

## **Desarrollo de una regla de predicción clínica para diagnóstico de meningitis tuberculosa en adultos VIH negativos**

Mario Ardila Vera <sup>a\*</sup>, Carolina Estrada Pérez <sup>a\*</sup>, Juan Sebastián Saavedra<sup>a</sup>, Maria Eugenia Toro<sup>a</sup>, Jenny García<sup>b</sup>, Alejandra Aristizábal<sup>c</sup>, Helena del Corral<sup>d</sup>, Gilma Hernández<sup>b</sup>, Olga H. Hernández O.<sup>b</sup>.

<sup>a</sup> Sección de Neurología. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Bloque 6. Calle 64# 51 D- 154. Medellín, Colombia.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Carrera 51 D # 62 -29. Edificio Manuel Uribe Ángel, tercer piso. Medellín, Colombia.

<sup>c</sup> Estudiante de medicina, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Carrera 51 D # 62 -29. Edificio Manuel Uribe Ángel, tercer piso. Medellín, Colombia.

<sup>d</sup> Escuela de Microbiología, Calle 67 #53-108, Bloque 5, Ciudad Universitaria, Medellín, Colombia

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Desarrollar una nueva Regla de Predicción Clínica (RPC) para el diagnóstico de Meningitis tuberculosa (MTB) en adultos negativos para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

**Métodos:** Se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de meningitis VIH negativos de varias instituciones de salud de Medellín (Colombia). El patrón de referencia fue el diagnóstico etiológico realizado por expertos neurólogos según criterios establecidos. Se revisaron historias clínicas para obtener datos sobre posibles predictores. Se empleó regresión logística para derivar la RPC y se determinaron las medidas de discriminación y calibración.

**Resultados:** Entre los 698 pacientes incluidos, 146 (20,9%) presentaban MTB. La RPC tuvo como predictores: tiempo de evolución, compromiso de conciencia, déficit motor, sodio sérico, proteína C reactiva, glucosa en líquido cefalorraquídeo (LCR) y leucocitos en LCR. La RPC tuvo adecuada discriminación con (estadístico C = 0,789, IC95%: 0,748 – 0,831) y buena calibración de riesgos observados y predichos.

**Conclusión:** La nueva RPC incluye variables fácilmente disponibles por lo que podrían ser de utilidad como un soporte al juicio clínico para fortalecer la sospecha diagnóstica de MTB en adultos sin coinfección por VIH. Sin embargo, se requieren estudios de validación externa para que pueda recomendarse su uso en escenarios clínicos

**PALABRAS CLAVE:** meningitis tuberculosa, meningitis bacteriana, diagnóstico, regla de predicción clínica

## **ABSTRACT**

**Objective:** To develop a new Clinical Prediction Rule (CPR) for the diagnosis of Tuberculous Meningitis (MTB) in adults negative for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection.

**Methods:** All HIV negative adult patients diagnosed with meningitis from various health care facilities in Medellín (Colombia) were included. The etiological diagnosis made by experienced neurologists according to established criteria was used as a reference standard. Medical records were reviewed to obtain data on possible predictors. Logistic regression was used to derive the RPC and its discrimination and calibration measures were determined.

**Results:** Among 698 patients included, 146 (20.9%) had MTB. The CPR had the following predictors: length of disease evolution, impaired consciousness, motor deficit, serum sodium, C-reactive protein, cerebrospinal fluid (CSF) glucose and CSF leukocytes. The RPC had adequate discrimination with (C statistic = 0.789, 95% CI: 0.748 - 0.831) and good calibration of observed and predicted risks.

**Conclusion:** The new CPR includes readily available variables and could be useful as an aid for clinical decision making for MTB diagnosis in adults without HIV coinfection. However, external validation studies are required for further use in clinical settings.

**KEY WORDS:** Tuberculosis meningeal, Meningitis bacterial, Diagnosis, clinical prediction rule.

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una de las primeras causas de mortalidad en la población mundial y la primera causa de muerte de etiología infecciosa (1). La Meningitis Tuberculosa (MTB) es considerada la forma más grave de la enfermedad y a pesar que sólo corresponde alrededor del 1% de las formas de tuberculosis (2), su mortalidad se ha estimado entre 15 y 50% (2,3). En la actualidad, la única intervención que ha demostrado impactar en la morbimortalidad ha sido el inicio precoz de la terapia antibiótica, facilitado por un diagnóstico realizado de manera temprana.

Aún no existe un método diagnóstico ideal, suficientemente sensible, específico y rápido para realizar el diagnóstico de MTB (4). El estándar para la confirmación continúa siendo la visualización por microscopía en Líquido Ceforraquídeo (LCR) de *M. tuberculosis* en la tinción de Ziehl-Nielsen (ZN) y el cultivo positivo para este agente; sin embargo, la sensibilidad de estos métodos es baja, aproximadamente el 60% (5). Además, es un microorganismo de lento crecimiento (2 a 8 semanas) lo cual limita la utilidad del cultivo para definir conductas de manejo. Si bien el uso de métodos moleculares como la prueba Xpert MTB/RIF® (6), y más recientemente la prueba Xpert MTB/RIF Ultra® (7) ha sido recomendado para facilitar un diagnóstico oportuno, estas técnicas no permiten descartar con certeza la enfermedad dado que no cuentan con un valor predictivo negativo lo suficientemente alto (0,44) (7,8).

Por estas razones, en la práctica el diagnóstico de MTB se basa en una sumatoria de factores epidemiológicos, clínicos y paraclínicos sugestivos (9). Una de las herramientas propuestas para agrupar estas características predictivas y facilitar el diagnóstico y toma de decisiones es la formulación de Reglas de Predicción Clínica (RPC) (10).

Diversos autores han desarrollado RPC para la diferenciación temprana entre la MTB y otras causas de meningitis en países como India, Egipto, Marruecos, Rumania, Turquía, China y Vietnam; en este último se desarrolló una de las más conocidas, el índice de Thwaites que fue diseñado para diferenciar TBM de MB (11–23). Una de las principales limitaciones de estas RPC es que inicialmente su desempeño sólo es aplicable en la población en la que se desarrolló, y solo dos de ellas (12,19) cuentan con validaciones externas (24–29).

En Latinoamérica hay pocos estudios sobre RCP para diagnosticar MTB; recientemente Solari et al (22) desarrollaron una en Perú un país con alta carga de TB, que tuvo un buen desempeño en su validación interna, con un Área bajo la Curva de Características del Receptor (AUC) de 0,85, pero aún no ha sido validada en otras poblaciones.

En Colombia se realizó un estudio de validación del índice de Thwaites (28), el cual incluye cinco variables: edad del paciente, duración de los síntomas, conteo de

leucocitos en sangre y en LCR y porcentaje de neutrófilos en LCR. En este estudio se separaron las poblaciones con y sin Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), ya que se observó un desempeño diagnóstico diferente, con baja discriminación en los positivos y aceptable para los negativos. En estos últimos, el AUC fue de 0,72 y con un punto de corte de 3, la sensibilidad fue de 90% y especificidad de 42%. Estas características fueron más bajas que las de otras validaciones del índice, lo que podría ser explicado por diferencias en la presentación clínica en el momento del ingreso a las instituciones de salud, relacionadas con condiciones propias de la población. Además, como el índice de Thwaites fue desarrollado inicialmente para diferenciar pacientes con MTB y MB, podría ser útil un nuevo índice o RPC para esta región con nuevas variables candidatas que permitan diferenciar MTB de las otras causas de meningitis.

Nuestro objetivo fue desarrollar una nueva RPC para la diferenciación de MTB de meningitis por otras causas con base en características clínicas y paraclínicas de una población de adultos VIH negativos en Medellín, Colombia.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio transversal mediante la revisión de historias clínicas de pacientes atendidos por sospecha de meningitis entre 2000 y 2014 en cuatro instituciones hospitalarias de alta complejidad en Medellín, Colombia: Hospital Universitario San Vicente Fundación, Instituto Neurológico de Colombia, Hospital Pablo Tobón Uribe e IPS Universitaria – Sede Clínica León XIII.

La investigación se realizó cumpliendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki (30) y fue aprobada antes de su inicio en cada centro por un comité de ética institucional. No se realizó consentimiento informado pues se consideró un estudio sin riesgo de acuerdo con la Resolución 008430 de 1993 (31) y las pautas CIOMS – WHO (32).

### **Participantes**

Se realizó una búsqueda de todos los pacientes con códigos diagnósticos relacionados con meningitis según la Clasificación Internacional de Enfermedades décima edición (CIE-10) (33).

Se incluyeron pacientes con 15 o más años, que hubieran recibido un diagnóstico de meningitis por cualquier causa durante su estancia hospitalaria y contaran con estudios de LCR. Se excluyeron pacientes con infección por VIH, historia de trauma craneoencefálico en los últimos 40 días, cirugía intracraneana en los 40 días previos o presencia de una derivación ventrículo peritoneal definitiva.

### **Recolección de datos**

Se diseñó una herramienta para la extracción de la información de las historias clínicas de los pacientes incluidos mediante Epi-Info versión 3.5.4. Se incluyeron variables sociodemográficas, clínicas, resultados de exámenes de laboratorio,

neuroimágenes, respuesta a los tratamientos y desenlaces clínicos finales de los individuos. Previo a la recolección de los datos, se desarrolló un manual de operaciones y se desarrollaron sesiones de entrenamiento en la herramienta para los recolectores de información.

Las variables se tomaron de forma retrospectiva a partir de los registros clínicos de las instituciones participantes. Cuatro investigadores (MA, CE, CV, AA) formaron parte del equipo que recolectó los datos de los pacientes (Instituto de Neurológico de Colombia y Clínica León XIII: un residente de Neurología más un estudiante de Medicina; Hospital Pablo Tobón Uribe y Hospital Universitario San Vicente Fundación: un residente de neurología más un estudiante de microbiología).

Se evaluó la concordancia entre quienes tomaron la información de las historias clínicas con el cálculo del coeficiente kappa de Cohen (k) para las variables categóricas (34) y Coeficientes de Correlación Intraclase (CCI) para las cuantitativas. Entre los cuatro recolectores de datos, se encontró un alto nivel de concordancia en casi todas las variables, con valores de kappa entre 0,98 y 1, y CCI de 1.

### **Predictores**

Los predictores considerados fueron hallazgos clínicos y paraclínicos que estuvieran descritos en todos los pacientes en el momento de su ingreso a la institución, tales como: características clínicas (tiempo de evolución en días, alteraciones en el estado de consciencia, hallazgos en el examen neurológico como parálisis de pares craneales y déficit motor), y resultados de exámenes paraclínicos como electrolitos y glucosa en suero, proteína C reactiva, hemoleucograma y citoquímico de LCR. Dentro de las variables clínicas, se definió la alteración en el estado de consciencia como la descripción cualitativa de somnolencia, estupor o coma; el déficit motor se definió como la presencia de paresia en una o más extremidades. No se tuvieron en cuenta otras variables como pruebas moleculares e imágenes diagnósticas porque no se hacen rutinariamente a todos los pacientes.

### **Criterios para estándar de referencia**

No existe una prueba diagnóstica que se considere patrón de oro para realizar el diagnóstico definitivo de las diferentes etiologías de meningitis. Por lo anterior, el estándar de referencia fue la combinación de criterios clínicos usados en desarrollos y validaciones previas de RPC para TBM (12,14,28,35,36) (Cuadro 1).

### **Asignación del diagnóstico**

La asignación del diagnóstico definitivo se realizó mediante la metodología de Mejor Estimación Diagnóstica descrita por Leckman et al. (37). En esta, dos neurólogos expertos (JS y MT) evaluaron por separado la información consignada en los formatos de un mismo sujeto e hicieron el diagnóstico de acuerdo con los criterios para estándar de referencia. En caso de consenso, se tomó este como el

diagnóstico final; cuando no había consenso entre los dos, se utilizó el criterio de un tercer evaluador (OH) tomando la decisión final por mayoría. Si persistía el desacuerdo se consideraba el caso como meningitis de causa indeterminada.

### **Tamaño muestral**

Basados en los registros hospitalarios de años anteriores, se estimó que la frecuencia del MTB entre pacientes con meningitis es aproximadamente un 20% y para obtener entre 10 y 20 pacientes con el desenlace por cada término en el modelo, tal como se ha recomendado, se asumió un tamaño muestral mínimo de 600 pacientes.

### **Análisis estadístico**

El procesamiento de los datos y el análisis de la información se realizó usando el software R y Stata versión 14.0 (StataCorp LP, Texas, Estados Unidos).

Las características de los individuos incluidos fueron descritas usando porcentajes para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas (media y desviación estándar para las variables de distribución normal; mediana y rango intercuartílico en caso de distribución no normal).

Se realizaron análisis univariados para determinar las diferencias entre aquellos con y sin diagnóstico de MTB en las posibles variables predictoras; también se compararon los que tenían MTB y MB. Se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para la comparación de variables categóricas (o la prueba exacta de Fischer en el caso de valores esperados pequeños) y la prueba de t de student como diferencia de medias por grupos para las variables continuas (Mann-Whitney en caso de distribución no normal).

Todas las variables que se consideraran clínicamente plausibles como predictores del diagnóstico fueron seleccionadas para ser introducidas en el modelo multivariado. Hubo variables que presentaron datos perdidos, como sodio sérico (8,5%), porcentaje de neutrófilos en sangre (3,3%), puntaje en escala de Glasgow (6%) y compromiso de pares craneales (11%), por lo cual se realizó imputación múltiple basado en los otros predictores candidatos. Las variables escala de Glasgow y compromiso de pares craneales no se incluyeron en el modelo por tener colinealidad con compromiso de consciencia y déficit motor, respectivamente.

Se ajustaron modelos de regresión logística binaria retirando una a una las variables con el método paso a paso hacia atrás de forma manual teniendo en cuenta tanto la significación estadística como la plausibilidad clínica. Se probó el supuesto de monotonía en la relación de las variables continuas con la probabilidad de tener el diagnóstico. Los resultados del modelo multivariado final se presentaron con sus coeficientes (Beta) y Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se verificó la ausencia de multicolinealidad por medio del factor de inflación de la varianza. Se evaluó la calibración y la bondad de ajuste con la prueba

de Hosmer y Lemeshow y el gráfico de calibración. Se evaluó la discriminación de los modelos logísticos con el estadístico C. Para establecer la validez interna del modelo se realizó bootstrapping con 200 remuestreos de los datos.

Para reportar los resultados de este estudio, seguimos las directrices TRIPOD (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis*) (38).

## RESULTADOS

Se revisaron un total de 937 historias clínicas, de las cuales se excluyeron 239 (Figura 1). Se incluyeron los datos de 698 individuos para su análisis. De los individuos incluidos, 409 eran hombres (58,6%). La mortalidad global hospitalaria fue del 15,5% y en 161 individuos (27% de los supervivientes) se describieron secuelas neurológicas al egreso.

Basados en el consenso de expertos, 146 individuos tenían MTB (20,9%). 45 de ellos (30,6%), correspondían a casos definitivos con confirmación microbiológica; 101 (69,4%) se diagnosticaron como casos probables. De los otros individuos, 327 correspondieron a MB (46,8%) y 225 a otras causas de meningitis (30,7%). Dentro de estas otras causas, 153 (21,9%) eran de etiología viral, 24 (3,4%) criptocócica, 8 (1,1%) autoinmune o carcinomatosa, 5 (0,7%) por neurocisticercosis y 2 (0,3%) químicas. Además, en 11 casos (1,6%) no se logró determinar la etiología, y en 22 casos (3,2%) se determinó un diagnóstico final diferente a meningitis.

Las características clínicas y de laboratorio relacionadas con el diagnóstico etiológico de la meningitis se resumen en las tablas 1 y 2. Los individuos con MTB eran en su mayoría hombres jóvenes, con síntomas de más de 1 semana de evolución. En una tercera parte presentaban déficit motor o compromiso de nervios craneales; el estudio de LCR en general presentaba hipogluorraquia y pleocitosis de predominio mononuclear con conteos totales menores a 200 cs/mm<sup>3</sup>.

En el análisis univariado, se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los casos con MTB y no TB en las siguientes variables: alteración de la conciencia, déficit motor, compromiso de nervios craneales, tiempo de evolución de los síntomas, sodio sérico, leucocitos en sangre, leucocitos en LCR, porcentaje de neutrófilos en LCR y niveles de proteínas en LCR (Tablas 1 y 2).

Al comparar los pacientes con MTB y MB, los primeros presentaron con mayor frecuencia déficit motor y compromiso de nervios craneales; además presentaron un promedio de tiempo de evolución al ingresar más alto, menor conteo de leucocitos en sangre y LCR, y valores más bajos de proteína C reactiva, sodio sérico y porcentaje de neutrófilos en LCR (Tablas 1 y 2).

Las variables que quedaron finalmente incluidas en el modelo para la diferenciación entre MTB y no TB, fueron: tiempo de evolución, compromiso de conciencia, déficit motor, sodio sérico, proteína C reactiva y glucosa y leucocitos en LCR (Tabla 3). El estadístico C fue de 0,789 (IC95%: 0,748 a 0,831) (Figura 2). Además, el modelo tiene adecuada capacidad de predicción como muestra el estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshaw ( $\chi^2(8 \text{ gl}) = 11,45$ ,  $p = 0,177$ ) y el gráfico de calibración (Figura 3). La probabilidad de tener MTB está dada por la siguiente ecuación:

$$P(MTB) = \frac{1}{1 + e^{-\text{Puntaje}}}$$

Donde<sup>1</sup>:

$$\begin{aligned} \text{Puntaje} = & 7,0897 + 0,0194 (\text{Tiempo evolución}) + 0,6495(\text{Compromiso conciencia}) \\ & + 0,8205 (\text{Déficit Motor}) - 0,0232(\text{Proteína C reactiva}) \\ & - 0,0591(\text{Sodio sérico}) - 0,0208(\text{Glucosa en LCR}) \\ & - 0,0003(\text{Leucocitos en LCR}) \end{aligned}$$

Al aproximarse a la validación interna, mediante la realización de remuestreo por bootstrapping se mantuvieron significativamente asociadas las variables incluidas en el modelo.

Con este modelo, si se toma una probabilidad del diagnóstico del 20%, la sensibilidad es del 73,29%, la especificidad del 71,20%, el valor predictivo positivo del 40,23%, el valor predictivo negativo de 90,97%.

Se evaluó la capacidad de discriminación del modelo para diferenciar MTB de MB, haciendo un análisis con el subgrupo de pacientes con estos dos diagnósticos. El AUC fue de 0,780 (IC95%: 0,741 a 0,829).

## DISCUSIÓN

Este estudio desarrolló una nueva RPC para el diagnóstico de MTB en adultos con sospecha clínica de meningitis, mediante el uso de características clínicas y de laboratorio de fácil y rápida obtención, además de bajo costo.

En la práctica, el dilema diagnóstico suele ser la determinación de MTB en un individuo con meningitis indiferenciada. A pesar de esto, la mayoría de las RPC en estudios previos se han desarrollado específicamente para la discriminación de MTB de MB. Si bien varias de estas, en particular el índice de Thwaites, han demostrado muy buenas capacidades para esta discriminación en su evaluación

---

<sup>1</sup> Las variables compromiso de conciencia y déficit motor son codificadas como 0 y 1, ausencia o presencia del factor. Las variables restantes son cuantitativas y se introducen sus valores.

original (12) y en varias de sus validaciones externas (24–27), este desempeño no es extrapolable a la diferenciación frente al grupo de meningitis no TB. Esto se evidenció en el estudio de validación del índice en población colombiana, donde sus características operativas fueron inferiores en la comparación frente a meningitis no TB, con valores bajos de especificidad (28). Hallazgos similares han sido obtenidos en algunas otras validaciones (14,25).

Por otra parte, son pocas las RPC que se han diseñado para la discriminación de MTB de la meningitis no TB como grupo; aún estas representan poblaciones limitadas, bien sea por su desarrollo en población pediátrica (11), o en poblaciones con alta prevalencia de VIH con un predominio marcado de criptococosis como causa en el grupo de meningitis no TB (20). A nuestro conocimiento, únicamente la RPC desarrollada en Perú por Solari et al (22) ha sido desarrollada con este objetivo. Esta RPC incluyó la presencia de tos prolongada, valores de celularidad en LCR en rangos medios y niveles de ADA en LCR elevados como factores predictivos.

Nuestra RPC tuvo una capacidad moderada de discriminación para la diferenciación de la MTB de meningitis no TB. El desempeño es discretamente inferior al obtenido en el estudio descrito por Solari et al., sin embargo, nuestra RPC presenta diferencias importantes frente a esta. En primer lugar, mientras esta RPC categorizó sus variables para su uso como escala diagnóstica, nuestra RPC permite calcular la probabilidad de un diagnóstico final de MTB en un individuo con meningitis mediante la introducción de las variables en su nivel de medición original obtenidas en el modelo predictivo. En segundo lugar, las características epidemiológicas de las poblaciones estudiadas son distintas, con una incidencia significativamente mayor de TB en Perú (123 casos por 100000 habitantes frente a 33 casos por 100000 habitantes en Colombia). Se ha descrito que las particulares de las poblaciones y escenarios en donde se desarrollan son una limitante para la comparación entre RPC (39).

Por otro lado, el desempeño de la nueva RPC parece ser superior al logrado por la validación del índice de Thwaites en población colombiana de Saavedra et al (28), encontrándose algunas ventajas en su capacidad predictiva tanto para la discriminación frente a meningitis no TB como a MB. Por lo anterior, de reproducirse su utilidad en estudios posteriores, esta RPC podría constituir una herramienta importante para evaluación diagnóstica de un individuo con meningitis de potencial etiología TB en nuestro medio.

Nuestro estudio identificó diversas características con capacidad predictiva de MTB frente a meningitis no TB: la presencia de síntomas de duración más prolongada, déficit motor, compromiso de la conciencia o alertamiento, y menores niveles de sodio sérico y proteína C reactiva, y de leucocitos y glucosa en LCR.

Las variables encontradas son similares a las descritas en otras RPC, con algunas diferencias importantes. En primer lugar, no encontramos utilidad predictiva de la

edad para el diagnóstico de MTB; esto difiere de otras RPC incluida la única validada en Colombia (12,28). Esta diferencia podría explicarse por la alta carga de tuberculosis en las zonas donde se han desarrollado estas RPC como Vietnam, donde la incidencia de TB es significativamente mayor (182 casos por 100000 habitantes en el año 2018). Esta alta frecuencia podría facilitar la afectación de individuos más jóvenes, en contraste con lo esperado en población colombiana, donde se observan casos principalmente en individuos de mayor edad o con comorbilidades.

A diferencia de nuestro estudio, en el cual se utilizó la duración de los síntomas como variable continua, las RPC previas han tomado puntos de corte entre  $\geq 5$  (12,19) y  $\geq 10$  (17) días de síntomas como indicadores de MTB. Es posible que nuestra aproximación refleje mejor la relación lineal entre este factor y la forma de presentación de la enfermedad; los estimadores puntuales del efecto sugieren un aumento de la *odds* de MTB del 1,9% por cada día adicional de evolución.

Sólo algunas RPC han encontrado la presencia de déficit motor como variable predictiva de MTB, una de ellas desarrollada en población pediátrica (11) y dos para la diferenciación frente a MB (17,26); nuestros resultados soportan estos hallazgos y extienden su utilidad al diagnóstico frente a un grupo más extenso de causas de meningitis.

La presencia de alteración de la conciencia y los niveles bajos de glucosa en LCR se han descrito en otras RPC para la diferenciación frente a meningitis virales (19) y por *Criptococo* (20,21). La presencia de estas etiologías con una frecuencia importante en nuestro grupo de meningitis no TB podría explicar su significancia en este modelo. Por otro lado, no encontramos RPC previas que hayan identificado estos factores como diferenciales entre MTB y MB.

Se identificó también asociación con los conteos totales de leucocitos en LCR, similar a otras RPC que han sugerido valores  $<400$ (17) a  $<1000$ (16) como punto de corte; otros estudios han utilizado la presencia de valores en rangos intermedios (22).

La hiponatremia se ha descrito como una manifestación importante de MTB y un predictor de gravedad (40). En concordancia con nuestros hallazgos, otras RPC han descrito su valor diagnóstico frente a MB (13,17) y meningitis por otras causas, en particular las virales (23).

Finalmente, la otra variable incluida en el modelo fue el nivel de proteína C reactiva sérica. A nuestro conocimiento, únicamente la RPC de Ersoy et al. (15) ha incluido esta prueba dentro de sus componentes.

Nuestro estudio muestra varias fortalezas: en primer lugar, las variables necesarias para la aplicación de la RPC son sencillas y se esperaría fueran aplicables por personal no experto en el área que, con frecuencia, es aquel en quién recaerá la evaluación inicial de estos individuos. Sólo en casos en que el déficit motor sea muy

sutil, puede requerirse una evaluación neurológica especializada; sin embargo, la definición que usamos en el presente estudio buscó que fuera fácil de obtener y reproducible. Las demás variables son valores de laboratorio que únicamente requieren de muestras de sangre y LCR, los cuales se espera sean fácilmente obtenibles desde un nivel medio de atención. En segundo lugar, a diferencia de los otros estudios que han usado puntajes diagnósticos con variables categóricas, esta RPC incluye variables continuas, lo cual puede ser una ventaja porque se ha descrito que la categorización de variables continuas puede generar sesgos (10). Introducir las variables en su nivel de medición original, permitirá calcular la probabilidad de un diagnóstico final de MTB en un individuo con sospecha de meningitis. En tercer lugar, este estudio cuenta con una muestra importante de individuos, similar o superior a las utilizadas en otros estudios de desarrollo y validación de RPC. Finalmente es, a nuestro conocimiento, la primera RPC desarrollada en población colombiana.

Nuestro estudio también posee varias limitaciones. En primer lugar, el carácter retrospectivo del mismo pudo llevar a sesgos por una mala precisión en el registro en las historias clínicas y la ausencia de una estandarización en el estudio diagnóstico de los individuos. Igualmente, la presencia de múltiples datos faltantes pudo haber restado potencia al modelo predictivo y haber afectado la asignación correcta del diagnóstico por los evaluadores. En segundo lugar, el uso de un criterio compuesto asignado por evaluadores expertos como estándar de referencia es imperfecto, si bien suele ser el utilizado en la mayoría de los estudios dada la sensibilidad subóptima de las pruebas microbiológicas. En ese sentido, es probable que algunas de las variables predictoras fueran tenidas en cuenta por los expertos para el diagnóstico final, lo cual se traduciría en un sesgo de incorporación por falta de independencia entre las variables predictoras y el desenlace. Esto último afecta la validez del estudio especialmente para el diagnóstico de MB. En tercer lugar, los hallazgos de esta RPC únicamente son aplicables para adultos sin coinfección con VIH y sin antecedentes de TEC o neurocirugía reciente, pues estos individuos fueron excluidos del estudio.

En un futuro podría complementarse la validación interna con las nuevas técnicas de reducción de coeficientes (*shrinkage*) y es necesario hacer validación externa con otras poblaciones similares, tanto en Colombia como en otras regiones.

## **Conclusiones**

La RPC desarrollada puede ser de utilidad para fortalecer la sospecha diagnóstica de MTB en adultos sin coinfección por VIH. Considerando que la tuberculosis es más frecuente en sitios con escasos recursos, el hecho de que las variables necesarias para el uso de esta RCP son sencillas y ampliamente disponibles en niveles intermedios de atención, representa un aporte para apoyar al juicio clínico aún en personal no experto. La RPC podría identificar individuos que se beneficien

de inicio inmediato de tratamiento antituberculoso, sin embargo, consideramos necesario un estudio prospectivo de validación externa de la RPC antes de su incorporación en la práctica. Además, deberían evaluarse características adicionales de laboratorio y radiológicas que busquen solventar las limitaciones descritas del modelo.

### **Agradecimientos**

A Carolina Vélez Quintero (CV). Estudiante de Microbiología y Bioanálisis, quién ayudo con la recolección de datos.

A Maria Eugenia Toro (MT). Neuróloga, quién fue una de los expertas que asignó el diagnóstico.

### **Referencias**

1. Organization WH. Global tuberculosis report 2019. 2019;
2. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017 Mar 3;5(2).
3. Garcia-Monco JC. Tuberculosis. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1485–99.
4. Mai NTH, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Feb;30(1):123–8.
5. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004 Jan;42(1):378–9.
6. World Health Organization. Automated Real-Time Nucleic Acid Amplification Technology for Rapid and Simultaneous Detection of Tuberculosis and Rifampicin Resistance: Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonary and Extrapulmonary TB in Adults and Children: Policy Update. World Health Organization; 2013.
7. Cresswell F V, Tugume L, Bahr NC, Kwizera R, Bangdiwala AS, Musubire AK, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jan;
8. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, Wilkinson RJ, Tyagi JS, et al. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clin Infect Dis.* 2016 May 1;62(9):1133–5.
9. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009 Sep;59(3):167–87.
10. Steyerberg E. Clinical prediction models: a practical approach to

development, validation, and updating. USA: Springer; 2009. 459 p.

11. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 1999 Sep;81(3):221–4.
12. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong L V, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet (London, England)*. 2002 Oct 26;360(9342):1287–92.
13. Yang Y, Qu XH, Zhang KN, Wu XM, Wang XR, Wen A, et al. A Diagnostic Formula for Discrimination of Tuberculous and Bacterial Meningitis Using Clinical and Laboratory Features. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 17;9:448.
14. Checkley AM, Njalale Y, Scarborough M, Zijlstra EE. Sensitivity and specificity of an index for the diagnosis of TB meningitis in patients in an urban teaching hospital in Malawi. *Trop Med Int Heal*. 2008 Aug;13(8):1042–6.
15. Ersoy Y, Yetkin F, Bayraktar MR, Ersoy Y, Yologlu S. A new diagnostic scoring for discrimination of tuberculous and bacterial meningitis on the basis of clinical and laboratory findings. *Med Princ Pract*. 2012 Apr;21(3):259–63.
16. Youssef FG, Afifi SA, Azab AM, Wasfy MM, Abdel-Aziz KM, Parker TM, et al. Differentiation of tuberculous meningitis from acute bacterial meningitis using simple clinical and laboratory parameters. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006 Aug;55(4):275–8.
17. Dendane T, Madani N, Zekraoui A, Belayachi J, Abidi K, Zeggwagh AA, 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 Jun;17(6):e461–5.
18. Moghtaderi A, Alavi-Naini R, Izadi S, Cuevas L. Diagnostic risk factors to differentiate tuberculous and acute bacterial meningitis. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(3):188–94.
19. Hristea A, Olaru ID, Baicus C, Moroti R, Arama V, Ion M. Clinical prediction rule for differentiating tuberculous from viral meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012 Jun;16(6):793–8.
20. Patel VB, Singh R, Connolly C, Kasprowicz V, Zumla A, Ndungu T, et al. Comparison of a clinical prediction rule and a LAM antigen-detection assay for the rapid diagnosis of TBM in a high HIV prevalence setting. *Marais BJ, editor. PLoS One*. 2010 Dec 22;5(12):e15664.
21. Cohen DB, Zijlstra EE, Mukaka M, Reiss M, Kamphambale S, Scholing M, et al. Diagnosis of cryptococcal and tuberculous meningitis in a resource-limited African setting. *Trop Med Int Heal*. 2010 Jun 21;15(8):910–7.
22. Solari L, Soto A, Van der Stuyft P. Development of a clinical prediction rule for tuberculous meningitis in adults in Lima, Peru. *Trop Med Int Heal*. 2018

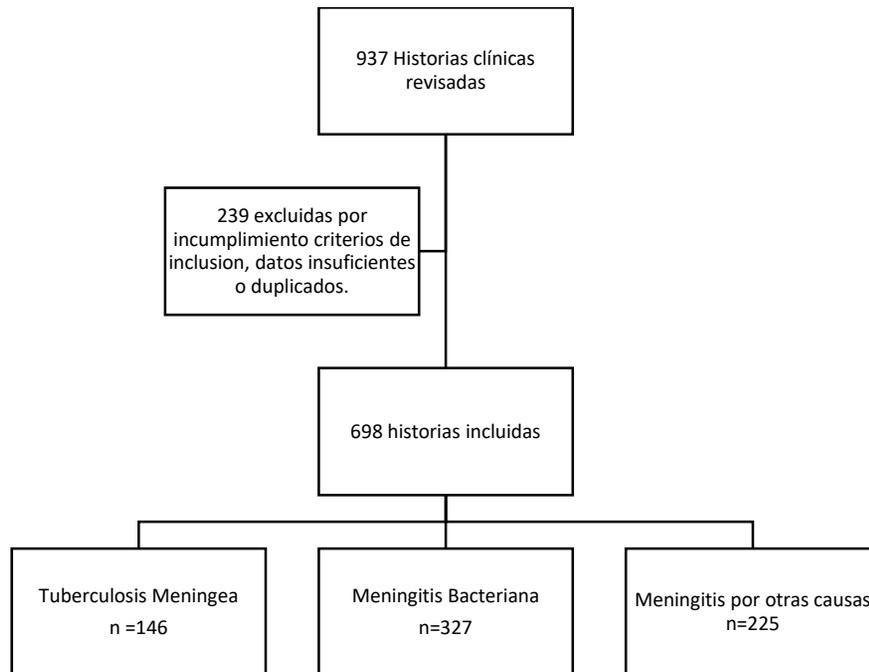
- Apr 1;23(4):367–74.
23. Lee SA, Kim SW, Chang HH, Jung H, Kim Y, Hwang S, et al. A new scoring system for the differential diagnosis between tuberculous meningitis and viral meningitis. *J Korean Med Sci*. 2018 Jul 1;33(31):e201.
  24. Sunbul M, Atilla A, Esen S, Eroglu C, Leblebicioglu H. Thwaites' Diagnostic Scoring and the Prediction of Tuberculous Meningitis. *Med Princ Pract*. 2005 Apr 29;14(3):151–4.
  25. Török ME, Nghia HDT, Chau TTH, Mai NTH, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Sep;77(3):555–9.
  26. Vibha D, Bhatia R, Prasad K, Srivastava MVP, Tripathi M, Kumar G, et al. Validation of diagnostic algorithm to differentiate between tuberculous meningitis and acute bacterial meningitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012 Jul;114(6):639–44.
  27. Zhang Y, Lin S, Shao L, Zhang W, Weng X. Validation of thwaites' diagnostic scoring system for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and bacterial meningitis. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(6):428–31.
  28. Saavedra JS, Urrego S, Toro ME, Uribe CS, García J, Hernández O, et al. Validation of Thwaites Index for diagnosing tuberculous meningitis in a Colombian population. *J Neurol Sci*. 2016 Nov 15;370:112–8.
  29. Jipa R, Olaru I, Manea E, Merisor S, Hristea A. Rapid clinical score for the diagnosis of tuberculous meningitis: A retrospective cohort study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2017 Oct 1;20(4):363–6.
  30. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. Vol. 310, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013. p. 2191–4.
  31. Ministerio de salud. Resolución 008430 de 1993. Por la cual se establecen normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [Internet]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
  32. CIOMS. WHO. International ethical guidelines for epidemiological studies. WHO. 2009;6–82.
  33. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. 2010;
  34. Abramson J, Abramson Z. A self-instruction manual on the interpretation of epidemiological data. Third. Oxford University Press; 2001.
  35. 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 Nov;10(11):803–12.

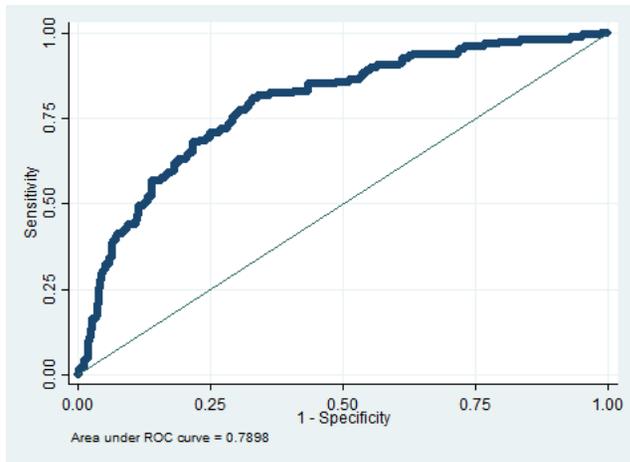
36. Ahuja GK, Mohan KK, Prasad K, Behari M. Diagnostic criteria for tuberculous meningitis and their validation. *Tuber Lung Dis*. 1994 Apr;75(2):149–52.
37. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson D, Belanger A, Weissman MM. Best Estimate of Lifetime Psychiatric Diagnosis: A Methodological Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(8):879–83.
38. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): The TRIPOD statement. *BMJ*. 2015 Jan 7;350.
39. Wilkinson RJ, Rohlwick U, Misra UK, van Crevel R, Mai NTH, Dooley KE, et al. Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Oct;13(10):581–98.
40. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Singh RK. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci*. 2016 Aug 15;367:152–7.

## Cuadro 1. Criterios diagnósticos para meningitis tuberculosa y meningitis por otras causas.

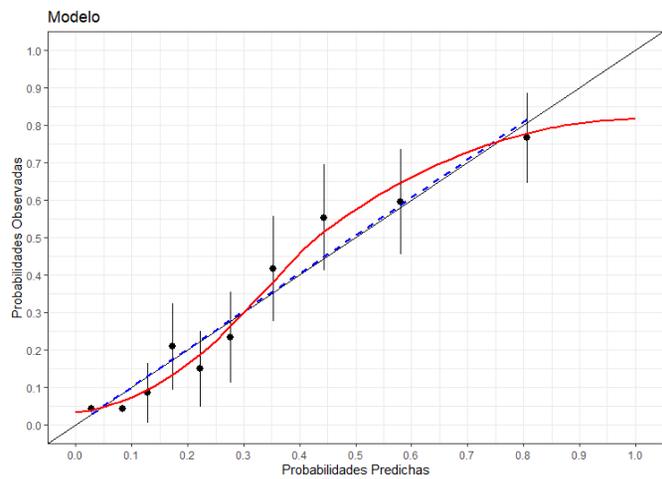
<p>Meningitis TB definitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• M. tuberculosis aislado del LCR (tinción ZN, cultivo o PCR)</li></ul> <p>Meningitis TB probable:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meningitis clínica con tinciones de Gram y tinta china negativas, cultivos para bacterias y hongos negativos y uno o más de los siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Neuroimagen consistente con MTB (hidrocefalia, edema, realce meníngeo basal, tuberculomas).</li><li>○ Radiografía de tórax consistente con TB pulmonar activa</li><li>○ Historia de contacto estrecho (por convivencia) con un individuo con TB confirmada.</li><li>○ Aislamiento del bacilo en líquidos corporales diferentes al LCR.</li></ul></li></ul>
<p>Meningitis bacteriana definitiva</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bacteria patogénica aislada del LCR (gram, cultivo o PCR)</li></ul> <p>Meningitis bacteriana probable</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meningitis clínica con todos los siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Linfocitos y neutrófilos en LCR.</li><li>○ Hipogluorraquia (glucosa LCR menor del 50% de la sérica).</li><li>○ Recuperación completa sin terapia antituberculosa tres meses después de la admisión</li></ul></li></ul>
<p>Meningitis por criptococo definitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tinta china, cultivo o antígeno para criptococo positivo en LCR</li></ul>
<p>Meningitis viral definitiva</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Aislamiento viral en LCR (PCR)</li></ul> <p>Meningitis viral probable</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Meningitis clínica con todos los siguientes:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Pleocitosis de LCR de por lo menos 7 leucocitos/mm<sup>3</sup>.</li><li>○ Cultivo de LCR negativo para bacterias</li><li>○ Descarte de etiologías diferentes a la viral</li></ul></li></ul>



**Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes en el estudio**



**Figura 2. Curva de Características Operativas del Receptor (COR) de la regla para diagnóstico de meningitis tuberculosa vs no tuberculosa**



**Figura 3. Gráfico de calibración del modelo para diagnóstico de meningitis tuberculosa vs no tuberculosa**

**Tabla 1. Características relacionadas con el diagnóstico etiológico de la meningitis**

Variables	TB n = 146	No TB n = 552	Bacteriana n = 327	Meningitis TB vs no TB			Meningitis TB vs bacteriana		
	Frec (%)	Frec (%)	Frec (%)	OR	IC 95%	Valor p	OR	IC 95%	Valor p
Sexo masculino	88 (60,3)	321 (58,2)	191 (58,4)	1,09	0,75 a 1,58	0,644	1,08	0,72 a 1,61	0,703
Compromiso conciencia	86 (58,9)	220 (50,6)	155 (47,4)	1,68	1,13 a 2,49	0,010	1,29	0,85 a 1,98	0,227
Signos meníngeos	75 (51,4)	258 (47,9)	182 (55,7)	1,20	0,83 a 1,74	0,330	0,82	0,55 a 1,22	0,339
Déficit motor	52 (35,6)	92 (16,9)	65 (19,9)	2,76	1,84 a 4,15	<0,0001	2,19	1,42 a 3,39	<0,0001
Parálisis de nervios craneales	52 (35,6)	67 (13,6)	45 (13,4)	4,39	2,84 a 6,81	<0,0001	3,77	2,34 a 6,07	<0,0001

Nota: TB = Tuberculosis, LCR = Líquido cefalorraquídeo, Frec = Frecuencia

**Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio relacionadas con el diagnóstico etiológico de la meningitis**

Característica	TB	No TB	Bacteriana	TB vs No-TB		TB vs bacteriana	
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	z*	Valor p*	z*	Valor p*
Edad (años)	42,5 (28,0 – 57,0)	38 (25 – 55)	39 (28 – 57)	-1,317	0,188	-0,810	0,418
Tiempo evolución (días)	14,0 (7,0 – 25,0)	4 (2 – 8)	4 (2 – 7)	-9,348	<0,0001	-9,755	<0,0001
Temperatura ingreso (°C)	37,0 (36,7 – 37,5)	37 (36,5 – 38,0)	37 (36,5 – 38)	-0,280	0,779	0,941	0,346
Glasgow de ingreso	14,0 (11,0 – 15,0)	15 (13 – 15)	15 (12 – 15)	3,177	0,001	1,945	0,052
Leucocitos en sangre (xmm3)	10050 (7100 – 14000)	11150 (7800 – 15450)	12500 (8400 – 18100)	2,309	0,021	4,212	<0,0001
% neutrófilos en sangre	80,5 (69,6 – 87,3)	80 (70 – 87)	82,6 (73 – 89)	-0,441	0,659	1,378	0,168
Proteína C reactiva (mg/dL)	3,9 (1,4 – 9,8)	3,5 (1,1 – 14,7)	7,9 (2,1 – 23,0)	0,330	0,742	4,120	<0,0001
Sodio sérico (meq/L)	135,0 (131,0 – 138,0)	137 (134 – 140)	137 (134 – 140)	4,420	<0,0001	4,077	<0,0001
Leucocitos en LCR (xmm3)	85,0 (20,0 – 205,0)	110 (28,5 – 469)	240 (75 – 1025)	2,595	0,009	6,200	<0,0001
% neutrófilos en LCR	35,0 (6,0 – 70,0)	46,3 (7,5 – 85)	75 (30 – 90)	2,188	0,028	6,258	<0,0001
Glucosa LCR (mg/dL)	33,0 (19,5 – 53,5)	49 (30 – 60)	41,5 (12 – 57)	3,997	0,0001	0,611	0,541
Proteínas LCR (mg/dL)	160,0 (99,0 – 268,0)	92,4 (50,6 – 186,9)	130 (72,5 – 291)	-5,314	<0,0001	-0,967	0,335

**Nota: TB = Tuberculosis, LCR = Líquido cefalorraquídeo, RIC = Rango Intercuartil**

**\*Prueba U de Mann-Whitney**

**Tabla 3. Variables incluidas en el modelo predictivo diagnóstico de meningitis tuberculosa vs. meningitis no tuberculosa**

Variable	Beta	Error estándar de Beta	Wald	OR	IC95%	Valor p
Intercepto	7,0897	2,4041	2,95	1199,54	10,7796 a 133482,9	0,002
Tiempo de evolución	0,0194	0,0042	4,55	1,0193	1,0109 a 1,0277	<0,0001
Compromiso de conciencia	0,6495	0,2215	2,92	1,9147	1,2403 a 2,9557	0,003
Déficit motor	0,8205	0,2298	3,57	2,2716	1,4447 a 3,5645	<0,0001
Sodio sérico	-0,0591	0,0177	-3,34	0,9425	0,9910 a 0,9758	0,001
Proteína C reactiva	-0,0232	0,0104	-2,23	0,9770	0,9573 a 0,9971	0,025
Glucosa en LCR	-0,0208	0,0046	-4,50	0,9793	0,9705 a 0,9882	<0,0001
Leucocitos en LCR	-0,0003	0,0001	-2,75	0,9996	0,9994 a 0,9999	0,006

**Nota:** LCR: Líquido Cefalorraquídeo.

Bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshaw  $\chi^2(8) = 11,45$ , valor  $p = 0,177$

Estadístico C = 0,7898 (IC95%: 0,7482 a 0,8312)