
Examen directo	24	0	0 (0-8)
Xpert MTB/RIF <i>CMtb</i>	18	11	61 (38-81)
Cultivo <i>CMtb</i>	24	18	75 (56-89)

N: número de casos en donde se evaluó dicho parámetro o estudio. S: sensibilidad e intervalo de confianza del 95 %.

CMtb: complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

(excepto inmunocomprometidos) y se observó una alta cobertura de vacunación en este estudio, superando experiencias en otros países.^{14,17,20,21} Al igual que en la bibliografía, y aunque la vacuna ofrece protección, nuestros datos sugieren que no se debe descartar la sospecha de TB SNC en pacientes inmunizados.^{19,21,22}

En cuanto a los resultados de la PPD, otros estudios muestran alrededor del 50 % de positividad.^{3,10,17,19,20} En nuestra serie, la proporción de PPD positiva fue baja, indicando una cantidad considerable de pacientes con probable anergia tuberculínica. Este fenómeno se describe en diversas condiciones, incluidas la TB grave,²⁸ enfatizando que una prueba negativa no debe descartar la presunción diagnóstica de TB SNC.

Las imágenes cerebrales mostraron hidrocefalia y tuberculomas en proporciones comparables a la literatura.^{10,16,19,21} La VDVP fue más frecuente que en otras series para tratar la hidrocefalia.^{3,10,14,15,19,20} La radiografía de tórax mostró alteraciones compatibles con TB pulmonar activa con alta sensibilidad, lo cual resalta la importancia de buscar compromiso pulmonar como elemento diagnóstico.

El estudio citoquímico del LCR orientó la sospecha etiológica de TB SNC. Hallazgos clásicos, como aspecto claro, hiperproteíorraquia, pleocitosis mononuclear e hipoglucorraquia, coinciden con la literatura.^{10,14-17,21} Algunos autores vinculan proteínas >1 g/L con la evolución del paciente.²² En esta serie, se asociaron estos niveles con el grupo de niños menores de 5 años, junto con la mayor frecuencia de hidrocefalia, lo que refleja posiblemente mayor gravedad en estos casos.

El estudio bacteriológico permite la confirmación diagnóstica, aunque el desempeño de los métodos disponibles sigue siendo subóptimo. La principal dificultad está relacionada a la baja cantidad de bacilos presentes en las muestras y el acceso a pruebas diagnósticas sensibles en el punto de atención. El crecimiento del bacilo en cultivo puede tardar hasta 2 meses, y aunque es esencial para conocer la susceptibilidad a fármacos, esta demora puede afectar el tratamiento y la evolución del paciente. Los nuevos ensayos moleculares, como Xpert MTB/RIF y MTB/RIF Ultra, ofrecen resultados tempranos con excelente sensibilidad.^{6,29-31}

En nuestro estudio, la confirmación microbiológica superó a la informada en la bibliografía,^{10,14,16,17,19-21} posiblemente debido a

la presentación predominantemente meníngea, la toma oportuna de muestras, su adecuada conservación y el uso del medio líquido MGIT en lugar del Löwenstein-Jensen.³² La baciloscopia no contribuyó al diagnóstico, aunque algunos estudios muestran mejores resultados.^{3,20} El cultivo fue crucial para la confirmación microbiológica, y la búsqueda de micobacterias en muestras respiratorias aumentó la confirmación al 81 %, en línea con otros trabajos.^{3,17,19,21}

Xpert MTB/RIF mostró buena sensibilidad, adelantando el diagnóstico de TB SNC en 12 días. Además, obtener rápidamente la sensibilidad a rifampicina mediante este método asegura tempranamente la utilidad de un fármaco crucial para el manejo de la TB.²² Aunque los estudios de capacidad diagnóstica del Xpert MTB/RIF arrojan una sensibilidad contra el cultivo acorde a la que muestran nuestros resultados,³³ no encontramos una experiencia comparable a la nuestra en cuanto a su aporte a la confirmación diagnóstica. Nuevos métodos como el Xpert MTB/RIF Ultra, la secuenciación metagenómica y otras plataformas de biología molecular^{6,29-31,34} prometen mejorar la capacidad del laboratorio para generar resultados rápidos al momento del diagnóstico.

A pesar de que el aislamiento de *CMtb* en cultivo permite realizar pruebas de susceptibilidad y confirma resultados de biología molecular, pocos estudios reportan datos de sensibilidad a fármacos antituberculosos. En nuestra serie, los resultados de sensibilidad por biología molecular y cultivo mostraron excelente concordancia. Se identificó un caso de resistencia a isoniácida a través de pruebas de susceptibilidad fenotípica, información esencial para decidir el esquema de tratamiento en la fase de mantenimiento y evitar la monoterapia con rifampicina. Esto respalda el uso de pruebas que evalúen la susceptibilidad a ambos fármacos o la utilidad de los tratamientos intensivos de 6 meses.⁵

Una limitación importante de nuestro trabajo es su carácter retrospectivo, que generó pérdida de datos relevantes y sesgos. Al ser resultados de un solo centro, es posible que esta serie no sea representativa de la epidemiología de la TB SNC en Argentina, aunque sin dudas constituye un aporte significativo en su caracterización en este escenario.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de TB SNC es difícil y requiere una alta sospecha clínica, tratándose de una forma grave e infrecuente de dicha

enfermedad. Este trabajo aporta información sobre la presentación clínica de la TB SNC y la utilidad de diversos elementos diagnósticos en población pediátrica. La presencia de síntomas neurológicos, LCR compatible, foco epidemiológico y compromiso pulmonar demostró alta sensibilidad para el diagnóstico y la biología molecular permitió anticipar significativamente la confirmación microbiológica. Reconocer estos elementos permite instaurar rápidamente la sospecha, facilitando un diagnóstico oportuno y su tratamiento. ■

REFERENCIAS

- Organización Panamericana de la Salud. Situación de la Tuberculosis en las Américas. Informe regional 2023. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>
- Argentina. Ministerio de Salud. Boletín N°7 Tuberculosis y lepra en la Argentina. 2024. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/04/boletin_tuberculosis_2024_1642024.pdf
- 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. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):947-57.
- 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. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(11):803-12.
- Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2023. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57447>
- Simboli NF, González CD. Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Estado actual del conocimiento. Primera parte. *Rev Am Med Resp.* 2022;22(3):249-59.
- Said HM, Ismail N, Osman A, Velsman C, Hoosen AA. Evaluation of Tbc identification immunochromatographic assay for rapid identification of Mycobacterium tuberculosis complex in samples from broth cultures. *J Clin Microbiol.* 2011;49(5):1939-42.
- Ducombe T, Tolksdorf K, Karagiannis I, Hauer B, Brodhun B, Haas W, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill.* 2013;18(12):20436.
- Phypers M, Harris T, Power C. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(1):99-103.
- Duque-Silva A, Hampole V, Cheng YN, Flood J, Barry PM. Outcomes of Pediatric Central Nervous System Tuberculosis in California, 1993–2011. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(5):439-49.
- Schurz H, Glanzmann B, Bowker N, van Toorn R, Solomons R, Schoeman J, et al. Deciphering Genetic Susceptibility to Tuberculous Meningitis. *Front Neurol.* 2022;13:820168.
- Be NA, Bishai WR, Jain SK. Role of Mycobacterium tuberculosis pknD in the pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *BMC Microbiol.* 2012;12:7.
- Hesseling AC, Marais BJ, Kirchner HL, Mandalakas AM, Brittle W, Victor TC, et al. Mycobacterial genotype is associated with disease phenotype in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(10):1252-8.
- Solarte Mila RA, Cabrera Hémer DN, Cornejo Ochoa JW. Meningoencefalitis tuberculosa en niños: Revisión de 35 casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia. 1997-2004. *Iatreia.* 2005;18(4):385-95.
- Montiel-Blanco JD, Lázaro-Ignacio EJ, Granados-Alzamora VC, Muñoz-Huerta PR, Caro-Kahn I, Flores-Bravo JC, et al. Meningoencefalitis tuberculosa en niños. Experiencia en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Lima, 2009 – 2013. *Rev Neuropsiquiatr.* 2015;78(1):14-21.
- Wang JL, Han C, Yang FL, Wang MS, He Y. Normal cerebrospinal fluid protein and associated clinical characteristics in children with tuberculous meningitis. *Ann Med.* 2021;53(1):885-9.
- Roy RB, Thee S, Blázquez-Gamero D, Falcón-Neyra L, Neth O, Noguera-Julian A, 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(1):1902004.
- Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, Konca Ç, Şen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr.* 2015;41:75.
- Nabukeera-Barungi N, Wilmshurst J, Rudzani M, Nuttall J. Presentation and outcome of tuberculous meningitis among children: experiences from a tertiary children's hospital. *Afr Health Sci.* 2014;14(1):143-9.
- Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect.* 2000;41(1):61-8.
- Nataprawira HM, Gafar F, Risan NA, Wulandari DA, Sudarwati S, Marais BJ, et al. Treatment Outcomes of Childhood Tuberculous Meningitis in a Real-World Retrospective Cohort, Bandung, Indonesia. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(3):660-71.
- Mane SS, Janardhanan J, Ramakrishnan S, Shah A, Pustake M, Mandal AR. Predictors of outcomes in children with central nervous system tuberculosis. *Indian J Tuberc.* 2022;69(2):166-71.
- Mihailidou E, Goutaki M, Nanou A, Tsiatsiou O, Kavaliotis J. Tuberculous meningitis in Greek children. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(5):337-43.
- Darnaud R, Prieto V, Sequeira MD. Meningitis tuberculosa en menores de 5 años en la Argentina. *Medicina (B Aires).* 2006;66(2):119-24.
- Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(10):1925-35.
- Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med.* 2004;25(3):353-64.
- Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006;367(9517):1173-80.
- Scadding JG. Tuberculin sensitivity in tuberculosis. *Postgrad Med J.* 1971;47(553):694-7.
- World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>
- World Health Organization. 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. [Consulta: 31 de julio 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
31. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD013359.
 32. Hillemann D, Richter E, Rüsç-Gerdes S. Use of the BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 automated system for recovery of mycobacteria from 9,558 extrapulmonary specimens, including urine samples. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4014-7.
 33. Penz E, Boffa J, Roberts DJ, Fisher D, Cooper R, Ronksley PE, James MT. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay for extra-pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(3):278-84.
 34. Yu G, Zhao W, Shen Y, Zhu P, Zheng H. Metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of tuberculosis meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(12):e0243161.