

UNIVERSIAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE PRE GRADO



**“EVALUACIÓN DEL ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN Y REGRESIÓN DE THWAITES
PARA EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL
NACIONAL HIPÓLITO UNÁNUE 2003-2012”**

PROYECTO DE TESIS
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO
LLANOS MENDOZA ANDREA
ASESOR: DRA SEGURA NUÑEZ PATRICIA
ASESOR: DR SOTO TARAZONA ALONSO

LIMA-PERU

2014

INDICE

1. CAPITULO I: Introducción	5
1.1 Línea de investigación	5
1.2 Planteamiento del problema	5
1.3 Marco teórico	7
1.4 Justificación	14
1.5 Objetivos.....	16
1.6 Hipótesis.....	17
2. CAPITULO II: ANTECEDENTES	18
3. CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS	22
3.1 Definiciones operacionales	22
3.1.1 Diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa.....	22
3.1.2 Diagnóstico probable de meningitis tuberculosa	22
3.2 Diseño general del estudio.....	23
3.3 Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis	23
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	24
3.5 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos ...	24
3.6 Análisis de resultados	25
4. CAPITULO IV: RESULTADOS	26
5. CAPITULO V: DISCUSIÓN	36
6. CAPITULO VI: CONCLUSIONES	40
7. Referencias bibliográficas	41
ANEXOS	45

RESUMEN

Antecedentes: La Meningitis tuberculosa es la causante de muerte y discapacidad en más de la mitad de las personas afectadas, a pesar de la quimioterapia antituberculosa. Es necesario desarrollar herramientas que permiten abordar el diagnóstico clínico de maneras más eficientes. **Objetivo:** Evaluar el valor diagnóstico del Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites para diferenciar Meningitis Tuberculosa de Meningitis Bacteriana. **Material y Métodos:** Es un estudio observacional, transversal y retrospectivo de evaluación de test diagnóstico en los que se utilizó las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana del Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2003-2012 y se aplicó el Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites. **Resultados:** Se incluyeron 108 historias clínicas, de las cuales 77 (71.30%) presentaron diagnóstico de meningitis tuberculosa y 31 (28.7%) presentaron diagnóstico de meningitis bacteriana. El Árbol de clasificación y regresión presentó una Sensibilidad de 0.80 (IC 95% 0.71-0.87), Especificidad de 0.72 (IC 95% 0.49-0.88), Valor Predictivo Positivo de 0.94 (IC 95% 0.85-0.98), Valor Predictivo Negativo fue de 0.42 (IC 95% 0.25-0.61), exactitud diagnóstica de 0.79 (IC 95% 0.70-0.86). Likelihood ratio negativo de 0.28 (IC 95% 0.17-0.46) y Likelihood ratio positivo de 2.88 (IC 95% 1.36-6.11) **Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que el árbol de clasificación y regresión de Thwaites es una herramienta con utilidad limitada para el diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa vs bacteriana. En escenarios de alta incidencia puede ser útil corroborar el diagnóstico.

Palabras claves Meningitis tuberculosa, Meningitis Bacteriana, Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites

ABSTRACT

Tuberculous meningitis (MTB) is the cause of death and disability in more than a half of those people affected despite of antituberculosis chemotherapy. It is necessary to develop tools to address the clinical diagnosis more efficiently. **Objective:** To evaluate the diagnostic value of Thwaites' Classification and Regression Tree to differentiate tuberculous meningitis from bacterial meningitis. **Material and Methods:** It is an observational, cross-sectional and retrospective evaluating study of diagnostic test in which is used the patient medical records with tuberculous meningitis and bacterial meningitis diagnostics of Internal Medicine Service at Hipólito Unanue National Hospital between 2003 and 2012 and Thwaites' the Classification and Regression Tree was applied. **Results:** 108 medical records (100 %) were included which 77(71.30 %) had diagnosis of tuberculous meningitis and 31 (28.7%) had a diagnosis of bacterial meningitis, Thwaites' the Classification and Regression Tree presented a sensitivity of 0.80 (95% CI 0.71 to 0.87) , specificity of 0.72 (CI 95 % 0.49 to 0.88), positive predictive value of 0.94 (95% CI 0.85 to 0.98) , negative predictive value was 0.42 (95% CI 0.25 to 0.61), the diagnostic accuracy of 0.79 (95% CI 0.70 to 0.86). Negative likelihood ratio of 0.28 (95% CI 0.17 to 0.46) and positive Likelihood ratio of 2.88 (95% CI 1.36-6.11) **Conclusions:** Our results show the Twaites' classification and regression tree is a tool with limited usefulness for diagnosis bacterial vs differential tuberculous meningitis. In scenarios of high incidence may be useful to corroborate the diagnosis.

Keywords TB Meningitis, Bacterial Meningitis, Thwaites' Classification and Regression Tree.

1. CAPITULO I: Introducción

1.1 Línea de investigación

Ciencias clínicas en Medicina.

1.2 Planteamiento del problema

La enfermedad del sistema nervioso central causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, representa aproximadamente el 1% de todos los casos de tuberculosis y es una condición devastadora. Esto conlleva a una alta mortalidad y morbilidad neurológica, causando la muerte o la discapacidad en más de la mitad de las personas afectadas, a pesar de la quimioterapia antituberculosa, afectando en mayor proporción a los niños y a las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana. (1,2)

La Meningitis Tuberculosa se caracteriza por una inflamación granulomatosa que progresa lentamente hasta las meninges basales. Esta reacción inflamatoria puede conducir a un número de complicaciones, tales como la hidrocefalia, infarto vascular cerebral, parálisis de nervios craneales y si no se trata, la muerte. El diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno, son necesarios para reducir la alta mortalidad y secuelas graves asociados con la enfermedad. El diagnóstico de la tuberculosis miliar, frecuentemente asociada, puede ser difícil ya que los síntomas son inespecíficos y similares a los de la meningitis causada por otros agentes microbianos u otros eventos cerebrovasculares. (3)

El diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa se establece mediante la observación de los bacilos de la tuberculosis, tras su tinción con la coloración de Ziehl-Nielsen en el líquido cefalorraquídeo y/o su aislamiento de las bacterias en el cultivo de líquido cefalorraquídeo. Desafortunadamente, la sensibilidad de estos métodos es baja y los métodos de cultivo convencionales toman un tiempo muy largo, tal como 4-6 semanas, para producir resultados. (4)

La identificación microbiológica de *Mycobacterium tuberculosis* es poco sensible y lento. El uso adecuado de las pruebas serológicas altamente específicos de *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo, se ha informado, pero su rendimiento para el diagnóstico de la tuberculosis en un país endémico, donde sería de mayor valor no está claro. (5)

Debido a que la Meningitis tuberculosa continúa siendo de difícil diagnóstico, Thwaites y colaboradores en el año 2002, en Vietnam, realizaron un estudio retrospectivo desarrollando una regla de predicción clínica (RPC) desarrollado bajo la forma de un árbol de regresión que discrimina entre meningitis bacteriana y meningitis tuberculosa en el momento de la admisión (6). Esta herramienta diagnóstica fue posteriormente validado por Torok y colaboradores (2).

Como se ha expuesto, la meningitis tuberculosa es un problema entre la población por su alta tasa de mortalidad y cuyo diagnóstico definitivo requiere mucho tiempo. El Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites

se basa en variables como son: el recuento de leucocitos en líquido cefalorraquídeo, historia de enfermedad, leucocitos en sangre y la edad del paciente.(Anexo 3)

Thwaites utilizó esta metodología para diseñar una regla diagnóstica desarrollando así una de las pocas reglas de producción clínica validadas que existen.

Sin embargo en el Perú no se ha comprobado su eficacia. Por lo cual, planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Es eficaz el Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites para el diagnóstico de Meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de meningitis en el Hospital Nacional Hipólito Unanue?

1.3Marco teórico

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Por lo general, afecta a los pulmones (tuberculosis pulmonar), pero puede afectar a otros sitios (tuberculosis extrapulmonar). Cuando las personas están enfermas con tuberculosis pulmonar, al toser, expulsan las bacterias y la enfermedad se propaga en el aire. En general, una proporción relativamente pequeña de personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* van a desarrollar la enfermedad. Esta proporción es mucho mayor en las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana. A pesar de la disponibilidad de tratamientos altamente eficaces, desde hace décadas, la tuberculosis sigue siendo un importante problema de salud mundial. En 1993, la

Organización Mundial de la Salud declara a la tuberculosis como una emergencia mundial de salud pública, en un tiempo cuando 7-8 millones de casos y 1.3-1.6 millones de muertes ocurrieron cada año. En 2010, se estimaba que había 8.5-9.2 millones de casos y 1.2-1.5 millones de muertes (incluyendo las muertes por tuberculosis en personas VIH-positivas). (1)

Cerca de 2000 millones de personas en el mundo, hoy en día, están infectadas con tuberculosis, pero sólo el 10% desarrolla clínicamente la enfermedad. ¿Por qué algunas personas desarrollan clínicamente la enfermedad? La explicación no es clara. Las razones son probablemente multifactoriales: inherente no sólo a la persona individual, sino a su población dada y al medio ambiente. (7)

En el 2012, se estimaba que había 8,6 millones de casos nuevos de tuberculosis a nivel mundial, lo que equivale a 122 casos por cada 100 000 habitantes .El número absoluto de casos nuevos está disminuyendo , pero de manera lenta. La mayor parte del número estimado de casos en el año 2012 se produjeron en Asia (58 %) y la Región de África (27 %); Región del mediterráneo oriental (8 %) , la Región de Europa (4 %) y la Región de las Américas (3 %). Son cinco los países que presentan mayor incidencia en año 2012: la India, China, Sudáfrica, Indonesia y Pakistán. Solamente la India y China representaron el 26 % y el 12 % de los casos mundiales, respectivamente, (8)

En el Perú en el año 2010 se diagnosticaron 32,477 casos de Tuberculosis (Tuberculosis en todas sus formas), de los cuales 28,297 fueron casos nuevos, correspondiendo de ellos 17,264 a casos de Tuberculosis Pulmonar con Baciloscopia positiva, cifras que traducidas en término de tasas (por 100,000 Hab.) correspondieron respectivamente a una Morbilidad total de 110.2, Incidencia Total de 96 e Incidencia con baciloscopia positiva de 58.6. (6)

Antes de que apareciera el virus de inmunodeficiencia (VIH), el factor determinante más importante para el desarrollo de la meningitis tuberculosa era edad. En poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis, la meningitis tuberculosa se diferencia de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en que la edad máxima de presentación es de 0-4 años. En poblaciones con baja prevalencia de tuberculosis, la mayoría de los casos de meningitis tuberculosa fue en los adultos. (4) Los factores de riesgo identificados para estas personas son el alcoholismo, la diabetes mellitus, tumores malignos y el uso de corticoesteroides. (5,8)

La coinfección con el virus de inmunodeficiencia humano eclipsa estos factores de riesgo. El virus de inmunodeficiencia aumenta de por vida el riesgo de desarrollar clínicamente la tuberculosis luego de la infección de 1 de cada 3 personas. Una discusión sobre la patogenia de la meningitis tuberculosa puede ser dirigida en dos niveles. En un nivel macroscópico se encuentran los mecanismos por los cuales los bacilos tuberculosos se diseminan en el sistema nervioso central. Esto se discute

junto con el papel de la inflamación granulomatosa, la moneda de la patología tuberculosa, causante de los cambios patológicos en el sistema nervioso central. A nivel microscópico existen mecanismos celulares e inmunológicos que producen la enfermedad e influyen en su control. (7)

El desarrollo de la tuberculosis meníngea es un proceso que tiene dos pasos: el bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* penetra en el huésped por inhalación de gotitas, siendo el punto inicial de la infección a nivel del macrófago alveolar. La infección se localiza en el pulmón con diseminación a los ganglios linfáticos regionales produciendo el complejo primario. Durante esta etapa hay una pequeña, pero significativa, bacteriemia que puede sembrar el bacilo tuberculoso a otros órganos del cuerpo. En aquellos que desarrollan meningitis tuberculosa, los bacilos se localizan en las meninges o en el parénquima cerebral, formando focos pequeños a nivel sub-pial o subependimaria. (9)

Los estudios minuciosos de Arnold Rich y Howard llevadas a cabo en el Hospital Johns Hopkins en la década de 1920 y 1930, mostraron, en experimentos con animales, que las meninges no podían ser infectadas directamente por diseminación hematológica. Es así que en una serie de exámenes post-mortem, se demostró que en casi todos los casos, hubo un foco meníngeo o subcortical a partir de la cual los bacilos tuvieron acceso al espacio subaracnoideo. Después de la liberación de bacilos y material granulomatoso en el espacio subaracnoideo, se forma un denso exudado gelatinoso, siendo más florido en la fosa interpeduncular y región

supraselar anterior, se puede extender a lo largo de la cisterna prepontina y llegando a rodear la médula espinal. Este exudado envuelve las arterias y nervios craneales, creando un cuello de botella en el flujo de líquido cefalorraquídeo en el plano de la abertura tentorial, lo que conduce a la hidrocefalia. (9)

El segundo paso en el desarrollo de meningitis tuberculosa es la rotura de un foco bacteriano en el espacio subaracnoideo. Esto anuncia el inicio de la meningitis, que si no se trata, dará lugar a la patología neurológica grave e irreversible. En el 75% de los niños la aparición de la meningitis tuberculosa es menor que 12 meses después de la infección primaria. (10)

Existe tres procesos generales de producción de la patología neurológica: la formación de adherencias, vasculitis obliterante y encefalitis o mielitis adherente. (11) Se genera un denso exudado meníngeo basal que se desarrolla después de la inoculación del bacilo en el espacio subaracnoideo. El exudado contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, con cantidades crecientes de fibrina. El bloqueo, a través de la formación de adherencias, de las cisternas subaracnoideas basales puede resultar en la obstrucción del líquido cefalorraquídeo e hidrocefalia. Las adhesiones de toda la fosa interpeduncular y las estructuras relacionadas pueden comprometer los nervios craneales, en particular el II, IV y VI, y la arteria carótida interna. (7)

La consecuencia más grave, sin embargo, es el desarrollo de vasculitis en los vasos sanguíneos del polígono de Willis, el sistema vertebrobasilar y la perforación de las ramas de la arteria cerebral media. Los infartos resultantes conducen a la hemiplejia o tetraplejia. El contacto directo del exudado de la superficie del cerebro provoca una reacción en la zona fronteriza que daña el tejido cerebral subyacente. Risk y MC Cordock atribuye la mayor parte de estos cambios a una respuesta de hipersensibilidad. (9)

El infarto, producto de la vasculitis, es el mecanismo por el cual muchas de las diversas alteraciones clínicas neurológicas en meningitis tuberculosa ocurren, y es responsable de una parte apreciable de las secuelas neurológicas irreversibles. La intensidad del proceso inflamatorio basal se extiende dentro del parénquima resultando en encefalitis. El edema, producto del proceso inflamatorio, se puede generar a lo largo de ambos hemisferios cerebrales. Esto contribuirá a la creciente presión intracraneal. (7)

La patogenia de la meningitis tuberculosa a nivel celular es poco conocida. El conocimiento sobre la patogénesis de la infección pulmonar es limitado, pero ciertos principios claves pueden servir para iluminar algunos de los procesos evidentes en el sistema nervioso central. Siendo la formación de la inflamación granulomatosa caseosa, fundamental. (7)

Las teorías actuales sobre la inmunopatogenia trata de explicar las funciones e interacciones entre los macrófagos, las células T helper, y el

organismo. La inmunidad mediada por células es esencial tanto para el control de la infección y la producción de tejido dañados. (12)

Los experimentos de Lurie sobre la tuberculosis en los conejos, describen las etapas fundamentales de las teorías de la enfermedad. (13) La etapa inicial de la infección es la ingestión de los bacilos tuberculosos inhalados por los macrófagos alveolares. Dependiendo de la capacidad de los macrófagos para resistir la infección los bacilos se multiplican y destruyen el macrófago. La resistencia innata y posiblemente determinada genéticamente a la infección en esta etapa ha sido discutida anteriormente. Durante la segunda fase, los bacilos se multiplican logarítmicamente dentro de los macrófagos. (12) Después de, aproximadamente, 2 semanas aparecen las células T CD4 específico para péptidos de micobacterias. La producción de gamma-interferón activa los macrófagos, permitiendo la destrucción intracelular más eficiente de los bacilos de la tuberculosis. Los macrófagos activados producen interleucina 1-beta, y el factor de necrosis tumoral (TNF) que promueve la formación del granuloma. (14)

El exudado inflamatorio es central en la patogénesis de la meningitis tuberculosa. La ruptura del foco produce la liberación de bacilos en el espacio subaracnoideo. Esto se traduciría en una respuesta local de células T dependientes. La respuesta granulomatosa necrotizante es fundamental para la posterior patogenia. (11)

1.4 Justificación

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que afecta, principalmente a los adultos en los grupos de edad económicamente productiva; Se estima que alrededor de dos tercios de los casos se estima que ocurren entre personas de 15 a 59 años. En el 2010, se estimaba que había 8.5-9.2 millones de casos y 1.2-1.5 millones de muertes (incluyendo las muertes por tuberculosis entre personas VIH-positivas). La tuberculosis es la segunda causa principal de muerte por enfermedades infecciosas en todo el mundo (después del VIH, lo que causó un estimado de 1,8 millones de muertes en 2008). (8)

El amplio espectro de la historia natural, junto con las características clínicas de la tuberculosis, dificulta su diagnóstico. La tinción de Ziehl-Nielsen carece de sensibilidad y el cultivo es insuficientemente oportuno para ayudar al diagnóstico clínico. (7)

La organización mundial de salud en el año 2011 aprobó el Xpert MTB/RIF, una prueba diagnóstica rápida para el diagnóstico de tuberculosis y resistencia a la rifampicina. Este método purifica, concentra, amplifica e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de tuberculosis. Los resultados se obtienen a partir de muestras de esputo sin procesar en menos de 2 horas, con empleo de tiempo mínimo por parte de personal técnico (15). Este método proporciona una prueba rápida que detecta tanto la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* como la resistencia a la rifampicina en el mismo estudio, lo que permite iniciar el tratamiento

adecuado de inmediato, pero no está incorporado en todos los laboratorios a nivel mundial debido a su alto costo y no se ha validado en muestras de líquido cefalorraquídeo.(15)

Tae-Jin Song y col. realizaron un estudio en el cual estudiaron la enolasa neurona-específica (Neuron-Specific Enolase o NSE), marcador bioquímico de daño en el tejido nervioso, como un método diagnóstico rápido y preciso de meningitis tuberculosa. Se obtuvo que la relación líquido cefalorraquídeo / suero de Neuron-Specific Enolase fue mayor en el grupo de meningitis tuberculosa que los de los grupos control y asépticos. En la regresión logística binaria, el recuento de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo y la relación LCR / suero de NSE fueron factores importantes para el diagnóstico de TBM. Cuando el valor de corte del cociente LCR / suero NSE fue de 1,21, la sensibilidad fue del 86,7% y la especificidad fue del 75,4%. Por lo que concluyeron que La relación de LCR / suero NSE podría ser un parámetro útil para el diagnóstico precoz de la TBM. (16)

Enberg y col. realizaron un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de tuberculosis. De los 53 casos estudiados, un 66% presentaron algún grado de compromiso mental a su ingreso, y solo un 30% presentaron la triada clásica de síntomas de irritación meníngea (Fiebre + cefalea + vómitos). En el estudio del líquido cefalorraquídeo se encontró, en su mayoría, aumento de proteínas, glucosa baja y linfocitosis.

La mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes coinfectados con VIH, en comparación con el total de población diagnosticada con tuberculosis (31 VS 17%). (17)

Debido a la dificultad de llegar a un diagnóstico rápido de la meningitis tuberculosa, el Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites constituye una herramienta potencialmente útil para el diagnóstico rápido y posterior tratamiento de dicha patología. Sin embargo, es necesario la validación de esta herramienta diagnóstica en la población peruana antes de recomendar su implementación.

1.5 Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el valor diagnóstico del Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites para diferenciar Meningitis Tuberculosa de Meningitis Bacteriana.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la sensibilidad, especificidad, los valores predictivos, razón de probabilidad (likelihood ratio) que tiene el Árbol de clasificación y regresión de Thwaites para diferenciar Meningitis Tuberculosa de Meningitis Bacteriana.

1.6 Hipótesis

El árbol de clasificación y regresión de Thwaites es útil para discriminar meningitis tuberculosa de meningitis bacteriana.

2. CAPITULO II: ANTECEDENTES

El Ministerio de Salud en el año 2006 publicó la norma técnica para el control de la tuberculosis en el Perú. En ella se indica que para el diagnóstico de pacientes con tuberculosis extrapulmonar, se debe obtener del paciente una muestra biológica (líquido o biopsia) para ser enviado al laboratorio y pasar por un estudio bacteriológico (baciloscopía y cultivo). Todo caso de tuberculosis, antes de iniciar el tratamiento se deberá tener en cuenta lo siguiente: Condición bacteriológica inicial por baciloscopía o cultivo, antecedente del tratamiento antituberculoso (previa localización de la enfermedad: pulmonar o extra-pulmonar), presencia de factores de riesgo para tuberculosis multidrogorresistente (antecedente de contacto con tuberculosis multidrogorresistente, fallecidos por tuberculosis, otros), gravedad y pronóstico de la enfermedad, presencia de comorbilidad o inmunosupresión (Virus inmunodeficiencia humana, Diabetes, otros), antecedente personal y/o familiar de reacción medicamentosa, resultados de Laboratorio y/o Anatomía Patológica (en tuberculosis extrapulmonar).
(19)

La Organización Mundial de la Salud en el año 2007 publicó un manual para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopía negativa en adultos y adolescentes, en donde nos indica que para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar se debe obtener del paciente una biopsia invasiva o múltiples cultivos. En los pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar a quienes se

empieza a administrar tratamiento antituberculoso sin confirmación bacteriológica ni histopatológica debe evaluarse la respuesta clínica al tratamiento al cabo de unos meses. Si no hay mejoría, se repetirá el estudio clínico y se investigará otra posible afección. Debe proponérseles la prueba del virus inmunodeficiencia humana a todos los pacientes en los que se sospeche una tuberculosis extrapulmonar, ya que la asociación de ésta y de infección por el VIH es una indicación para iniciar tempranamente el tratamiento antirretrovírico. (19)

Thwaites y col realizaron un estudio en el 2002 cuyo objetivo fue crear una herramienta diagnóstica para el diagnóstico de la meningitis tuberculosa en adultos sobre la base de las características clínicas y de laboratorio mínimas. Se evaluaron a 251 adultos en un hospital de enfermedades infecciosas en Vietnam, donde se compararon las características clínicas y de laboratorio de dos grupos de pacientes: un grupo con el diagnóstico de meningitis tuberculosa (n=143) y otro con el diagnóstico de meningitis bacteriana (n=108). Para obtener las características independientes predictivas de la meningitis tuberculosa se utilizó la regresión logística múltiple lo que generó una regla diagnóstica bajo la forma de un sistema de puntaje, y un método de clasificación por medio de criterios estadísticos como el método de regresión logística (LRM) y el árbol de clasificación y regresión (CART). Los resultados obtenidos mostraron que el método de regresión logística poseía una sensibilidad de 97 % y especificidad de 91 %; mientras que el árbol de

clasificación y regresión presentó sensibilidad de 99 % y especificidad 93 %.(7)

Török y col validaron prospectivamente estas metodologías de meningitis tuberculosa en 205 pacientes virus inmunodeficiencia humana negativos con meningitis y una baja de glucosa en líquido cefalorraquídeo. Los pacientes fueron clasificados como meningitis tuberculosa o meningitis bacteriana por el método de regresión logística y el árbol de clasificación y regresión. La sensibilidad diagnóstica para meningitis tuberculosa fue del 99% (método de regresión logística) y el 87% (árbol de clasificación y regresión). En los casos confirmados microbiológicamente, se alcanzaron tasas similares. En este estudio las cifras fueron superiores a las tasas de confirmación microbiológica en los laboratorios de rutina. (2)

En la india, D. Vibha y colaboradores, validaron los criterios diagnósticos de Thwaites et al. encontrando que el algoritmo de diagnóstico de su grupo de estudio tuvo una sensibilidad del 95,71% y una especificidad del 97,63%. Concluyendo que la variable edad no es significativa y es útil en los pacientes negativos al virus inmunodeficiencia humana con niveles bajos de azúcar en líquido céfalo raquídeo y con dificultad en la demostración del organismo en el mismo.(20)

M. Sunbul y colaboradores, investigaron la aplicabilidad de los criterios diagnósticos de Thwaites, obteniendo que la sensibilidad y la especificidad de la puntuación diagnóstica de Thwaites fue 95,6% y 70,8%,

respectivamente. En los resultados de microbiología la sensibilidad y la especificidad fueron de 91,7% y 79,7%, respectivamente (21).

3. CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS

3.1 Definiciones operacionales

3.1.1 Diagnóstico definitivo de meningitis tuberculosa

Se determinó que el paciente presento Meningitis tuberculosa definitivo cuando presenta:

a) Clínica de meningitis (cefalea, trastorno de conciencia y/o signos meníngeos) con resultados negativos para gram y cultivo de gérmenes.

y

b) Evidencia microbiológica de infección por mycobacterium tuberculosis : baciloscopía , cultivo o reacción en cadena de polimerasa positiva a mycobacterium tuberculosis en Liquido cefalorraquídeo, esputo, u otros líquidos o tejidos corporales, o evidencia histológica de tuberculosis (granuloma caseificante)

3.1.2 Diagnóstico probable de meningitis tuberculosa

Se consideró a un paciente con diagnóstico probable de Meningitis tuberculosa a aquel caso con sospecha clínica y presencia de un liquido cefalorraquídeo compatible a infección por mycobacterium tuberculosis con inicio de tratamiento por orden de especialista en medicina interna y/o por un experto del Programa del Control de la Tuberculosis (PCT) y buena evolución al alta, y exclusión de otras causas de Meningoencefalitis.

❖ Meningitis bacteriana

Se consideró a un paciente con diagnóstico meningitis bacteriana cuando tengan los siguientes criterios:

a) Evidencia microbiológica de infección por gérmenes comunes (gran o cultivo positivo para gérmenes comunes en líquido cefalorraquídeo y sangre e incremento patológico de neutrófilos en líquido cefalorraquídeo)

O

b) Concentración disminuida de glucosa en líquido cefalorraquídeo (<50% de la encontrada en la sangre) y recuento de leucocitos aumentados, más recuperación completa con tratamiento antibiótico por orden de especialista en medicina interna sin tratamiento antituberculoso.

3.2 Diseño general del estudio

Es un estudio transversal, retrospectivo de tipo observacional de evaluación de test diagnóstica

3.3 Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis

Todos los pacientes que presentaron el diagnóstico de meningitis tuberculosa y meningitis bacterianas hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna durante los años

2003-2012 del Hospital Nacional Hipólito Unanue que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión u definición operacional del estudio.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Todo paciente diagnosticado con meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana en el Servicio de Medicina Interna durante los años 2003-2012 del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 15 años que presentaron Meningitis pues son considerados menores de edad y no son hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue.
- Pacientes con parámetros incompletos para valorar el Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites.
- Diagnostico definitivo de otras causas de meningitis o meningoencefalitis criptococosa, meningitis viral, autoinmune, etc.
- Falta de disponibilidad de Historia Clínica.

3.5 Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación con seres humanos

El estudio involucro la revisión de historias clínicas y no incluyo procedimiento alguno para los pacientes ,no requiriendo por tanto consentimiento informado .

El estudio conto con la aprobación del comité de ética de Hospital Nacional Hipólito Unanue y de la Universidad Ricardo Palma

3.6 Análisis de resultados

A.- MÉTODOS Y MODELOS DE ANÁLISIS DE DATOS SEGÚN TIPO DE VARIABLE

Se tomo todas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa y de meningitis bacteriana del Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Hipólito Unanue entre los años 2003-2012 y se aplico el Árbol de Clasificación y Regresión de Thwaites (anexo 3) determinando su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo así como Likelihood ratio positivo y negativo para el árbol de clasificación y regresión. La presentación de resultados incluyo los respectivos intervalos de confianza al 95%.

Se realizo un análisis descriptivo inicial incluyendo medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

El instrumento que se utilizo fue una ficha de recolección de datos la cual se presenta en el anexo 2.

B.-PROGRAMAS UTILIZADOS PARA EL ANÁLISIS DE DATOS

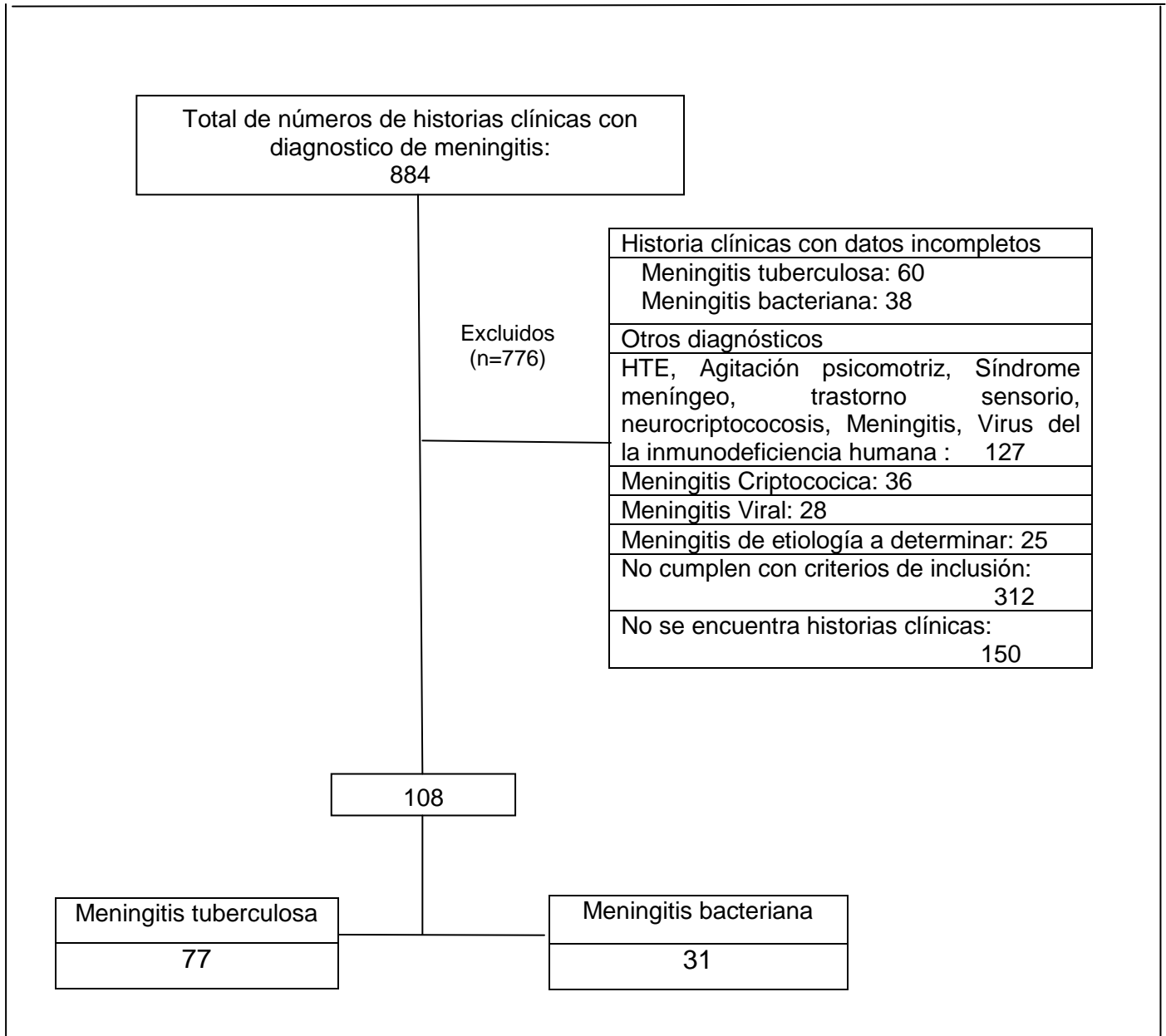
Para el análisis estadístico se utilizo el programa STATA versión 10 (Stata Corporation, College Station, TX)

4. CAPITULO IV: RESULTADOS

Números de Historias clínicas revisadas e incluidas

Se revisaron 884 historias clínicas registradas en la oficina de estadística e informática del Hospital Nacional Hipólito Unanue con el diagnóstico de meningitis de las cuales 108 correspondieron a los casos con diagnósticos de meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo indicando el número de historias clínicas revisadas e incluidas



HTE: hipertensión endocraneana,

Variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio

De los 108 pacientes, el promedio de edad fue de 36.42 años, siendo la mayoría de sexo masculino (n=65): 45 con el diagnóstico de meningitis tuberculosa y 20 con el diagnóstico de meningitis bacteriana. Asimismo de las 43 mujeres: 32 presentaron diagnóstico de meningitis tuberculosa y 11 el diagnóstico de meningitis bacteriana. (Tabla 1).

Los síntomas más frecuentes fueron: fiebre, sensación de alza térmica, cefalea, déficit motor focal, rigidez de nuca, signo de Brudzinski, signo de Kerning, alteración del estado de conciencia, no encontrándose diferencia significativa en los síntomas referidos entre los grupos con meningitis tuberculosa vs meningitis bacteriana. En los hallazgos al examen físico los pacientes con meningitis tuberculosa presentaron una media de Escala de Glasgow significativamente mayor que los pacientes con meningitis bacteriana (12.17 vs 10.61 respectivamente; $p=0.05$). La presencia de la rigidez de nuca, signo de Brudzinski, signo de Kerning fue mayor en los pacientes con meningitis tuberculosa; sin embargo la diferencia no fue significativa.

En cuanto a los métodos de ayuda diagnóstica, se encontró diferencia significativa ($p < 0.01$) en el conteo de leucocitos y en el porcentaje de neutrófilos en sangre periférica, siendo estas mayores en los pacientes con meningitis bacteriana con respecto a los de meningitis tuberculosa. La media de glucosa sérica del total de la población fue de 112.02 mg/ml; siendo mayor en los pacientes con meningitis bacteriana (120.32 mg/ml). Asimismo a 67 pacientes de los 108, se les realizó la prueba de ELISA; siendo positiva en 18. (Tabla 2).

Se realizó hemocultivo para gérmenes comunes en 9 pacientes, de los cuales los 5 fueron positivos en pacientes con meningitis bacteriana y los 4 fueron negativos en

pacientes con meningitis tuberculosa. Además, se obtuvo resultados de baciloscopía de 40 pacientes de los cuales sólo uno fue positivo para meningitis tuberculosa.

De los 24 pacientes con estudio de baciloscopía en aspirado gástrico en pacientes con meningitis tuberculosa solo 2 (9.09%) tuvieron un resultado positivo.

Fueron 26 en los que presentaron secuela neurológica de los cuales 23 pacientes tuvieron diagnóstico de meningitis tuberculosa y 3 con diagnóstico de meningitis bacteriana.

De los 36 pacientes diagnosticados con meningitis tuberculosa que contaron con informe de radiografía de tórax, todos ellos presentaron radiografía de tórax sugerente de tuberculosis pulmonar. Asimismo de los 38 pacientes con meningitis tuberculosa a quienes se les realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) cerebral, 20 presentaron hallazgos compatibles con meningitis tuberculosa: vasculitis, aneurismas, trombosis, infartos, lesiones sugerentes de granulomas, tuberculoma, engrosamiento meningeo e hidrocefalia .

Tabla 1.-Variables sociodemográficas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa y bacteriana

VARIABLE	TOTAL (N=108)	MENINGITIS TUBERCULOSIS N=77	MENINGITIS BACTERIANA N=31	VALOR P
Edad (años)	36.42	35.95 (16.49)	37.58 (16.57)	0.64
Género	Masculino (n= 65)	45 (58.40%)	20 (64.52%)	0.56
	Femenino (n=43)	32 (41.55%)	11 (35:48%)	

Para variables cuantitativas se muestra la media y entre paréntesis la desviación estándar. Para variables categóricas se muestran las frecuencias y entre paréntesis los porcentajes.

Tabla 2: Variables clínicas y de laboratorio en pacientes con diagnóstico de Meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana

Variables	Total (n=108)	Meningitis Tuberculosa (n=77)	Meningitis Bacteriana (n=31)	Valor P
Anamnesis				
Fiebre o Sensación de alza térmica	72 (66.7%)	55 (71.4%)	17(54.8%)	0.1
Duración de la sensación de alza térmica en días	8.66 (10.7)	9.74 (11.48)	4(4.2)	0.13
Duración de la cefalea en días	14.91(24.47)	16.51 (26.54)	11(18.48)	0.32
Cefalea	98/100 (98 %)	69 (98.57 %)	29 (96.67 %)	0.141
Examen físico				
Escala de Glasgow	11(2.61)	12.17 (2.54)	10.61(2.49)	0.05
Déficit motor focal	40/98 (40.8%)	31/70 (44.3%)	9/28 (32.1%)	0,274
Parálisis del pares craneales	11/70 (13.75%)	9/77 (15.5%)	2/31 (9.10%)	0.35
Rigidez de nuca	90/105 (85.7%)	66/77 (89.19%)	24/31 (77.42%)	0.35
Signo de Brudzinski	45/72 (62.5%)	32/77 (62.75%)	13/31 (61.9%)	0.49
Signo de Kernig	49/73 (61.90%)	35/77 (67.31%)	14/31 (66.67%)	0.47
Alteración del estado de conciencia	66/108 (61.11%)	41/77 (53.25%)	25/31 (80.65%)	0.49
Métodos de ayuda diagnóstica				
Conteo de leucocitos en sangre (leucocitos x 1000/mm ³)	13.6 (8.52)	10.11 (5.31)	22.22 (8.9)	<0.01
Porcentaje de Neutrofilos en sangre (%)	80.98 (12.63)	78.80 (11.13)	86.40 (14.57)	0.04
Porcentaje de Linfocitos en sangre (%)	13.21 (13.63)	13.23 (8.89)	13.17 (21.49)	0.99
Glucosa en sangre (mg/ml)	112.02 (33.03)	108.68 (24.47)	120.32 (47.703)	0.98
Elisa positivo para VIH	18/67 (26.87%)	15/77(28.85%)	3/31 (20%)	0.45

Para variables cuantitativas se muestra la media y entre paréntesis la desviación estándar. Para variables categóricas se muestran las frecuencias y entre paréntesis los porcentajes. VIH =virus de inmunodeficiencia humana

Estudio de líquido cefalorraquídeo

Con respecto al conteo de leucocitos, en los pacientes con meningitis tuberculosa se obtuvo una media de 110 células por mm^3 , y en los que tuvieron meningitis bacteriana una media de 2000 células por mm^3 . Y al evaluar las proteínas, se obtuvo que los pacientes con meningitis tuberculosa obtuvieron una mediana de 163 mg/dl y en los pacientes con meningitis bacteriana una mediana de 298 mg/dl.

La mediana del porcentaje de polimorfonucleares es mayor en los pacientes con meningitis bacteriana (85%); en comparación con los pacientes con meningitis tuberculosa (20%). Contrario a eso, al comparar la mediana del porcentaje de células mononucleares se obtuvo que un 80% pertenecieron en los pacientes con meningitis tuberculosa y un 15% en los pacientes con meningitis bacteriana..

Al evaluar la mediana de glucosa se obtuvo que: en los pacientes con meningitis tuberculosa fue de 32 mg/dl y en los pacientes con meningitis bacteriana fue de 10 mg/dl ($p < 0.01$). Asimismo, la mediana de la relación de glucosa en LCR/sangre, fue mayor en los pacientes con meningitis tuberculosa (0.29) que en los pacientes con meningitis bacteriana (0.08).

Las medianas de: leucocitos, porcentaje de polimorfonucleares, porcentaje de monocleares, glucosa y proteínas en líquido cefalorraquídeo presentaron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en pacientes con meningitis bacteriana en comparación con los pacientes con meningitis tuberculosa. (**Tabla N°3**)

Tabla N°3: Estudio de Líquido Cefalorraquídeo en pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa y meningoencefalitis bacteriana.

VARIABLE	TOTAL (n=108)	MENINGITIS TUBERCULOSIS (N=77)	MENINGITIS BACTERIANA (N=31)	VALOR DE P
Mediana del conteo de leucocitos en LCR por mm ³ (Rango Intercuartil)	222.00 (50.00-783.00)	110 (38.50-326.50)	2000 (400.00-4000.00)	<0.01
Mediana del porcentaje de polimorfonucleares en LCR (Rango Intercuartil)	30% (15%-80%)	20% (10%-40%)	85% (80%-90%)	<0.01
Mediana del Porcentaje de mononucleares en LCR (Rango Intercuartil)	70% (20%-85%)	80% (60%-90%)	15% (10%-20%)	<0.01
Mediana de Glucosa en LCR (mg/dl) (Rango Intercuartil)	28 (14.25-37)	31 (21-41.5)	10 (8-27)	<0.01
Mediana de la relación de glucosa en LCR/sangre (Rango Intercuartil)	0.26 (0.12-0.38)	0.29 (0.20-0.39)	0.08 (0.06-0.33)	0.16
Mediana de las proteínas en LCR (mg/dl) (Rango Intercuartil)	194.95 (112.50-276.75)	163 (103.25- 236.35)	298 (135.00-400.00)	<0.01

LCR=liquido céfalo raquídeo

EVALUACIÓN DEL ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN Y REGRESIÓN DE THWAITES PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA

En la tabla de contingencia (tabla n°4) se observa que 5 pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa, según el diagnóstico de acuerdo al Árbol de clasificación y regresión de Thwaites, fueron tomados como meningitis bacteriana, esto último según el diagnóstico definitivo. La evaluación del árbol de clasificación de Thwaites se presenta en la tabla n° 5. El árbol de clasificación y regresión de Thwaites tuvo una sensibilidad de 80% (IC 95% 0.71 – 0.87) y una especificidad de 72% (IC 95% 0.49 – 0.88).

La probabilidad de que un paciente diagnosticado de meningitis tuberculosa con el árbol de clasificación y regresión de Thwaites tenga realmente meningitis tuberculosa es decir, el valor predictivo positivo, fue de un 94% (IC 95% 0.85-0.98) .Así mismo, la probabilidad de que un paciente en el que el árbol de clasificación y regresión de Thwaites excluya la probabilidad de meningitis tuberculosa no tenga realmente meningoencefalitis tuberculosa (el valor predictivo negativo) ,es de un 42% (IC 95% 0.25-0.61)

La exactitud diagnóstica (porcentaje total de diagnósticos acertados utilizando el árbol de clasificación y regresión de Thwaites) es 79% (IC 95% 0.70-0.86). Además se obtuvo un Likelihood Ratio positivo de 2.88 (IC 95% 1.36-6.11) y un Likelihood Ratio negativo de 0.28 (IC 95% 0.17-0.46).

Tabla N° 4 Tabla de contingencia: Árbol de clasificación y regresión de Thwaites vs diagnóstico definitivo

		Diagnóstico definitivo		Total
		Meningitis tuberculosa	Meningitis bacteriana	
Diagnostico de acuerdo al Árbol de clasificación y regresión de Thwaites	Meningitis tuberculosa	72	5	77
	Meningitis bacteriana	18	13	31
Total		90	18	108

Tabla N°5 Evaluación del Árbol de Clasificación y regresión de Thwaites para el diagnóstico de meningitis tuberculosa

PARAMETROS	VALOR P	IC 95%
Sensibilidad	0.80	0.71-0.87
Especificidad	0.72	0.49-0.88
Valor Predictivo Positivo	0.94	0.85-0.98
Valor Predictivo Negativo	0.42	0.25-0.61
Exactitud	0.79	0.70-0.86
Likelihood Ratio positivo	2.88	1.36-6.11
Likelihood Ratio negativo	0.28	0.17-0.46

5. CAPITULO V: DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos en nuestro estudio encontramos que el árbol de clasificación y regresión de Thwaites pese a ser una herramienta útil para otros escenarios epidemiológicos como Turquía, Vietnam y la India resulta de utilidad limitada en escenarios como el nuestro.

Siendo la sensibilidad y especificidad de 80 y 72% respectivamente. El valor predictivo positivo fue del 94% por lo cual la regla de predicción puede confirmar el diagnóstico desde el punto de vista práctico. Sin embargo la baja especificidad y el valor predictivo negativo hacen que el árbol no permita descartar el diagnóstico.

En nuestra serie de pacientes se encontró, que el promedio de edad fue de 36.42 años siendo los diagnosticados con meningitis tuberculosa la población con una media de menor edad, 35.95 años. En estudios similares, Thwaites y colaboradores ⁷ encontraron que los pacientes con meningitis tuberculosa presentaron una media de edad de 34 años y en los pacientes con meningitis bacteriana una media de 41.0 años. Esto comprueba que la meningitis tuberculosa se presenta generalmente en población joven. Así mismo encontramos que en nuestro estudio, los varones fueron la población más afectada por esta enfermedad; siendo los pacientes con meningitis bacteriana los que con mayor porcentaje presentaron dicha enfermedad (60.20%). Estos hallazgos fueron similares a un estudio realizado en Vietnam ².

Con respecto a la escala de Glasgow se encontró una diferencia significativa de 0.05, siendo la población de meningitis bacteriana con menor Glasgow, siendo estos hallazgos similares a estudios realizados anteriormente^{7 20}. Así mismo se encontró que la cefalea y la rigidez de nuca, en la población con meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana no presento una diferencia significativa, tal como se presento en trabajos similares^{20 21}

En los resultados realizados en el líquido cefalorraquídeo se obtuvo que el recuento de leucocitos en los pacientes con meningitis tuberculosa fue de 308×10^3 y los pacientes que tuvieron meningitis bacteriana $4\ 310 \times 10^3$ teniendo una diferencia altamente significativa. Estos estudios coinciden con los estudios realizados por Sumbul y colaboradores²¹, donde se encontró un rango de 286×10^3 y 5449×10^3 respectivamente. Así mismo se obtuvo que el porcentaje de neutrofilos en líquido cefalorraquídeo tuvieron una diferencia significativa, cuyos resultados fueron similares a los realizados por Sumbul y Thwaites^{7,21}. Con respecto a los valores de proteína de líquido céfalo raquídeo, en los pacientes con meningitis bacteriana se encontró un mayor valor que en pacientes con meningitis tuberculosa, contrario a la bibliografía tradicional. La relación de glucosa en líquido cefalorraquídeo sobre la encontrada en sangre fue de 0.29 y 0.08 tanto en los pacientes con meningitis tuberculosa y en los pacientes con meningitis bacteriana. Siendo similares a los resultados de Vibha y Thwaites^{7,20}.

El porcentaje del compromiso del estado de conciencia en los pacientes con meningitis fue mayor cuando la etiología fue bacteriana (80.65%) en comparación a la tuberculosa (53.25%). Siendo semejantes al trabajo de Sumbul y colaboradores ²¹

Al valorar la sensibilidad y especificidad del árbol de clasificación y regresión de Thwaites modificado en nuestra población se obtuvo una sensibilidad de 80% y una especificidad de 72% . Dichos hallazgos son bajos con respecto a los reportados en series internacionales, pues Thwaites encontró una sensibilidad de 99%, asimismo en estudios realizados en la India y Turquía obtuvieron una sensibilidad de 95 % y especificidad entre el 97% y 70%.

Nuestro estudio demuestra la necesidad de evaluar y validar localmente los distintos modelos de intervenciones sanitarias y en particular herramientas diagnósticas antes de su implementación. A pesar que el árbol diagnóstico mostró gran valor en estudios previos en poblaciones asiáticas ello, no se dio en nuestra población. Esto probablemente debido a factores raciales, epidemiológicos o nosológicos.

Nuestros hallazgos muestran la necesidad de evaluar otros métodos para el diagnóstico de meningitis tuberculosa que incluyan hallazgos clínicos y de laboratorio. Ello incluye la validación de reglas de predicción clínica alternativas como las propuestas por Dendanet y Ersoy que utilizaron variables adicionales como PCR y sodio sérico ^(22,23). Además que

sean validados en población peruana con alta prevalencia de tuberculosis y con recursos limitados.

Nuestro trabajo se ha ejecutado teniendo como base las historias clínicas de pacientes hospitalizados lo cual a permitido obtener información completa de la evolución y manejo de la enfermedad hasta el alta del paciente. Además el Hospital Nacional Hipólito Unanue se encuentra en un escenario de alta prevalencia de meningitis tuberculosa.

Por otro lado la norma técnica de la ESN PCT ⁽¹⁸⁾ propugna el uso de adenosina deaminasa, examen que ha demostrado claramente su utilidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa ⁽²⁴⁾, y que debería ser incluido en el abordaje diagnóstico, ya sea individualmente o como parte de una regla de predicción clínica

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue nuestro tamaño muestral el cual por dificultades de accesibilidad, de ubicación de historias clínicas; y además a la falta de métodos diagnósticos de confianza, tales como: cultivos rápidos, y métodos moleculares (reacción en cadena de polimerasa).Es necesario implementar dichas metodologías para obtener resultados mayor sensibilidad y especificidad en corto tiempo.

6. CAPITULO VI: CONCLUSIONES

Nuestros resultados muestran que el árbol de clasificación y regresión de Thwaites tiene una utilidad limitada para diferenciar meningitis tuberculosa de meningitis bacteriana.

El Árbol de clasificación y regresión de Thwaites permite confirmar el diagnóstico de meningitis tuberculosa desde el punto de vista práctico en el escenario de alta prevalencia considerando su alto valor predictivo positivo; pero no permite excluir dicho diagnóstico en pacientes con un resultado negativo.

Se deben diseñar y evaluar herramientas de diagnóstico que permitan mejorar el diagnóstico de meningitis tuberculosa de meningitis bacteriana aplicables a nuestro medio.

7. Referencias bibliográficas

1. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *Afr. Health Sci* 2011; 11(1) : 116 – 127.
2. Török ME, Trung Nghia HD, Hong Chau TT, Hoang Mai NT, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Validation of a Diagnostic Algorithm for Adult Tuberculous Meningitis. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 77(3):555–559.
3. Christensen A, Andersen A, Thomsen V, Andersen P, Johansen I. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis* 2011;11(47):1-6.
4. Tuon FF, Higashino HR, Lopes I, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine Deaminase and Tuberculous Meningitis A Systematic Review with Meta-Analysis. *Scand J Infect Dis*. 2010; 42(3):198–207.
5. Restrepo B, Pino P, Volcy M, Franco A, Kanaujia G, Robledo J. Interpretation of mycobacterial antibodies in the cerebrospinal fluid of adults with tuberculous meningitis. *Trop Med Int Health* 2008; 13(5): 653–658.
6. Thwaites G E, Chau T T H, Stepniewska K, Phu N N, AL E. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. 2002. *Lancet*; 360(9342):1287-1292.
7. Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Drobniowski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(3):289–299.

8. World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis control.2013.
9. Rich AR, McCordick HA. The pathogenesis of tuberculous meningitis. Bulletin of John Hopkins Hospital 1933; 52(7):5–37.
10. Lincoln EM, Sordillo SUR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children. J Paediatr 1960; 57(6):807–823.
11. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. Radiol Clin North Am 1995; 33(4):733–752.
12. Dannenberg AM. Delayed-type hypersensitivity and cell mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. Immunol Today 1991;12(7):228–233
13. Lurie MB. Resistance to tuberculosis: experimental studies in native and acquired defensive mechanisms. Cambridge, MA: Harvard University Press 1964; 20 (5): 525–530.
14. Kinder V, Sappino AP, Grau GE, et al. The inducing role of tumour necrosis factor in the development of bacteriacidal granulomas during BCG infection. Cell 1989; 56(5):731–740.
15. World Health Organization (WHO). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. 2011.Disponible en http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501545_eng.pdf

16. Tae-Jin Song, Young-Chul Choi, Kyung-Yul Lee, and Won-Joo Kim. Serum and Cerebrospinal Fluid Neuron-Specific Enolase for Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *Yonsei Med J* 2012 53(6):1068-1072.
17. Enberg M, De la Luz Quezada M, de Toro C, Fuenzalida L.. Meningitis tuberculosa en adultos: Análisis de 53 casos. *Rev Chil Infect* 2006; 23 (2): 134-139.
18. Ministerio de Salud (MINSA). Norma Técnica de Salud para El Control de la Tuberculosis,2006.
19. World Health Organization (WHO). Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes, 2007.
20. Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava M V P, Tripathi M, Kumar G, Singh M B. Validation of diagnostic algorithm to differentiate between tuberculous meningitis and acute bacterial meningitis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2012, 114(6), 639-644.
21. Sunbul M,Atilla A,Esen S, Eroglu C, Leblebicioglu H. Thwaites' Diagnostic Scoring and the Prediction of Tuberculous Meningitis *Med Princ Pract* 2005;14(3):151–154.
22. Dendane T, Madani N, Zekraoui A, et al. A simple diagnostic aid for tuberculous meningitis in adults in Morocco by use of clinical and laboratory features. *Int J Infect Dis* 2013; 17(6):461-465.

23. Ersoy Y, Yetkin F, Bayraktar MR, Ersoy Y. et al. A New Diagnostic Scoring for Discrimination of Tuberculous and Bacterial Meningitis on the Basis of Clinical and Laboratory Findings. *Med Princ Pract.* 2012; 21(3):259-63.
24. Solari L, Soto A, Agapito J. et al. The validity of cerebrospinal fluid parameters for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(12):111-115.

ANEXOS

ANEXO N°1

Instrumento: Ficha de recolección de datos

Nombre: _____

Número de historia clínica: _____

Fecha de ingreso a la Emergencia de hospital: _____

Fecha de realización de Punción Lumbar : _____

Fecha de alta o muerte o transferencia: _____

Alta por: _____

Condición de alta: mejorado fallecido transferido malo

Diagnóstico de alta o de fallecido: _____

I. DATOS CLINICOS

1. Edad: _____

2. Sexo: M F

3. Duración de la enfermedad: _____ días No hay datos : _____

4. Tos con expectoración : presente _____ días Ausente No hay datos _____

5. Fiebre: SI NO

6. Duración de la fiebre: _____ días Ausente No hay datos _____

7. SAT: _____ días Ausente No hay datos _____

8. Cefalea: SI NO

9. Duración de la cefalea: _____ días Ausente No hay datos _____

10. Estado de conciencia: Sin alteración Alterado No hay datos _____

11. Escala de Glasgow: _____/15 No hay datos _____

12. Déficit motor focal: hemiparesia hemiplejía otros no hay datos Ausente

13. Parálisis de par craneal :ausente presente _____ par No hay datos _____

14. Rigidez de nuca: ausente presente No hay datos _____

15. Bruzinsk: ausente presente No hay datos _____

16. Kerning: ausente presente No hay datos _____

17. Infección bacteriana no meningea: presente _____ ausente No hay datos:

18. TBC pulmonar o Extrapulmonar no meningea : presente _____ ausente No hay datos:

19. Secuela neurológica: Ausente discapacidad leve discapacidad moderada discapacidad severa No hay tos

II. ESTUDIOS EN EL LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO(LCR)

18. Aspecto del LCR: transparente citrino turbio purulento hemático No hay datos:

19. Presion de apertura del LCR: _____ cm.H2O No hay datos: _____
20. Glucosa en LCR: _____ mg/dl No hay datos: _____
21. Relación de glucosa en LCR/sangre: _____% No hay datos: _____
22. Proteínas en LCR: _____ mg/dl No hay datos: _____
23. Conteo de leucocitos en LCR: _____mm³ No hay datos: _____
24. Porcentaje de Polimorfonucleares en LCR: _____% No hay datos: _____
25. Porcentaje de Mononucleares en LCR: _____% No hay datos: _____
26. Tinta China en LCR: Negativo Positivo No hay datos: _____
27. Coloracion Gram en LCR: Negativo Positivo No hay datos
28. Cultivo de Gérmenes comunes en LCR: Negativo Positivo No hay datos:
29. BAAR directo en LCR: Negativo Positivo No hay datos
30. Cultivo de BK LCR: Negativo Positivo: _____ No hay datos
31. Test de ADA en LCR: _____UI No hay datos
32. Cultivo de hongos en LCR: Negativo Positivo: _____ No hay datos
33. Test de aglutinación y latex de anticuerpos en LCR: Negativo Positivo No hay datos
para *Cryptococcus neoformas*
34. PCR en LCR para *Micobacterium tuberculosisae*: Negativo Positivo No hay datos

III. ESTUDIOS DE LABORATORIO

35. Conteo de leucocito en sangre: _____ 10³/ml No hay datos: _____
36. Neutrófilos en sangre: _____% No hay datos: _____
37. Linfocito en sangre: _____% No hay datos: _____
38. Glucosa en sangre : _____% No hay datos: _____
39. Hemocultivo para gérmenes comunes: Negativo Positivo No hay datos: _____
40. Elisa para VIH: No reactivo Reactivo No hay datos: _____
41. BAAR directo en esputo: Negativo Positivo No hay datos : _____
42. Cultivo de BK en esputo: Negativo Positivo No hay datos: _____
43. BK en aspirado gástrico + ++ +++ Negativo No hay datos: _____

IV. ESTUDIOS DE IMÁGENES Y TRATAMIENTO

44. Radiografia de torax: No sugerente con TBCp sugerente con TBCp No hay datos
45. TAC cerebral: No sugerente con TBC meníngea sugerente con TBC meníngea No hay datos
46. Respuesta a la quimioterapia Antituberculosa: mala buena No hay dato
47. Respuesta a la quimioterapia Antibacteriana: mala buena No hay dato

V. Resultados del Árbol de clasificación y regresión de Thwaites (Ver Anexo 5)

49. MEC TB MEC BACTERIANA

VI. Diagnostico

50. MEC TB diagnostico definitivo MEC TB diagnostico probable MEC bacteriana

NOTA : Para la resolución del cuestionario, el paciente debe presentar los siguiente criterios :

1. Historia clínica completa
2. Punción lumbar con estudio del LCR , citoquímico, gran y cultivo de gérmenes comunes, tinta china, BK directo y cultivo.ADA
3. PCR en LCR para *Micobacterium tuberculosis*
4. Test de aglutinación y latex de anticuerpo en LCR
5. Hemograma
6. Glucosa en sangre
7. Baciloscopia
8. Radiografía de torax

ANEXO Nº 2: ÁRBOL DE CLASIFICACIÓN Y REGRESIÓN DE THWAITES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MENINGITIS TUBERCULOSA Y BACTERIANA

