

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**UTILIDAD DEL SCORE DE THWAITES Y SCORE DE LANCET EN EL
DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA
EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2015 – 2024**

PRESENTADO POR:

Br. LUANA SABINE ROQUE MASCO

**PARA OPTAR AL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

ASESOR:

Dr. MANUEL MONTOYA LIZÁRRAGA

CUSCO - PERÚ

2025



Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

INFORME DE SIMILITUD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-321-2025-UNSAAC)

El que suscribe, el Asesor MANUEL MONTAYA LIZÁRRAGA
..... quien aplica el software de detección de similitud al
trabajo de investigación/tesis titulada: UTILIDAD DEL SCORE DE THWAITES
y SCORE DE LANCET EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE
MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL
DEL CUSCO, 2015 - 2024

Presentado por: LUANA SABINE ROQUE MASCO DNI N° 78461753
presentado por: DNI N°:
Para optar el título Profesional/Grado Académico de MÉDICO CIRUJANO

Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 03 veces, mediante el
Software de Similitud, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso del Sistema Detección de
Similitud en la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 8 %.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No sobrepasa el porcentaje aceptado de similitud.	<u>X</u>
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las subsanaciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, conforme al reglamento, quien a su vez eleva el informe al Vicerrectorado de Investigación para que tome las acciones correspondientes; Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de Asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema de Detección de Similitud.

Cusco, 17 de DICIEMBRE de 20..... 25

.....
Firma

Post firma Manuel Montoya Lizárraga

Nro. de DNI 23979640

ORCID del Asesor 0000 - 0002 - 0556 - 0299

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio. 27259: 541637910
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema de Detección de Similitud: oid:

TURNITIN_UTILIDAD DEL SCORE THWAITES Y LANCET _ROQUE_MASCO_LUANA_SABINE.pdf

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:old:::27259:541637910

104 páginas

Fecha de entrega

17 dic 2025, 1:19 p.m. GMT-5

24.660 palabras

136.576 caracteres

Fecha de descarga

17 dic 2025, 2:37 p.m. GMT-5

Nombre del archivo

TURNITIN_UTILIDAD DEL SCORE THWAITES Y LANCET _ROQUE_MASCO_LUANA_SABINE.pdf

Tamaño del archivo

2.3 MB


Manuel M. de la Cruz M.D.
ESP. EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Y ENFERMEDADES TROPICALES
CMP. 2023-4 RNE 13117

8% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 15 palabras)

Fuentes principales

- 3% Fuentes de Internet
- 0% Publicaciones
- 7% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

Marcas de integridad

N.º de alerta de integridad para revisión

- Texto oculto**
82 caracteres sospechosos en N.º de páginas
El texto es alterado para mezclarse con el fondo blanco del documento.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

Manuel J. Lizarraga M.D.
ESP. EN ENF. DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
CMR 20081 RNE 13117

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	4
1. Problema de investigación	4
1.1. Fundamentación del problema	4
1.2. Antecedentes teóricos	5
1.3. Formulación del problema	10
1.4. Objetivos de la investigación	10
1.5. Justificación de la investigación	11
1.6. Limitaciones de la investigación	12
1.7. Aspectos éticos	13
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	14
2.1. Marco teórico	14
2.2. Definición de términos básicos	33
2.3. Hipótesis	35
2.4. Variables	36
2.5. Definiciones operacionales	38
CAPITULO III: METODOS DE INVESTIGACIÓN	41
3.1. Tipo de investigación	41
3.2. Diseño de investigación	41
3.3. Población y muestra	43
3.3.1. Descripción de la población	43
3.3.2. Definición de casos y controles	43
3.3.3. Criterios de inclusión	43
3.3.5. Tamaño de muestra y método de muestreo	44
3.4. Técnicas, instrumentos y procedimiento de recolección de datos	45
3.5. Plan de análisis de datos	46
CAPITULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	48
4.1. Resultados descriptivos	48
4.2. Análisis bivariado	60
4.3. Discusión	63
4.4. Conclusiones	68
4.5. Sugerencias	69
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	70

ANEXOS	84
6.1. ANEXO I: Matriz de consistencia de la investigación	84
6.2. ANEXO II: Instrumento de investigación	
6.3. ANEXO III: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN	88
6.4. ANEXO IV : Validación del instrumento de investigación	93

AGRADECIMIENTO

Agradecer a mi asesor de tesis Dr. Manuel Montoya quien con su conocimiento orientó la presente investigación.

Agradecer al Dr. Oscar Niño de Guzmán y Juan Carlos Rojas Marroquín, gracias por su tiempo, apoyo, paciencia y sugerencias para la culminación de mi trabajo de tesis. Sus correcciones y observaciones fueron muy valiosas para poder mejorar mi trabajo.

Agradezco a todos los maestros de mi querida facultad de medicina de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, de quienes aprendí mucho en clases y en rotaciones, así como a los maestros del Hospital Regional del Cusco quienes contribuyeron extensamente en mi formación y aprendizaje durante el internado clínico.

Agradezco también al señor Manuel Escalante por su incondicional apoyo desde que iniciamos la carrera hasta egresar, gracias por su entrega con nuestra querida facultad de Medicina Humana.

Agradezco a mi querida familia por siempre apoyarme, aconsejarme y estar en los momentos más difíciles, así como a mis hermanos y tíos.

Agradecer a mi amiga Camila, quien me ayudó mucho a poder concluir la tesis, motivándome siempre a continuar y avanzar juntas en la culminación de nuestra tesis.

A mi enamorado Axel, gracias por acompañarme todo este tiempo y siempre estar ahí para mí ayudándome en lo que se pueda ya sea en el italiano o escuchando exponer mis resúmenes o practicar mis exposiciones a pesar de no entender nada, muchas gracias.

DEDICATORIA

A Dios que siempre me acompaño y es mi guía constante en este camino que aún me falta por recorrer, así como al señor de Illanya, quien me cuida y acompaña y a quien le tengo mucha devoción.

A mi papá Omar por siempre apoyarme y brindarme fuerzas para seguir estudiando, a mi mami Magaly por siempre motivarme y enseñarme a ser mejor persona, quienes se esfuerzan mucho, gracias por siempre estar ahí a pesar de que el trabajo y la distancia quizás no nos deja compartir mucho tiempo juntos en familia, prometo esforzarme mucho más para poder retribuir tanto esfuerzo.

A mi hermano Paris por acompañarme especialmente estos dos últimos años y siempre recordarme avanzar la tesis. A mi hermano Chelo y Riley por regalarme los mejores momentos junto a ustedes con sus ocurrencias y travesuras.

A mi mama Martha quien siempre es amable y cariñosa con todos sus nietos, gracias por tanto cariño. A mi papa Daniel, quien desde el cielo guía a toda la familia...

INTRODUCCIÓN

La meningoencefalitis tuberculosa es una de las formas más graves de tuberculosis extrapulmonar, asociada a elevada mortalidad y secuelas neurológicas permanentes, representando entre el 5% y 10% de los casos extrapulmonares. A nivel mundial, la tuberculosis sigue siendo un problema prioritario de salud pública, con 10,8 millones de casos y 4 400 muertes diarias en 2023 siendo la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa; en el Perú, cerca del 9% de los casos corresponden a tuberculosis del sistema nervioso central, con una letalidad aproximada del 4,4% ocupando el segundo lugar con mayor número de casos en América.

En la región del Cusco, entre 2016 y 2025 se notificaron 995 casos de tuberculosis, de los cuales el 51,0 % fueron extrapulmonares (507 casos), y dentro de este grupo, 212 casos correspondieron a tuberculosis con compromiso del sistema nervioso central.

En la actualidad, el diagnóstico definitivo de la meningoencefalitis tuberculosa se basa en pruebas como el cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR), cuyo resultado puede demorar entre 3 y 8 semanas; la baciloscopía directa de LCR, que presenta una positividad menor al 20% de los casos; y pruebas moleculares más recientes, como el GeneXpert, las cuales no se encuentran disponibles en todos los niveles de atención y, en nuestro medio, requieren aproximadamente tres días para su procesamiento. Ante estas limitaciones diagnósticas y considerando la importancia del inicio temprano del tratamiento en pacientes con sospecha de meningoencefalitis tuberculosa, se han desarrollado en otros países sistemas de puntuación clínica, como los scores de Thwaites y Lancet, destinados a facilitar la diferenciación temprana entre la etiología tuberculosa y otras causas de meningoencefalitis desde el momento del ingreso hospitalario.

El propósito de nuestra investigación tiene como objetivo determinar la utilidad diagnóstica del score de Thwaites y score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional del Cusco; además, se calculará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para ambas pruebas; construyendo curvas ROC y calculando el área bajo la curva (AUC).

En el capítulo I, se desarrolla el problema de la investigación, en el capítulo II se elabora el marco teórico conceptual para meningoencefalitis tuberculosa, partiendo desde su definición, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, en el capítulo III se detallan los métodos de investigación a realizar; por último, en el capítulo IV, se presentan los resultados, discusión con los antecedentes, así como las conclusiones y sugerencias.

RESUMEN

Antecedentes: La meningoencefalitis tuberculosa es una enfermedad grave asociada a alta mortalidad y secuelas neurológicas. Su diagnóstico oportuno se ve limitado por una presentación clínica inespecífica y la demora de pruebas confirmatorias, lo que resalta la necesidad de evaluar herramientas clínicas como los scores de Thwaites y Lancet.

Objetivos: Analizar la utilidad de los scores de Thwaites y Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco durante el período 2015–2024.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y de rendimiento diagnóstico. Se analizaron datos obtenidos de historias clínicas mediante una ficha de recolección.

Resultados: Se incluyeron 201 pacientes, de los cuales 77 tuvieron meningoencefalitis tuberculosa confirmada por cultivo y 124 presentaron etiología no tuberculosa. El score de Thwaites mostró sensibilidad del 100%, especificidad del 28.2%, VPP de 46.38% y VPN de 100%. El score de Lancet presentó sensibilidad de 98.7%, especificidad de 65.3%, VPP de 63.86% y VPN de 98.78%. El área bajo la curva ROC fue de 0.641 para Thwaites y 0.820 para Lancet.

Conclusión: Ambos scores presentaron alta sensibilidad. El score de Thwaites tuvo baja especificidad, con mayor probabilidad de falsos positivos, mientras que el score de Lancet mostró un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad, siendo más útil para el cribado y el diagnóstico inicial.

Palabras clave: Meningoencefalitis tuberculosa, Rendimiento diagnóstico, Score de Lancet, Score de Thwaites.

ABSTRACT

Background: Tuberculous meningoencephalitis is a severe disease associated with high mortality and neurological sequelae. Timely diagnosis is limited by nonspecific clinical presentation and delays in confirmatory tests, highlighting the need to evaluate clinical tools such as the Thwaites and Lancet scores.

Objectives: To analyze the usefulness of the Thwaites and Lancet scores in the early diagnosis of tuberculous meningoencephalitis at the Regional Hospital of Cusco during the period 2015–2024.

Methods: An observational, retrospective, cross-sectional diagnostic accuracy study was conducted. Data were analyzed from medical records using a standardized data collection form.

Results: A total of 201 patients were included, of whom 77 had culture-confirmed tuberculous meningoencephalitis and 124 had a non-tuberculous etiology. The Thwaites score showed a sensitivity of 100%, specificity of 28.2%, positive predictive value (PPV) of 46.38%, and negative predictive value (NPV) of 100%. The Lancet score demonstrated a sensitivity of 98.7%, specificity of 65.3%, PPV of 63.86%, and NPV of 98.78%. The area under the ROC curve was 0.641 for the Thwaites score and 0.820 for the Lancet score.

Conclusion: Both scores showed high sensitivity. The Thwaites score had low specificity with a higher likelihood of false positives, whereas the Lancet score demonstrated a better balance between sensitivity and specificity, making it more useful for screening and initial diagnosis.

Keywords: Tuberculous meningoencephalitis, Diagnostic accuracy, Lancet score, Thwaites score.

CAPITULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1. Problema de investigación

1.1. Fundamentación del problema

La meningoencefalitis tuberculosa se define como la inflamación de las meninges y encéfalo causada por *Mycobacterium tuberculosis*(1). Es una de las formas más graves de tuberculosis extrapulmonar, caracterizada por una elevada tasa de letalidad y un alto riesgo de secuelas neurológicas, especialmente en países en vías de desarrollo como el Perú. Se estima que representa entre el 5% y el 10% de los casos extrapulmonares, siendo la meningitis tuberculosa su presentación más frecuente, con hasta el 80% de los casos de neurotuberculosis (2,3). El retraso en el inicio del tratamiento específico está estrechamente asociado a una mayor mortalidad y discapacidad permanente(2,4,5); incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad puede alcanzar el 30% y superar el 90% en casos de tuberculosis multidrogoresistente(6–8). Entre un 10% y 20% de los pacientes quedan con secuelas neurológicas incapacitantes, alrededor del 15% presenta ceguera total o parcial (9) y hasta un 10% de niños afectados desarrollan pérdida auditiva. Sin embargo, el diagnóstico temprano continua siendo un desafío clínico debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales(10).

A nivel mundial, la tuberculosis (TB) sigue siendo un problema prioritario de salud pública. En 2023 se reportaron 10.8 millones de casos, la cifra más alta desde 1995, con un promedio diario de 4,400 muertes, resurgiendo, así como la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en 2023. En la región de las Américas, la mortalidad por TB aumento un 40% y la incidencia un 13% entre 2015 y 2022(11). Perú ocupa el segundo lugar con mayor número de casos en América, y cerca del 9% corresponde a tuberculosis del sistema nervioso central(12), con una letalidad estimada del 4.4%. En la región Cusco, en los últimos tres años se ha observado un incremento sostenido en los casos de tuberculosis, con una incidencia de 33 casos por cada 100,000 habitantes(13). Según la GERESA, entre 2016 y 2025 se registraron 995 casos de TB, de los cuales 507 fueron extrapulmonares y de estos, 212 correspondieron a TB con compromiso del sistema nervioso central.

Las pruebas confirmatorias incluyen: el cultivo en medio líquido (MGIT) o sólido (Lowenstein – Jensen u Ogawa), cuyo tiempo de procesamiento oscila entre 3 y 8 semanas(14); la baciloscopia en líquido cefalorraquídeo el cual resulta positivo en menos del 20% de casos(8,15,16); así como la prueba molecular Xpert MTB/RIF Ultra, implementada desde el tercer trimestre de 2023 en el Hospital Regional del

Cusco, que en nuestro medio, permite un diagnóstico definitivo en aproximadamente tres días. No obstante, en pacientes con cuadros graves, este tiempo puede ser determinante para la supervivencia y pronóstico funcional. Por este motivo, en otros países se han desarrollado herramientas diagnósticas rápidas y accesibles, como el Score de Thwaites y el Score de Lancet, que utilizan variables clínicas y laboratoriales disponibles en las primeras 24 horas desde el ingreso del paciente para estimar la probabilidad de meningitis tuberculosa e iniciar tratamiento específico de forma precoz.

Estudios internacionales han demostrado que estas reglas de predicción clínica pueden diferenciar la etiología tuberculosa de otras causas de meningitis permitiendo iniciar tratamiento empírico precoz reduciendo así la morbilidad y mortalidad. En este contexto, surge la necesidad de evaluar su utilidad como herramienta diagnóstica en nuestro medio, especialmente en entornos con recursos limitados como es la región del Cusco, donde el uso de estas herramientas podría facilitar la toma de decisiones clínicas y mejorar los resultados en pacientes con sospecha de meningoencefalitis tuberculosa(14).

1.2. Antecedentes teóricos

1.2.1. Antecedentes internacionales

Patel, M. et al. India (2024)(17) En su estudio “Utilidad diagnóstica del score The Lancet en individuos con presunta meningitis por *M. tuberculosis* de un hospital de atención terciaria en India central”. Un total de 75 pacientes fueron incluidos en este estudio prospectivo durante 15 meses, de los cuales en 11 pacientes se confirmó el diagnóstico de meningitis tuberculosa mediante cultivo en medio líquido, así como prueba de GeneXpert. La puntuación de Lancet clasificó correctamente a 8 de estos pacientes como casos probables y 3 como posibles MTB, resultando con una especificidad del 100%, sensibilidad del 54.55%, valores predictivos positivos y negativos de 100% y 92.7% respectivamente con un AUC-ROC de 93.33% (IC 95% 85.12-97.80%) al usar como gold estándar el PCR. Por otra parte, al usar como gold estándar el cultivo de LCR, resultó con una sensibilidad de 81.82%, especificidad de 100%, AUC-ROC de 97.33% (IC 95% 90.70-99.68%). El índice de Kappa para el GeneXpert y cultivo, fue de 0.672. La precisión diagnóstica fue mayor con el cultivo de LCR. Finalmente, se determinó que la puntuación de Lancet tiene un adecuado desempeño diagnóstico teniendo un valor importante para lograr un diagnóstico y manejo oportunos de meningoencefalitis tuberculosa(17).

Arantji, P. Sugianto, P. Indonesia (2022)(18) En su estudio “Precisión del score de Thwaites en el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Dr. Soetomo, Surabaya” cuya metodología fue un estudio transversal, retrospectivo, donde se incluyeron datos de historias clínicas de 88 pacientes durante el periodo de 2019 a 2021, se usó como criterio de referencia el resultado de cultivo en LCR, el cual resultó positivo en 16 pacientes. El puntaje de Thwaites demostró una sensibilidad de 100%, especificidad de 15.3% para determinar la etiología tuberculosa, asimismo, valores predictivos positivos y negativos de 100% y 20.8% respectivamente. Al usar el punto de corte de 4, se obtuvo un AUC-ROC de 55.1%. Sin embargo, se concluyó que el score de Thwaites no es una herramienta de predicción clínica muy adecuada debido a la baja especificidad que demostró el test(18).

Sulaiman, T. et al. Houston, Texas (2020)(19) En su estudio retrospectivo multicéntrico titulado “Utilidad diagnóstica del score de Thwaites y Lancet para meningitis subaguda y crónica de etiología tuberculosa frente a la no tuberculosa” análisis multicéntrico de 395 pacientes adultos con diagnóstico de meningitis subaguda y crónica durante el periodo de 2005 a 2015 de los cuales en 162 casos se confirmó la etiología tuberculosa por cultivo o PCR. De estos casos, el score de Thwaites identificó correctamente 160 casos y erróneamente 2 casos como posible etiología bacteriana, resultando con una sensibilidad muy baja (1.2%) y elevada especificidad (99.1%), valores predictivos; VPP 50% y VPN 59.1% así como, AUC-ROC<0.629 (IC 0.319-0.940). Por otra parte, el score de Lancet identificó correctamente a 81 pacientes como probable TBM, 81 como posible TBM sin ninguna clasificación errónea, demostrando una sensibilidad del 50% y especificidad de 89.3%, valores predictivos; VPP 76.1% y VPN 72% así como AUC-ROC 0.738 (IC 0.682 - 0.794). Ambos criterios tuvieron una limitada capacidad diagnóstica para discriminar entre la etiología tuberculosa de otras etiologías en pacientes con meningitis subaguda y crónica, sin embargo, el score de Lancet resultó más efectivo al comparar con el score de Thwaites.

Iman, Y. et al. Doha Qatar (2020)(20) En su estudio de cohortes retrospectivo “Precisión de 2 sistemas de puntuación para diagnosticar tuberculosis meníngea” donde se evaluó la utilidad diagnóstica de la puntuación de Lancet (LCS) y puntuación de Thwaites (TDS) para el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa. En el estudio se admitieron 156 pacientes con meningoencefalitis subaguda y crónica, de ellos se determinó 80 casos con etiología tuberculosa confirmada por cultivo (casos) y 76 controles (otras etiologías). El TDS resultó con sensibilidad del

97.5% así como baja especificidad (47.8%), valores predictivos; VPP 63.4%, VPN 93.9%. El área bajo la curva fue de 0.80 (IC 95% 0.73-0.87). Por otra parte, para el score LCS se obtuvo sensibilidad de 83.8%, especificidad de 85.5%, VPP 85.9% y VPN 83.3%. y área bajo la curva de 0.93 (IC95% 0.89-0.97). Se determinó que la puntuación de Thwaites es la herramienta más efectiva para diferenciar la meningitis bacteriana de la tuberculosa, destacando por su elevado valor predictivo negativo. No obstante, su especificidad limitada reduce su utilidad para discriminar la TB meníngea de otras etiologías infecciosas. En contraste, el score LCS muestra una especificidad superior(20).

Pinargote, E. Morejón, C. Quito, Ecuador (2020)(21) En su estudio “Escala diagnóstica de Thwaites: experiencia en el Hospital Carlos Andrade Marín” de tipo retrospectivo que incluyó 48 pacientes con infección del sistema nervioso central durante enero 2013 a diciembre 2015, de los cuales se confirmó el diagnóstico de meningitis tuberculosa por cultivo en 7 pacientes y en 41 pacientes se confirmó la etiología bacteriana. Entre los resultados, la prevalencia de tuberculosis meníngea fue de un 14.6%, la mortalidad para el grupo de meningitis tuberculosa fue de 50% y para la meningitis bacteriana de 10%, la sensibilidad de la escala de Thwaites fue de 88%, especificidad 88%, razón de verosimilitud positiva de 7.33, razón de verosimilitud negativa de 0.14, valor predictivo positivo de 0.54 y valor predictivo negativo de 0.97, AUC – ROC de 0.87. La concordancia Kappa entre el cultivo de Lowenstein y escala Thwaites fue de 0.36 – 0.89. Concluyendo que la escala de Thwaites podría ser útil para diferenciar meningitis piógena de la tuberculosa con aceptable sensibilidad y especificidad.

Kurien, R. et al. Sudeste asiático (2018)(22) en su estudio “Comparación de dos sistemas de puntuación para el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa” cuyo objetivo fue comparar el rendimiento diagnóstico y concordancia entre el sistema de puntuación de Thwaites y Lancet para el diagnóstico de meningoencefalitis. Se incluyeron 306 pacientes con diagnóstico de infección de sistema nervioso central, de los cuales la infección por M. tuberculosis se confirmó mediante cultivo en 260 pacientes. Entre los resultados, 11.8% de pacientes fallecieron y 33.3% tuvieron secuelas neurológicas severas. El score de Thwaites resultó con una sensibilidad de 96%, especificidad de 30%, valores predictivos; VPP 0.88 y VPN 0.63 y AUC-ROC 0.64. El score de Lancet se obtuvo una sensibilidad de 0.93, especificidad de 0.65, valor predictivo positivo de 0.93 y valor predictivo negativo de 0.62 con AUC ROC 0.79. La concordancia entre ambos sistemas de puntuación fue moderada (índice Kappa 0.53). Concluyendo que el score de Thwaites tiene utilidad diagnóstica similar

al de Lancet y es aplicable en el nivel de atención primaria de salud por su simplicidad y menor requerimiento de recursos(22).

Boorugu, H. et al. India (2020)(23) En su estudio retrospectivo “Validación del score diagnóstico de Thwaites en adultos con meningitis tuberculosa” realizado en un hospital docente en el sur de India, se analizaron 131 pacientes atendidos entre 2003 y 2005 con características clínicas sugestivas de meningitis. El diagnóstico definitivo se estableció mediante cultivo positivo para *M. tuberculosis*, hallazgos de neuroimagen y/o mejoría con tratamiento específico. El objetivo fue validar el score de Thwaites y determinar su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y AUC-ROC. La etiología tuberculosa se confirmó en 97 pacientes, la etiología bacteriana en 27 pacientes y otras etiologías en 7, se obtuvo una sensibilidad de 96.9%, especificidad de 56%, VPP de 86.2%, VPN de 86.4% y AUC – ROC de 0.765. Concluyendo que el score de Thwaites es simple y útil para detectar TBM en contextos con alta prevalencia y recursos limitados.

Zhang, Y. et al. China (2018)(24) En su estudio titulado “Validación del sistema de puntuación de Thwaites para el diagnóstico diferencial de meningitis tuberculosa y bacteriana” con el objetivo de comparar características clínicas en ambos grupos así como validar el score de Thwaites como herramienta diagnóstica diferencial. Incluyó 211 pacientes atendidos en el Hospital Huashan, en Shanghái, entre 2007 y 2012, todos con diagnóstico de infección del sistema nervioso central. De ellos, en 101 pacientes se confirmó la etiología bacteriana (MB) y en 110 etiología tuberculosa (TBM). Entre los hallazgos clínicos y de laboratorio se observó que pacientes con TBM presentaron con mayor frecuencia pérdida de consciencia y signo de Brudzinsky, la presión intracraneal fue ligeramente más alta en este grupo (240 mmH₂O). En el análisis del LCR, el recuento de leucocitos fue significativamente menor en el grupo TBM ($209 \times 10^6/L$) en comparación con MB ($1097 \times 10^6/L$). En cuanto al rendimiento diagnóstico del score Thwaites, se reportó una sensibilidad de 98.2%, especificidad de 43.6%, valor predictivo positivo de 65.9%, valor predictivo negativo de 95.8% y área bajo la curva ROC de 0.71. El estudio concluyó que el score de Thwaites es altamente sensible y útil como herramienta de tamizaje para diferenciar meningitis tuberculosa de bacteriana, especialmente en etapas tempranas del diagnóstico.

Saavedra, J. et al. Colombia (2016)(25) En su estudio titulado “Validación del score Thwaites para el diagnóstico de tuberculosis meníngea en Colombia”. Investigación

con diseño de cohortes, cuyo propósito fue determinar la utilidad diagnóstica de esta regla de predicción clínica para discriminar entre la etiología tuberculosa frente a la bacteriana en pacientes con meningitis aguda y subaguda, evaluando además su rendimiento en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana “VIH”. Se analizaron 526 casos, en los cuales la capacidad del score de Thwaites para discriminar etiología tuberculosa de bacteriana en pacientes VIH negativos fue alta, sensibilidad 90.83%, especificidad 56.28% VPP 44.6% VPN 94.1% y AUC-ROC resultó de 0.72 (IC de 95% 0.66 – 0.77). En el grupo de pacientes VIH positivo tuvo bajo rendimiento diagnóstico, sensibilidad 97.44%, especificidad 11.9% VPP 64.3% VPN 73.7% y AUC – ROC 0.53. En el subgrupo de niños tuvo un AUC – ROC de 0.83 (IC 95% 0.68 a 0.97). Concluyendo que la regla clínica de Thwaites es una herramienta con alta sensibilidad, aunque limitada especificidad para diagnosticar tuberculosis meníngea, particularmente en los individuos seronegativos para VIH. Asimismo, su precisión fue superior en niños mientras que en pacientes VIH positivos tiene un bajo rendimiento diagnóstico(25).

1.2.2. Antecedentes nacionales

Sovero, S. Huancayo (2024)(26,27) En su estudio descriptivo titulado “Rendimiento del puntaje Thwaites para el diagnóstico de meningitis tuberculosa”. Estudio realizado en 73 pacientes de un hospital nacional en Huancayo, cuyo objetivo principal fue encontrar la precisión diagnóstica tanto de la regla Thwaites, así como de la prueba de adenosina desaminasa en LCR (ADA), se confirmó el diagnóstico en 53 pacientes tomando como estándar diagnóstico el cultivo positivo, respuesta al tratamiento específico, neuroimagen y baciloscopia directa. Al aplicar el score de Thwaites en estos pacientes 51 se clasificaron como probable etiología tuberculosa y 2 como probable etiología bacteriana obteniendo una sensibilidad: 96.2% y especificidad: 85%, VPP: 0.940, VPN:0.890 y un AUC-ROC de 0.981 (0.957 – 1.000). Con respecto al test de ADA en LCR, se obtuvo una mejor sensibilidad y especificidad para un punto de corte 7.5 U/L (84.9% y 80%) respectivamente. En síntesis, la escala de Thwaites resulta una herramienta útil para orientar el diagnóstico de meningitis tuberculosa en contextos donde las pruebas directas no están fácilmente disponibles (26).

1.3. Formulación del problema

1.3.1. Problema general

¿Cuál es utilidad del score de Thwaites y score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024?

1.3.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es la Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024?
- ¿Cuál es la Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024?
- ¿Cuál es el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024?
- ¿Cuál es el área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 –2024?

1.4. Objetivos de la investigación

1.4.1. Objetivo general

Analizar la utilidad del score de Thwaites y score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024

1.4.2. Objetivos específicos

- Estimar la Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024
- Estimar es la Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024
- Calcular el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico

temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024

- Calcular el área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 –2024

1.5. Justificación de la investigación

La tuberculosis es una enfermedad transmisible, prevenible y tratable, cuya prevalencia y los retos para su control están fuertemente condicionados por factores sociales(28), lo que la convierte en un problema prioritario de salud pública. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), aunque la tasa global de tuberculosis se ha reducido aproximadamente un 1,5 % anual, el número absoluto de personas afectadas sigue incrementándose(12). Actualmente, *M. tuberculosis* se consolidó como el agente infeccioso con mayor mortalidad a nivel global superando incluso al VIH y malaria(29,30).

Esta investigación se alinea con la estrategia global “Fin de la tuberculosis” de la OMS y con la ley N° 30287 del Ministerio de Salud que establece la “Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis”(31). Ambos marcos promueven la investigación e innovación orientadas a desarrollar, validar y estandarizar métodos diagnósticos aplicables en el primer nivel de atención, con el fin de prevenir, diagnosticar y tratar de forma oportuna esta enfermedad(30,32).

El presente estudio busca analizar el desempeño y la precisión del score de Thwaites y Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa, con el propósito de disponer de herramientas diagnósticas confiables, rápidas y costo-efectivas. Su aplicación podría favorecer la detección oportuna, reducir complicaciones y optimizar recursos, especialmente en entornos de recursos limitados como el Hospital Regional del Cusco.

Los resultados obtenidos serán compartidos con el personal médico del Hospital Regional del Cusco, lo que permitirá brindarles acceso a información actualizada y basada en evidencia sobre la utilidad de estas escalas, favoreciendo su incorporación en la práctica clínica diaria y contribuyendo a la implementación de estrategias diagnósticas más rápidas y efectivas para los pacientes con sospecha de tuberculosis del sistema nervioso central con potencial de aplicación en otros establecimientos de salud de la región y país.

1.6. Limitaciones de la investigación

- Uno de los sesgos potenciales corresponde al **sesgo de selección**, ya que la inclusión estará limitada a historias clínicas con información completa, lo que podría excluir a determinados pacientes y comprometer la representatividad de la muestra.
- Debido al carácter retrospectivo del estudio, el estudio estuvo expuesto a posibles **sesgos de información**, debido a errores o vacíos en los registros clínicos. Para minimizar estas posibles fuentes de error, se descartaron expedientes con información insuficiente y los datos recopilados fueron verificados mediante un proceso de control de calidad que incluyó la detección de valores faltantes, duplicados y posibles inconsistencias.
- También puede presentarse **sesgo de interpretación**, debido a la variabilidad interobservador en la lectura de neuroimágenes y radiografía de tórax; para minimizarlo, se utilizarán únicamente los informes emitidos por especialistas en neurología y radiología del Hospital Regional del Cusco

Validez interna:

Los instrumentos y métodos utilizados para evaluar las variables del estudio cuentan con validación tanto a nivel nacional como internacional. Asimismo, se controlaron variables intervinientes que puedan tener influencia sobre la variable dependiente en estudio(33).

Validez externa

La población de estudio será homogénea lo que permitirá aumentar la validez de los resultados y facilitar su generalización a la población en general(33).

Viabilidad

El presente estudio es viable tanto a nivel institucional como operativo. El Hospital Regional del Cusco brinda la autorización necesaria para realizar investigación científica con la aprobación correspondiente de la dirección del Hospital. Asimismo, los recursos humanos, técnicos y acceso a los recursos laborales e imagenológicos necesarios para llevar a cabo el estudio estuvieron disponibles.

1.7. Aspectos éticos

Esta investigación se regirá por los principios bioéticos y las normas para estudios en seres humanos señalados en la Declaración de Helsinki (2013), junto con las orientaciones éticas descritas en el Informe Belmont. (34). Estos documentos proporcionan los lineamientos importantes para realizar investigaciones en seres humanos garantizando y salvaguardando sus derechos, bienestar y autonomía(34). No se obtendrá información que permita identificar a los pacientes, garantizando así su privacidad. Los registros serán gestionados bajo estricta reserva, cumpliendo los principios éticos de confidencialidad, anonimato y respeto por la autonomía.

Se respetarán los códigos de ética y deontología establecidos por el Colegio Médico en lo referente a investigación científica, resaltando el cumplimiento del artículo 48, en tal sentido, la información presentada independientemente de los resultados no incurrirá en falsificación o manipulación de estos(35).

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1. Marco teórico

2.1.1. Epidemiología

Aunque la meningitis tuberculosa representa aproximadamente 1% del total de casos de tuberculosis y entre el 5% y 10% de las formas extrapulmonares, constituye una afección de alta preocupación debido a su significativa letalidad, que oscila entre el 20% y 69%, así como por sus frecuentes complicaciones que generan discapacidad severa en aproximadamente el 50% de sobrevivientes, por lo que su detección y tratamiento constituyen una prioridad médica(36). Puede presentarse en todos los grupos etarios, aunque su incidencia es considerablemente mayor en personas jóvenes, en particular población pediátrica así como pacientes seropositivos a VIH, en quienes el riesgo se quintuplica(36,37). El año 2020, en nuestro país se registraron 116 casos por cada 100,000 habitantes, según información proporcionada por el Banco Mundial(38,39). En 2019, 88.1% de los casos de tuberculosis en el continente americano se concentraban en solo 12 países, siendo Perú responsable del 13.4% de estos casos, lo que lo ubicó como el segundo país con mayor carga en la región(40). De acuerdo con los datos presentados en el estudio epidemiológico de tuberculosis en Perú (2015) la tasa de mortalidad asociada a esta enfermedad se estimó en 9.8 fallecimientos por cada 100,000 habitantes(41). Además, un 2% mostró afectación del sistema nervioso central, donde las formas de presentación más habituales fueron la meningitis y los tuberculomas. El grupo etario más afectado según un estudio realizado en un Hospital en Tacna fue el de 37 años afectando principalmente a mujeres que a varones(2).

2.1.2. Definición

Es una forma de infección meníngea provocada por *Micobacterium tuberculosis* que se manifiesta mediante signos clínicos inespecíficos, hallazgos de laboratorio sugestivos y se confirma a través de métodos microbiológicos o histológicos(42,43). Su desarrollo ocurre a través de la propagación hematógena del *Micobacterium tuberculosis* a partir de un foco primario, generalmente pulmón o ganglios linfáticos, hacia el sistema nervioso central en donde se generan tuberculomas y produce inflamación en las meninges y encéfalo(43).

2.1.3. Etiología

La infección es provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo aerobio que no forma esporas y muestra resistencia a los ácidos y alcohol debido a que en su pared tiene ácidos micólicos hidrofóbicos, lo cual le permite conservar colorantes como la

fucsina fenicada, incluso después de haber sido expuesto a un ambiente ácido(44,45). Tiene un crecimiento lento, su único reservorio es el ser humano. Además, dispone de estrategias de supervivencia intracelular, incluida la capacidad de resistir la acción de enzimas lisosomales, lo que favorece la persistencia de la infección y la necesidad de terapias extendidas. Es vulnerable a el calor, desecación y luz solar(44,46).

2.1.4. Factores de riesgo

Entre los principales se encuentran la edad, asociándose significativamente con pacientes menores a 30 años(47) y siendo más frecuente en la edad pediátrica predominando en menores a 6 años (80%).. El elemento más frecuentemente implicado fue el contacto con un paciente con tuberculosis en un 40.4% así como la coexistencia de tuberculosis miliar y desnutrición (48). Otros estudios muestran que la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es una comorbilidad importante para padecer de meningitis tuberculosa mientras que estar vacunado con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG) es un factor protector importante especialmente en la población pediátrica(49,50). Entre otros factores se incluyen el alcoholismo, hacinamiento, uso de agentes inmunosupresores así como la ocupación de agricultor (ORa = 1.49)(51).

2.1.5. Características Clínicas

La clínica es inespecífica, suele comenzar de forma insidiosa, desarrollándose a lo largo de hasta 3 semanas, siendo los síntomas iniciales cefalea, malestar general, sensación de alza térmica que puede ser cuantificada y síntomas propios de tuberculosis como, sudoración nocturna, anorexia con pérdida ponderal de peso pudiendo llegar hasta déficit neurológico focal, alteración en el estado mental y la triada clásica de un síndrome meníngeo: cefalea, rigidez de nuca y fiebre(14,43). No obstante, la mayoría de pacientes consulta después de presentar fiebre persistente por más de 5 días acompañada de cefalea intensa y vómitos bruscos síntomas atribuibles al incremento de presión intracraneal(52). En la primera semana de evolución, el paciente puede presentar alteraciones en la personalidad, así como trastornos en la percepción auditiva y táctil, progresando gradualmente hacia una depresión sensorial que podría culminar en estado de coma en algunos casos(53). En un estadio más avanzado llegan a aparecer signos de déficit neurológico focal como oftalmoplejía, hemiparesia, parálisis de pares craneales, aumento de reflejos osteotendinosos, en la gran mayoría de los casos se manifiestan convulsiones tónico clónicas generalizadas, junto con signos de irritación meníngea como la rigidez de nuca y respuestas positivas a los signos de Kernig y Brudzinski(54). Sin tratamiento, la enfermedad puede progresar hacia el coma. El

fallecimiento suele ocurrir entre la quinta y octava semana, aunque ocasionalmente puede haber casos en los que ocurre tras varios meses sin tratamiento (53,55).

Esta clínica se debe principalmente a la formación de exudado inflamatorio con localización principal en las cisternas basales, cisura de Silvio, tronco encefálico y cerebelo, llegando a obstruir la circulación del LCR causando hidrocefalia y pudiendo comprometer pares craneales (56). Los granulomas que se forman pueden fusionarse y formar tuberculomas causando una respuesta inflamatoria intensa(57). Los pares craneales más afectados son el nervio óptico y los oculomotores(56,58).

La severidad del cuadro clínico se clasifica en tres estadios asociados al pronóstico de la enfermedad^(53,57,59).

Tabla 01: Estadios de gravedad en pacientes con meningitis tuberculosa propuesta por British Medical Council⁽¹⁰⁾

Estadio	Descripción
I	• Estado de consciencia normal (ECG 15) • No déficit neurológico focal • Síntomas inespecíficos.
II	• Confusión mental, somnolencia, letargia (ECG 10 – 14) • Déficit focal moderado: cefalea, parálisis de los nervios craneales, vómitos, hemiparesia, meningismo, signo de Babinski, convulsiones(10).
III	• Coma (ECG < 10) • Daño neurológico severo.

Fuente: Adaptado de Saavedra et al.2015 ⁽¹⁰⁾

2.1.6. Fisiopatología

El desarrollo de la meningitis tuberculosa empieza con el ingreso de *Mycobacterium tuberculosis* al organismo con la entrada de partículas respiratorias infectadas al sistema respiratorio (“gotitas de Flugge”), alcanzando los alvéolos, donde son fagocitados por macrófagos y células dendríticas mediante receptores como TLR2, TLR4 y TLR9, los cuales reconocen antígenos específicos de la pared de la bacteria(44). Esto desencadena la inmunidad innata, liberando citoquinas, estimulando la respuesta celular mediada por linfocitos Th1(44,60). Tras ser fagocitado, *M. tuberculosis* se replica dentro del macrófago al impedir la formación del fagolisosoma mediante la bloqueo de la acidificación lisosomal, lo que le permite mantenerse en un estado de latencia intracelular(61). Las citoquinas (TNF- α , IL-1, IL-2) estimulan la activación y proliferación de linfocitos y monocitos(62), lo que favorece la inflamación y provoca daño tisular(44,63). Entre la segunda y cuarta semana tras la infección, los linfocitos Th1

secretan interferón gamma (IFN- γ), el cual activa a los macrófagos para destruir bacterias mediante la producción de óxido nítrico con efecto bactericida, en un proceso asociado a la hipersensibilidad tardía(44,63). En una infección primaria hasta un 95% de las formas pulmonares cursan de forma asintomática, mientras que el 5 % presentan síntomas como consolidación lobular, adenopatías hiliares y derrame pleural. (44,64).

Luego de este proceso, el bacilo puede alcanzar el sistema nervioso central a través de la sangre por dos vías principales: una, mediante episodios breves de bacteriemia que ocurren mientras *M. tuberculosis* es filtrado en los ganglios linfáticos antes de que se forme el granuloma; y otra, por la reactivación de una infección latente en personas inmunosuprimidas, lo que puede llevar a daño pulmonar.(61). El bacilo de *M. tuberculosis* puede atravesar la barrera hematoencefálica mediante dos mecanismos: invasión bacilar directa a través de la proteína pknD de *M. tuberculosis* (65) y el mecanismo de “caballo de troya” en el cual los bacilos pasan usando como mediadores macrófagos y neutrófilos infectados. En el cerebro se forman los denominados focos de Rich localizados en meninges o superficies subependimarias, su posterior ruptura libera bacilos al espacio subaracnoideo y sistema ventricular provocando infección granulomatosa e inflamación subsecuente, esto fue confirmado por estudios post mortem(66,67). El exudado basal obstruye las cisternas cerebrales, desencadenando inflamación, hidrocefalia y vasculitis obliterante de pequeños vasos, con resultante isquemia focal y difusa(61), perineuritis que resulta en parálisis de pares craneales y afectación directa de parénquima cerebral (64,68)

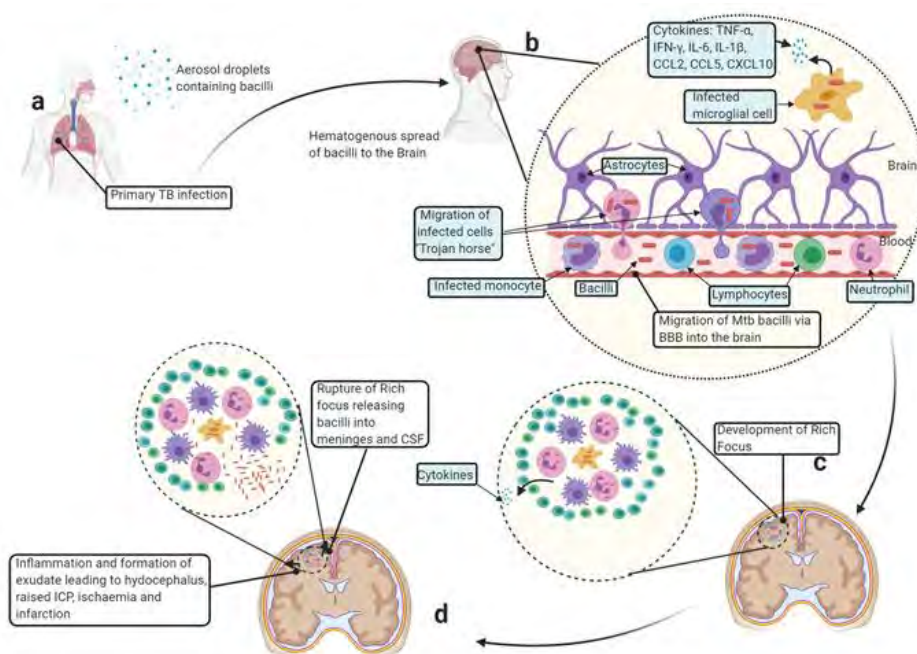


Figura 1: Esquema de patología de micobacterium tuberculosis. (a) Formación de granulomas a nivel pulmonar (b) disrupción de barrera hematoencefálica e ingreso de células inmunes no infectadas al cerebro (c) formación de focos de Rich (d) Ruptura de focos de Rich con su liberación en el espacio subaracnoideo, LCR y meninges. Extraído de Van Crevel R (2002)(60)

2.1.7. Presentaciones clínicas de neurotuberculosis

- **Meningoencefalitis tuberculosa**

M. tuberculosis puede llegar a las meninges y generar pequeñas lesiones subependimarias conocidas como focos de Rich. Cuando estos se rompen y vierten su contenido en el espacio subaracnoideo, provocan una reacción inflamatoria intensa que da lugar a los signos de irritación meníngea. Los exudados producidos por esta respuesta pueden envolver los nervios craneales y causar parálisis de los mismos (61). El compromiso de las cisternas basales, los plexos coroides o zonas endimarias como el cuarto ventrículo y el acueducto de Silvio puede interrumpir la circulación del LCR y generar hidrocefalia obstructiva(61). Del mismo modo, la afectación de los vasos sanguíneos puede desencadenar vasculitis y posteriormente isquemia. El patrón de afectación más común en la meningoencefalitis difusa (44)..

- **Tuberculoma**

Son masas granulomatosas esféricas, firmes y avasculares con predominancia en lóbulo frontal y parietal, clínicamente suelen manifestarse como crisis epilépticas y signos de focalización neurológica según su ubicación(69). Patológicamente, el tuberculoma presenta un área necrótica central, donde se encuentran bacilos en estado latente, aunque potencialmente viables, rodeados por una cápsula de tejido fibroso con linfocitos y células gigantes multinucleadas, alrededor de la lesión se genera un edema vasogénico (70–72). El tuberculoma es una afección rara en pacientes inmunocompetentes, generalmente se presenta como una lesión única ubicada principalmente en fosa posterior y corteza frontal y parietal (44).

- **Absceso tuberculoso**

Consiste en una acumulación encapsulada de pus que alberga bacilos de *M tuberculosis* viables, sin mostrar signos de reacción granulomatosa periférica(73). Puede ser uni o multiloculado, pudiendo generar efecto de masa. La lesión puede persistir incluso después de tratamiento antituberculoso lo cual se ha atribuido a una resistencia inmune reducida cuando los pacientes presentan desnutrición o deficiencia de vitaminas, proteínas (74)

- **Tuberculosis cerebral miliar**

Diseminación masiva linfohematógena del bacilo de *Micobacterium Tuberculosis* durante la infección primaria o reactivación en una enfermedad latente. Los nódulos meníngeos miliares en la RMN presentan una señal baja en la secuencia T2 (75,76)

- **Encefalopatía tuberculosa**

Presentación poco frecuente de neurotuberculosis, está asociada a un mecanismo inmunológico sin invasión directa por bacilos tuberculosos, con una presentación clínica variable, se observa edema difuso en la sustancia blanca y desmielinización. Se reporta principalmente en población pediátrica (77).

- **Tuberculosis espinal**

Se produce en menos del 10% de casos y se comprometen todos los elementos intraespinales lo que puede generar cuadros clínicos como: flemón epidural, tuberculoma mielítico, radiculomielitis y abscesos(44). Debido a que los bacilos tuberculosos se detectan solo en pocas ocasiones en el LCR, las técnicas de neuroimagen se vuelven esenciales para apoyar el diagnóstico, siendo la resonancia magnética el método preferido(44). Clínicamente, un paciente con infección tuberculosa del canal espinal puede presentar de forma aguda dolor dorso lumbar, parestesia, debilidad muscular y disfunción de esfínteres; sin embargo, si tiene un inicio más insidioso puede ocurrir, con un patrón progresivo de los síntomas que imitan un tumor intraespinal(78).

2.1.8. Diagnóstico

Se fundamenta básicamente en una adecuada evaluación clínica, análisis del líquido cerebroespinal y estudios de imagen debido a la dificultad para evidenciar el *M. Tuberculosis* en el LCR(79). La información obtenida durante la anamnesis, como el historial del paciente, sus antecedentes epidemiológicos y posibles contactos previos, ayuda a orientar la sospecha clínica. En la cuanto a la presentación clínica esta suele ser subaguda e inespecífica predominando rigidez de nuca, cefalea y vómitos. Asimismo, se pueden presentar signos de focalización neurológica, alteración de consciencia y afectación de pares craneales(80). Los datos obtenidos al analizar el LCR tras la punción lumbar proporciona información valiosa, para su estudio, se han desarrollado métodos directos como indirectos, los cuales se enfocan en detectar, respectivamente, componentes del *M. tuberculosis* en el LCR o la respuesta inmune del huésped(10).

- **Métodos directos**

- o **Examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo**

Ciertos hallazgos específicos en el líquido cefalorraquídeo permiten distinguir entre etiología bacteriana o viral, por lo que la punción lumbar debe efectuarse lo antes posible(81). La apariencia del LCR es variable pudiendo ser cristal de roca hasta 80% de casos, típicamente es xantocrómico debido al incremento de proteínas, generalmente entre 100 a 200 mg/dL, pudiendo llegar a 1 a 2 g/dL en pacientes con bloqueo de la circulación del LCR(82,83). La presión de apertura esta elevada siendo mayor a 25 cm H₂O hasta en el 50% de pacientes, especialmente en aquellos que cursan con hidrocefalia(10,84). Típicamente se muestra pleocitosis a predominio mononuclear(10). La glucosa esta disminuida siendo menor al 50% del valor de glucosa en plasma(10,85).

Las características más resaltantes del líquido cefalorraquídeo en MTB con respecto a otras etiologías de muestran en la tabla 2:

Tabla 02: Características de líquido cefalorraquídeo en diferentes tipos de meningitis

Característica	Bacteriana	Viral	Criptococosis	Tuberculosis
Conteo de glóbulos blancos	↑↑↑	↑	Variable	↑
Celularidad	Predominio de neutrófilos	Predominio linfocitario	Predominio linfocitario	Predominio linfocitario
Proteínas	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Glucosa	↓	Normal	↓↓↓	↓↓↓
Presión de apertura	↑	Normal	↑↑↑	↑

Fuente: Adaptado de Bourgi et al. 2017(80)

- o **Tinción de Ziehl – Neelsen**

A la microscopia, los bacilos son visibles solo en 10 a 40% de los casos evidenciando gran porcentaje de resultados negativos requiriendo tiempo y dedicación, la muestra de LCR debe tener un volumen de 5 a 10 mL y un tiempo mínimo de procesamiento de 30 minutos con una sensibilidad de 70%(10,15).

- o **Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR)**

Considerado el “Gold standard” para el diagnóstico, pero tarda mucho tiempo entre 6 a 8 semanas, con una sensibilidad que varía entre 25 a 75% dependiendo de la carga bacteriana del paciente y tamaño de muestra(86). Se utilizan medios sólidos y líquidos, dentro de los primeros resalta el método de Lowenstein Jensen con una sensibilidad de 45 – 90% donde los cultivos positivos se observan entre los 13 y 28 días mientras que el 3% crece a los 40 días(87). La técnica MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility), que usa el medio líquido, tiene una sensibilidad 64,9%(88).

o **Detección de ácidos nucleicos de MTB (Xpert MTB/RIF)**

Se trata de una prueba diagnóstica automatizada basada en PCR en tiempo real, capaz de detectar el complejo *M. tuberculosis* y mutaciones del gen *rpoB* relacionadas con resistencia a rifampicina directamente a partir de muestras clínicas, con un tiempo de procesamiento cercano a las dos horas.(89). Se utiliza en individuos no tratados previamente contra la tuberculosis y no es apta para el seguimiento en el tratamiento(89,90). La prueba está recomendada para todas las muestras pulmonares y extrapulmonares, se recomienda como prueba inicial y un resultado negativo no descarta la enfermedad (90,91). Tiene una sensibilidad que oscila entre 91% a 98% en diferentes estudios extranjeros (92,93). En estudios nacionales una sensibilidad de 97.8 % y especificidad de 97.7%(94).

Tabla 03: Interpretación de resultados de ensayo Xpert MTB/RIF

Resultado indicado por equipo	Resultado que se debe reportar	Interpretación
MTB no detected	Complejo MTB: no detectado	No se ha detectado la secuencia diana de MTBc en la muestra, no se detectó ninguna mutación en gen <i>rpoB</i>
MTB detected (High, Medium, Low, Very Low) RIF resistance not detected	Completo MTB: detectado Resistencia a rifampicina: no detectada	La muestra contiene la secuencia diana de MTBc, pero no se ha detectado ninguna mutación en el gen <i>rpoB</i>
MTB detected (High, Medium, Low, Very Low) RIF resistance detected	Complejo MTB: detectado Resistencia a rifampicina: detectada	La muestra contiene la secuencia de MTBc, se ha detectado una mutación en el gen <i>rpoB</i> que está dentro del intervalo válido para delta Ct.
MTB detected trace RIF resistance indeterminate	Complejo MTB: detectado Resistencia a rifampicina: indeterminada	La muestra contiene la secuencia diana de MTBc y no se pudo determinar la resistencia a RIF debido a una detección insuficiente de la señal.

Fuente: Adaptado de Jbara, 2023 (89)

- **Métodos indirectos**

- o **Adenosina desaminasa (ADA)**

Enzima que participa en la degradación de purinas, al catalizar la desaminación de la adenosina a la 2'-desoxiadenosina(95,96). Se encuentra distribuida en la mayoría de los tejidos corporales siendo su actividad más alta en células linfoides, especialmente en las células T, se libera durante la regulación de la respuesta inmune inflamatoria(97). Su presencia en fluidos corporales refleja la presencia de células, principalmente linfocitos T y monocitos activados(98) de modo que concentraciones séricas en líquido cefalorraquídeo de esta enzima se vieron elevadas en pacientes con meningitis tuberculosa(99,100). Sin embargo, existen otras patologías aparte de la meningitis tuberculosa, que están asociadas a niveles de ADA elevados en líquido cefalorraquídeo como meningitis bacteriana, linfomas y algunas patologías como neurosífilis(43,101), Citomegalovirus(102), meningitis por *Cryptococcus sp.*(103) o neurolupus que presenta niveles elevados de ADA a predominio de la isoenzima 2. (104,105)

La sensibilidad del test oscila entre el 36% y el 100%, la especificidad varía entre el 63% y el 99%(106). Con respecto al valor de corte optimo el recomendado es de 8 U/l siguiendo el estudio de Tuon, F. et al.(107) en su metaanálisis donde se obtuvo alta especificidad (mayor de 96%) para este valor(107).

- o **Tuberculina**

Un resultado positivo nunca es considerado diagnóstico, solo aumenta la probabilidad de enfermedad, tiene una sensibilidad del 20% siendo útil en la población pediátrica para induraciones con diámetro mayor a 15mm(10).

- o **Reglas de predicción clínica**

- **Puntuación de Thwaites**

Es un instrumento creado con el fin de facilitar la diferenciación de la etiología bacteriana frente a la tuberculosa en casos de meningitis en adultos aplicando parámetros clínicos y laboratoriales (edad, historia de enfermedad, leucocitos sanguíneos, porcentaje y número absoluto de neutrófilos en LCR)

en áreas endémicas de tuberculosis y escasos recursos para el diagnóstico(43). Se obtuvo sensibilidad:86% y especificidad:79% así como un AUC-ROC de 0.9901.(108) Las puntuaciones asignadas se describen a continuación:

Tabla 04: Score de Thwaites

Parámetros	Puntuación
Edad (Años)	
≥ 36 años	2
< 36 años	0
WBC en sangre (10³/mL)	
≥ 15 000	4
< 15 000	0
Historia de enfermedad	
≥ 6 días	-5
< 6 días	0
Neutrófilos totales en LCR (10³/mL)	
≥ 900	3
< 900	0
Porcentaje de neutrófilos en LCR (%)	
≥ 75	4
< 75	0
Interpretación:	
- Puntuación > 4: Sugestivo de meningitis bacteriana - Puntuación ≤ 4: Sugestivo de meningitis tuberculosa	

Fuente: Adaptados de Thwaites et al. (2000) (68)

El punto de corte de 4 tiene buena capacidad predictiva para diferenciar meningitis bacteriana de tuberculosa con mayor sensibilidad (97%) y especificidad aceptable (91%). Es así que un puntaje mayor a 4 es sugestivo de meningitis bacteriana y un valor menor o igual de 4 es sugestivo de tuberculosis meníngea.(43,108)

- **Puntuación de Lancet**

En 2009, en la ciudad de Cabo (Sudáfrica), un grupo de 41 especialistas los establecieron un consenso para definir criterios diagnósticos de

meningitis tuberculosa, aplicables sin importar la edad del paciente o coinfección con VIH (14). Clasifica los casos de meningitis tuberculosa en 4 categorías: definitiva, probable, posible y no meningitis tuberculosa, basándose en cinco criterios:

Criterio clínico: Los pacientes con síntomas sugestivos de meningitis como irritabilidad, cefalea, rigidez de nuca, vómitos explosivos, cambios en el nivel de alerta o consciencia o afectaciones neurológicas localizadas deben clasificarse como probables, posibles o no meningitis tuberculosa según su puntuación diagnóstica(96). El dato más relevante es el tiempo desde el inicio de síntomas mayor a 5 días(96). La mejoría con tratamiento específico no se considera como criterio diagnóstico debido a que la mejoría clínica puede confundirse con otras etiologías y su ausencia no descarta meningitis tuberculosa como sucede en casos de resistencia a fármacos(14). Además, un 10% de los pacientes experimentan deterioro paradójico tras iniciar el tratamiento(14).

Criterios citoquímicos de LCR: Los hallazgos del LCR pueden puntuar como máximo 4 puntos, considerando características como aspecto claro, pleocitosis (10 a 500 células por μL) con predominio linfocitario mayor al 50%, niveles de proteínas superiores a 1 g/L e hipogluorraquia (glucosa $<2,2 \text{ mmol/L}$ o $< 50\%$ de plasma)(14). La adenosina desaminasa en LCR puede ser útil con valores $<4 \text{ U/L}$ o $>8 \text{ U/L}$, pero no discrimina entre meningitis tuberculosa y bacteriana, puede dar falsos positivos en pacientes con VIH(14).

Criterio imagenológico: Aunque la neuroimagen no es imprescindible para confirmar o sospechar meningitis tuberculosa, es de mucha utilidad, especialmente en estadios severos de la enfermedad(14). La tomografía computarizada (TC) son frecuentes lesiones como hidrocefalia y realce meníngeo basal, así como Infartos (44%) y tuberculomas (31%). Para identificar lesiones en el tronco encefálico, la resonancia magnética ofrece una sensibilidad superior a la de la TC(14). Se recomienda incluir TC o RM en la evaluación de meningitis tuberculosa cuando sea posible, considerando criterios como: hiperdensidad basal antes del contraste, realce meníngeo basal, hidrocefalia, tuberculomas e infartos(14,96).

Evidenciar tuberculosis extraneural: Al demostrar tuberculosis en otros órganos la probabilidad de meningitis tuberculosa incrementa. La

definición de caso consensuada indica que es fundamental buscar evidencia de *M. tuberculosis* fuera del SNC(27) para lo cual se recomienda, cuando sea pertinente, emplear estudios radiológicos como radiografías de tórax, la cual muestra anomalías sugestivas en un 33 – 60% de los casos, tomografías computarizadas (CT), resonancias magnéticas (MRI) o ultrasonidos. Además, se debe intentar aislar *Mycobacterium tuberculosis* en otras muestras clínicas(14).

Exclusión de diagnósticos alternativos: Se debe confirmar un diagnóstico alternativo de manera microbiológica (mediante tinción, cultivo o pruebas de PCR), serológicas (por ejemplo para descartar sífilis) e histopatológica (por ejemplo para descartar linfoma)(14).

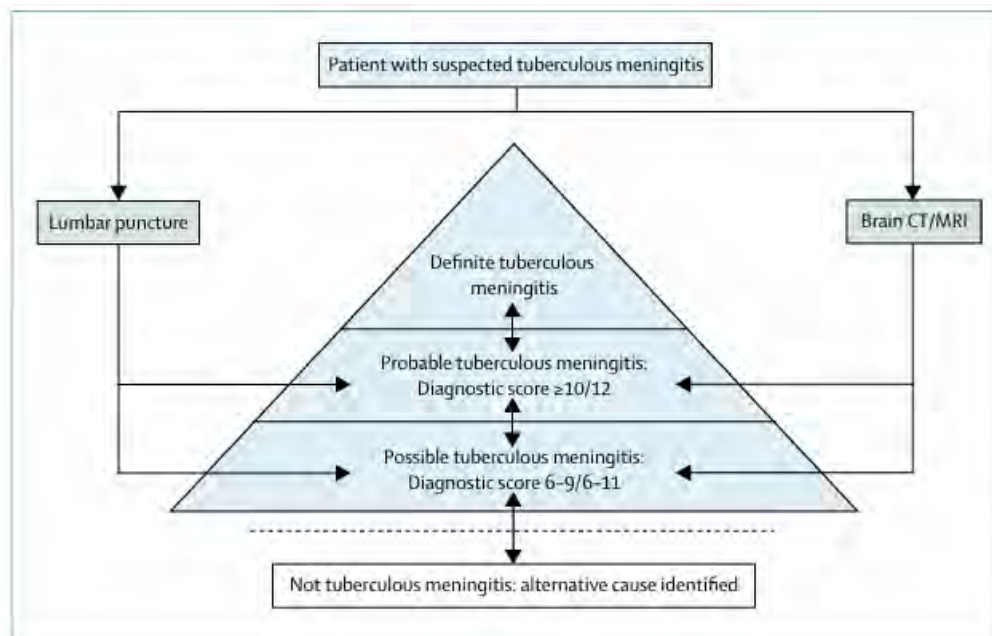
Según la puntuación obtenida se clasificará como meningitis probable con un puntaje mayor o igual a 12 si está disponible imagen cerebral y mayor o igual a 10 si esta no está disponible. Se clasifica como meningoencefalitis tuberculosa con un puntaje de 6 a 11 (con neuroimagenes) o de 6 a 9 (sin neuroimágenes).

Tabla 05: Score de Lancet

Puntuación de Lancet	
Criterio clínico	Max=6
Duración de síntomas más de 5 días	4
Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (uno o más de los siguientes: pérdida de peso o bajo aumento de peso en niños, sudores nocturnos, o tos persistente por más de 2 semanas)	2
Antecedentes de contacto cercano en el último año con un individuo con tuberculosis pulmonar o una prueba positiva de TST o IGRA (solo en niños menores de 10 años)	2
Déficit neurológico focal (excluyendo parálisis de nervios craneales)	1
Parálisis de nervios craneales	1
Alteración de la consciencia	1
Criterios de líquido cefalorraquídeo LCR	Max=4
Aspecto claro	1
Recuento celular: 10–500 células/ μ L	1
Predominio linfocitario (>50%)	1
Concentración de proteínas mayor a 1g/L	1
Relación glucosa en LCR/ plasma <50% o concentración de glucosa <2.2 mmol/L	1
Criterio imagenológico	Max=6
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto/Vasculitis	1
Hiperdensidad basal pre contraste	2
Evidencia de tuberculosis en otro sitio	Max=4
Radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis activa	2/4
Signos de tuberculosis: 2 puntos; tuberculosis miliar: 4 puntos.	
Evidencia en CT/MRI/ultrasonido fuera del SNC	2
Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en otra fuente como esputo, ganglio linfático, lavado gástrico, orina, sangre u otros tejidos.	4
Prueba NAAT positiva para <i>M. tuberculosis</i> extraneural	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Confirmación microbiológica, serológica o histopatológica de diagnósticos alternativos. Ejemplo: meningitis bacteriana piógena, meningitis criptocócica, meningitis sifilítica, meningitis viral meningoencefálica, malaria cerebral, toxocariasis, abscesos cerebrales bacterianos, toxoplasmosis cerebral, linfoma u otras malignidades.	

Fuente: Adaptado de Marais et al.2010 (14)

Figura 02: Esquema resumen del score de Lancet



Fuente: Adaptado de Marais et al.2010 (14)

o Diagnóstico por imágenes

El estudio de elección para diagnóstico temprano y seguimiento es la resonancia magnética (RM) sin embargo no siempre está disponible por ello la TC sigue siendo una herramienta valiosa, esta última puede revelar diversos signos indicativos de MTB, como el realce meníngeo basal, hidrocefalia, tuberculomas e infartos cerebrales, siendo los dos primeros altamente sugestivos de neurotuberculosis con una buena sensibilidad de 89% y alta especificidad (100%).

En la resonancia magnética los hallazgos típicos incluyen:

- Reforzamiento basal meníngeo en la periferia del tallo cerebral y cisura Silviana debido a la presencia de exudado y fibrina (44,109). Clásicamente, en la meningitis tuberculosa se ha identificado una tríada que incluye realce de las meninges basales postcontraste, infartos de origen vascular e hidrocefalia en neuroimagen, esta triada tiene 100% de especificidad y 41% de sensibilidad(56).

- Hidrocefalia: De tipo comunicante debido a una disminución en la captación del LCR en el espacio subaracnoideo y de forma obstructiva en etapas avanzadas de la enfermedad(44,109).
- Tuberculoma: Lesión inflamatoria intraparenquimal rodeada de granuloma periférico cuyo núcleo puede ser necrótico (hipointenso en T1 e hiperintenso en T2) o también caseoso (hipointenso en secuencias T1 y T2)(44). Se asocia a edema peri capsular(44) y realce post contraste.
- Absceso tuberculoso: Es similar a un tuberculoma con centro caseoso que muestra hiperintensidad en secuencia T2 aunque presenta una pared más delgada y mayor tamaño siendo a menudo único(44).

La espectroscopía por resonancia magnética muestra picos lipídicos elevados entre 0.9 a 1.3 ppm debido a las lesiones tuberculosas, lo cual ayuda a diferenciar entre granulomas tuberculosos y no tuberculosos (110). Sin embargo, no es específico para meningitis tuberculosa. Asimismo, en las secuencias de difusión, los abscesos de origen tuberculoso suelen mostrarse con alta intensidad de señal, lo cual refleja una restricción en la difusión. En las imágenes de perfusión por RM el núcleo del tuberculoma muestra bajo volumen sanguíneo cerebral regional (rCBV) y la periferia muestra alto rCBV esto debido a la sobreexpresión de factor de crecimiento endotelial vascular(111). La relación (rCBV periferia de lesión/rCBV sustancia blanca sana) es de 1.9 en el tuberculoma y 5 en metástasis(110). Los hallazgos en neuroimagen se muestran en la tabla 06

Tabla 06: Hallazgos imagenológicos en neurotuberculosis

	CT contraste	T1 MRI	T2 MRI	MRI contraste
Meningitis	Engrosamiento de las meninges con realce	Puede estar normal	Puede ser normal	Realce intenso de las meninges
Granuloma caseificado sólido.	Lesiones nodulares con realce	Iso e hipointensos/ pueden tener un borde hiperintenso	Hipointensas	Realce en anillo o parchado homogéneo
Granuloma caseificante con licuefacción	Lesión con realce anular	Centro hipointenso/ puede tener un borde hiperintenso	Lesión hiperintensa con borde hipointenso	Lesión con realce en anillo, puede tener restricción a la difusión
Absceso tuberculoso cerebral	Lesión hipodensa con edema, efecto de masa y realce anular	Hipointensa	Hiperintensa con edema perilesional y efecto de masa	Pared bien definida con realce anular, presentara restricción a la difusión.

Fuente: Adaptado de Cherian et al. (110)

2.1.9. Tratamiento

El pronóstico clínico está ligado al inicio temprano del tratamiento específico ante la sospecha clínica por lo que no debe posponerse mientras se espera la confirmación microbiológica(112). El esquema recomendado por el MINSA para tuberculosis extrapulmonar con compromiso del SNC tiene una duración de 12 meses divididos en 2 fases: fase intensiva (2 meses) y fase de continuación (10 meses)(113).

Tabla 07: Esquema de tratamiento para meningitis tuberculosa(113)

Fases	Medicamentos	Mayor o igual a 15 años	Menor a 15 años
Primera fase: 2 meses. Total 50 dosis, diario	Isoniacida	4-6 mg/Kg	10-15 mg/Kg
	Rifampicina	8-12 mg/Kg	10-20 mg/Kg
	Pirazinamida	20-30 mg/Kg	30-40 mg/Kg
	Etambutol	15-25 mg/Kg	15-25 mg/Kg
Segunda fase: 10 meses. Total 250 dosis, diario.	Isoniacida	8-12 mg/Kg	10-20 mg/Kg
	Rifampicina	8-12 mg/Kg	10-20 mg/Kg

Fuente: Adaptado de NTS N° 200-MINSA/DGIESP-2023(113)

La pirazinamida tiene una excelente penetración en la barrera hematoencefálica (BHE) siendo su uso crucial, dosis más altas optimizan la terapia(114), la isoniácida también cruza la BHE, la rifampicina en cambio, es esencial pero su concentración en LCR es inferior a la concentración mínima inhibitoria necesaria, estudios sugieren que dosis altas de 20 a 35 mg/kg puede mejorar su eficacia(115) así como su combinación con levofloxacino en la fase intensiva incrementa su concentración en líquido cefalorraquídeo(116,117).

En caso de tuberculomas, algunas guías sugieren ampliar la fase de mantenimiento a 18 meses(112).

La corticoterapia disminuye la inflamación, reparando el daño en la BHE y reduciendo el edema cerebral lo cual se demostró que mejora la supervivencia. La hidrocortisona se usa en hiponatremia central sin embargo no reduce los

riesgos de secuelas neurológicas a largo plazo(117,118). La guía nacional recomienda el tratamiento con corticoides (prednisona o equivalente) con la dosis de 1 - 1.5 mg por kilo de peso al día durante aproximadamente un mes (3 a 4 semanas) con disminución progresiva de la dosis cada semana (30%)(113,119).

Con respecto al uso de aspirina en el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa, *Misra et al.* encontró que si bien la aspirina no redujo significativamente la incidencia de accidente cerebrovascular si redujo la mortalidad a los 3 meses de seguimiento(120). En otro estudio (LASER – TBM de fase 2ª) la aspirina a una dosis de 1000mg/día, eventos adversos graves ocurrieron en el 10% del grupo con aspirina versus 15% sin ella, asimismo no hubo incremento significativo del sangrado ni efectos adversos no tolerados. Apoyando su posible utilidad terapéutica e importancia de más evidencia para comprobar su efectividad clínica(121).

2.1.10. Pronóstico

El pronóstico se ve condicionado por múltiples factores, entre ellos la edad del paciente, tiempo de enfermedad, el estadio clínico al momento de la evaluación y duración del tratamiento(52). Entre uno de los más importantes se encuentra la severidad de la enfermedad, de modo que un estadio I tiene un pronóstico neurológico generalmente excelente, mientras que el estadio III se asocia a secuelas discapacitantes entre las que destacan la pérdida de visión, audición, retardo mental así como paraplejía (52,122). Un tratamiento temprano mejora el pronóstico neurológico, si este es antes de la aparición de trastorno del sensorio el pronóstico es mejor.

También se identificaron otros factores relacionados con un peor desenlace neurológico: presencia de rigidez de nuca (OR 2.14), aparición de convulsiones (OR 2.50), edad superior a 60 años (OR 3.56), niveles de glucosa en LCR menores de 2.2 mmol/L (OR 1.82), hidrocefalia (OR 3.74), realce meníngeo basal en las neuroimágenes (OR 3.0) y signos de hipertensión intracraneal (OR 1.94). Asimismo, la presencia de tuberculosis miliar en radiografía se asocia a peor pronóstico neurológico y de mortalidad (OR: 19.18)(123).

2.1.11. Secuelas

Entre el 20% y el 80% de los pacientes puede desarrollar secuelas neurológicas, especialmente aquellos que se encuentran en el estadio clínico III, donde esta

cifra puede llegar al 50–94%. En población pediátrica, secuelas neurológicas serias se presentan entre el 10 a 30%, dentro de las más comunes los déficits de pares craneales, trastornos de la marcha, trastornos sensitivos como hemiparesia, pérdida de visión, audición y deterioro cognitivo(52,53). En un estudio se mostró que solo un 20% de afectados terminaron con función neurológica intacta, pero un 80% tuvo alteraciones cognitivas, el 43% de los casos mostró bajo rendimiento escolar y 25% con signos de afectación motora(53,124). Otras alteraciones de las funciones cerebrales superiores reportadas son retraso mental, demencia, epilepsia, paraplejía, sordera neurosensorial y focos de atrofia cerebral cuya aparición se asocia principalmente a la presencia de hidrocefalia y eventos de infarto cerebral como factores de riesgo relevantes(125).

2.1.12. Mortalidad

Sin tratamiento la meningitis tuberculosa es letal por ello la importancia de instaurar tratamiento temprano(119). En niños el tiempo medio hasta la muerte es menor a 3 semanas, aun con tratamiento la mortalidad alcanza el 20% y la mitad de sobrevivientes presenta secuelas neurológicas graves(126). En pacientes con coinfección de VIH la mortalidad puede llegar hasta un 60%(49,127). Los principales factores pronósticos para mortalidad a corto plazo en individuos con tuberculosis meníngea son el coeficiente neutrófilos linfocitos elevado ($NLR >9.99$), presencia de déficit neurológico periférico e hidrocefalia(128).

2.1.13. Rendimiento diagnóstico

La precisión de un test clínico se determina por su aptitud para identificar de forma exacta la presencia o ausencia de una afección en un individuo y esta se expresa por los siguientes 7 indicadores: capacidad de detección verdadera, capacidad de exclusión verdadera, probabilidad predictiva positiva, probabilidad predictiva negativa, precisión general del test, cociente de verosimilitud positiva y cociente de verosimilitud negativo(129–131).

Los datos conseguidos se presentan en una matriz de 2 x 2; las columnas indican la existencia o ausencia de la patología, mientras que las filas muestran el resultado del examen diagnóstico analizado(131–133),

Resultado de la prueba de estudio	Estado respecto a la enfermedad según el estándar de referencia	
	Presente	Ausente
Positivo	A (enfermos con prueba positiva)	B (no enfermos con prueba positiva)
Negativo	C (enfermos con prueba positiva)	D (no enfermos con prueba negativa)

Figura 06: Adaptado de Gordis “Epidemiología” (133,134)

- **Sensibilidad:** “Aptitud de un examen para reconocer de manera precisa a los individuos realmente enfermos (verdaderos positivos)”(133,135,136)
- **Especificidad:** “Habilidad del test para reconocer de manera precisa a los individuos libres de la patología (verdaderos negativos)”.(133,135)
- **Valor Predictivo Positivo (PV+):** “Posibilidad de que un individuo con resultado positivo realmente tenga la enfermedad”(133,137)
- **Valor Predictivo Negativo (PV-):** “Es la posibilidad de estar libre de la patología cuando el resultado del examen diagnóstico es desfavorable”.(133,137)

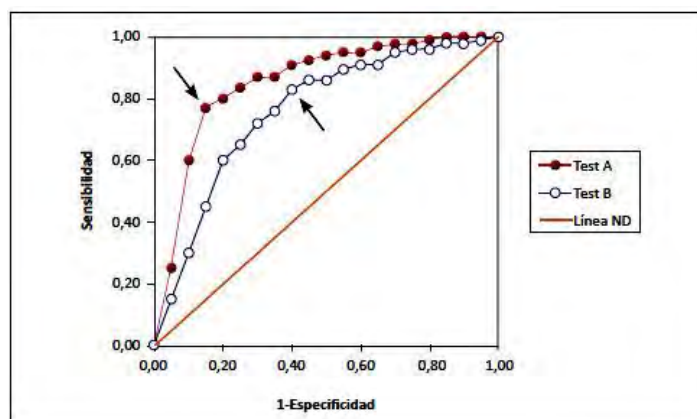
Curvas “receiver – operating characteristics” (ROC)

Constituye una técnica analítica que gráfica la capacidad de detección verdadera (sensibilidad) en el eje Y, en contraste con la proporción de resultados falsos positivos (equivalente a 1 menos la especificidad) en el eje X, para una prueba diagnóstica de naturaleza cuantitativa.(138,139) Se emplea para analizar la eficacia global de una herramienta diagnóstica, evaluar y contrastar la eficacia de múltiples métodos diagnósticos y seleccionar un valor de corte óptimo para discriminar entre la presencia o ausencia de la patología.(138,139)

La grafica ROC presenta una tendencia ascendente, lo cual evidencia la relación existente entre la capacidad de detección verdadera y precisión para descartar la enfermedad mientras que será una línea diagonal 45° si las pruebas no son capaces de discriminar entre ambos grupos(132,133). El umbral resultante de la combinación óptima entre la capacidad de detección verdadera y la de exclusión correcta es aquel que alcanza el valor más elevado del índice de Youden (suma de sensibilidad y

especificidad menos 1) coincidiendo con el punto de la curva ROC más próximo al vértice superior izquierdo del diagrama(140,141)

Gráfico 04: Gráfico ROC de una prueba diagnóstica teórica; cada marcador en la curva simboliza un umbral potencial. La línea roja es la diagonal de referencia.(140)



Área bajo la curva ROC (AUC-ROC):

Es un indicador útil de la precisión total de un test: un valor de 1 representa la máxima exactitud, mientras que un valor de 0.5 indica la mínima (132,133,142). Por lo tanto, para que cualquier técnica diagnóstica sea significativa el AUC debe ser mayor a 0,5 y en general, mayor a 0,8 para considerarse aceptable(138).

Comparación de dos pruebas

“Cuando hay varias pruebas para evaluar una misma enfermedad, el área bajo la curva (AUC) sirve para comparar qué tan precisas son entre sí.”. En general, al enfrentar dos pruebas, se optará por aquella con mayor valor de AUC ya que indica una superior capacidad para detectar la patología con exactitud.(132–134)

2.2. Definición de términos básicos

Tuberculosis: Enfermedad infecciosa transmisible causada por el agente *Mycobacterium Tuberculosis*, que primariamente infecta los pulmones(143).

Tuberculosis del SNC: Infección que compromete el sistema nervioso central a causa del bacilo *Mycobacterium Tuberculosis* siendo la principal forma la meningitis tuberculosa, seguida del granuloma tuberculoso, absceso tuberculoso, y formas espinales(144).

Meningoencefalitis tuberculosa: Una forma de infección de las meninges y parénquima cerebral causada por *M. tuberculosis* y en raras ocasiones, *M. bovis*.

Cuyo diagnóstico se da en base a la evidencia histopatológica, laboratorial y clínica de la enfermedad(1).

Análisis del líquido cefalorraquídeo: Comprende la evaluación visual de su color y apariencia, pruebas químicas para medir niveles de glucosa, proteínas y enzimas, el examen microscópico para detectar células, glóbulos rojos y blancos así como el estudio microbiológico para identificar y aislar el organismo responsable de la infección(145).

Hipoglucorraquia: Cantidad de glucosa en LCR (< 40 mg/dl) o cuando el cociente entre la cantidad de glucosa en líquido cefalorraquídeo y plasma está por debajo de 0.4 lo cual indica su consumo por elementos celulares inflamatorios(146).

Hiperproteíorraquia: Es un aumento anormal de proteínas en el líquido cefalorraquídeo > 45 mg/dL. (145)

Puntuación de Thwaites: Es una herramienta diagnóstica que permite distinguir entre meningitis de origen bacteriano y tuberculoso, basado en parámetros como edad, leucocitos, tiempo de enfermedad, celularidad en LCR. Una puntuación negativa se asocia a etiología tuberculosa y una positiva a etiología bacteriana(104)

Puntuación de Lancet: Escala clínica desarrollada para definir un caso de tuberculosis meníngea. Clasificándolo en cuatro categorías: no meningitis tuberculosa, posible, probable y definitivo basado en criterios clínicos, laboratoriales (resultado de la punción lumbar) imagenológicos, la presencia de tuberculosis extrapulmonar o pulmonar fuera del sistema nervioso central y la exclusión de diagnósticos alternativos.(14)

Coinfección tuberculosis (TB) con VIH/SIDA: Cualquier individuo que presente síntomas de infección tanto de tuberculosis como de VIH de manera simultánea(113)

Rendimiento diagnóstico: El rendimiento diagnóstico es la capacidad que tiene una prueba médica para detectar de forma correcta y eficiente si una persona presenta una enfermedad o condición. Indica qué tan bien la prueba diferencia a las personas enfermas de las que están sanas, usando medidas que se pueden cuantificar(133,135).

Sensibilidad y Especificidad: Son medidas utilizadas en pruebas de clasificación binaria para evaluar sus resultados. La sensibilidad corresponde a la proporción de casos que la prueba identifica correctamente como positivos. La especificidad es la probabilidad de identificar de manera correcta a quienes no presentan la condición(133,135)

Valor predictivo de las pruebas: Relación existente entre los resultados obtenidos en un examen o instrumento y un indicador externo que sirve como referencia valida(147) El valor predictivo positivo expresa la probabilidad de que una persona que obtiene un resultado positivo realmente tenga la enfermedad. Por otro lado, el valor predictivo negativo indica la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo esté realmente libre de la patología(133,135)

2.3. Hipótesis

2.3.2. Hipótesis General

El score de Thwaites y score de Lancet en LCR en líquido cefalorraquídeo tienen un adecuado rendimiento diagnóstico para la detección temprana de meningitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024

2.3.3. Hipótesis Específica(s)

- La Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es mayor a 75%.
- La Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es mayor a 60%
- El valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, son mayores de 70%
- El área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es superior al 70%.

2.4. Variables

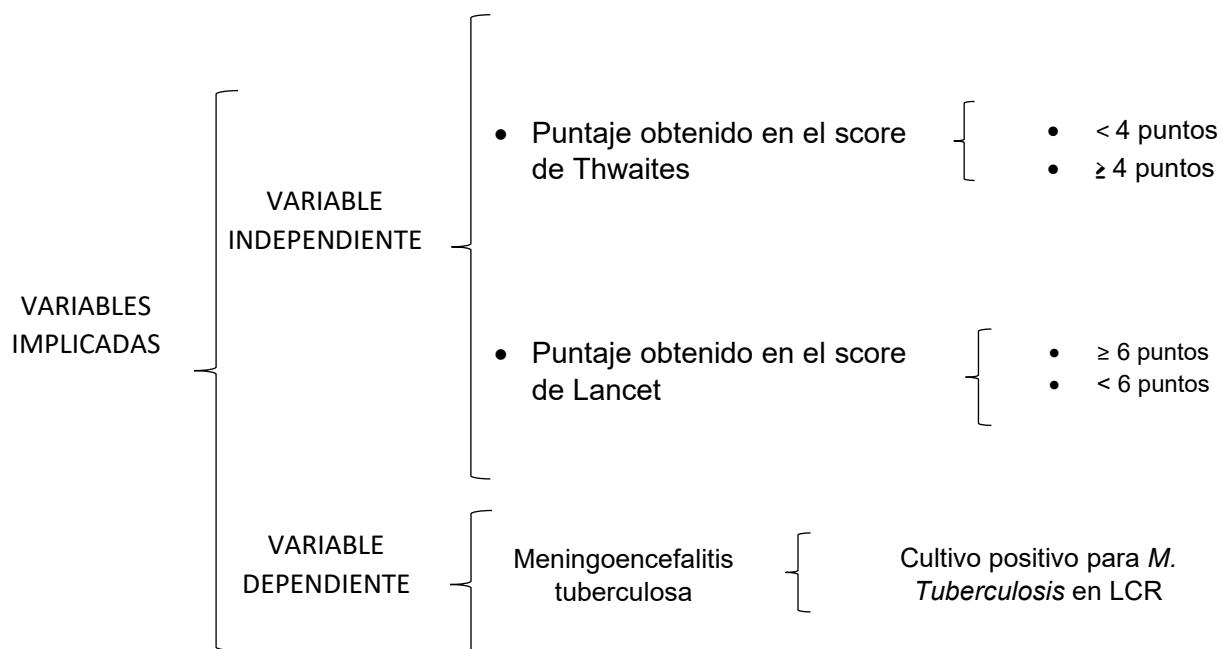
2.4.1. Variables implicadas

2.4.1.1. Variable dependiente

- Meningoencefalitis tuberculosa (diagnóstico por cultivo)

2.4.1.2. Variable independiente

- Puntaje obtenido en el Score de Thwaites:
 - o Edad
 - o Tiempo de enfermedad
 - o Recuento celular de leucocitos
 - o Recuento de leucocitos en LCR
 - o Proporción de neutrófilos en LCR.
- Puntaje obtenido en el Score de Lancet:
 - o Criterios clínicos: duración de síntomas, síntomas sistémicos, contacto, déficit neurológico focal, parálisis de nervios craneales, alteración de consciencia.
 - o Criterio citoquímico de LCR: Aspecto claro, pleocitosis, predominio linfocitario, proteínas > 1g/L, hipogluorraquia.
 - o Criterios imagenológicos: hidrocefalia, realce meníngeo basal, Hiperdensidad basal pre contraste, infartos
 - o Tuberculosis en otro sitio: radiografía pulmonar, baciloscopias positivas.



2.4.2. Variables intervinientes

- Condición socioeconómica
- Educación
- Alcoholismo/drogadicción
- Estadio de MEC TBC
- Nivel de adenosina desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo
- Coinfección con VIH
- Presencia de comorbilidad que condicione algún grado de inmunosupresión:
Diabetes Mellitus tipo II, Enfermedad renal crónica, uso de corticoides, Cáncer.

2.5. Definiciones operacionales

TIPOS DE VARIABLE	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	FORMA DE MEDICION	INDICADOR/ DIMENSIONES	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO Y PROCEDIMIENTO DE LA MEDICION	EXPRESION FINAL	ÍTEM	DEFINICION OPERACIONAL
Variable dependiente	Meningoencefalitis tuberculosa	Es una forma clínica de neurotuberculosis causada por M. tuberculosis(1)	Cualitativa	Directa	1.Mycobacterium tuberculosis detectada en LCR por cultivo.	Nominal	" Ficha de recolección de datos"	1.Caso confirmado: Si/No: Cultivo ()	III, pregunta 7,8	Variable cualitativa dicotómica directa determinada por el resultado de cultivo en LCR. Cuya expresión final será caso confirmado de tuberculosis Si, o No.
Variables independientes	Score de Thwaites	Es una herramienta diagnóstica que combina criterios laboratoriales, clínicos para diferenciar etiología bacteriana de tuberculosa en pacientes con meningitis para el cual tiene un valor de corte de 4(68).	Cualitativa	Directa	A) Edad	De 14 a 35 años 0pts ≥ 36 años 2		I,II,III,VI, tabla 1	Variable cualitativa nominal directa con 5 dimensiones cuya expresión final será un valor mayor o igual a 4 o menor a 4, escala que será de utilidad para diferenciar meningitis tuberculosa de bacteriana.	
					B) Tiempo de enfermedad	Mayor o igual a 6 días - 5 Menor a 6 días 0				
					C) Leucocitos (hemograma)	≥ 15,000/ml 4 < 15,000/ml 0				
					D) Leucocitos en LCR	≥ 900 cel./mm ³ 3 <900 cel./mm ³ 0				
					E) % de neutrófilos en LCR	Mayor o igual a 75% 4 Menor de 75% 0				

Variable independiente		Score de Lancet											
		Criterio clínico		Cualitativa		Directa		Nominal dicotómica		Ficha de recolección de datos			
		Duración de síntomas: Tiempo en días que el paciente presenta sintomatología neurológica o respiratoria. Síntomas sistémicos: Son aquellos que afectan al cuerpo entero en lugar de un solo órgano. (148) Contacto: Individuo que estuvo convivió o compartió espacio con el caso índice (113,149) Déficit neurológico focal: trastorno neurológico que impacta en una zona específica del sistema nervioso central o periférico, correspondiendo generalmente a la disfunción de un área atómica determinada(150) Parálisis de nervios craneales: alteración congénita o adquirida de los nervios craneales que causan alteraciones motoras o sensitivas localizadas(151) Alteración de consciencia: Tno orgánico que reduce la consciencia y respuesta al entorno(152)				Duración de síntomas más de 5 días				4 pts.		ITEM II, IV, VI tabla 2	
				Pérdida de peso Tos persistente por >2 sem Sudoración nocturna				2 pts.					
				Contacto reciente < 1 año con familiar con TB pulmonar PPD > 10 mm en niños menores de 10 años				2 pts.					
				Déficit motor focal: Hemiparesia, monoparesia, paresia facial Déficit sensitivo focal: Disestesia, parestesia, pérdida de sensibilidad Déficit de lenguaje: Afasia global, Wernicke, Broca Déficit visual Déficit de equilibrio y coordinación Déficit focal medular				1 pts.					
				Parálisis de VI par, III, IV, VIII consignado en la HC. Parálisis II, VIII, X, XI, XII consignado en la HC				1 pts.					
				ECG < 15 pts.				1 pts.					
		Criterio citoquímico de LCR		Cualitativa		Directa				1 pts.			
		Criterio imagenológico		Cualitativa		Directa				1 pts.			
		TB en otro sitio		Cualitativa						1 pts.			
						Apariencia clara Células: 10 – 500 uL Linfocitosis (>50%) Concentración de proteína >1g/L Ratio glucosa LCR/plasma <50% o glucosa <2.2 mmol/L				1 pts.			
						Hidrocefalia Realce meníngeo basal Tuberculoma Infarto Hiperdensidad basal pre contraste				1 pts.			
						Radiografía sugerente de TBC activa Radiografía sugerente de TBC miliar TC/MRI US evidencia TBC fuera del SNC BK positivo en otro tejido: esputo, nódulo linfático, aspirado gástrico, orina, sangre NAAT positivo extraneural				2 pts. 4 pts. 4 pts. 2 pts. 4 pts. 4 pts.			
										ITEM III, IV pregunta 5 v.2			
										Variable cualitativa nominal dicotómica con 4 dimensiones, cuya expresión final será probable TBM (puntuación mayor o igual a 6 puntos) y no TBM (puntuación menor a 6)			

Variables intervinientes	Condición socio económica	Es una forma de clasificar a una persona según la ocupación, ingresos y formación académica(153)	Cualitativo	Directa	Se obtiene de historia clínica	Nominal		Condición socioeconómica: 1.No Pobre 2.Pobre 3. Pobreza extrema	Parte 1, ítem 4	Variable cualitativa nominal cuyas dimensiones son accidente de tránsito, accidente laboral, agresión, caída y otro mecanismo
	Educación	Nivel educativo más alto alcanzado por una persona.	Cualitativo	Directo	Se obtiene en la historia clínica	Ordinal		Grado de instrucción: Primaria/Secundaria/Técnico/ Universitario/Analfabeto	Parte I	Variable cualitativa ordinal cuyas dimensiones son primaria, secundaria, Universitario o analfabeto.
	Alcoholismo/ Drogadicción	Condición equivalente al consumo de >100g de alcohol/día que generan dependencia crónica (154) Uso repetido de sustancias que alteran la mente, aun sabiendo sus efectos dañinos, pudiendo generar comportamiento de riesgo(155)	Cualitativa	Directa	Se contempla en la parte de anamnesis, ítem hábitos nocivos de la HC del paciente	Nominal		Hábitos nocivos: - Alcoholismo/Drogadicción	Parte 1. ítem	Variable cualitativa dicotómica expresado como hábitos nocivos: alcoholismo/drogadicción si/no
	Estadio de MEC TBC	Severidad de la enfermedad propuesta por la British Medical Research Council el cual tiene gran utilidad al momento de definir el pronóstico. (156)	Cualitativa	Directa	Estado de consciencia normal, síntomas inespecíficos. No existen manifestaciones neurológicas	Ordinal		Estadio I	Parte I, pregunta 2	Variable cualitativa ordinal, expresada según la sintomatología presente en el paciente al ingreso como estadio I, II y III.
					Confusión mental, somnolencia, letargia, cefalea, vómitos, parálisis de nervios craneales, hemiparesia, meningismo, Babinsky, convulsiones.			Estadio II		
					Coma y signos de daño neurológico severo.			Estadio III		
	Nivel de adenosina desaminasa ADA en LCR	Compuesto proteico generado por células corporales, vinculado a la estimulación de linfocitos en LCR(149,155)	Cuantitativa	Directa	Valor obtenido según el laboratorio en UI/L	De Razón		ADA: ____ U/L	III, pregunta 6	Variable cuantitativa nominal directa cuya expresión final será en U/l
	Coinfección con VIH	Presencia o ausencia de infección por virus de inmunodeficiencia humana.	Cualitativa	Directa	Resultado obtenido en la prueba rápida de VIH o Elisa al ingreso del paciente.	Nominal		Coinfección con VIH: (Si) (No)		Variable cualitativa con escala nominal dicotómica cuya expresión final será SI, NO
Presencia comorbilidad que condicione algún grado de inmunosupresión	Es el padecimiento de alguna enfermedad o la aplicación de un tratamiento específico que comprometa los mecanismos de defensa del organismo.	Cualitativo	Directa	Antecedente de diagnóstico de cáncer, diabetes mellitus tipo 2, uso prolongado de corticoides más de un mes documentado en la HC, enfermedad renal crónica, desnutrición (IMC < 18.4)	Nominal	La variable se expresará como: Cáncer / Diabetes Mellitus tipo 2/Enfermedad renal crónica/Uso de corticoides/desnutrición/Otro: especificar/Sin comorbilidad	Parte II, ítem 3	Se trata de una variable cualitativa con escala nominal, cuyo valor corresponde al diagnóstico previo de la patología registrado en la historia clínica.		

CAPITULO III: METODOS DE INVESTIGACIÓN

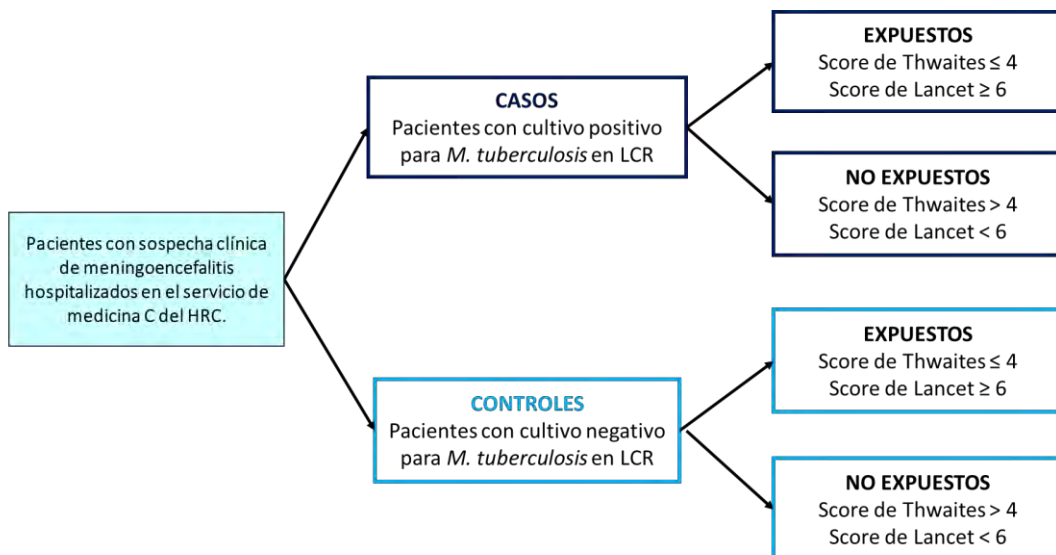
3.1. Tipo de investigación

El estudio será de tipo cuantitativo, la ruta cuantitativa evalúa la dimensión del fenómeno con el propósito de verificar una suposición, utilizando información representada numéricamente y su obtención se basa en procedimientos de medición y el análisis se realiza con técnicas estadísticas(157). Será correlacional porque ya que vincula dos o más variables a través de una tendencia anticipable para una población(157,158). Asimismo, pertenece a un tipo especial de rendimiento diagnóstico, donde se compararan las pruebas diagnósticas (score Thwaites y score de Lancet) con el estándar diagnóstico definido por cultivo en LCR positivo para *M tuberculosis*, evaluando su precisión mediante parámetros como sensibilidad, especificidad, valores predictivos y construcción de curvas ROC(159).

3.2. Diseño de investigación

El presente estudio será observacional, definido a que el investigador no tendrá intervención alguna ni control directo sobre las variables dependiente ni independiente, limitándose a medirlas según su definición operacional(157)

Se empleará un diseño de casos y controles, adecuado para evaluar la utilidad de los scores de Thwaites y Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa, dado que esta es una enfermedad poco frecuente y este tipo de diseño permite analizarla de forma eficiente e identificar asociaciones entre características clínicas y resultado diagnóstico. En este enfoque, los casos estarán conformados por pacientes con meningoencefalitis tuberculosa confirmada mediante cultivo de LCR y los controles por pacientes con otras etiologías de meningoencefalitis cuyo cultivo de LCR resulte negativo. Se realizará una comparación retrospectiva de las puntuaciones obtenidas en los scores de Thwaites y Lancet entre casos y controles con el fin de estimar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de ambos scores en el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa(133).



DICIEMBRE 2024

ENERO 2015

Score de Thwaites compatible con meningoencefalitis tuberculosa	Diagnóstico confirmado por gold estándar (cultivo de LCR)		
	Positivo (casos)	Negativo (controles)	Total
SI (puntaje ≤ 4)	a	b	a + b
NO (puntaje > 4)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Score de Lancet compatible con meningoencefalitis tuberculosa	Diagnóstico confirmado por gold estándar (cultivo de LCR)		
	Positivo (casos)	Negativo (controles)	Total
SI (puntaje ≥ 6)	a	b	a + b
NO (puntaje < 6)	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d

Donde:

Sensibilidad:	$a/a+c$
Especificidad:	$d/b+d$
VPP:	$a/a+b$
VPN:	$d/c+d$

3.3. Población y muestra

3.3.1. Descripción de la población

La presente investigación incluye pacientes mayores de 18 años con sospecha clínica meningoencefalitis al ingreso hospitalario, ingresados en el área de Medicina C del Hospital Regional del Cusco, durante enero de 2015 a diciembre de 2024 con resultados completos de punción lumbar, así como resultado de cultivo de LCR para *M. tuberculosis*.

3.3.2. Definición de casos y controles

Casos: Pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa confirmada mediante cultivo para *Mycobacterium tuberculosis* positivo.

Controles: Pacientes con meningoencefalitis no tuberculosa, con cultivo de LCR negativo para *M. tuberculosis* y otra etiología demostrable o probable.

3.3.3. Criterios de inclusión

Para los casos

- Edad mayor o igual a 18 años
- Pacientes con sospecha clínica de meningoencefalitis, admitidos en el Hospital Regional del Cusco entre enero de 2015 y diciembre de 2024.
- Pacientes con resultados completos de punción lumbar al ingreso.
- Tomografía y/o Resonancia Magnética nuclear cerebral disponible
- Pacientes que cuenten con resultado positivo en el cultivo en LCR para *M. tuberculosis*,

Para los controles

- Edad mayor o igual a 18 años
- Pacientes con sospecha clínica de meningoencefalitis, admitidos en el Hospital Regional del Cusco entre enero de 2015 y diciembre de 2024.
- Pacientes con resultados completos de punción lumbar al ingreso.
- Tomografía y/o Resonancia Magnética nuclear cerebral disponible
- Pacientes que cuenten con resultado negativo en el cultivo en LCR para *M. tuberculosis*.
- Pacientes con etiología alternativa identificada o probable (bacteriana, viral, fúngica, desconocida, etc.)

3.3.4. Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no cuenten con análisis citoquímico del LCR
- Pacientes que no cuenten con resultado de cultivo en LCR para de *M. tuberculosis*.
- Pacientes con procedimiento quirúrgico cerebral anterior.
- Pacientes sin datos de hemograma.
- Historias clínicas incompletas o con datos faltantes.

3.3.5. Tamaño de muestra y método de muestreo

El tamaño muestral se calculó con el programa PASS 2025 (“Power Analysis and Sample Size Software”). De acuerdo a Sulaiman(19) en su estudio “Utilidad diagnostica del score Thwaites y score The Lancet en meningitis subaguda y crónica tuberculosa frente a la no tuberculosa” el AUC-ROC para el score de Thwaites fue 0.629 en comparación con 0.738 para el score Lancet, con una prevalencia de la enfermedad de 41.01% en este estudio. Considerando un poder estadístico al 90%, nivel de significancia 5%, se calculó una muestra de 183 pacientes al cual incrementando el factor de pérdida del 10% resultan como muestra total de 201 registros de pacientes.

Gráfico N°2 Resultado de tamaño de muestra

Tests for Two ROC Curves														
Numeric Results														
Solve For:	Sample Size													
Alternative Hypothesis:	Two-Sided (H1: AUC1 ≠ AUC2)													
Type of Data:	Discrete (Ratings)													
B1 (SD Ratio):	1													
B2 (SD Ratio):	1													
FPR Limits:	Lower = 0, Upper = 1													
Correlation+:	0.6													
Correlation-:	0.6													
Sample Size														
Power		Sample Size					Area Under the ROC Curve							Alpha
		%N+ (Percent in Group +)					Actual			Adjusted for FPR Limits				
Target	Actual	N+	N-	N	Target	Actual	AUC1	AUC2	Difference	AUC1'	AUC2'	Difference'		
0.9	0.90112	75	108	183	41.01	40.98361	0.629	0.738	0.109	0.629	0.738	0.109	0.15	

Cálculo del tamaño de muestra

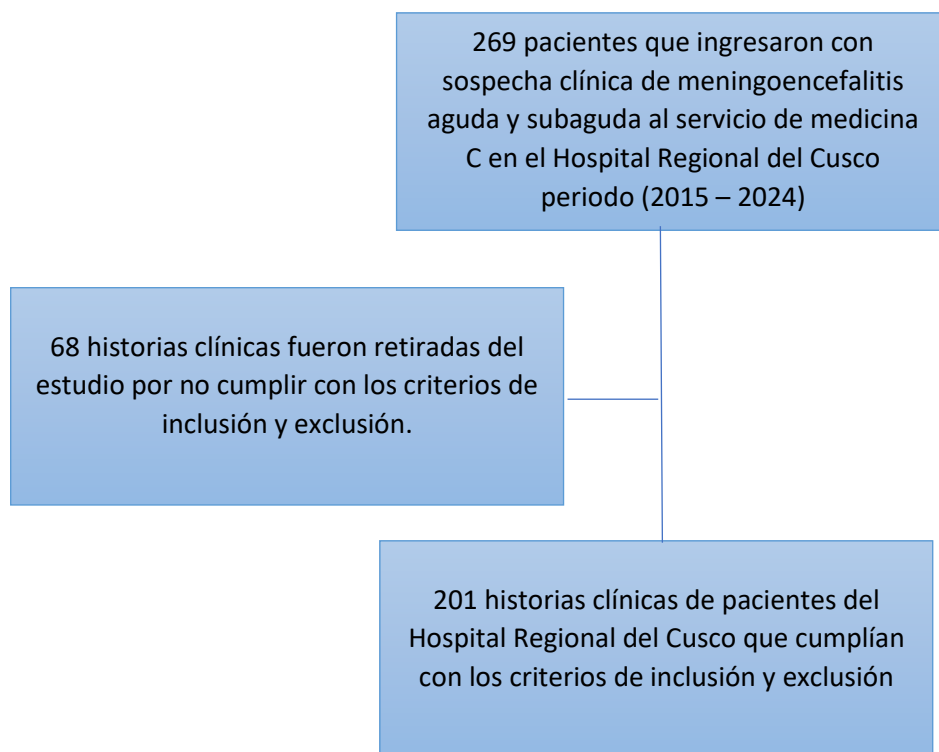
Fuente: PASS PROGRAM versión 2025(160)

Factor pérdida= 10% (183) =18.3

Muestra total: 183 + 18.3 = 201

Método de muestreo

Se aplicará un muestreo no probabilístico por conveniencia, en el cual los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión serán elegidos de manera secuencial hasta completar un tamaño muestral mínimo de 201 pacientes.



3.4. Técnicas, instrumentos y procedimiento de recolección de datos

- **Técnica:**

Los datos serán recolectados de una fuente secundaria que constituye el análisis de historias clínicas, gestionándose una autorización formal por parte de las entidades correspondientes. Se asegurará el cumplimiento de criterios de inclusión y exclusión, eliminando historias que no cumplan dichos requisitos.

- **Instrumentos**

Se utilizó una ficha de recolección de datos que pasó por la validación de 3 expertos especialistas en Infectología y Neurología por el método de distancia del punto medio. La cual constará de 26 preguntas, dispuestas en 5 ítems: datos epidemiológicos, clínicos, laboratoriales, neuroimagen, y escalas.

- **Procedimiento de recolección de datos**

Inicialmente, se solicitará el permiso para el acceso a los expedientes médicos del Hospital Regional del Cusco. Una vez obtenida la autorización, se obtendrán datos de pacientes ingresados con el diagnóstico de “síndrome meníngeo”, “meningoencefalitis aguda y subaguda” y “encefalitis aguda” durante enero de 2015 a diciembre 2024 en el área de estadística. Luego, se accederá a los expedientes correspondientes, desde donde se extraerá la información mediante un formato previamente diseñado para la recolección de datos de este estudio registrándose en una hoja de Excel durante el periodo establecido, la información recabada se someterá a un control de calidad para evitar inconsistencias, datos duplicados o faltantes para su posterior análisis estadístico.

3.5. Plan de análisis de datos

Los datos obtenidos a través de nuestro instrumento serán ingresados en una hoja de cálculo de Excel para su revisión, organización y control de calidad depurándose registros duplicados e inconsistentes, exportándose luego al software estadístico SPSS 29.0 para su procesamiento y análisis final.

Se realizará un análisis descriptivo de características sociodemográficas y clínicas de los pacientes. Las variables cuantitativas se presentarán como promedios y desviaciones estándar siempre que cumplan una distribución normal (determinada mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov). En caso contrario, se utilizarán la mediana y rango intercuartílico. Las variables de tipo cualitativo serán descritas mediante frecuencias absolutas y proporciones realizándose un análisis comparativo entre el grupo de casos y controles, un valor de $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo.

Con el objetivo de evaluar la precisión diagnóstica del score de Thwaites y score de Lancet para determinar la etiología tuberculosa en pacientes meningoencefalitis, se compararán con un gold estándar: cultivo en LCR positivo para *M. tuberculosis*. Se construirá una tabla tetracórica utilizando los valores obtenidos en cada escala, tratándolos como variables dicotómicas siendo para el score de Thwaites: sugestivo de TBM (≤ 4 pts.) y no sugestivo de TBM (> 4 pts.) y para el score de Lancet: sugestivo de TBM (≥ 6 pts.) y no sugestivo de TBM (< 6 pts.). Se utilizarán

los siguientes indicadores: Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo.

La capacidad discriminativa de cada score diagnóstico se calculará construyendo curvas ROC y determinando el área bajo la curva (AUC-ROC) mediante el software SPSS. Un área bajo la curva ROC < 0.6 implica una pobre discriminación, un valor entre 0.60 a 0.75 equivale a una discriminación posiblemente útil, y un valor > 0.75 equivale a una discriminación claramente útil. Para comparar la AUC entre modelos se aplicará la prueba estadística de De Long. (161).

4. CAPITULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Resultados descriptivos

Tabla 8: Características sociodemográficas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

Variable		MEC-TB (n = 77)	MEC por otras etiologías (n = 124)	Total, n (%) (n = 201)	p – valor
Edad	Media	40.3	43.0	42	0.103
	SD	14.5	15.3	15.0	
	Rango	18 - 69	18 - 79	18 – 79	
Género	Femenino	23 (29.9)	37 (29.8)	60 (29.9)	0.479
	Masculino	54 (70.1)	80 (70.2)	141 (70.1)	
Provincia de procedencia	Acomayo	3 (3.9)	2 (1.6)	5 (2.5)	0.312
	Anta	3 (3.9)	1 (0.8)	4 (2.0)	0.127
	Calca	4 (5.2)	3 (2.4)	7 (3.5)	0.297
	Canas	1 (1.3)	2 (1.6)	3 (1.5)	0.858
	Canchis	5 (6.5)	8 (6.5)	13 (6.5)	0.991
	Chumbivilcas	1 (1.3)	3 (2.4)	4 (2.0)	0.580
	Cusco	32 (41.6)	59 (47.6)	91 (45.3)	0.404
	Espinar	0 (0.0)	4 (3.2)	4 (2.0)	0.111
	La convención	2 (2.6)	8 (6.5)	10 (5.0)	0.222
	Paruro	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.0)	0.732
	Paucartambo	4 (5.2)	6 (4.8)	10 (5.0)	0.910
	Quispicanchi	8 (10.4)	8 (6.5)	16 (8.0)	0.316
	Urubamba	1 (1.3)	5 (4.0)	6 (3.0)	0.268
	Apurímac	5 (6.5)	4 (3.2)	9 (4.5)	0.276
	Ayacucho	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.5)	0.203
	Puerto Maldonado	5 (5.0)	9 (8.9)	14 (7.0)	0.836
	Puno	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0.732
Educación	Analfabeto	5 (6.5)	2 (1.6)	7 (3.5)	0.067
	Primaria	14 (18.2)	40 (32.2)	54 (26.9)	0.038
	Secundaria	34 (44.2)	46 (37.1)	80 (39.8)	0.320
	Superior	20 (26.0)	25 (20.2)	45 (22.4)	0.337
	Técnico	4 (5.2)	11 (8.9)	15 (7.5)	0.345
Condición socioeconómica	Pobre	14 (18.2)	10 (8.1)	24 (11.9)	0.292
	No pobre	63 (81.8)	114 (91.9)	177 (88.1)	

Interpretación:

Se analizaron 201 historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico de meningoencefalitis atendidos en el Hospital Regional del Cusco durante el periodo 2015 – 2024. De ellos, 77 casos correspondieron a meningoencefalitis tuberculosa confirmada por cultivo y 124 a meningoencefalitis de otra etiología (controles).

La edad media de los pacientes con meningitis tuberculosa fue de 40.3 ± 14.5 años, mientras que en los controles fue de 43.0 ± 15.3 años. Predominó el sexo masculino en ambos grupos (70.1% en casos y 70.2% en controles). En cuanto a la procedencia, la mayoría de los pacientes provenía de la provincia de Cusco (45.3%) seguida de Quispicanchi (8.0%), Puerto Maldonado (7.0%), Canchis (6.5%) La Convención (5.0%), Paucartambo (5.0%), entre otras. En relación con el nivel educativo, predominó el nivel secundario (39.8%) seguido del primario (26.9%), el analfabetismo fue más frecuente en los casos (6.5%) que en los controles (1.6%). La condición socioeconómica pobre se observó en mayor proporción en los casos (18.2% vs. 8%).

Tabla 9: Características epidemiológicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

<i>Variable</i>		MEC – TB <i>n (%)</i>	MEC por otras etiologías <i>n (%)</i>	Total <i>n (%)</i>
Antecedente de TB pulmonar previa	No	71 (92.2)	122 (98.4)	193 (96.0)
	Si	6 (7.8)	2 (1.6)	8
Situación del tratamiento del episodio previo de TB pulmonar*	<i>Recaída</i>	4 (5.2)	0 (0.0)	4 (2.0)
	<i>Tratamiento fallido</i>	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.0)
	<i>Pérdida de seguimiento</i>	1 (1.3)	1 (1.8)	2 (1.0)
Contacto con caso índice de TB	<1 año	17 (22.1)	4 (3.2)	21 (10.4)
	>1 año	4 (5.2)	1 (0.8)	5 (2.5)
	NO	56 (72.7)	119 (96.0)	175 (87.1)

* Las categorías de situación del tratamiento aplican solo a los pacientes que tuvieron antecedente de TB pulmonar previa.

Interpretación:

La mayoría de pacientes no presentó antecedente de tuberculosis pulmonar previa (96%). Entre el grupo de casos de meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB), 6 pacientes tenían este antecedente en comparación con 2 pacientes en el grupo de meningoencefalitis por otras etiologías. Entre los casos con MEC-TB y antecedente de TB pulmonar, al ingreso, se identificó que 4 correspondían a recaídas, 1 a tratamiento fallido y 1 a pérdida de seguimiento. El contacto con un caso índice de tuberculosis se identificó en el 12.9% de la población total (27.1% en casos y 4% en controles) predominando la exposición menor de 1 año (22.1%).

Tabla 10. Coinfecciones de los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa confirmada y de otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

Coinfección	Etiología de meningoencefalitis n (% dentro de la etiología)							Total
	Tuberculosis (n = 77)	Bacteria (n = 26)	Virus (n = 9)	Hongo (n = 1)	Protozoo (n = 3)	Misceláneas (n = 2)	Desconocido (n = 78)	
VIH	15 (19.5)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (0.5)	2 (66.7)	0	1 (0.5)	21 (10.4)
Sífilis	2 (2.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	2 (2.6)	5 (2.5)
Varicela zoster	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (0.5)
TBC pulmonar	6 (7.8)	1 (3.8)	0	0	0	0	0	7 (3.5)
TBC miliar	7 (9.1)	0	0	0	0	0	0	7 (3.5)
TBC multisistémica^{a,b}	8 (10.4)	0	0	0	0	0	0	8 (4.0)
TBC osteoarticular	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)

a TBC multisistémica: Agrupa a los pacientes con 2 o más focos extraneurales concurrentes

b En esta serie se presentaron 3 casos de TBC genitourinaria + TBC pulmonar; 1 caso de TBC genital + TBC miliar; 1 caso de TBC cutánea + TBC genitourinaria y 4 casos de TBC genitourinario + TBC entero peritoneal.

Nota. TBC = tuberculosis; MEC = meningoencefalitis tuberculosa. Datos del Hospital Regional del Cusco (2015–2022).

Interpretación:

Se evidenció que la coinfección más frecuente fue el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), observada en el 21.0% del total de casos, predominando en el grupo MEC-TB (19.5%) y viral (22.2%). Seguido por la infección de sífilis (5.2%), tuberculosis miliar (3.5%), tuberculosis multisistémica (4.0%), y en menor proporción tuberculosis pulmonar (7.8%) y tuberculosis osteoarticular (0.5%). La coinfección con virus varicela zóster se observó únicamente en el grupo de meningoencefalitis viral (1.1%). No se reportaron coinfecciones con etiologías por hongos, protozoos o misceláneas en la mayoría de los casos.

Tabla 11: Características clínicas en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

Características clínicas		MEC por tuberculosis	MEC por otras etiologías	Total, n (%) n = 201	p
Tiempo de enfermedad (días)	Media $\pm$ SD	23.2 $\pm$ 16.1	11.8 $\pm$ 12.2	16.16 $\pm$ 14.8	< 0.01*
Estadio MEC-TB al ingreso	Grado I	30 (39.0)	65 (52.4)	95 (47.3)	0.063
	Grado II	37 (48.1)	51 (41.1)	88 (43.8)	0.336
	Grado III	10 (13.0)	8 (6.5)	18 (9.0)	0.115
Manifestaciones clínicas	Cefalea	75 (97.4)	118 (95.2)	193 (96.0)	0.713**
	Vómitos	57 (74.0)	88 (71.0)	145 (72.1)	0.638**
	Tos > 2 semanas	38 (49.4)	10 (8.1)	48 (23.9)	<0.01**
	SAT ^a	52 (67.5)	53 (42.7)	105 (52.2)	<0.01**
	Sudoración nocturna	11 (14.3)	11 (8.9)	22 (10.9)	0.232**
	Trastorno de nivel de consciencia	51 (66.2)	84 (67.7)	135 (67.2)	0.825**
	Pérdida de peso	54 (70.1)	16 (12.9)	70 (34.8)	<0.01**
	Convulsiones	23 (29.9)	45 (36.3)	68 (33.8)	0.350**
	Rigidez de nuca	63 (81.8%)	91 (73.4)	154 (76.6)	0.170**
	Afasia	14 (18.2)	14 (11.3)	28 (13.9)	0.170**
	Ataxia	17 (22.1)	9 (7.3)	26 (12.9)	0.002**
	Déficit neurológico focal	25 (32.5)	22 (17.7)	47 (30.4)	0.035**
	Parálisis de pares craneales	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (3.0)	0.550**

^a SAT: Sensación de alza térmica

* t-student

**Chi cuadrado

Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

En relación a las características clínicas, el tiempo promedio de enfermedad antes del ingreso fue significativamente mayor en los pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis (MEC-TB), con una media de 23.2 días, en comparación con 11.8 días en aquellos con otras etiologías. En cuanto al estadio clínico al ingreso, el 39.0% de los casos con MEC-TB se encontraba en estadio I, el 48.1% en estadio II y el 13.0% en estadio III.

Entre los síntomas y signos clínicos evaluados, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (MEC-TB vs. Otras etiologías) en los siguientes hallazgos: tos mayor a 2 semanas presente en el 49.4% de los casos con MEC-TB, frente al 9.7% del grupo con otras etiologías; sensación de alza térmica se reportó en el 67.5% de los pacientes con MEC-TB y en el 42.7% del grupo comparativo. La pérdida de peso fue

reportada en el 70.1% de los casos MEC-TB, en contraste con el 12.9% en otras etiologías. Asimismo, el déficit neurológico focal fue más frecuente en pacientes con tuberculosis (32.5% vs. 17.7%), al igual que la ataxia (22.1% vs. 10.5%).

Con respecto a la presencia de cefalea, vómitos y rigidez de nuca, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, registrándose en el 97.4%, 74% y 81.8% de los pacientes con MEC-TB, respectivamente. Del mismo modo, trastorno en el nivel de consciencia se presentó en proporciones similares (66.2% en MEC-TBC vs. 67.7% en otras etiologías). La presencia de convulsiones fue más frecuente en el grupo de otras etiologías (36.3% vs 29.9%) sin embargo esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

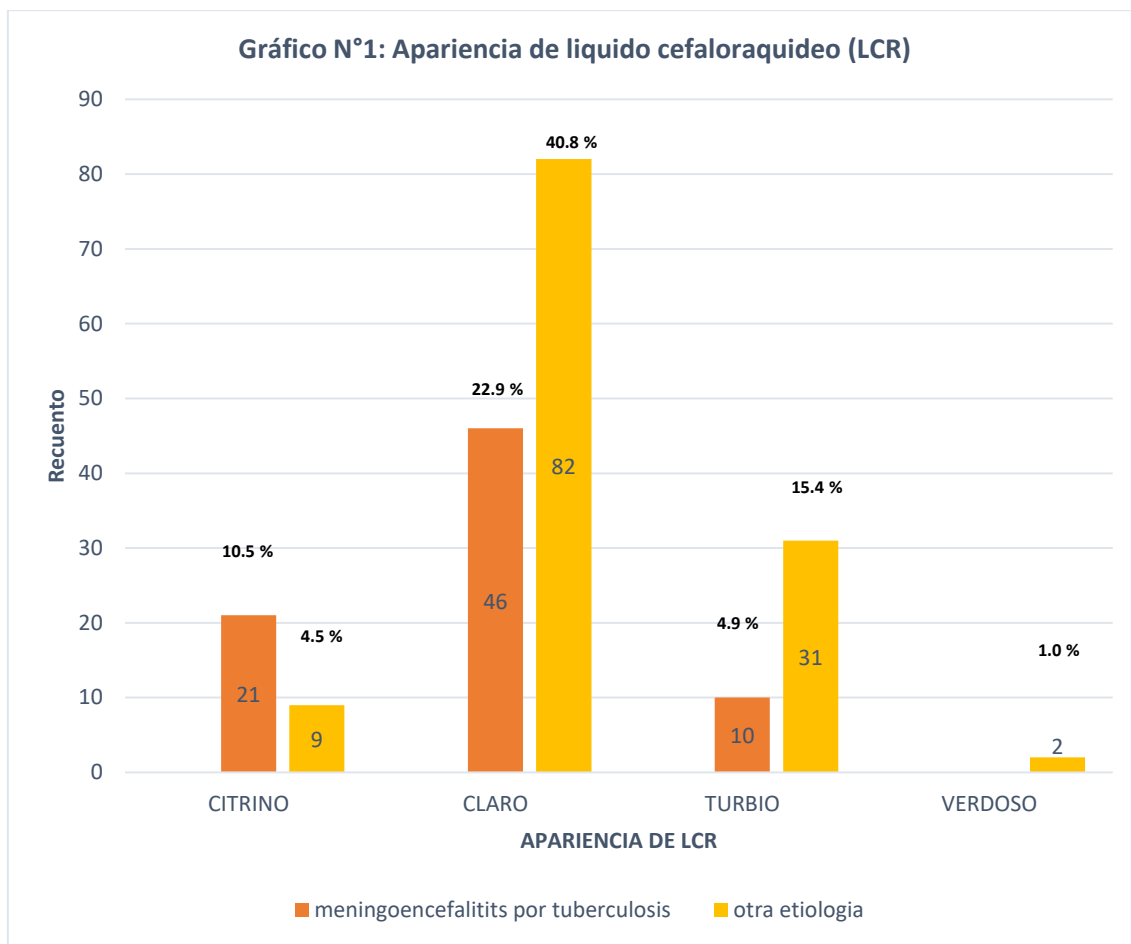
Tabla 12: Características laboratoriales del líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

<i>Característica laboratorial</i>	MEC por TBC (<i>n</i> = 77)	Otras etiologías (<i>n</i> = 124)	Total (<i>n</i> = 201)	p-valor
Hipoglucorraquia				0.641
SI, <i>n</i> (%)	60 (77.9)	100 (80.6)	160 (79.6)	
NO, <i>n</i> (%)	17 (22.1)	24 (19.4)	41 (20.4)	
Hiperproteínorraquia				0.196
SI, <i>n</i> (%)	68 (88.3)	101 (81.5)	169 (84.1)	
NO, <i>n</i> (%)	9 (11.7)	23 (18.5)	32 (15.9)	
Pleocitosis				0.889
SI, <i>n</i> (%)	43 (55.8)	68 (54.8)	111 (55.2)	
NO, <i>n</i> (%)	34 (44.2)	56 (45.2)	90 (44.8)	

Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

En el análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), respecto a la variable hipoglucorraquia, se observó en el 77.9% de muestras (60 pacientes) en el grupo MEC-TB y en el 80.6% de muestras (100 pacientes) del grupo de otras etiologías. En cuanto a la variable Hiperproteínorraquia, estuvo presente en el 88.3% de muestras (68 pacientes) del grupo MEC-TB y en el 81.5% de muestras (101 pacientes) del grupo de otras etiologías. En cuanto a la variable pleocitosis, el 55.8% de muestras (45 pacientes) del grupo MEC-TB presentaron más de 10 células/ml en LCR y el 55.2% de muestras en el grupo de otras etiologías presento esta variable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las variables ($p > 0.05$).



Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

Con respecto a la apariencia del líquido cefalorraquídeo, en el grupo de pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis predominó el aspecto claro (22.9%) seguido del citrino (10.5%) y turbio (4.9%). En el grupo de pacientes con meningoencefalitis por otras etiologías, la apariencia del LCR fue en gran medida claro (40.8%), seguida del aspecto turbio (15.4%), citrino (4.5%) y verdoso en solo 2 casos (1.3%).

Tabla 13: Niveles de ADA en líquido cefalorraquídeo en pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

Variable	MEC – TBC	Otras etiologías	Total	<i>p – valor</i>
ADA en LCR (U/L)				<0.001*
Promedio <i>n</i> ± <i>SD</i>	9.61 ± 6.26	2.82 ± 3.08	5.42 ± 5.63	
Mínimo	1.20	0.10	0.10	
Máximo	33.20	13.80	33.20	

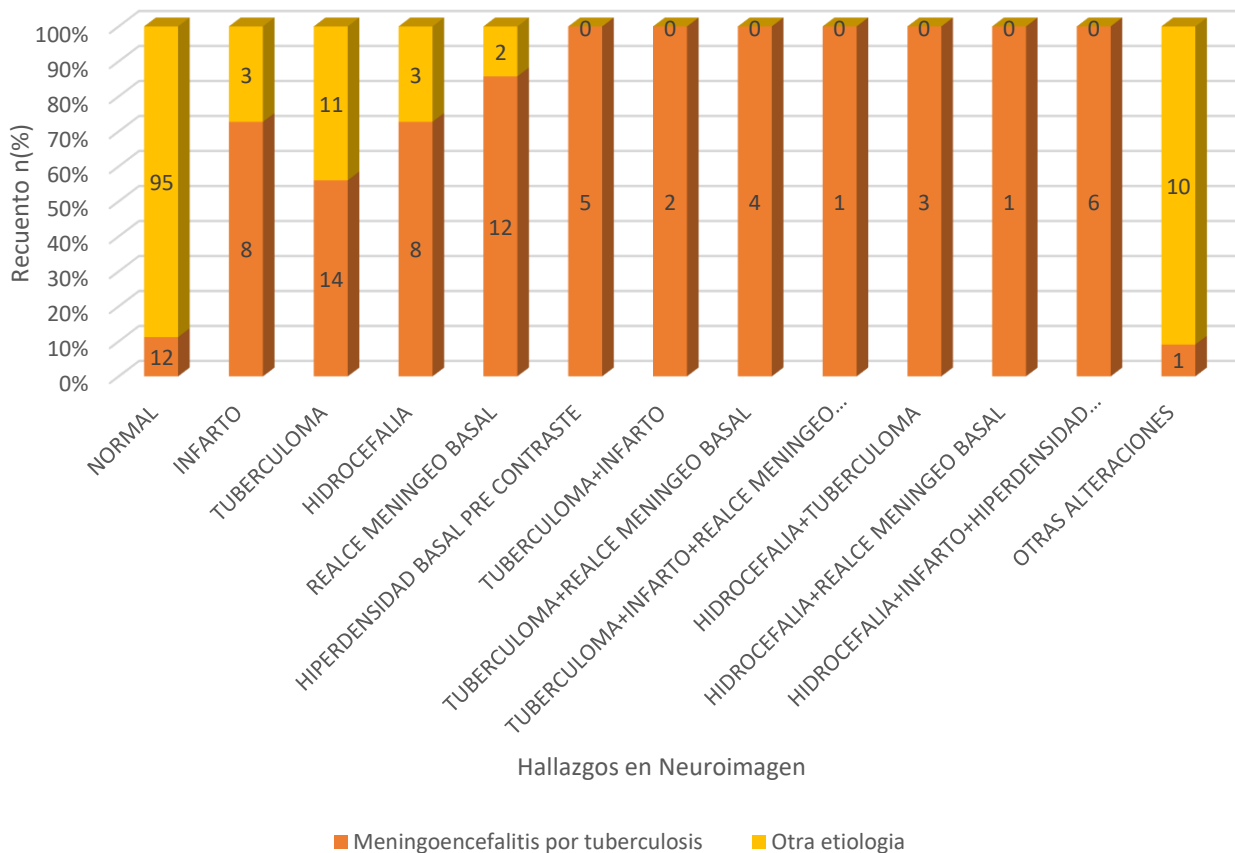
* *t student*

Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

Con respecto a la variable ADA en LCR se observó una media significativamente mayor en los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (9.61 ± 6.26 U/L) con un valor mínimo de 1.20 U/L y un valor máximo de 33.20 U/L en comparación con el grupo de pacientes con meningoencefalitis por otras etiologías (2.82 ± 3.08 U/L) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

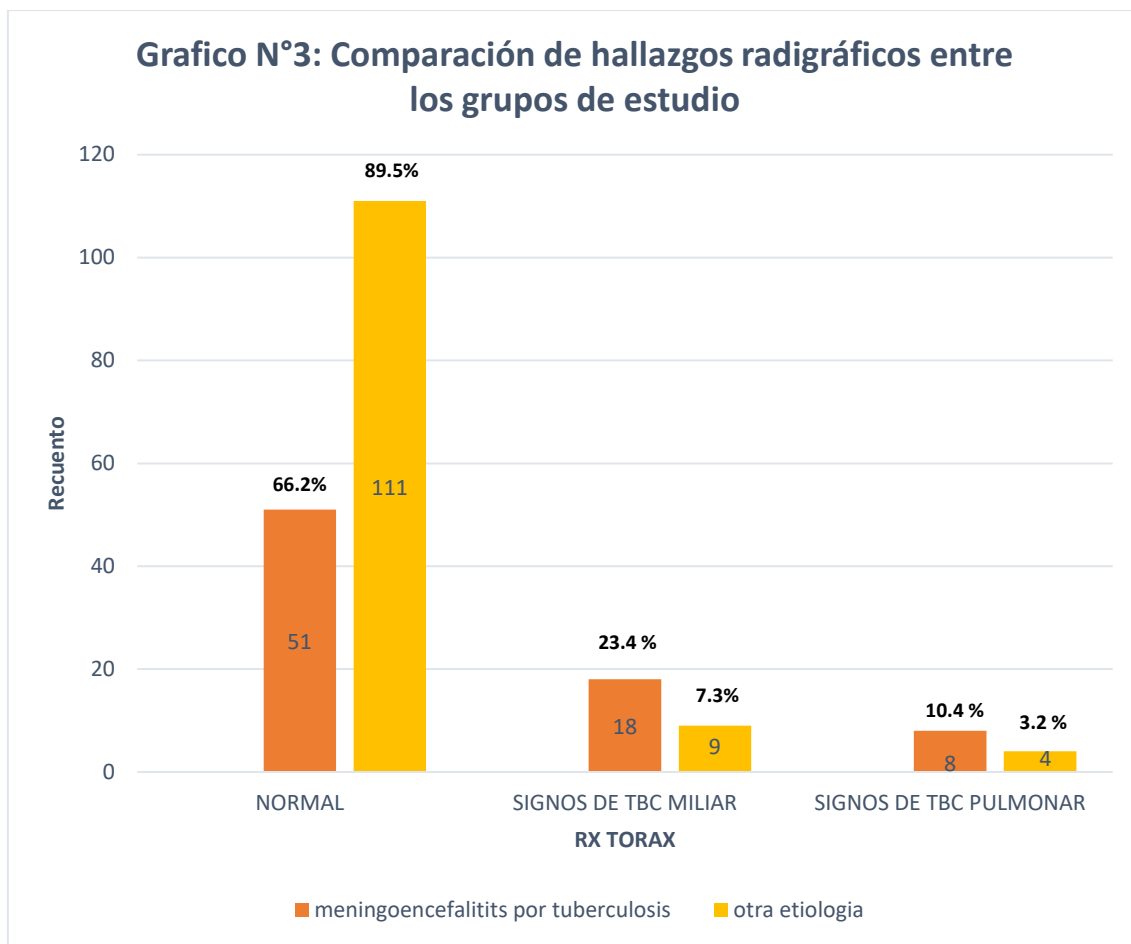
Grafico N°2: Hallazgos en neuroimagen



Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

En el análisis de los hallazgos por neuroimagen, se observó que el 95% de los pacientes con meningoencefalitis de etiología no tuberculosa presentaron estudios normales, en contraste con el 12% del grupo de MEC-TB. En este último grupo se identificaron diversas alteraciones siendo las más frecuentes: Tuberculoma (14 casos), realce meníngeo basal (12 casos), hidrocefalia (11 casos), infarto cerebral (8 casos) e hiperdensidad basal pre contraste (5 casos). La triada clásica de tuberculosis meníngea - hidrocefalia, infarto y realce meníngeo basal - se presentó en 6 casos. Otras combinaciones que se evidenciaron fueron tuberculoma + infarto (2 casos), tuberculoma + realce meníngeo basal (4 casos), tuberculoma + infarto + realce meníngeo basal (1 caso). En el grupo con otras etiologías, los hallazgos fueron predominantemente normales, y las alteraciones neuroimagenológicas fueron poco frecuentes limitándose a hallazgos aislados como infarto (3 casos), hidrocefalia (2 casos) y otras alteraciones (10 casos), que incluyeron, absceso cerebral, absceso lumbar, calcificaciones intracraneales y lesiones sugestivas de etiología tumoral.



Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

Con respecto a los hallazgos en la radiografía de tórax, los pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis presentaron con mayor frecuencia signos de tuberculosis miliar (23.4%) en comparación con el grupo con meningoencefalitis por otras etiologías (7.3%). De igual modo, los signos de tuberculosis pulmonar fueron más comunes en el grupo con meningoencefalitis tuberculosa (10.4%) que en el grupo control (3.2%). En contraste, una radiografía de tórax normal fue más frecuente en pacientes con meningoencefalitis por otras etiologías (89.5%), en comparación con los casos de meningoencefalitis tuberculosa (66.2%).

Tabla 14: Comparación del curso y desenlace clínico en pacientes con meningoencefalitis por tuberculosis (MEC-TB) y otras etiologías en el Hospital Regional del Cusco 2015 – 2024

	MEC-TB <i>n</i> = 77	Otras etiologías <i>n</i> = 124	Total <i>n</i> = 201 (%)	<i>p</i> – valor
¿Recibió tratamiento específico?				<0.01
SI	77 (100.0)	15 (12.1)	92 (45.8)	
NO	0	109 (87.9)	109 (54.2)	
Tiempo hasta inicio de tto. Específico	6.84 ± 3.24	11.33 ± 3.59	7.58 ± 3.68	<0.01
Tiempo promedio de hospitalización (días)	36.35 ± 18.78	21.66 ± 13.53	27.29 ± 17.22	<0.001
Evolución de la enfermedad				
Mejorado	64 (83.1)	115 (92.7)	179 (89.1)	0.019
Estacionario	2 (2.6)	7 (5.6)	9 (4.5)	0.010
Fallecido	5 (6.5)	1 (0.8)	6 (3.0)	<0.01
Con secuela neurológica				
Paresia de extremidades	4 (5.2)	1 (0.8)	5 (2.5)	<0.01
Plejía de extremidades	1 (1.3)	0	1 (0.5)	<0.01
Parálisis de VI par	1 (1.3)	0	1 (0.5)	<0.01

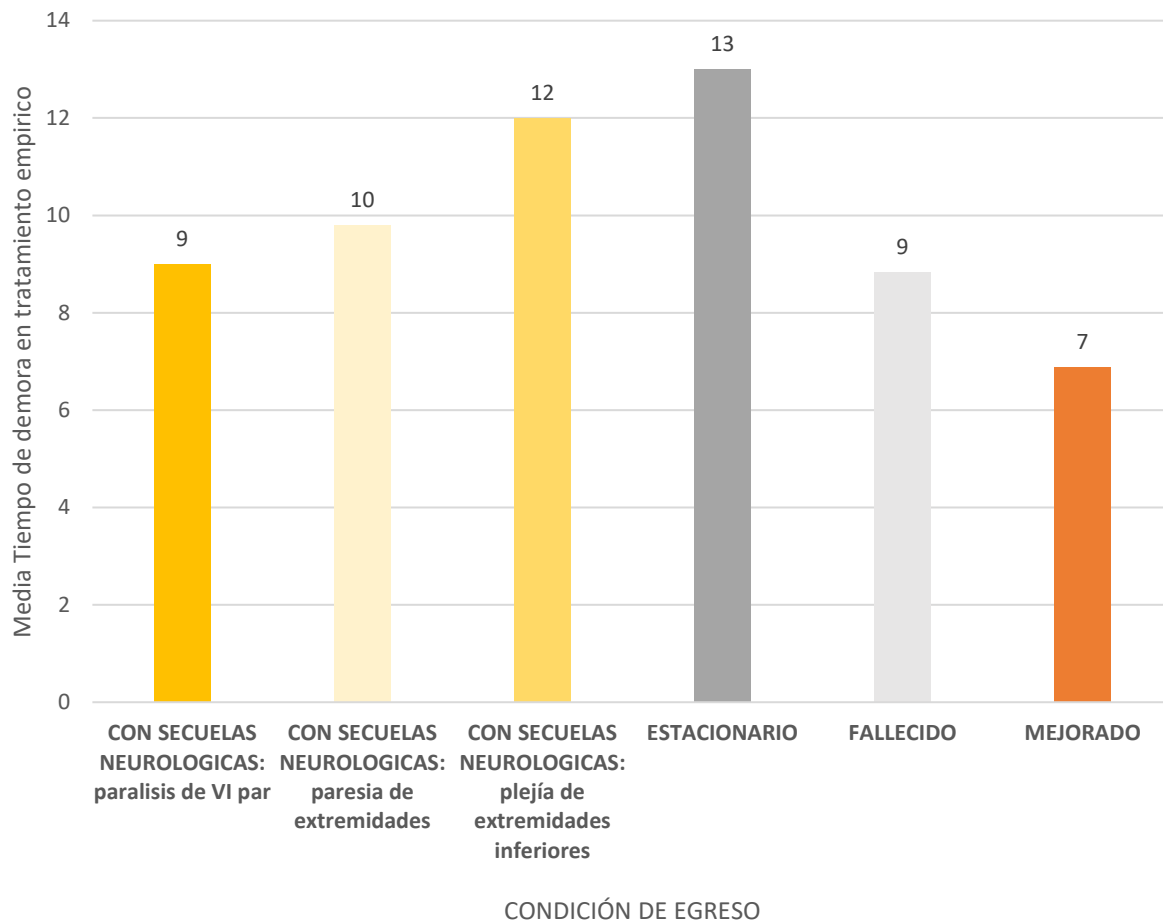
Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

En cuanto al curso y desenlace clínico, el 100% de los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa (MEC-TB) recibió tratamiento específico, en el grupo con otras etiologías un 12.1% recibió tratamiento específico antituberculoso a pesar de no tener diagnóstico confirmado por cultivo. El tiempo promedio hasta el inicio del tratamiento fue significativamente menor en los casos de MEC-TB (6.84 ± 3.24 días) comparado con el grupo control (11.33 ± 3.59 días). La duración promedio de hospitalización también fue mayor en el grupo MEC-TB (36.35 ± 18.78 días) respecto al grupo de otras etiologías (27.29 ± 17.22 días) con diferencia estadísticamente significativa.

Respecto a la evolución de la enfermedad, el 83.1% de pacientes con MEC-TB presentó mejoría, cifra ligeramente menor al grupo de otras etiologías (92.7%). Sin embargo, la mortalidad fue mayor en el grupo de MEC-TB (5 casos, 6.5%) frente al grupo control (1 caso, 0.8%) con diferencia significativa. Una evolución estacionaria fue mayor en el grupo de meningoencefalitis por otras etiologías (5.6%) en comparación con el grupo MEC-TB (2.6%). La presencia de secuelas neurológicas fue significativamente más frecuente en el grupo con MEC-TB presentándose en 6 del total de 72 casos confirmados (8.3%) en comparación con el grupo de otras etiologías 1 caso de 192 (0.5%). Las secuelas más comunes fueron paresia de extremidades (5.2%), plejía de extremidades (1.3%) y parálisis del VI par (1.3%).

Grafico N°4: Comparación de tiempo hasta inicio de tratamiento segun evolución clinica



Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

El tiempo promedio hasta el inicio del tratamiento empírico fue menor en los pacientes con evolución clínica favorable (7 días). En contraste, los pacientes con evolución estacionaria iniciaron tratamiento en promedio a los 13 días, los pacientes fallecidos iniciaron tratamiento en promedio a los 9 días, y pacientes con secuelas neurológicas presentaron un inicio más tardío: 12 días en casos con plejía de extremidades; 10 días en paresia de extremidades y 9 días en parálisis del VI par.

Tabla 15: Etiologías según sistema de Thwaites y sistema de puntuación de consenso de Lancet en 201 adultos con meningoencefalitis.

Etiología <i>n</i> = 201	Clasificación de puntuación de Thwaites		Clasificación de puntuación de Lancet		
	≤ 4 puntos (posible TBM)	> 4 puntos (posible BM)	Probable TBM ≥ 12 puntos	Posible TBM ≥ 6 puntos	No TBM < 6 puntos
Tuberculosis (77)	76	1	33	43	1
Hongo (1)^a	1	0	0	1	0
Protozoo (3)^b	3	0	0	2	1
Viral (9)^c	9	0	0	4	5
Bacteria (26)^d	5	21	2	5	19
Misceláneas (2)^e	5	0	0	2	0
Desconocido (78)	71	7	2	22	54

^a 1 caso de *Cryptococcus neoformans*

^b 3 casos de toxoplasmosis cerebral

^c 6 casos de *Herpes simple* 1 y 2, 1 caso de *varicela zóster*, 2 casos de *Epstein Barr*.

^d 11 casos de *Streptococcus pneumoniae*, 6 casos de *Haemophilus influenzae*, 1 caso de *Burkholderia cepacia*, 2 casos de *Klebsiella pneumoniae*, 1 caso de *E. Coli* y 5 casos de *STF aureus* metilino sensible

^e 1 caso de neurocisticercosis y 1 caso de paraneoplasia.

Fuente: Datos de la investigación (Elaboración propia)

Interpretación:

De un total de 77 casos de meningoencefalitis tuberculosa confirmados por cultivo, el sistema de puntuación de **Thwaites** clasificó correctamente 76 casos como posible tuberculosis meníngea (TBM) (≤ 4 puntos) y un caso como posible meningoencefalitis bacteriana (BM) (> 4 puntos). Asimismo, de los 26 casos de meningoencefalitis bacteriana confirmadas por cultivo, el sistema clasificó adecuadamente 21 como posible BM (> 4 puntos) y 5 como posible TBM. El resto de casos (89 pacientes) fueron clasificados como posible etiología tuberculosa, aunque posteriormente se confirmaron como meningoencefalitis de origen viral, fúngico, protozoario, misceláneo o de etiología desconocida. Por otro lado, el sistema de puntuación de **Lancet**, clasificó correctamente 33 casos como probable TBM (≥ 12 puntos), 43 casos como posible TBM (≥ 6 puntos) y un caso como no TBM (<6 puntos), dentro de los 77 casos de meningoencefalitis tuberculosa confirmada por cultivo. En los 26 casos de meningoencefalitis bacteriana confirmados por cultivo, el sistema clasificó correctamente 19 como no TBM y erróneamente 5 casos como posible TBM. Para el resto de etiologías (virales, fúngicas, protozoarias, misceláneas y de causa desconocida), la mayoría fueron clasificadas como posible TBM (9 casos) a pesar de corresponder a otras causas no tuberculosas.

4.2. Análisis bivariado

Tabla 12: Correlación tetracórica entre puntaje obtenido en el score de Thwaites y resultado de cultivo

	Resultado de cultivo LCR para <i>M. tuberculosis</i>	
	Positivo	Negativo
Score Thwaites ≤ 4	77	89
Score Thwaites > 4	0	35
Total	77	124

Tabla 13: Correlación tetracórica entre puntaje obtenido en el score de Lancet y resultado de cultivo

	Resultado de cultivo LCR para <i>M. tuberculosis</i>	
	Positivo	Negativo
Score Lancet ≥ 6	76	43
Score Lancet < 6	1	81
Total	77	124

Tabla 15: Desempeño diagnóstico del score de Thwaites y Lancet para el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa

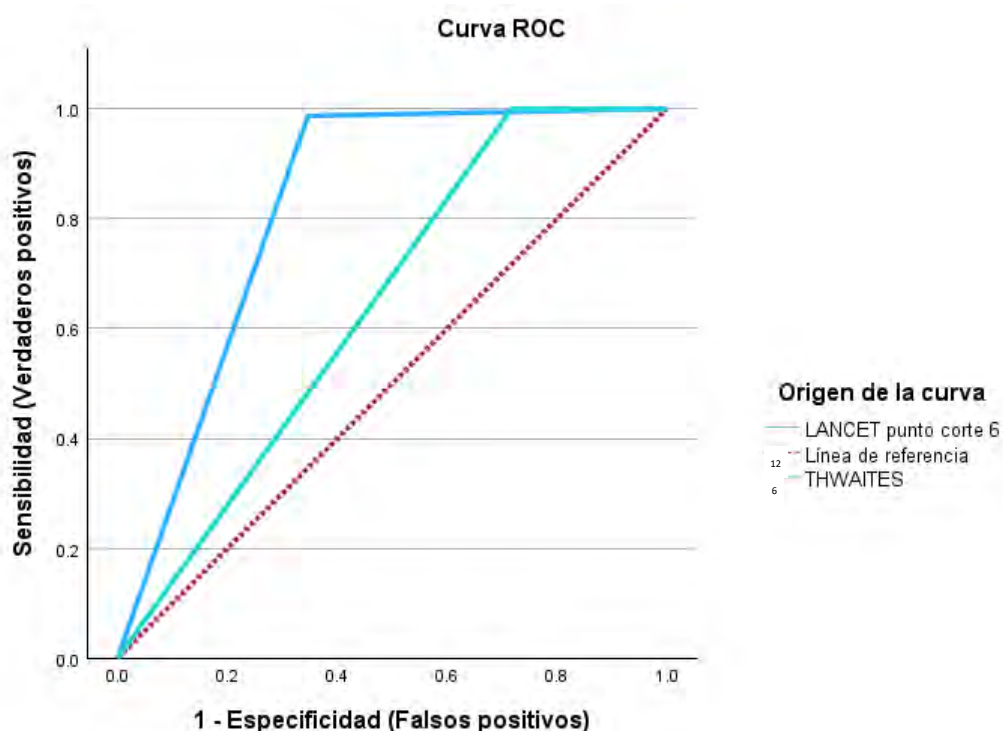
Test diagnóstico	Score de Thwaites	Score Lancet (punto de corte = 6)
Sensibilidad	100%	98.7%
Especificidad	28.2%	65.3%
Valor predictivo positivo (VPP)	46.38%	63.86%
Valor predictivo negativo (VPN)	100%	98.78%
Área bajo la curva (AUC)	0.641 (0.566 – 0.716)	0.820 (0.762 – 0.878)

Se evaluó el rendimiento diagnóstico de los puntajes de Thwaites y Lancet para el diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa (TBM), utilizando como referencia la positividad del cultivo de líquido cefalorraquídeo para *Mycobacterium tuberculosis*.

En la tabla de contingencia (tabla N°12) correspondiente al score de Thwaites con punto de corte ≤ 4 (probable TBM) y > 4 (probable BM), se observó que, entre los 77 casos con cultivo positivo, todos fueron clasificados correctamente como probable etiología tuberculosa, mientras que, en los 124 casos negativos, 89 fueron falsos negativos y 35 verdaderos negativos. Con este punto de corte, el score alcanzó una sensibilidad de 100% y especificidad de 28.2%, un valor predictivo positivo (VPP) de 46.38% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%.

De manera similar, el score de Lancet fue evaluado con un punto de corte ≥ 6 (posible TBM) y < 6 (no TBM) como se muestra en la tabla N°13. Entre los 77 casos positivos, 76 fueron correctamente clasificados y 1 como falso negativo. En los 124 casos negativos, 43 resultaron falsos positivos y 81 verdaderos negativos. A este punto de corte, la sensibilidad fue de 98.7%, la especificidad de 65.3%, VPP de 63.86% y VPN de 98.78%. Estos resultados reflejan que el score de Lancet, presenta un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad en comparación con el score de Thwaites siendo una mejor herramienta de diagnóstico para meningoencefalitis tuberculosa.

Gráfico N° 5: Curvas ROC para score de Thwaites, score de Lancet frente al cultivo en LCR positivo para *M. tuberculosis*



En el grafico N°4 se presenta la comparación entre el score de Thwaites y el score de Lancet en términos de su capacidad diagnóstica para discriminar la etiología tuberculosa en pacientes con meningoencefalitis, utilizando como referencia el cultivo de LCR positivo para *M. tuberculosis*. Esta comparación se basa en el valor del área bajo la curva (AUC) de cada prueba.

El score de Thwaites presento un AUC de 0.64 (IC95%: 0.56 – 0.71), mientras que el score de Lancet mostró un AUC de 0.820 (IC 95% 0.762 – 0.878) para un punto de corte de 6. Todas las curvas se ubicaron por encima de la línea de referencia (AUC=0.5) lo que indica una capacidad discriminativa moderada para identificar la etiología tuberculosa en casos de meningoencefalitis. No obstante, al comparar las curvas, se observa que el score de Lancet con punto de corte de 6 presenta el mayor valor de AUC, evidenciando así una mejor capacidad diagnostica global para diferenciar los casos de meningoencefalitis tuberculosa respecto al score de Thwaites.

4.3. Discusión

La meningoencefalitis tuberculosa constituye una afección de alto interés debido a su significativa letalidad y morbilidad. En este contexto, resulta fundamental contar con sistemas de puntuación de diagnóstico precoz sensibles, accesibles y costo-efectivos que permitan un diagnóstico temprano. En el presente estudio, se evaluó el rendimiento diagnóstico del score de Thwaites y score de Lancet mediante el cálculo de parámetros como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (VPP) y negativo (VPN) así como el área bajo la curva ROC (AUC), con el objetivo de aportar evidencia local sobre la utilidad de estas escalas diagnósticas en la práctica clínica.

En el presente estudio se incluyeron 201 pacientes, de los cuales 77 (38.3%) presentaron meningoencefalitis tuberculosa confirmada por cultivo (MEC-TB) y 124 (61.7%) por otras etiologías. La edad media fue de 42 ± 15 años y predominó el sexo masculino (70%), estos resultados coinciden con los reportados por el Programa de la lucha contra la tuberculosis, donde indica que la tuberculosis afecta sobre todo a adultos jóvenes. La mayoría de casos procedía de la provincia del Cusco (45.3%), seguida de Quispicanchi (8%) y Puerto Maldonado (7%). Asimismo, en el grupo MEC-TB predominó un nivel educativo bajo (analfabetismo o primaria: 24.7%; $p=0.038$) y una mayor proporción de pobreza (18.2%). Además, el 27.8% de los pacientes con meningoencefalitis tuberculosa refirió contacto con un caso índice. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado por Olivera(162) (2020) y Vera(163) (2019), quienes destacan el papel de los determinantes sociales y educativos en la presentación de esta enfermedad.

Con respecto a las características clínicas, se evidenció un mayor tiempo de enfermedad antes del diagnóstico en el grupo MEC-TB (23.2 días vs. 11.8 días; $p<0.01$), lo cual refleja la naturaleza subaguda de la enfermedad. Este hallazgo concuerda con el estudio de Wen(164), quienes reportaron más de dos semanas de síntomas en el 37.9% de sus casos. El 52.8% de nuestra población ingresó con un estadio de enfermedad II o III y los síntomas significativamente más frecuentes presente en el grupo de MEC-TB fueron, tos por más de dos semanas (49.5% vs. 8.1%), pérdida de peso (70.1% vs. 12.9%), sensación febril (67.5% vs. 42.7%), déficit neurológico focal (32.5% vs. 17.7%) y ataxia (22.1% vs. 7.3%). Por otro lado, síntomas clásicos como cefalea, vómitos, rigidez de nuca y trastorno del nivel de conciencia estuvieron presentes en un alto porcentaje de casos (76.6% y 67.2%, respectivamente). Estos resultados se asemejan a los reportados por Olivera(162), quien también describe como manifestaciones frecuentes la cefalea, el trastorno de conciencia y la fiebre; respecto a esta última, nuestro estudio encontró una diferencia significativa a favor del grupo con

tuberculosis. Nuestro estudio reportó una incidencia de coinfección con VIH de 10.4% resultado que es menor con respecto al obtenido por Vera(163) (31%).

En el análisis bioquímico del LCR, en el grupo de MEC-TB se observó hipoglucorraquia en el 77.9% de las muestras, hallazgo que coincide con lo reportado por Gupta(165) (80%). La hiperproteínorraquia se observó en el 88.3% de las muestras similar a los resultados obtenidos por Anand(166) (96%) y Thakur(167) (77%). La pleocitosis se registró en el 55.8% de las muestras, similar a lo descrito por Wen(164) (69.7%) y Díaz (58%). En cuanto a la apariencia del LCR, predominó el aspecto claro (22.9%) y citrino (10.5%). En relación con los niveles de ADA en el LCR se obtuvo un valor significativamente mayor en el grupo de MEC-TB en comparación con otras etiologías (9.61 U/L vs. 2.82 U/L: $p < 0.001$). Este hallazgo coincide con lo reportado por Ekanayaka et al.(168) (10.64 U/L), y con los resultados de Raviraj(169) (10.97 ± 4.43 U/L frente a 5.09 ± 1.53 U/L, $p < 0.001$). De igual forma, los resultados concuerdan con los reportados por Yarahuamán, G.(119) (9.56 U/L), reafirmando el valor del ADA como marcador complementario útil en el apoyo diagnóstico de la meningoencefalitis tuberculosa.

En lo concerniente al tipo de lesión radiológica, se presentó como Tuberculoma (18.2%), Realce meníngeo basal (15.6%) e Hidrocefalia en 10.4% en el grupo de MEC-TB. Este último hallazgo coincide con lo reportado por Olivera(162), quien identificó la hidrocefalia como la complicación más común en su estudio. Asimismo, la tríada radiológica clásicamente descrita para la meningoencefalitis tuberculosa —hidrocefalia, infarto y hiperdensidad basal precontraste— se evidenció en solo 6 pacientes (7.8%), resultado que concuerda con lo descrito por Gonzales(56). Asimismo, se observó que el grupo con MEC-TB presentó una mayor incidencia de hallazgos radiográficos compatibles con tuberculosis pulmonar o miliar en la radiografía de tórax, en comparación con el grupo con otras etiologías (33.8% vs. 10.5%).

En nuestro estudio, el 100% de pacientes del grupo MEC-TB recibió tratamiento específico antituberculoso, en promedio a los 6.84 días. El 12.1% de pacientes con meningoencefalitis por otras etiologías recibió tratamiento específico, en promedio a los 11.33 días. La evolución al alta fue favorable en el 83.1% del grupo MEC-TB frente al 92.7% del grupo con otras etiologías. La mortalidad fue mayor en el grupo MEC-TB (6.5% vs. 0.8%), al igual que las secuelas neurológicas (7.8% vs. 0.8%). Además, los pacientes que fallecieron iniciaron el tratamiento en promedio a los 9 días y aquellos con secuelas a los 10.3 días. Estos resultados coinciden con los de Sunil(170), quien reportó una evolución favorable en el 63,8% de sus casos, y con los de Béjar, P. (44) , quien

encontró en un 78% de evolución favorable, 23% de secuelas y 18% de mortalidad pese al tratamiento específico.

En nuestro estudio, el score de Thwaites, mostró una sensibilidad del 100%, similar a los reportados en investigaciones internacionales como Arantji. P. et al (2022), Iman, Y. et al (2020) y Kurien, R. et al (2018) quienes obtuvieron sensibilidades de 100%, 97.5% y 96% respectivamente, así como investigaciones nacionales como el llevado a cabo por Sovero en un Hospital de Huancayo, obteniendo una sensibilidad de 86% para el score. Estos resultados confirman su utilidad como herramienta de apoyo diagnóstico en la meningoencefalitis tuberculosa. En cuanto al score de Lancet se obtuvo una sensibilidad del 98.7%, resultado superior a la descrita por Patel, M. et al. (2024) (81.82%), Iman, Y. et al (2020) (85.5%) y Kurien, R. et al. (2018) (93%). Esta diferencia podría explicarse por variaciones metodológicas, dado que en el presente trabajo el diagnóstico confirmatorio se basó exclusivamente en el cultivo de LCR positivo para *M. tuberculosis*, reduciéndose la posibilidad de falsos positivos, mientras que en los otros estudios se emplearon criterios combinados (clínicos, radiológicos o moleculares), lo que habría incrementado la sensibilidad. Además, la proporción equilibrada entre casos y controles, así como el hecho de que más del 50% de pacientes se encontraran en estadios clínicos avanzados (II y III), con mayor expresión de signos y síntomas, pudo haber favorecido un puntaje más alto en el score de Lancet y, por tanto, un mejor rendimiento diagnóstico.

La especificidad del score de Thwaites en nuestro estudio fue de 28.2% valor que concuerda con los reportados a nivel internacional por Arantji. P. et al. (15.3%) y Kurien, R. et al. (30%). En contraste, Sovero reportó una especificidad mayor (79%), diferencia que podría explicarse por el menor tamaño muestral (75 pacientes) y, principalmente, por la definición diagnóstica utilizada, que incluyó la mejoría clínica tras tratamiento antituberculoso como criterio confirmatorio, lo cual tiende a sobreestimar los verdaderos positivos y, por ende, la especificidad. Aun así, nuestros resultados mantienen el patrón descrito en estudios previos, donde la sensibilidad del score de Thwaites supera ampliamente a su especificidad. Esta baja especificidad (28.2%) refleja una alta tasa de falsos positivos, que podría deberse al carácter retrospectivo del estudio, ya que el tiempo de enfermedad consignado en las historias clínicas tiende a estar sobreestimado. Con frecuencia, los pacientes refieren una duración mayor a la real, dado que acuden tardíamente al hospital. Esto pudo impactar en el ítem “tiempo de enfermedad” del score de Thwaites (-5 puntos si es ≥ 6 días), generando puntajes artificialmente bajos y, en consecuencia, un mayor número de falsos positivos clasificados como meningoencefalitis tuberculosa. Además, la mayoría de los pacientes del estudio recibió

tratamiento antibacteriano empírico previo a la punción lumbar, lo cual, según Nigrovic et al. (2008)(171) y Zhang Y. et al.(2020) esta modifica las características del LCR, reduciendo el predominio polimorfonuclear (neutrófilos) e incrementando el predominio mononuclear (linfocitos) patrón que puede simular una meningitis tuberculosa y elevar la probabilidad de clasificación errónea por el score de Thwaites. En cuanto al score de Lancet se obtuvo una especificidad de 65.3%, valor similar al reportado por Kurien et al. (62%) pero inferior a la descrita por Patel et al. (100%), Sulaiman et al. (89.3%) e Iman et al. (85.9%). Estas diferencias pueden atribuirse a los mismos factores metodológicos antes mencionados, principalmente al uso previo de antibióticos y la variabilidad en el tiempo de enfermedad. En conjunto, los hallazgos confirman que el score de Thwaites, por su alta sensibilidad y baja especificidad, resulta más útil como herramienta de diagnóstico diferencial temprano mientras que el score de Lancet, con valores más equilibrados, puede emplearse tanto en la orientación diagnóstica inicial como en la confirmación clínica de la meningoencefalitis tuberculosa.

En cuanto a los valores predictivos positivos (VPP), el score de Thwaites presentó un VPP de 46.4%, lo que indica que un resultado positivo en la escala (≤ 4) no es confiable para confirmar la meningoencefalitis tuberculosa. Este valor fue muy inferior al reportado por Iman et al. (63.4%) y Kurien et al. (88%). Es posible que esta diferencia se relacione con la variación en la prevalencia de tuberculosis meníngea entre las poblaciones estudiadas, ya que el VPP depende directamente de esta. El score de Lancet mostró un VPP mayor, 63.9%, lo que sugiere una mayor probabilidad de enfermedad ante un puntaje positivo (≥ 6) en la escala. Este hallazgo es inferior a los descritos por Kurien et al. (93.7%), Sulaiman et al. (89.3%) e Iman et al. (85.9%). Es importante considerar que, la menor especificidad observada en este estudio podría haber contribuido a una reducción del VPP, al aumentar la probabilidad de resultados falsos positivos.

Respecto al valor predictivo negativo (VPN), se obtuvo un 100% para el score de Thwaites, lo que indica una alta capacidad para excluir meningoencefalitis tuberculosa ante un resultado negativo en la escala (> 4). Este hallazgo concuerda con lo reportado por Iman et al. (93.9%) y Zhang et al. (95.8%), superando los valores de Kurien et al. (63%) y Arantji et al. (20.8%). Las diferencias podrían atribuirse a variaciones metodológicas, especialmente en los criterios diagnósticos y en la composición de las muestras. En este estudio, la inclusión exclusiva de casos confirmados por cultivo de LCR probablemente redujo la tasa de falsos negativos, elevando el VPN. El score de Lancet mostró un VPN de 98.8%, también elevado, lo que respalda su utilidad para descartar tuberculosis meníngea en pacientes que obtengan una puntuación menor a 6

en la escala. Estos resultados coinciden con los de Iman et al. (83.3%) y Sulaiman et al. (93.7%), confirmando su alta capacidad discriminativa.

Finalmente, la curva ROC del score de Thwaites mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.641 (IC 95%: 0.566–0.716), lo que indica una capacidad discriminativa global intermedia para diferenciar la meningoencefalitis de etiología tuberculosa frente a otras etiologías. Este resultado es comparable con el reportado por Kurien et al. (AUC = 0.64). Por otra parte, el score de Lancet, con un punto de corte de 6, obtuvo un AUC de 0.820 (IC 95%: 0.762–0.878), lo que refleja una buena capacidad discriminativa global. Este hallazgo concuerda con lo descrito en la mayoría de estudios previos, como los de Patel et al. (AUC = 0.83), Kurien et al. (AUC = 0.79) e Iman et al. (AUC = 0.93), alcanzando un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Estos resultados respaldan el uso del score de Lancet con un punto de corte de 6 como una herramienta diagnóstica más confiable frente al score de Thwaites, dado que su valor de AUC se aproxima a 1, reflejando una mayor precisión diagnóstica.

4.4. Conclusiones

1. Ambos scores mostraron una alta sensibilidad, siendo ligeramente superior en el score de Thwaites (100%) frente al de Lancet (98.7%), lo que demuestra su utilidad como herramientas de apoyo diagnóstico temprano en la meningoencefalitis tuberculosa.
2. La especificidad fue baja para el score de Thwaites (28.2%), indicando una limitada capacidad para identificar correctamente a los pacientes sin la enfermedad y una alta tasa de falsos positivos. En cambio, el score de Lancet (65.3%) presentó una especificidad moderada, mostrando un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad.
3. El VPP del score de Thwaites (46.4%) fue bajo, lo que refleja que un resultado positivo no confirma de forma confiable la enfermedad. Por su parte, el score de Lancet mostró un VPP mayor (63.9%), indicando mejor rendimiento para predecir casos verdaderos de tuberculosis meníngea. Ambos scores presentaron VPN elevados (Thwaites: 100%, Lancet: 98.8%), confirmando su utilidad para descartar la enfermedad ante un resultado negativo.
4. La curva ROC evidenció una capacidad discriminativa intermedia para el score de Thwaites ($AUC = 0.641$) y buena para el score de Lancet ($AUC = 0.820$). Este último alcanzó un mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad, siendo consistente con lo reportado en la literatura internacional. En conjunto, los hallazgos indican que el score de Thwaites es más adecuado para usarse como prueba de cribado, y no como herramienta diagnóstica, mientras que el score de Lancet, gracias a su mayor precisión global y especificidad, puede emplearse tanto como prueba de cribado como herramienta diagnóstica.

4.5. Sugerencias

- Se recomienda que los hospitales MINSA nivel III de la región del Cusco implementen el score de Lancet como herramienta inicial para la detección de meningoencefalitis tuberculosa, debido a su alta sensibilidad y fácil aplicación, facilitando el diagnóstico temprano y reduciendo complicaciones y mortalidad.
- Se debe promover la implementación de pruebas de laboratorio como (ADA) en líquido cefalorraquídeo y exámenes serológicos para etiologías frecuentes (HSV-1/2, VZV, virus de Epstein-Barr, Toxoplasma) en todos los hospitales MINSA del nivel III, a fin de lograr diagnósticos más completos, especialmente en pacientes con recursos económicos limitados cuya etiología suele clasificarse como desconocida por falta de acceso a estos estudios.
- Se recomienda fortalecer el servicio de neurocirugía del Hospital Regional del Cusco, de modo que se puedan realizar biopsias mínimamente invasivas en pacientes que, sin confirmación bacteriológica y con diagnóstico basado únicamente en criterios imagenológicos, recibieron tratamiento específico sin presentar mejoría radiológica. El acceso a estudios histopatológicos permitiría esclarecer la etiología en estos casos, optimizar el tratamiento y evitar la prolongación de terapias innecesarias.
- Se sugiere implementar programas de capacitación en los establecimientos de primer nivel de atención sobre los signos y síntomas más frecuentes de la tuberculosis del sistema nervioso central, con el objetivo de favorecer una referencia oportuna y reducir el riesgo de complicaciones asociadas a un diagnóstico tardío.
- A la comunidad científica, se sugiere replicar este estudio en el futuro, incluyendo un mayor número de pacientes evaluados con la prueba GeneXpert, a fin de determinar su sensibilidad y especificidad en el contexto local.
- Se recomienda capacitar a internos de medicina, médicos de emergencia y personal de salud en el uso del score de Lancet, dada su mayor sensibilidad diagnóstica en la diferenciación de meningitis tuberculosa, lo que favorecería una identificación más precisa y oportuna de esta patología en nuestro medio.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tuberculosis, Meningeal - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=tuberculous+meningitides>
2. Sante, F. Vargas, A. Perfil clínico - epidemiológico y evolución clínica de la meningitis tuberculosa en el hospital regional de Tacna. Sociedad Peruana de Medicina Interna [Internet]. 2016;29(3). Disponible en: http://medicinainterna.net.pe/images/REVISTAS/2016/revista_03/articulo_original1.pdf
3. Martínez H, Gómez E, Arroyo-Landín M, Cárdenas G. Long-term neuropsychiatric sequels in Central nervous system tuberculosis in Mexican patients. *Infectio*. 24 de mayo de 2024;110-7.
4. Romero, W., Pamo, O. Morbimortalidad en meningitis tuberculosa. *Rev Hered*. 1992;3.
5. Pizarro, R. Características clínicas de pacientes con meningitis tuberculosa que presentaron reacción paradójica durante su tratamiento en el hospital Cayetano Heredia de Lima entre los años 2010 a 2019. [Lima, Perú]: Cayetano Heredia; 2022.
6. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de noviembre de 2009;49(9):1350-7.
7. Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, Allen J, Bhagwan B, Moodley AA, et al. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 de marzo de 2004;38(6):851-6.
8. Pampa Espinoza LE. Eficacia de los diferentes métodos diagnósticos para pacientes con meningitis tuberculosa en un hospital III-1 de la ciudad de Lima. 2020 [citado 23 de marzo de 2025]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8505>
9. 5.4.2. Secuelas de la meningitis por TB en la población infantil y adolescente | TB Knowledge Sharing [Internet]. [citado 8 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://tbksp.org/es/node/2180>
10. Saavedra JS, Urrego S, Pérez Á, Toro ME. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurológica Colomb*. 15 de mayo de 2015;31(2):224-30.
11. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis resurge como principal causa de muerte por enfermedad infecciosa [Internet]. 2024 [citado 11 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/1-11-2024-tuberculosis-resurge-como-principal-causa-muerte-por-enfermedad-infecciosa>
12. Situación de la Tuberculosis en las Américas - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/tuberculosis/situacion-tuberculosis-americas>
13. Gerencia Regional de Salud del Cusco. Cusco: Alertan incremento de casos de tuberculosis durante los últimos 3 años [Internet]. [citado 11 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/regioncusco-geresa/noticias/924518-cusco-alertan-incremento-de-casos-de-tuberculosis-durante-los-ultimos-3-anos>

14. 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*. noviembre de 2010;10(11):803-12.
15. Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ. Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol*. enero de 2004;42(1):378-9.
16. Merck S, Dohme corp. Manual Merck de diagnóstico y tratamiento [Internet]. 20.^a ed. Panamericana; 2020 [citado 4 de junio de 2025]. 3015 p. Disponible en: <https://idoc.tips/manual-merck-17ed3015-pagesespaolpdf-2-pdf-free.html>
17. Patel S, Dadheech M, Sahu P, Pathe C, Singh J, Purwar S, et al. Diagnostic Utility of the “Lancet Consensus Scoring System” in Suspected Cases of Tuberculous Meningitis in Patients Attending a Tertiary Care Hospital in Central India. *Int J Mycobacteriology*. septiembre de 2024;13(3):299.
18. Arantji, P., Sugianto, P. Accuracy of Thwaites score for the diagnosing of Tuberculosis meningitis in Dr. Soetomo Hospital, Surabaya, Indonesia. *Biochem Cell Arch*. 2022;22(1):1645-9.
19. Sulaiman T, Medi S, Erdem H, Senbayrak S, Ozturk-Engin D, Inan A, et al. The diagnostic utility of the «Thwaites’ system» and «lancet consensus scoring system» in tuberculous vs. non-tuberculous subacute and chronic meningitis: multicenter analysis of 395 adult patients. *BMC Infect Dis*. 23 de octubre de 2020;20(1):788.
20. Imam YZ, Ahmedullah H, Chandra P, Almaslamani M, Alkhal A, Deleu D. Accuracy of clinical scoring systems for the diagnosis of tuberculosis meningitis in a case mix of meningitides a retrospective cohort study. *J Neurol Sci*. 15 de septiembre de 2020;416:116979.
21. Chica EAP, Quezada CM. Escala diagnóstica de Thwaites: Experiencia en el Hospital Carlos Andrade Marín (Quito-Ecuador). *Rev Médica-Científica CAMBIOS HECAM*. 31 de julio de 2016;15(2):15-7.
22. Kurien R, Sudarsanam T, Thomas K. Tuberculous Meningitis: A Comparison of Scoring Systems for Diagnosis. *OMJ*. 16 de mayo de 2013;28:163-6.
23. Boorugu DrHK, Reddy DrV, Punjani DrAM. Validation of Thwaites’ Diagnostic Score in Adults with Tuberculous Meningitis. *SAS J Med*. 14 de agosto de 2020;6(8):166-9.
24. Zhang YL, Lin S, Shao LY, Zhang WH, Weng XH. Validation of Thwaites’ Diagnostic Scoring System for the Differential Diagnosis of Tuberculous Meningitis and Bacterial Meningitis. *Jpn J Infect Dis*. 1 de noviembre de 2014;67:428-31.
25. 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*. 15 de noviembre de 2016;370:112-8.
26. Sovero Tovar SJ. Evaluación del rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes de un Hospital de Huancayo – Perú, periodo 2018-2022. 2024 [citado 1 de diciembre de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/10506>
27. Vilcaromero S. Utilidad del Score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en pacientes de un hospital de referencia del seguro social

- del Perú [Internet]. Universidad Cayetano Heredia; 2025. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12866/17085/Utilidad_VilcaromeroLlaja_Stalin.pdf?isAllowed=y&sequence=1
28. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Saunders MJ, Datta S, et al. Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. Clin Med Lond Engl. diciembre de 2016;16(Suppl 6):s79-91.
 29. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565394>
 30. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. abril de 2017;34(2):299-310.
 31. Zaira A. Relación del presupuesto público asignado a los programas presupuestales con los indicadores de salud en las redes de la región de Puno: periodo 2015-2020 [Internet]. Universidad Nacional del Altiplano de Puno; 2022 [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.proquest.com/docview/3195338844>
 32. Organización Mundial de la Salud. Implementacion de la estrategia fin de la TB: Aspectos esenciales [Internet]. GINEBRA; 2016. Disponible en: https://www.afro.who.int/sites/default/files/2017-06/spanish_1.pdf
 33. Borjas García JE. Validez y confiabilidad en la recolección y análisis de datos bajo un enfoque cualitativo. Trascender Contab Gest. diciembre de 2020;5(15):79-97.
 34. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 35. Colegio Médico del Perú. Código de Etica y Deontología del Colegio Médico del Perú. [Internet]. Disponible en: Decreto Ley 1723-01-01-1070
 36. Hospital General de Mexico. Secretaría de Salud. (s.f.). Guías de diagnostico y tratamiento del servicio de infectología: MENINGITIS TUBERCULOSA. Disponible en: https://hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/infecto/9_meningitis_tuberculosis.pdf
 37. Liceaga, E. GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA: Meningitis tuberculosa. Hospital General de Mexico [Internet]. Disponible en: https://hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/infecto/9_meningitis_tuberculosis.pdf
 38. World Bank Open Data [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. World Bank Open Data. Disponible en: <https://data.worldbank.org>
 39. Lamas M. FACTORES ASOCIADOS A DERRAME PLEURAL EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE CONTROL DE TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO JULIO 2015 - JUNIO 2016 [Internet]. [Lima]:

- Universidad Ricardo Palma; 2018. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.14138/1401>
40. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas Informe regional 2021 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326497>
 41. Ministerio de salud. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. 2015; Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
 42. Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol*. junio de 2013;26(3):295-300.
 43. Salvador Vila RS. Evaluación del rendimiento del score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, periodo 2024-2025 [Internet]. Universidad Nacional de Cajamarca; 2024 [citado 1 de diciembre de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/7329>
 44. Bejar, P. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIALES (LCR) ATÍPICAS EN PACIENTES CON NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL CUSCO. 2015 – 2017. [Arequipa - Perú]: Universidad católica de santa maría; 2018.
 45. Mitchell R, Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran, Patología estructural y funcional. 7ma ed. Madrid: Elsevier; 2007.
 46. Microbiología de la tuberculosis | Seminarios de la Fundación Española de Reumatología [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-microbiologia-tuberculosis-S1577356614000025>
 47. Huang M, Ma Y, Ji X, Jiang H, Liu F, Chu N, et al. A study of risk factors for tuberculous meningitis among patients with tuberculosis in China: An analysis of data between 2012 and 2019. *Front Public Health* [Internet]. 27 de enero de 2023 [citado 30 de mayo de 2025];10. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/public-health/articles/10.3389/fpubh.2022.1040071/full>
 48. Bay C, Rodríguez M, Tejada P. Meningitis tuberculosa: un desafío diagnóstico en pediatría. *Revista Chilena Infectología* [Internet]. 2022;39 (4)(483-491). Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/download/1404/790/9222>
 49. Seddon JA, Tugume L, Solomons R, Prasad K, Bahr NC. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res*. 5 de noviembre de 2019;4:167.
 50. Benchikhi H, Chiheb S. Tuberculosis cutánea. Elsevier [Internet]. 2015 [citado 4 de junio de 2025];49(2). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1761289615710228?via%3Dihub>
 51. Thottacherry E. Tuberculosis meningitis: Risk factors, treatment, and outlook [Internet]. 2022 [citado 30 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/tuberculosis-meningitis>

52. Arteaga Bonilla R, Arteaga Michel R, Carvajal Valle C. Meningitis tuberculosa. Rev Soc Boliv Pediatría. agosto de 2004;43(3):164-70.
53. San Martín P. Internado de Pediatría H2M. 2013 [citado 4 de junio de 2025]. Meningitis tuberculosa. Disponible en: https://psmh2906.blogspot.com/2013/07/meningitis-tuberculosa_3280.html
54. Lovesio C. Medicina Intensiva - Dr. Carlos Lovesio | PDF [Internet]. 2da ed. Vol. 2. Buenos Aires: El Ateneo; 1985 [citado 4 de junio de 2025]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/264526077/Medicina-Intensiva-Dr-Carlos-Lovesio>
55. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. J Infect. julio de 2000;41(1):61-8.
56. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 1 de mayo de 2010;28(5):297.e1-297.e20.
57. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. Lancet Neurol. marzo de 2005;4(3):160-70.
58. Díaz B. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y LABORATORIALES (LCR) ATÍPICAS EN PACIENTES CON NEUROTUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL CUSCO. 2015 – 2017. 2018 [Internet]. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/3eb3fa93-d47f-4f16-913a-46d6167543f7/content>
59. Foppiano Palacios C, Saleeb PG. Challenges in the diagnosis of tuberculous meningitis. J Clin Tuberc Mycobact Dis. 11 de mayo de 2020;20:100164.
60. van Crevel R, Ottenhoff THM, van der Meer JWM. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev. abril de 2002;15(2):294-309.
61. Slane VH, Unakal CG. Tuberculous Meningitis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 17 de diciembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541015/>
62. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas [Internet]. 6ta edición. Elsevier; 2017 [citado 6 de junio de 2025]. Disponible en: <https://doku.pub/documents/manual-serpdf-7l5r34pkm7qk>
63. Johanneke Kleinnijenhuis, Marije Oosting, Leo Joosten, Mihai Netea, Reinout Van Crevel. Reconocimiento inmunitario innato de Mycobacterium tuberculosis - PMC. J Immunol Res [Internet]. 2011 [citado 16 de diciembre de 2024]; Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/articles/PMC3095423/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
64. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis - PMC [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC118070/>
65. Role of Mycobacterium tuberculosis pknD in the Pathogenesis of central nervous system tuberculosis | BMC Microbiology | Full Text [Internet]. [citado 16 de diciembre

- de 2024]. Disponible en: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-12-7>
66. The pathogenesis of tuberculous meningitis - PubMed [Internet]. [citado 16 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30645042/>
 67. Isabel BE, Rogelio HP. Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis. *Malays J Med Sci MJMS*. enero de 2014;21(1):4-10.
 68. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. marzo de 2000;68(3):289-99.
 69. Intracranial tuberculoma mimicking malignant tumour [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/55/5/10.33588/rn.5505.2012256>
 70. Guillén A, García R, Perez N, Gargallo E. Tuberculoma intracraneal: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Revista de Neurología*. 2008;47(631):4.
 71. Li H, Liu W, You C. Central nervous system tuberculoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. mayo de 2012;19(5):691-5.
 72. Carpio Bazán C. Características diagnósticas de tuberculosis intracraneal en hospitalizados del servicio de neurología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2008 – 2012 [Internet]. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/13519>
 73. Palacios-Ruilova K, Delgado-Torres N, Reyes-Luna M, Loja-Sandoya E, Cosios A. Absceso cerebral tuberculoso en paciente joven en tratamiento con corticoides: a propósito de un caso. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de enero de 2022;33(1):90-5.
 74. Kumar R, Pandey CK, Bose N, Sahay S. Tuberculous brain abscess: clinical presentation, pathophysiology and treatment (in children). *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. abril de 2002;18(3-4):118-23.
 75. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, Koç EN, Yılmaz M, Turan D, et al. Miliary tuberculosis. *Medicine (Baltimore)*. 3 de febrero de 2017;96(5):e5875.
 76. Venkatakrisna SSB, Vasileiadi E, Siu Navarro YJ, Hanze Villavicencio KL, Miranda-Schaeubinger M, Schoeman S, et al. Miliary meningeal tuberculosis — an unusual imaging presentation for an early definitive diagnosis. *Childs Nerv Syst*. 1 de agosto de 2024;40(8):2279-85.
 77. Dev N, Bhowmick M, Chaudhary S, Kant J. Tuberculous encephalopathy without meningitis: A rare manifestation of disseminated tuberculosis. *Int J Mycobacteriology*. 2019;8(4):406-8.
 78. Gonzales E, García C, Ortiz M, Sanchez E. Tuberculosis del sistema nervioso central. *Acta Neurologica Colombiana* [Internet]. 2021 [citado 3 de junio de 2025];37(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482021000200081

79. Ministerio de salud. Guia de practica clinica de neurotuberculosis [Internet]. 2016. Disponible en: https://www.incn.gob.pe/wp-content/uploads/2020/09/RD._068-2016_Guia_de_practica_clinica_de_Neurotuberculosis.pdf
80. Bourgi K, Fiske C, Sterling T. Tuberculosis Meningitis - PubMed. Current Infectious Disease Reports [Internet]. 2017 [citado 3 de junio de 2025];19(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895024/>
81. Tunkey A, Hartman B, Kaplan S. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clinical Infectious Diseases [Internet]. 2004 [citado 3 de junio de 2025];39(9). Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/39/9/1267/402080>
82. Reurich-Gómez N, Castillo-Álvarez F, Pichardo L, Marzo-Sola ME. Síndrome de Froin secundario a mieloencefalopatía tras administración de citarabina intratecal. Med Clínica Práctica. 1 de septiembre de 2018;1(1):2-3.
83. Laynez J. Caracterización clinico epidemiológica de pacientes con meningitis tuberculosa [Internet]. Universidad San Carlos de Guatemala; 2010. Disponible en: <https://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/tesis/post/2010/004.pdf>
84. Schoeman J, Laubscher A, Donald P. Serial lumbar CSF pressure measurements and cranial computed tomographic findings in childhood tuberculous meningitis | Child's Nervous System. Childs Nerv Syst. 2000;16:203-8.
85. Muñoz Huerta PR. Validación de las características citobioquímicas del líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes pediátricos Instituto Nacional de Salud del Niño 2005 - 2015 [Internet]. Universidad San Martín de Porres; 2016 [citado 3 de junio de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.usmp.edu.pe/handle/20.500.12727/2951>
86. Martínez H. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central: Conceptos actuales. Revista Mexicana de Neurociencia. 2000;1(1):3-11.
87. Laboratorios Britania. Lowenstein Jensen Medio: Inserto técnico. [Internet]. Disponible en: https://www.britanialab.com/back/public/upload/productos/225_inserto_es.pdf
britanialab.com +1 britanialab.com +1
88. Arnez R, Ayllón L, Castro R, Lozano D. El Método MODS, una Alternativa para el Diagnóstico de la Tuberculosis y la Detección de Cepas Multidrogoresistentes. Revista Científica Ciencia Medica [Internet]. 2010 [citado 3 de junio de 2025];13(2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332010000200007
89. Jbara, S. MQC, MSc. Guía para el montaje y la interpretación de la prueba Xpert MTB/RIF ultra para el diagnóstico de la tuberculosis [Internet]. INCIENSA centro nacional de referencia de micobacteriología; 2023. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/ensenanza/ensenanza_documentos/CNRM/Manuales_y_procedimientos/Guia_Xpert_MTBIF/Guia_Xpert_MTBIF_ultra_CNRM_2023.pdf
90. Resolución Directoral N.º 000005-2022-DG-INSNSB [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/insnsb/normas-legales/4368197-000005-2022-dg-insnsb>
91. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (INSNSB). Guía de procedimiento para la detección de Mycobacterium tuberculosis [Internet]. RD N.º 000005-2022-DG-

- INSNSB; 2022. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4768131/RD%20N%C2%B0%20000005-2022-DG-INSNSB%20GU%C3%8DA%20PROCEDIMIENTO%20DETECCI%C3%93N%20MYCOBACTERIUM%20TUBERCULOSIS73tCe.pdf?v=1687883418>
92. Diagnostic yield of Bronchoalveolar Lavage gene Xpert in smear-negative and sputum-scarce pulmonary tuberculosis - PubMed [Internet]. [citado 29 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703755/>
 93. Patil S, Narwade S, Mirza M. Bronchial Wash Gene Xpert MTB/RIF in Lower Lung Field Tuberculosis: Sensitive, Superior, and Rapid in Comparison with Conventional Diagnostic Techniques. *J Transl Intern Med.* septiembre de 2017;5(3):174-81.
 94. Carriquiry Carreño G. EVALUACION DEL XPERT MTB/Rif UN METODO DE DIAGNOSTICO RAPIDO PARA TBC EN PACIENTES VIH POSITIVOS CON SOSPECHA DE TBC PULMONAR. 2013;
 95. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. *Eur Respir J.* abril de 1996;9(4):632-3.
 96. Chavez L, Perez. Scribd. [citado 4 de junio de 2025]. Utilidad Diagnostica de La RPC Thwaites. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/311533112/UTILIDAD-DIAGNOSTICA-DE-LA-RPC-THWAITE-pdf>
 97. Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, et al. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev.* marzo de 2001;21(2):105-28.
 98. Schaaf HS, Reuter H. Chapter 22 - Practical approaches to ordering diagnostic tests. En: Schaaf HS, Zumla AI, Grange JM, Raviglione MC, Yew WW, Starke JR, et al., editores. *Tuberculosis* [Internet]. Edinburgh: W.B. Saunders; 2009 [citado 4 de abril de 2025]. p. 216-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416039884000226>
 99. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J.* 23 de diciembre de 1978;2(6154):1751-2.
 100. Fontalvo EPS, Samper LVR, Parra XRS, Cruz KLM, Wilchez LCA, Ortega FJH. Adenosina desaminasa en el diagnóstico molecular de pacientes con pleuritis tuberculosa y su relación con la respuesta inmunológica. *Sci Educ Med J.* 5 de mayo de 2022;5(2):101-14.
 101. Lasso B M, Balcells M ME, Fernández S A, Gaete G P, Serri V M, Pérez G J, et al. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. *Rev Chil Infectol.* diciembre de 2009;26(6):540-7.
 102. Polirradiculopatía por citomegalovirus en 2 pacientes con SIDA: tratamiento exitoso con terapia anti retroviral de alto grado de actividad (TAAGA) [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000900013

103. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels in a patient with cryptococcal meningitis - PubMed [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1457651/>
104. Lasso B M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Rev Chil Infectol.* junio de 2011;28(3):238-47.
105. Taysi S, Polat MF, Sari RA, Bakan E. Serum adenosine deaminase and cytidine deaminase activities in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Chem Lab Med.* mayo de 2002;40(5):493-5.
106. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess Winch Engl.* enero de 2007;11(3):1-196.
107. Tuon FF, Higashino HR, Lopes MIBF, Litvoc MN, Atomiya AN, Antonangelo L, et al. Adenosine deaminase and tuberculous meningitis--a systematic review with meta-analysis. *Scand J Infect Dis.* marzo de 2010;42(3):198-207.
108. Thwaites GE, Chau TTH, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet Lond Engl.* 26 de octubre de 2002;360(9342):1287-92.
109. Wetzel SG, Kollmann T. Neurotuberculosis. En: Hähnel S, editor. *Inflammatory Diseases of the Brain* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [citado 17 de diciembre de 2024]. p. 75-83. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-540-76660-5_5
110. Cherian A, Chellappan K, Lype T. Neurotuberculosis: an update | *Acta Neurologica Belgica*. *Acta Neurologica Belgica.* 221d. C.;121:11-21.
111. Borrebaeck CAK, Wingren CLB, Gerdtsson SA. Method, matrix and use of them to determine pancreatic cancer [Internet]. ES2704888T3, 2019 [citado 5 de junio de 2025]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/ES2704888T3/en>
112. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Servicio de Microbiología, Servicio de Radiología Pediátrica & Servicio de Farmacia. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa. [Internet]. 2024. Disponible en: https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/meningitis_TB_vfinal_0.pdf
113. MINSA. Norma técnica de salud para el cuidado de la persona afectada por tuberculosis, familia y comunidad. NTS N° 200-MINSA/DGIESP-2023; 2023.
114. Wasserman S, Davis A, Wilkinson RJ, Meintjes G. KEY CONSIDERATIONS IN THE PHARMACOTHERAPY OF TUBERCULOUS MENINGITIS. *Expert Opin Pharmacother.* octubre de 2019;20(15):1791-5.
115. Marais S, Cresswell FV, Hamers RL, te Brake LHM, Ganiem AR, Imran D, et al. High dose oral rifampicin to improve survival from adult tuberculous meningitis: A randomised placebo-controlled double-blinded phase III trial (the HARVEST study). *Wellcome Open Res.* 25 de agosto de 2020;4:190.
116. Ding J, Thuy Thuong Thuong N, Pham TV, Heemskerk D, Pouplin T, Tran CTH, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intensive Antituberculosis

- Treatment of Tuberculous Meningitis. Clin Pharmacol Ther. abril de 2020;107(4):1023-33.
117. Lin F. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment: classic approaches and high-throughput pathways. Front Immunol. 10 de enero de 2025;15:1543009.
 118. Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and Efficacy of Fludrocortisone in the Treatment of Cerebral Salt Wasting in Patients With Tuberculous Meningitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 1 de noviembre de 2018;75(11):1383-91.
 119. Yarahuaman Anaya GE. Asociación clínica, laboratorial y neuroimagenológica en pacientes con tuberculosis del Sistema Nervioso Central del Hospital Regional del Cusco: 2010- 2017 [Internet]. Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2018 [citado 18 de diciembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/4872>
 120. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial. J Neurol Sci. 15 de junio de 2010;293(1-2):12-7.
 121. Yadav R. Role of aspirin as an adjuvant therapy in tuberculous meningitis in adults: The time has come for a phase III randomized controlled trial. Neurol India. 2018;66(6):1678-9.
 122. Doerr CA, Starke JR, Ong LT. Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. J Pediatr. julio de 1995;127(1):27-33.
 123. Wang T, Li M yan, Cai X shan, Cheng Q sheng, Li Z, Liu T ting, et al. Disease spectrum and prognostic factors in patients treated for tuberculous meningitis in Shaanxi province, China. Front Microbiol [Internet]. 17 de mayo de 2024 [citado 26 de marzo de 2025];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1374458/full>
 124. Schoeman J, Wait J, Burger M, van Zyl F, Fertig G, van Rensburg AJ, et al. Long-term follow up of childhood tuberculous meningitis. Dev Med Child Neurol. agosto de 2002;44(8):522-6.
 125. Yang Zhengrong, Zhang Li Fan, Zhou Baotong, Shi Xiaochun. Análisis de características clínicas y factores que afectan el pronóstico a largo plazo en pacientes con meningitis tuberculosa. Rev China Med Interna. 1 de julio de 2022;61(07):764-70.
 126. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. octubre de 2014;14(10):947-57.
 127. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. J Infect Dis. 15 de diciembre de 2005;192(12):2134-41.
 128. Zhihan, Gu, Bofu, Liu, Xiaomin Yu. Association of blood neutrophil-lymphocyte ratio with short-term prognosis and severity of tuberculosis meningitis patients without HIV infection | BMC Infectious Diseases. BMC Infect Dis. 2023;23(449):7.

129. Ruiz de Adana Pérez R. Eficacia de una prueba diagnóstica: parámetros utilizados en el estudio de un test. *Jano Med Humanidades*. 2009;(1736):30.
130. Grilli M. FASGO. [citado 4 de abril de 2025]. Eficacia de una prueba diagnóstica. Disponible en: <https://www.fasgo.org.ar/index.php/home-revista/111-revista-fasgo/n-7-2020/2060-eficacia-de-una-prueba-diagnostica>
131. Anaya D, Tacunan J. Ecografía abdominal y colangiografía en coledocolitiasis en el hospital nacional ramiro priale priale de huancayo, periodo 2014-2017 [Internet]. [Huancayo]: UNIVERSIDAD NACIONAL DEL CENTRO DEL PERÚ; 2018. Disponible en: <https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/4337/Anaya%20U.pdf>
132. Burgos D ME, Manterola D C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Rev Chil Cir*. junio de 2010;62(3):301-8.
133. Gordis L. Epidemiología [Internet]. 5ta ed. Elsevier; 2014. Disponible en: <https://www.udocz.com/apuntes/54232/gordis-epidemiologia-sexta-edicion>
134. López de Ullibarri Galparsoro, Píta Fernández, S. Guía: Curvas ROC - Fistera. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (España). 1998;5(4):229-35.
135. Fistera. Guía: Pruebas diagnósticas: Sensibilidad y especificidad - Fistera [Internet]. 2010 [citado 4 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.fistera.com/formacion/metodologia-investigacion/pruebas-diagnosticas-sensibilidad-especificidad/>
136. Castaño M. Brucelosis crónica y persistencia de ADN de *Brucella melitensis* [Internet]. [Madrid]: Universidad autónoma de Madrid; 2010. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/6156/37495_casta%3%b1o_aro_ca_maria_jes%3%bas.pdf?isAllowed=y&sequence=1
137. Lizana Chanta NR. Valor diagnóstico de escoliosis lumbar por radiografía en adulto mayor del hospital privado Juan Pablo II Chiclayo 2022 [Internet]. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas; 2024 [citado 5 de junio de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.untrm.edu.pe/handle/20.500.14077/3947>
138. Nahm FS. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol*. febrero de 2022;75(1):25-36.
139. Roy-García IA, Paredes-Manjarrez C, Moreno-Palacios J, Rivas-Ruiz R, Flores-Pulido AA. Curvas ROC: características generales y su uso en la práctica clínica. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(Suppl 3):S497.
140. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Rev Chil Infectol*. abril de 2012;29(2):138-41.
141. Martínez I. Estudio del cociente angiogénico (sFIT-1:PIGF) realizado en urgencias obstétricas hospitalarias en el diagnóstico de Preeclampsia. [Internet]. [Murcia]: Universidad Católica de Murcia; 2024. Disponible en: https://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/7834/mart%3%adnezgonz%3%a1vezinmaculadaconcepci%3%b3n_10666_1277136_TFG%20Inmaculada%20Concepci%3%b3n%20Mart%3%adnez%20Gonz%3%a1vez.pdf?isAllowed=y&sequence=1

142. Hanley J, McNeil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve - PubMed. Radiology. 1982;143(1):29-36.
143. DeCS [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=14778&filter=ths_termall&q=tuberculosis
144. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. [citado 25 de noviembre de 2025]. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=34162&filter=ths_termall&q=tuberculosis
145. Requena, D., Gil, A. Citoquímico del líquido cefalorraquídeo: recomendaciones para su análisis, interpretación y reporte de resultados. Comunidad y salud [Internet]. 2020; Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/cysv18n2/art07.pdf>
146. Ghanem KG. REVIEW: Neurosyphilis: A Historical Perspective and Review. CNS Neurosci Ther [Internet]. octubre de 2010 [citado 24 de noviembre de 2024];16(5). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-5949.2010.00183.x>
147. Medición y evaluación en psicología y educación. de R. C. Thorndike, E. Hagen: New (1989) | Espacio Logopédico [Internet]. [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.iberlibro.com/Medici%C3%B3n-evaluaci%C3%B3n-psicolog%C3%ADa-educaci%C3%B3n-Thorndike-Hagen/5779912239/bd>
148. Sistémico(a): MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002294.htm>
149. DEYCI BERTHA CUAYLA CUAYLA. PLAN DE INTERVENCION EN PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR EN GRUPOS DE RIESGO DEL CENTRO DE SALUD MERCADO CENTRAL – MOQUEGUA, 2022 [Internet]. Universidad Nacional del Callao; 2022. Disponible en: <https://repositorio.unac.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12952/7529/DEYCI%20BERTHA%20CUAYLA%20CUAYLA.pdf?isAllowed=y&sequence=1>
150. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams y Victor: Principios de neurología. 10ma ed. McGraw-Hill Interamericana.; 2017.
151. Parálisis De Los Nervios Craneales | Concise Medical Knowledge [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.lecturio.com/es/concepts/paralisis-de-los-nervios-craneales/>
152. DeCS: trastorno de consciencia [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=3264>
153. Definición de nivel socioeconómico - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. 2011 [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nivel-socioeconomico>
154. El alcoholismo y su repercusión en la salud humana, la familia y la sociedad - Dialnet [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9348377>

155. Definición de Adicción a Sustancias o Drogas [Internet]. [citado 19 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.imss.gob.mx/salud-en-linea/adicciones>
156. Vásquez Michel A, Chipana Cortez V. Tuberculosis extrapulmonar: Breve Revisión General y Nuevas Alternativas de Diagnóstico. Rev CON-Cienc. noviembre de 2016;4(2):71-9.
157. Hernandez Sampieri R. Metodología de la investigación: Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta [Internet]. 5ta ed. MCGRAW HILL INTERAMERICANA EDITORES; [citado 5 de julio de 2023]. pg. 6. Disponible en: <https://www.icmujeres.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Sampieri.Met.Inv.pdf>
158. prezi.com [Internet]. 2014 [citado 5 de junio de 2025]. Definir el alcance. Disponible en: <https://prezi.com/yayk7vxwoffw/definir-el-alcance/>
159. Sangrador CO. Aprender a entender e interpretar las pruebas diagnósticas. Herramientas y aplicaciones. Curso Actual Pediatría [Internet]. 2015; Disponible en: <https://www.aepap.org/sites/default/files/cursoaepap2015p255-263.pdf>
160. NCSS Statistical Software. Sample Size Software | Power Analysis Software | PASS | NCSS.com [Internet]. 2025 [citado 8 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.ncss.com/software/pass/>
161. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. Biometrics. septiembre de 1988;44(3):837-45.
162. Olivera Leal IR, Gómez Viera N, Ruiz García D, Riol JM. Caracterización clínica de pacientes con infecciones del sistema nervioso central en un centro de atención terciaria. Rev Cuba Med [Internet]. septiembre de 2020 [citado 22 de octubre de 2025];59(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75232020000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
163. Vera CA, Patron-Ordoñez G, Verastegui-Díaz A, Mejía CR. Factores sociodemográficos y fisiopatológicos asociados a la tuberculosis del sistema nervioso central en un Hospital Público de Lima-Perú, 2014-2017. Infectio. 3 de febrero de 2019;155-60.
164. Wen, L, Li, M. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis | Journal of Neurology. Journal of neurology. 2019;266:3009-21.
165. Gupta M, Tobin EH, Munakomi S. CNS Tuberculosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 23 de octubre de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585138/>
166. Anand RP, Tandon R, Jha S. Clinical, Laboratory and Radiological Correlates of Xpert MTB/RIF Assay Study in Cerebrospinal Fluid in CNS Tuberculosis. Neurol India. 1 de mayo de 2024;72(3):546-52.
167. Thakur K, Das M, Dooley KE, Gupta A. The Global Neurological Burden of Tuberculosis. Semin Neurol. abril de 2018;38(2):226-37.
168. Ekanayaka DN, Senanayake DB, Fernando DA, Senanayake DN, Hettiarachchi DC. Bedside Thwaites' score in the diagnosis, cerebro-spinal fluid biochemistry in

predicting severity and outcomes of TB meningitis in Sri Lanka. *Int J Infect Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2025 [citado 23 de marzo de 2025];152. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(24\)00526-5/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(24)00526-5/fulltext)

169. Raviraj null, Henry RA, Rao GG. Determination and Validation of a Lower Cut Off Value of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase (CSF-ADA) Activity in Diagnosis of Tuberculous Meningitis. *J Clin Diagn Res JCDR*. abril de 2017;11(4):OC22-4.
170. Henao López AI, Vivas Trochez R, Cornejo Ochoa W. Factores pronósticos para secuelas y mortalidad de la tuberculosis meníngea en niños: prognostic features for sequelae and mortality. *Acta Neurológica Colomb*. diciembre de 2011;27(4):211-21.
171. Nigrovic LE, Malley R, Macias CG, Kanegaye JT, Moro-Sutherland DM, Schremmer RD, et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics*. octubre de 2008;122(4):726-30.

6. ANEXOS

6.1. ANEXO I: Matriz de consistencia de la investigación

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Dimensiones	Indicadores
PG: ¿Cuál es el rendimiento diagnóstico del score de Thwaites y score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024? PE1: ¿Cuál es la Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024? PE 2: ¿Cuál es la Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024? PE 3: ¿Cuál es el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024?	OG: Analizar el rendimiento diagnóstico del score de Thwaites y score de Lancet en el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024 OE1: Estimar la Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024 OE 2: Estimar es la Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024 OE3: Calcular el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024	HG: El score de Thwaites y score de Lancet en LCR en líquido cefalorraquídeo tienen un adecuado rendimiento diagnóstico para la detección temprana de meningitis tuberculosa en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024 HE1: La Sensibilidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es mayor a 80%. HE2: La Especificidad del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es mayor a 80% HE3: El valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es mayor de 80%	Variables dependientes		
			Meningitis tuberculosa	Forma de meningitis bacteriana causada por el <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Cultivo para M tuberculosis: Positivo Negativo
			Variables independientes		
			Score de Thwaites	Edad Tiempo de enfermedad Leucocitos séricos Leucocitos en LCR Porcentaje de neutrófilos en LCR	Puntuación en Thwaites: - ≤ 4 puntos - >4 puntos
			Score de The Lancet	Criterio clínico Criterio citoquímico en LCR Criterio imagenológico TB en otro sitio	Puntuación en score Lancet: - ≥ 6 puntos - < 6 puntos
			VARIABLES INTERVINIENTES		
			Genero	La totalidad de características de estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo	Sexo: Masculino femenino
			IMC	Indicador de densidad corporal según la relación de peso y talla	IMC: peso/ talla ²
			Condición socio económica	Descripción de la situación de una persona según la educación, los ingresos y tipo de trabajo que tiene.	Condición socioeconómica - Pobre - No pobre - Pobre extremo
			Alcoholismo	Consumo excesivo de alcohol en forma prolongada con dependencia del mismo	Hábitos nocivos: Alcoholismo: si/no
			Drogadicción	Adición a las drogas, consumo frecuente de estupefacientes a pesar de conocer sus consecuencias negativas	Hábitos nocivos: Drogadicción si/no
			Cefalea	Síntomas: Cefalea: si/no	Variable cualitativa nominal dicotómica cuyo indicador será la presencia de cefalea consignada en la HCL del paciente
			Crisis comiciales	Alteraciones clínicas o subclínicas de la función cortical debido a una descarga repentina, anormal, excesiva y desorganizada de las células cerebrales	Crisis comiciales: SI/NO

PE4: ¿Cuál es el área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 –2024?	OE 4: Calcular el área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 –2024	HE4: El área bajo la curva ROC del score de Thwaites y score de Lancet para el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa en el Hospital Regional de Cusco 2015 – 2024, es superior al 70%.	Estadio MEC TB	Severidad de la enfermedad propuesta por la British Medical Research Council	Estadio I Estadio II Estadio III
			Condición de ingreso	Caso nuevo Caso antes tratado: Recaída, pérdida del seguimiento, tratamiento fallido	Variable cualitativa nominal con 4 dimensiones
			Carga bacilar	Resultado número de BAAR observados en la baciloscopia diagnóstica mediante tinción Ziehl-Neelsen	Paucibacilar + ++ +++ (alta carga bacilar)
			Presencia de algún grado de inmunosupresión o comorbilidad	Presencia de alguna enfermedad o terapia que puede predisponer a infección por tuberculosis	Cáncer/Gestante-puérpera/Tabaquismo/HTA/DM/enfermedad renal crónica /uso de corticoides
METODOLOGÍA			RECOLECCIÓN DE DATOS		
Tipo de estudio Observacional, No experimental Alcance Cuantitativo correlacional, analítico Diseño de estudio Casos y controles no pareado, con diseño especial de rendimiento diagnóstico Población y muestra Pacientes con diagnóstico de meningitis hospitalizados en el servicio de medicina C del HRC durante el periodo 2015 a 2024 Tamaño muestral: El tamaño muestral se calculó con PASS 2025, basado en el estudio de Sulaiman (AUC: Thwaites 0.629, The Lancet 0.738). Con un 90% de poder estadístico, 5% de significancia y una prevalencia de MTB del 41.01%, se estimaron 183 registros, aumentando un 10% por pérdidas, resultando en 201 registros de pacientes			Se procederá con la recolección de la información necesaria en la ficha de recolección de datos que tiene 5 ítems con un total de 26 preguntas validada por 4 expertos previa autorización del servicio de investigación del Hospital Regional de Cusco.		
			Criterios de selección		
			Criterios de inclusión – Paciente con clínica de meningoencefalitis aguda que ingresaron al Hospital Regional del Cusco durante el periodo 2015 a 2024. – Pacientes a los cuales se les haya realizado punción lumbar – Pacientes que cuenten con citoquímico en LCR – Pacientes que cuenten con cultivo de LCR – Pacientes que cuenten con estudio de imagen tomografía cerebral simple o resonancia magnética nuclear cerebral		
			Criterios de exclusión – Pacientes que no cuenten con análisis citoquímico del LCR – Pacientes que no cuenten con resultado de cultivo en LCR para de M. tuberculosis. – Pacientes que tengan un procedimiento quirúrgico cerebral anterior. – Pacientes que no cuenten con hemograma. – Historias clínicas incompletas o con datos faltantes.		
Plan de análisis de datos					
Análisis univariado: En el análisis descriptivo de la población estudiada los datos cuantitativos serán expresados en medias y desviación estándar para datos normales o medianas y rango intercuartil para datos no normales en función a la prueba de normalidad Anderson Darling. Las variables categóricas se expresarán como frecuencias relativas o absolutas (porcentajes). Se comparará las variables numéricas en diferentes grupos de casos y controles a través de T de student y para variables categóricas mediante chi cuadrado, se asumirá un valor de p<0.05 como significativo.					
Análisis bivariado: Se evaluará la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los sistemas de puntuación para meningitis tuberculosa (MTB), considerando Thwaites ≤ 4 y Lancet ≥ 6 como sugestivos de MTB construyendo las tablas de contingencia. La capacidad discriminativa de cada modelo se midió con el área bajo la curva ROC (AUC), clasificando AUC > 0.75 como útil.					

6.2. ANEXO II: Instrumento de investigación

Ficha de recolección de datos de "RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACION Y TEST DE ADENOSINA DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2015 – 2024"	
Instrucciones: El llenado de las fichas de recolección de datos será en base a los datos consignados en las historias clínicas de cada paciente: se llena colocando un aspa ("X") en los casilleros y completando los espacios en blanco.	
Ficha numero: _____	
Numero de HC _____	
I. Datos epidemiológicos	
1. Edad _____ años. 2. Género ☐ Masculino ☐ Femenino 3. IMC: _____ 4. Condición socioeconómica (SISFOH) ☐ No pobre ☐ Pobre ☐ Pobre extremo 5. Condición de ingreso Caso nuevo: _____ Caso antes tratado : ☐ Recaída ☐ Tratamiento fallido ☐ Perdida de seguimiento	6. Antecedente de contacto con caso índice de TB < 1 año > 1 año No tiene 7. Fecha de ingreso: (_ / _ / _) 8. Fecha de inicio de síntomas (_ / _ / _) 9. Fecha de inicio de tratamiento (_ / _ / _) 10. Tiempo de enfermedad en días _____ 11. Días de hospitalización _____ 12. Condición de egreso ☐ Estacionario ☐ Alta voluntaria ☐ Mejorado ☐ Fallecido
II. Datos clínicos	
1. Funciones vitales: StO ₂ : _____ % FC: _____ lpm. FR: _____ rpm. PA _____ / _____ mmhg. T°: _____ °C 2. Signos y síntomas: ☐ Cefalea ☐ Sudoración nocturna ☐ Crisis comiciales ☐ Brudzinsky ☐ Vómitos ☐ SAT (sensación de alta térmica) ☐ Deficit de lenguaje: Afasia ☐ Kerning ☐ Tos ☐ Perdida de peso ☐ Deficit de equilibrio: Atax ☐ Rigidez de nuca Deficit motor: ☐ Hemiplejia ☐ Paresia de otro par: _____ ☐ Deficit visual: Ceguera/Diplopia/ _____ ☐ Paresia VI par ☐ Monoplejia ☐ Deficit sensitivo: monoparesia/hemiparesia/ _____ ☐ Deficit auditivo: Hipoacusia / _____ 3. Comorbilidades ☐ Diabetes Mellitus ☐ Gestante/Puerpera ☐ Tabaquismo/Alcoholismo ☐ Otros: _____ ☐ VIH ☐ Uso de corticoides ☐ Enfermedad renal crónica ☐ Sin comorbilidad 4. Escala de coma de Glasgow: RO= _____ RV= _____ RM= _____ Total: _____ / 15	
III. Datos de laboratorio	
1. Glicemia (mg/dL): _____ mg/dL 2. Hematocrito (%): _____ % 5. PCR : _____ 3. Sodio serico: _____ meq/L 4. Hemograma: Leucocitos _____ x 10 ³ mm ³ 5. BK (MUESTRA)/Carga bacteriológica expresada en cruces "+++" ☐ Espudo M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Aspirado gastric M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Orina M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ LCR M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Heces M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Otro: _____ M1: _____ M2: _____ M3: _____ 6. Parametros de LCR Apariencia claro () turbio () citrino () Ratio Glucosa LCR/Glucosa serica Glucosa mg/dL Tinta china: _____ Gram: _____ Proteínas mg/dL Cultivo para germen comunes: _____ Recuento celular cel/uL: GENEXPERT PMN () MN () LINFOCITOS () / _____ % Cultivo: _____ Neutrofilos totales _____ (10 ³ /ml) / _____ (%) ADA: _____ (laboratorio: _____)	
IV. Datos imagenológicos (si estan disponibles)	
1. TEM/RMN CEREBRAL: Hidrocefalia () Tuberculoma () Infarto () Realce meningeo basal () Hiperdensidad basal pre contraste () Sin alteraciones () 2. Radiografía de torax: Signos de TBC pulmonar () Signos de TBC miliar Normal ()	
V. Condición de egreso	
1. Alta ☐ Fecha: _ / _ / _ 2. Muerte ☐ Fecha de defunción: _ / _ / _ Servicio: _____	

VI. Escalas

Puntuación de Thwaites	
Parámetros	Puntuación
Edad (Años)	
≥ 36 años	2
< 36 años	0
WBC en sangre (10³/mL)	
≥ 15 000	4
< 15 000	0
Historia de enfermedad	
≥ 6 días	-5
< 6 días	0
Neutrófilos totales en LCR (10³/mL)	
≥ 900	3
< 900	0
Porcentaje de neutrófilos en LCR (%)	
≥ 75	4
< 75	0

PUNTAJE TOTAL: _____

Puntuación de Lancet	
Criterio clínico	Max=6
Duración de síntomas más de 5 días	4
Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (uno o más de los siguientes: pérdida de peso o bajo aumento de peso en niños, sudores nocturnos, o tos persistente por más de 2 semanas)	2
Antecedentes de contacto cercano en el último año con un individuo con tuberculosis pulmonar o una prueba positiva de TST o IGRA (solo en niños menores de 10 años)	2
Déficit neurológico focal (excluyendo parálisis de nervios craneales)	1
Parálisis de nervios craneales	1
Alteración de la conciencia	1
Criterios de líquido cefalorraquídeo LCR	Max=4
Aspecto claro	1
Recuento celular: 10-500 células/μL	1
Predominio linfocitario (>50%)	1
Concentración de proteínas mayor a 1g/L	1
Relación glucosa en LCR/ plasma <50% o concentración de glucosa <2.2 mmol/L	1
Criterio imagenológico	Max=6
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre contraste	2
Evidencia de tuberculosis en otro sitio	Max=4
Radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis activa	2/4
Signos de tuberculosis: 2 puntos; tuberculosis miliar: 4 puntos.	
Evidencia en CT/MRI/ultrasonido fuera del SNC	2
Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en otra fuente como esputo, ganglio linfático, lavado gástrico, orina, sangre u otros tejidos.	4
Prueba NAAT positiva para <i>M. tuberculosis</i> extraneural	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Confirmación microbiológica, serológica o histopatológica de diagnósticos alternativos. Ejemplo: meningitis bacteriana piógena, meningitis criptocócica, meningitis sifilítica, meningitis viral, meningoencefalitis, malaria cerebral, toxocaríasis, abscesos cerebrales bacterianos, toxoplasmosis cerebral, linfoma u otras malignidades.	

PUNTAJE TOTAL: _____

6.3. ANEXO III: CUADERNILLO DE VALIDACIÓN

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

CUADERNILLO DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO



“UTILIDAD DEL SCORE DE THWAITES Y SCORE DE LANCET EN EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2015 – 2024”

CARTA DE PRESENTACIÓN

Estimado(a) doctor(a): _____,

Le saluda Luana Sabine Roque Masco, mediante la presente se solicita su valiosa colaboración en la revisión del instrumento anexo, el cual tiene como objetivo “Determinar la validez diagnóstica del score de Thwaites y Lancet para el diagnóstico temprano de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Regional del Cusco 2015-2024”; para el desarrollo del tema, titulado:

**“UTILIDAD DEL SCORE DE THWAITES Y SCORE DE LANCET EN EL
DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE MENINGOENCEFALITIS TUBERCULOSA
EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2015 – 2024”**

Debido a sus conocimientos y experiencias en la materia, los cuales aportarán completa e importante información, acudo a su persona para de esta manera continuar y culminar exitosamente este trabajo de investigación.

Gracias por su valioso aporte y participación

IDENTIFICACIÓN DEL EXPETO

Estimado experto, para la validación del cuestionario se plantearon 10 interrogantes o preguntas tipo Likert, las que serán acompañadas con una escala de estimación que significa lo siguiente:

- 5.- Representará al mayor valor de la escala y deberá ser asignado cuando se aprecia que la interrogante es absuelta por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.
- 4.- Representará la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada.
- 3.- Significará una absolución de la interrogante en términos intermedios de la interrogante planteada.
- 2.- Representará una absolución escasa de la interrogante planteada.
- 1.- Representarán una ausencia de elementos que absuelven la interrogante planteada.

Finalmente, la pregunta 10 es una apreciación crítica, por lo cual se le pide por favor llenarla de forma crítica y sincera, ya que esta será de mucha utilidad para la mejora de este instrumento.

Ficha de recolección de datos de “RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACION Y TEST DE ADENOSINA DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO, 2015 – 2024”	
Instrucciones: El llenado de las fichas de recolección de datos será en base a los datos consignados en las historias clínicas de cada paciente: se llena colocando un aspa ("X") en los casilleros y completando los espacios en blanco.	Ficha numero: Numero de HC
I. Datos epidemiológicos	
1. Edad _____ años. 2. Género ☐ Masculino ☐ Femenino 3. IMC: _____ 4. Condición socioeconómica (SISFOH) ☐ No pobre ☐ Pobre ☐ Pobre extremo 5. Condición de ingreso Caso nuevo: _____ Caso antes tratado : ☐ Recaída ☐ Tratamiento fallido ☐ Perdida de seguimiento	6. Antecedente de contacto con caso índice de TB < 1 año >1 año No tiene 7. Fecha de ingreso: (_ / _ / _) 8. Fecha de inicio de síntomas (_ / _ / _) 9. Fecha de inicio de tratamiento (_ / _ / _) 10. Tiempo de enfermedad en días _____ 11. Días de hospitalización _____ 12. Condición de egreso ☐ Estacionario ☐ Alta voluntaria ☐ Mejorado ☐ Fallecido
II. Datos clínicos	
1. Funciones vitales: StO ₂ : _____ % FC: _____ lpm. FR: _____ rpm. PA _____ / _____ mmhg. T°: _____ °C 2. Signos y síntomas: ☐ Cefalea ☐ Vómitos ☐ Tos ☐ Sudoración nocturna ☐ SAT (sensación de alta térmica) ☐ Pérdida de peso ☐ Crisis comiciales ☐ Deficit de lenguaje: Afasia ☐ Deficit de equilibrio: Atax ☐ Deficit visual: Ceguera/Diplopia/ _____ ☐ Deficit sensitivo: monoparesia/hemiparesia/ _____ ☐ Deficit auditivo: Hipoacusia / _____ ☐ Hemiplejía ☐ Paresia VI par ☐ Paresia de otro par: _____ ☐ Monoplejía ☐ Brudzinsky ☐ Kerning ☐ Rigidez de nuca 3. Comorbilidades ☐ Diabetes Mellitus ☐ VIH ☐ Gestante/Puerpera ☐ Uso de corticoides ☐ Tabaquismo/Alcoholismo ☐ Enfermedad renal crónica ☐ Otros: _____ ☐ Sin comorbilidad 4. Escala de coma de Glasgow: RO= _____ RV= _____ RM= _____ Total: _____/15	
III. Datos de laboratorio	
1. Glicemia (mg/dL): _____ mg/dL 2. Hematocrito (%): _____ % 5. PCR : _____ 3. Sodio serico: _____ meq/L 4. Hemograma: Leucocitos _____ x 10 ³ mm ³ 5. BK (MUESTRA)/Carga bacteriológica expresada en cruces "+++" ☐ Espudo M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Orina M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Heces M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Aspirado gastric M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ LCR M1: _____ M2: _____ M3: _____ ☐ Otro: _____ M1: _____ M2: _____ M3: _____ 6. Parametros de LCR Apariencia claro () turbio () citrino () Glucosa mg/dL _____ Proteínas mg/dL _____ Recuento celular cel/uL: PMN () MN () LINFOCITOS () / _____ % Neutrofilos totales _____ (10³/ml) / _____ (%) Ratio Glucosa LCR/Glucosa serica _____ Tinta china: _____ Gram: _____ Cultivo para germen comunes: GENEXPERT Cultivo: _____ ADA: _____ (laboratorio: _____)	
IV. Datos imagenológicos (si estan disponibles)	
1. TEM/RMN CEREBRAL: Hidrocefalia () Tuberculoma () Infarto () Realce meningeo basal () Hiperdensidad basal pre contraste () Sin alteraciones () 2. Radiografía de torax: Signos de TBC pulmonar () Signos de TBC miliar Normal ()	
V. Condición de egreso	
1. Alta ☐ Fecha: _ / _ / _ 2. Muerte ☐ Fecha de defunción: _ / _ / _ Servicio: _____	

VI. Escalas

Puntuación de Thwaites	
Parámetros	Puntuación
Edad (Años)	
≥ 36 años	2
< 36 años	0
WBC en sangre (10³/mL)	
≥ 15 000	4
< 15 000	0
Historia de enfermedad	
≥ 6 días	-5
< 6 días	0
Neutrófilos totales en LCR (10³/mL)	
≥ 900	3
< 900	0
Porcentaje de neutrófilos en LCR (%)	
≥ 75	4
< 75	0

PUNTAJE TOTAL: _____

Puntuación de Lancet	
Criterio clínico	Max=6
Duración de síntomas más de 5 días	4
Síntomas sistémicos sugestivos de tuberculosis (uno o más de los siguientes: pérdida de peso o bajo aumento de peso en niños, sudores nocturnos, o tos persistente por más de 2 semanas)	2
Antecedentes de contacto cercano en el último año con un individuo con tuberculosis pulmonar o una prueba positiva de TST o IGRA (solo en niños menores de 10 años)	2
Deficit neurológico focal (excluyendo parálisis de nervios craneales)	1
Parálisis de nervios craneales	1
Alteración de la consciencia	1
Criterios de líquido cefalorraquídeo LCR	Max=4
Aspecto claro	1
Recuento celular: 10-500 células/μL	1
Predominio linfocitario (>50%)	1
Concentración de proteínas mayor a 1g/L	1
Relación glucosa en LCR/ plasma <50% o concentración de glucosa <2.2 mmol/L	1
Criterio imagenológico	Max=6
Hidrocefalia	1
Realce meníngeo basal	2
Tuberculoma	2
Infarto	1
Hiperdensidad basal pre contraste	2
Evidencia de tuberculosis en otro sitio	Max=4
Radiografía de tórax sugestiva de tuberculosis activa	2/4
Signos de tuberculosis: 2 puntos; tuberculosis miliar: 4 puntos.	
Evidencia en CT/MRI/ultrasonido fuera del SNC	2
Presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en otra fuente como esputo, ganglio linfático, lavado gástrico, orina, sangre u otros tejidos.	4
Prueba NAAT positiva para <i>M. tuberculosis</i> extraneural	4
Exclusión de diagnósticos alternativos	
Confirmación microbiológica, serológica o histopatológica de diagnósticos alternativos. Ejemplo: meningitis bacteriana piógena, meningitis criptocócica, meningitis sifilítica, meningitis viral, meningoencefalítica, malaria cerebral, toxocaríasis, abscesos cerebrales bacterianos, toxoplasmosis cerebral, linfoma u otras malignidades.	

PUNTAJE TOTAL: _____

**HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACION "“EFICACIA
DEL TEST DE ADENOSIN DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) Y
DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACION PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS
TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO DURANTE EL PERIODO
ENERO 2015 A DICIEMBRE 2024”**

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

AGRADECEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN

6.4. ANEXO IV 4: Validación del instrumento de investigación

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

Validez a criterio de expertos, utilizando el método DPP (distancia del punto medio)

PROCEDIMIENTO

Se elaboró una tabla donde colocamos los puntajes por ítems y sus respectivos promedios, brindados por cinco especialistas en el tema.

N° ítems	EXPERTOS			PROMEDIO
	A	B	D	
1	5	5	5	5.0
2	5	5	5	5.0
3	4	5	5	4.75
4	5	5	4	4.75
5	5	5	5	5.0
6	5	5	5	5.0
7	5	5	5	5.0
8	5	5	5	5.0
9	5	5	5	5.0

Con los promedios hallados se determinó la distancia del punto múltiple (DPP) mediante la siguiente ecuación:

$$DPP = \sqrt{(X1 - Y1)^2 + (X2 - Y2)^2 + (X3 - Y3)^2 + \dots + (X9 - Y9)^2}$$

Donde:

X = valor máximo en la escala concedido para cada ítem

Y = promedio para cada ítem

DPP

$$= \sqrt{(5 - 4.75)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.5)^2 + (5 - 4.25)^2 + (5 - 4.25)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.25)^2 + (5 - 4.75)^2 + (5 - 4.75)^2}$$

$$DPP = \sqrt{(0.25)^2 + (0.25)^2 + (0.5)^2 + (0.75)^2 + (0.75)^2 + (0.25)^2 + (0.75)^2 + (0.25)^2 + (0.25)^2}$$

$$DPP = \sqrt{0.0625 + 0.0625 + 0.25 + 0.5625 + 0.5625 + 0.0625 + 0.5625 + 0.0625 + 0.0625}$$

$$DPP = \sqrt{1.75}$$

$$DPP = 1.32$$

Si DPP es igual a cero, significa que el instrumento posee una adecuación total con lo que pretende medir, por consiguiente, puede ser aplicado para obtener información. Se determinó la distancia máxima (D máx.) del valor obtenido respecto al punto de referencia cero (0), con la ecuación:

$$D_{\max} = \sqrt{(X_1 - 1)^2 + (X_2 - 1)^2 + \dots + (X_9 - 1)^2}$$

Donde:

X= valor máximo en la escala concedido para cada ítem.

Y= 1

Dmax

$$= \sqrt{(5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2 + (5 - 1)^2}$$

$$D_{\max} = \sqrt{144}$$

$$DPP = 12$$

La Dmax se divide entre el valor máximo de la escala: $12/5=2.4$

Con este último valor hallado se construyó una escala valorativa a partir de cero, hasta llegar al valor Dmax, dividiéndose en intervalos iguales entre sí denominados con las letras A, B, C, D, E, siendo:

A	Adecuación total	0 – 2.4
B	Adecuación en gran medida	2.4 – 4.8
C	Adecuación promedio	4.8 – 7.2
D	Escasa adecuación	7.2 – 9.6
E	Inadecuación	9.6 – 12

El punto DPP se debería localizar en las zonas A o B, caso contrario la encuesta requeriría reestructuración y/o modificación; luego de las cuales se sometería nuevamente a juicio de expertos.

En este estudio el DPP resultó 1.32, valor que se encuentra en la zona A correspondiendo a una adecuación total, por lo que se asume que la ficha de recolección de datos es válido y confiable.

INSTRUCTIVO

IDENTIFICACIÓN DEL EXPERTO

- APELLIDOS Y NOMBRES:

Francisco Yonagui Goni

- OCUPACIÓN, GRADO ACADÉMICO Y LUGAR DE TRABAJO:

M.C. Especialista en Neurología del Hospital Regional del
Cusco

- FECHA DE VALIDACIÓN: 12/9/25

- FIRMA Y SELLO:



Estimado experto (a), para la validación del cuestionario se plantearon 10 interrogantes o preguntas tipo Likert, las que serán acompañadas con una escala de estimación que significa lo siguiente:

- 5.- Representa al mayor valor de la escala y deberá ser asignado cuando se aprecia que la interrogante es absuelta por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.
- 4.- Representará la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada.
- 3.- Significará una absolución de la interrogante en términos intermedios de la interrogante planteada.
- 2.- Representará una absolución escasa de la interrogante planteada.
- 1.- Representarán una ausencia de elementos que absuelvan la interrogante planteada.

Finalmente, la pregunta 10 es una apreciación crítica, por lo cual se pide por favor llenarla de forma crítica y sincera, ya que esta será de mucha utilidad para la mejora de este instrumento.

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACIÓN "EFICACIA DEL TEST DE ADENOSIN DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) Y DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACION PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO DURANTE EL PERIODO ENERO 2011 A DICIEMBRE 2024"

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para lograr comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
4. ¿Considera Ud. si aplicamos en futuras oportunidades este instrumento o muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidas en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---
10. ¿Qué aspecto habría que modificar o que aspectos tendrían que incrementarse o suprimirse?

Lenguaje, ademas de usar un lenguaje sencillo (sencillo)
Ninguna variable en la escala (anot, en el item)
informe de enferia, serogenologu



GRADÉCEMOS ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN



INSTRUCTIVO

IDENTIFICACION DEL EXPERTO

- APELLIDOS Y NOMBRES:

ARNALDO AGUIAR P

- OCUPACIÓN, GRADO ACADÉMICO Y LUGAR DE TRABAJO:

MEDICO NEURÓLOGO DEL HOSPITAL ANTONIO
LORENÁ

- FECHA DE VALIDACIÓN: 10 / 09 / 25
- FIRMA Y SELLO:



Estimado experto (a), para la validación del cuestionario se plantearon 10 interrogantes o preguntas tipo Likert, las que serán acompañadas con una escala de estimación que significa lo siguiente:

- 5.- Representa al mayor valor de la escala y deberá ser asignado cuando se aprecia que la interrogante es absuelta por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.
- 4.- Representará la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada.
- 3.- Significará una absolución de la interrogante en términos intermedios de la interrogante planteada.
- 2.- Representará una absolución escasa de la interrogante planteada.
- 1.- Representará una ausencia de elementos que absolvían la interrogante planteada.

Finalmente, la pregunta 10 es una apreciación crítica, por lo cual se pide por favor llenarla de forma crítica y sincera, ya que esta será de mucha utilidad para la mejora de este instrumento.

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN SOBRE LA INVESTIGACIÓN "EFICACIA DEL TEST DE ADENOSIN DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) Y DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACIÓN PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO DURANTE EL PERIODO ENERO 2015 A DICIEMBRE 2014"

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1 2 3 4 **X**

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1 2 3 4 **X**

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1 2 3 **X** 5

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en futuras oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1 2 3 4 **X**

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son claros y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1 2 3 4 **X**

6. ¿Considera Ud. que todos y cada uno de las preguntas contenidas en este instrumento tiene las mismas opciones?

1 2 3 4 **X**

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1 2 3 4 **X**

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuarios a quien se dirige el instrumento?

1 2 3 4 **X**

9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1 2 3 4 **X**

10. ¿Qué aspecto habrá que modificar o que aspectos tendrán que incrementarse o disminuir?

- *NO se registraron modificaciones*



AGRADECIENDO ANTICIPADAMENTE SU COLABORACIÓN

[Firma]
 Asesor/a Principal
 Universidad Nacional del Cuzco
 Cuzco, Perú 2014

INSTRUCTIVO

IDENTIFICACION DEL EXPERTO

- APELLIDOS Y NOMBRES:

Arona Caceron Enrique

- OCUPACIÓN, GRADO ACADÉMICO Y LUGAR DE TRABAJO:

Medico Infectologo - Hospital Regional Cusco

- FECHA DE VALIDACIÓN: 06 NOV 2025

- FIRMA Y SELLO:



Estimado experto (a), para la validación del cuestionario se plantearon 10 interrogantes o preguntas tipo Likert, las que serán acompañadas con una escala de estimación que significa lo siguiente:

- 5.- Representa al mayor valor de la escala y deberá ser asignado cuando se aprecia que la interrogante es absuelta por el trabajo de investigación de una manera totalmente suficiente.
- 4.- Representará la estimación de que el trabajo de investigación absuelve en gran medida la interrogante planteada
- 3.- Significará una absolución de la interrogante en términos intermedios de la interrogante planteada.
- 2.- Representará una absolución escasa de la interrogante planteada.
- 1.- Representarán una ausencia de elementos que absuelvan la interrogante planteada

Finalmente, la pregunta 10 es una apreciación crítica, por lo cual se pide por favor llenarla de forma crítica y sincera, ya que esta será de mucha utilidad para la mejora de este instrumento.

AUTORIZACIÓN PARA INVESTIGACIÓN

		Gobierno Regional de Cusco	Gobierno Regional de Salud	Hospital Regional del Cusco	Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación	
"Unidad de Recuperación y Consolidación de la Economía Regional" "Secretaría de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"						

Cusco, 01 de Julio del 2025

PROVEIDO N°235 - 2025-GR CUSCO/GERESA-HRC-DE-QCQI

Visto, el Expediente N°11489 seguido por la Uta: **LUANA SABINE ROQUE MASCO**, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad San Antonio Abad del Cusco, quien solicita: Autorización para aplicación de Instrumento de Investigación, para cotar el Título Profesional de Médico Cirujano.

El presente Proyecto de Investigación: **"RENDIMIENTO DIAGNOSTICO DE LOS DIFERENTES SISTEMAS DE PUNTUACION Y TEST DE ADENOSINA DESAMINASA EN LIQUIDO CEFALORAQUIDEO (ADA) Y PARA EL DIAGNOSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSEA EN EL HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO. 2015-2024"** conforme al informe emitido por el Jefe del Área de Investigación de la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación, la petición formulada por la citada testista se encuentra apta para realizar la solicitada ya que las características de Investigación es de estudio cuantitativo-correlacional, diseño observacional, cohorte, retrospectivo; se aplicara recolección de datos de historias clínicas y registros virtuales de los pacientes en el Servicio de Medicina C en la Unidad de Estadística del Hospital Regional Cusco..

En tal sentido, esta dirección **AUTORIZA** la Aplicación de Instrumento de Investigación para lo cual se le brinde las facilidades correspondientes, exhortando a los investigadores que todo material de la aplicación del instrumento es a cuenta de las interesadas y no genere gastos al Hospital.

RECOMENDACIÓN:

Presentación de la presente autorización, debidamente identificado con su DNI correspondiente.
Se adjunta Recibo N°30778

Al finalizar la aplicación del Instrumento, la investigadora deberá entregar una copia original del Proyecto Final de Investigación a la Oficina de Capacitación del Hospital Regional Cusco

Atentamente




Dra. María Elena Salas Galindo
 Jefe de la Unidad de Capacitación, Docencia e Investigación

c.c. Archivo
MESQ/Ides
27-07-2025

Av. La Cultura S/N Cusco - Perú.
 Teléfono (084) 227361 / Emergencia (084) 223691
www.hrcusco.gob.pe/ / hr@hrcusco.gob.pe





REPÚBLICA DE PERÚ
 2024