

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“Evaluación del rendimiento del score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, periodo 2024-2025”

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

AUTOR:

M.C. RUTH SHARON SALVADOR VILA

ASESOR:

MC. ANA MARIA RIMARACHIN CHAVEZ

CÓDIGO ORCID:

0000-0002-0914-2211

CAJAMARCA-PERÚ

2024

Archivo



CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Ruth Sharon Salvador Vila
DNI. 41028996
Escuela Profesional/Unidad UNC: Unidad de Segunda Especialización – Residentado Médico
2. Asesor: M.C. Ana María Rimarachín Chávez
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Segunda Especialidad - Médico Especialista en Medicina Interna
4. Tipo de Investigación: Trabajo Académico
5. Título de Trabajo de Investigación: **"EVALUACIÓN DEL RENDIMIENTO DEL SCORE DE THWAITES EN EL DIAGNÓSTICO DE MENINGITIS TUBERCULOSA EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, PERIODO 2024-2025"**
6. Fecha de Evaluación: 23/09/2024
7. Software Antiplagio: TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 22%
9. Código Documento: oid: 3117:384655447
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 01 de Octubre del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz
DIRECTOR

I. GENERALIDADES

1.1. Título de la investigación:

Evaluación del rendimiento del score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, periodo 2024-2025

1.2. Nombre del autor del proyecto:

M.C. Ruth Sharon Salvador Vila

1.3. Nombre de la especialidad estudiada:

Medicina Interna

1.4. Nombre y apellidos del asesor del proyecto:

Ana Maria Rimarachin Chavez

1.5. Área y Línea de investigación:

Medicina Humana. Meningitis tuberculosa

1.6. Tipo de investigación:

Observacional, analítico, transversal, prospectivo, de prueba diagnóstica

1.7. Régimen de investigación:

Orientado

1.8. Institución donde se desarrollará el proyecto:

Hospital Regional Docente de Cajamarca

1.9. Localidad donde se desarrollará el proyecto:

Cajamarca

1.10. Duración total del proyecto:

24 meses, 2024-2025

1.11. Cronograma de actividades:

Actividades	Tiempo en meses											
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Diseño y Elaboración del Proyecto	X	X										
Presentación del Proyecto			X									
Aprobación del Proyecto				X								
Elaboración de los Instrumentos de Investigación					X							
Aplicación de los Instrumentos de Investigación						X						
Procesamiento y Análisis de Datos							X					
Redacción de Informe Final								X	X			
Revisión y Reajuste del Informe Final										X		
Presentación del Informe Final											X	
Aprobación del Informe Final												X

1.12. Recursos disponibles:

Se destinarán recursos humanos, materiales y servicios para el proyecto, incluyendo un consultor externo, secretaria, asistente, y costos asociados a útiles de oficina, impresión, y revisión ortográfica.

1.13. Presupuesto:

Rubro	Descripción	Parcial (S/.)	Total (S/.)
A) Recursos Humanos		2000.00	2700.00
Estadístico Consultor Externo			
Secretaria		400.00	
Asistente		300.00	
B) Bienes	Útiles de escritorio	200.00	320.00
Material de escritorio			
	Papel bond	100.00	
	otros	20.00	
C) Servicios		100.00	540.00
Movilidad			
Tipeo e Impresión		200.00	
Refrigerios		100.00	
Fotocopias y Anillados		80.00	
Revisión Ortográfica		60.00	
TOTAL			3560.00

1.14. Financiamiento.

Autofinanciado

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a los pulmones y se propaga por vía aérea cuando una persona infectada tose, estornuda o expulsa secreciones. La infección inicial por el bacilo de Koch puede ser asintomática en individuos sanos, ya que el sistema inmunológico bloquea la bacteria. Es solo cuando aparecen síntomas que se confirma el diagnóstico de tuberculosis activa. Estos síntomas, en muchos casos, pueden ser leves y durar varios meses, lo que facilita la transmisión inadvertida a otras personas. En este sentido, en personas con el sistema inmunitario comprometido, como aquellas con VIH, puede ser muy grave, y suele ser mortal si no se atiende oportunamente (1) .

Según las estimaciones de la OMS (2) en el transcurso del año 2022, la tuberculosis se consolidó como la segunda enfermedad infecciosa con mayor impacto mortal a nivel mundial, tras la COVID-19, destacándose como una causa principal de decesos entre aquellos afectados por el VIH, así como una preocupación relevante en el contexto de la resistencia antimicrobiana.

Se calcula que 10,6 millones de personas adquirieron esta enfermedad, resultando en aproximadamente 1,3 millones de muertes, de las cuales unas 167.000 corresponden a casos de coinfección con VIH/TB. Colombia se posiciona como el quinto país con mayor cantidad de casos, con una tasa de incidencia de 8,76 por cada 100,000 habitantes durante el quinto periodo epidemiológico de 2020. Según OMS, en 2021 alrededor de 10,6 millones de personas desarrollaron TB, y 1,6 millones perdieron la vida a causa de esta. Estos datos reflejan un incremento de la incidencia del 3.6%, en contraste con años previos. En 2021, los reportes de TB se concentraron en el sudeste de Asia (45%), África (23%) y la región del Pacífico occidental (18%), con menores proporciones en el Mediterráneo oriental (8.1%), América (2.9%) y Europa (2.2%) (2).

En 2022, en las Américas se estimaron 325,000 nuevos casos de tuberculosis, de los cuales se notificaron 239,987 (74%), lo que representa un aumento del 4% en comparación con 2021. Se calculó un total de 35,000 muertes en la región, de las cuales 11,000 estuvieron relacionadas con la coinfección TB/VIH. Un tema crítico es el incremento en los casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos, lo que complica aún más los esfuerzos por erradicar la enfermedad. Sin embargo, es importante subrayar que la tuberculosis es curable y prevenible (1).

El diagnóstico de la tuberculosis del sistema nervioso central presenta desafíos debido a que los síntomas clínicos no son específicos y las pruebas de laboratorio tienen baja sensibilidad, a pesar de los avances en las técnicas moleculares. La tuberculosis sigue siendo una preocupación de salud pública y una de las principales causas de mortalidad en el mundo. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*, aunque solo el 10% desarrolla la enfermedad activa, generalmente influenciada por factores como la debilidad del sistema inmune, desnutrición, diabetes o edades extremas (3).

En cuanto al marco legal, a pesar de los avances en la investigación, se requiere con urgencia el desarrollo de pruebas diagnósticas tempranas y de bajo costo para la meningitis tuberculosa (TBM). La detección de *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido cefalorraquídeo (LCR) sigue siendo el método estándar, pero la baciloscopía y los cultivos tienen baja sensibilidad (4).

La Ley N° 30287, promulgada el 4 de diciembre de 2014, establece las bases legales para la prevención y control de la tuberculosis en el Perú, buscando reducir su incidencia, prevalencia y mortalidad a través de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Esta ley garantiza el acceso universal a los servicios de salud relacionados con la TB, promueve la sensibilización comunitaria, fomenta la investigación científica y fortalece el sistema de salud mediante la capacitación del personal y la mejora de la infraestructura. Además, resalta la importancia de la coordinación entre sectores para abordar los factores sociales que influyen en la enfermedad (5).

El Decreto Supremo N° 021-2016-SA, promulgado el 25 de junio de 2016, aprueba el reglamento de la ley, que especifica las responsabilidades de las instituciones gubernamentales, protocolos de atención, un sistema de información robusto y mecanismos de financiamiento. La Resolución Ministerial N° 926-2019/MINSA, del 29 de agosto de 2019, aprueba la "Guía Técnica para la Investigación Epidemiológica de Brotes y otros Eventos de Importancia en Salud Pública (EVISAP) relacionados con Tuberculosis", que establece un marco metodológico para la investigación y control de brotes de TB, y aborda la capacitación del personal y la coordinación interinstitucional (6).

En lugares donde los servicios de laboratorio son inadecuados o los resultados son poco confiables, se pueden emplear escalas diagnósticas o la evaluación de un experto para apoyar el diagnóstico. Las escalas más utilizadas son la de Thwaites y The Lancet Consensus Scoring System. Según la escala de Thwaites, un puntaje de 4 o menor sugiere un origen tuberculoso para la meningitis, lo que refuerza la importancia de seguir desarrollando herramientas diagnósticas como esta para mejorar la detección temprana y precisa de la meningitis tuberculosa, especialmente en entornos con recursos limitados (7).

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025?

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. Objetivo General

Evaluar el rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025.

2.3.2. Objetivos Específicos

- Describir las características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.
- Analizar la especificidad y sensibilidad del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025.
- Determinar el valor predictivo del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2024-2025.

2.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

La meningitis tuberculosa (TBM) es la forma más letal de tuberculosis extrapulmonar activa, con una incidencia especialmente elevada en los países en desarrollo. En estas regiones, las deficiencias en los sistemas de salud generan retrasos en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, lo que agrava las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad. El diagnóstico de TBM presenta grandes desafíos, ya que sus síntomas clínicos son poco específicos y las pruebas de laboratorio, incluso con los avances en técnicas moleculares, siguen mostrando baja sensibilidad.

La tuberculosis continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel global, afectando a aproximadamente un tercio de la población mundial, aunque solo el 10% desarrolla la forma activa de la enfermedad. La incidencia de TB sigue en aumento, como lo demuestra el informe de la OMS, que reportó 10,6 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes en 2021. Este crecimiento destaca la necesidad urgente de herramientas diagnósticas más efectivas para la meningitis tuberculosa (TBM). Las pruebas estándar actuales, como la baciloscopía y el cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR), presentan baja sensibilidad y pueden tardar semanas en entregar resultados, lo que retrasa el inicio del tratamiento adecuado.

El propósito de este estudio es analizar el desempeño del Score de Thwaites en el diagnóstico de TBM, con el fin de ofrecer una herramienta diagnóstica útil y económica. La implementación de este score podría mejorar significativamente la detección temprana y precisa de TBM, especialmente en entornos con recursos limitados, donde las pruebas convencionales son inaccesibles o insuficientes.

Este enfoque tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos al facilitar un diagnóstico más rápido y certero, lo que reduciría la morbimortalidad asociada con la TBM. Además, contribuiría a aliviar la carga sobre los sistemas de salud en países con alta prevalencia de TB, proporcionando una solución accesible a los desafíos diagnósticos actuales.

2.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Aunque el Score de Thwaites ha sido validado en diversos estudios, su aplicabilidad en el Hospital Regional Docente Cajamarca puede ser cuestionada debido a las diferencias clínicas y epidemiológicas que presentan los pacientes en comparación con las poblaciones en las que originalmente se desarrolló este score. Estas variaciones limitan la posibilidad de generalizar los resultados a otros contextos.

Además, la dependencia en datos clínicos prospectivos requiere una recolección de información constante y precisa, que puede verse afectada por la heterogeneidad en la práctica clínica diaria y el grado de cumplimiento de los protocolos por parte del personal de salud. Esta variabilidad introduce un riesgo de sesgo que compromete la fiabilidad del diagnóstico basado exclusivamente en el Score de Thwaites para detectar diferencias significativas en el rendimiento del Score de Thwaites.

Otro factor crítico es la necesidad de un tamaño de muestra adecuado para garantizar la validez estadística de los resultados. Dada la baja incidencia de meningitis tuberculosa, reunir suficientes casos para obtener datos significativos puede ser un reto, lo que podría reducir la capacidad del estudio para identificar diferencias clave en el rendimiento del Score de Thwaites. Esto subraya la importancia de complementar la evaluación con otros métodos diagnósticos y criterios clínicos, adaptados a las características locales de los pacientes, para mejorar la precisión y efectividad en el manejo de esta patología.

2.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación garantizará la confidencialidad de los datos, siendo accesibles únicamente para los investigadores. La identidad de los pacientes permanecerá anónima, en cumplimiento con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki II (numerales 11, 12, 14, 15, 22 y 23) y la Ley General de Salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA).

III. MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1. A nivel internacional

González et. al., (8) pretendió abordar la alta letalidad de la meningitis por *Mycobacterium tuberculosis*, una forma extrapulmonar de la tuberculosis activa, especialmente prevalente en países en desarrollo, y su impacto como problema de salud pública. Se evaluaron métodos diagnósticos microbiológicos y moleculares, incluyendo la tinción de Ziehl-Neelsen, además de las escalas de Thwaites y Marais para diagnóstico orientado. Se concluyó que el diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa se ve obstaculizado por la inespecificidad clínica y la falta de pruebas rápidas y asequibles. Las pruebas moleculares demostraron mayor precisión, y las escalas diagnósticas como las de Thwaites y Marais resultaron útiles. El tratamiento estándar mostró efectividad en cepas sensibles, mientras que la tuberculosis multirresistente requirió regímenes individualizados y prolongados debido a la creciente resistencia antimicrobiana.

Sulaiman et. al., (4) buscó evaluar la utilidad del “sistema de Thwaites” y el “sistema de puntuación de consenso de The Lancet” en la diferenciación de la meningitis tuberculosa (TBM) de la meningitis bacteriana, subaguda y crónica. Realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en adultos con meningitis subaguda (SAM) y crónica (CM), definida por síntomas de más de 5 y 30 días, respectivamente. De 395 pacientes, 313 tenían SAM y 82 CM. Los pacientes con CM presentaban más probabilidades de TBM y mayores tasas de VIH. Entre 162 pacientes con TBM y 233 con no TBM, las etiologías incluían causas desconocidas, fúngicas, virales, misceláneas y bacterianas. Los pacientes con TBM eran mayores y tenían puntuaciones de coma de Glasgow más bajas, glucosa en LCR más baja y proteína en LCR más alta. Ambos criterios

distinguieron TBM de meningitis bacteriana; solo la puntuación de Lancet diferenció TBM de etiologías fúngicas, virales y desconocidas, aunque con superposición significativa. Ambos criterios fueron útiles para diferenciar TBM de meningitis bacteriana.

Iskandar et. al., (9) pretendieron ilustrar el papel del análisis rutinario del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la implementación del sistema de puntuación de Thwaites en pacientes con sospecha de infección intracraneal. Se llevó a cabo un procedimiento de punción lumbar en pacientes con síntomas clínicos de infección intracraneal, complementado con otros diagnósticos de apoyo cuando fue necesario. Los resultados del análisis de LCR se resumieron y se calculó la puntuación de Thwaites. En una serie de casos con tres pacientes, dos tuvieron una puntuación de Thwaites inferior a 4, sugiriendo una mayor probabilidad de meningitis tuberculosa, mientras que el tercer paciente tuvo una puntuación de +7, indicando una mayor probabilidad de meningitis bacteriana. El estudio concluyó que el análisis rutinario de LCR debe realizarse como diagnóstico de apoyo mínimo en pacientes con sospecha de infección del sistema nervioso central, permitiendo la aplicación de sistemas de puntuación como el de Thwaites para iniciar el tratamiento empírico más adecuado con prontitud.

Zhang, et. al, (10) con su artículo evaluaron la utilidad de la escala de Thwaites para diferenciar la meningitis tuberculosa (TBM) de la meningitis bacteriana (BM) en 211 pacientes. Se encontró que la escala era altamente sensible para el diagnóstico de TBM, pero menos específica para diferenciar TBM de BM. La precisión de la escala fue mayor en pacientes con TBM y BM inicialmente tratada, pero disminuyó en aquellos con tratamiento previo. Se recomienda utilizar la escala de Thwaites con precaución en pacientes con tratamiento previo y realizar estudios adicionales para evaluar su precisión en diferentes poblaciones y escenarios clínicos.

Chica y Quezada (11) evaluaron la utilidad de la escala diagnóstica de Thwaites para diferenciar la meningitis tuberculosa de la meningitis bacteriana no tuberculosa en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana. Los resultados mostraron una alta sensibilidad y especificidad de la escala, lo que la convierte en una herramienta valiosa para el diagnóstico diferencial de estas enfermedades. Se recomienda la realización de estudios prospectivos multicéntricos para validar los resultados en poblaciones más amplias y diversas, e implementar su uso en la práctica clínica para mejorar el manejo de la meningitis en pacientes con sospecha de meningitis bacteriana.

Leyloh y Sugianto (12) buscaron evaluar la precisión diagnóstica de la puntuación de Thwaites en comparación con el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* como estándar en pacientes con meningitis. Se realizó un estudio de diagnóstico con enfoque transversal utilizando datos de registros médicos de pacientes con meningitis en el Hospital Dr. Soetomo de Surabaya, desde enero de 2019 hasta abril de 2021. Ochenta y ocho sujetos cumplieron con los criterios de inclusión, y se encontró que la puntuación de Thwaites tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 15,3%. Esto indicó que, con un punto de corte de 4, la puntuación de Thwaites era adecuada como prueba de detección debido a su alta sensibilidad, pero no era adecuada como herramienta de refuerzo diagnóstico debido a su baja especificidad.

3.1.2. A nivel nacional

Juarez (14) se centró en la evaluación del Score de Thwaites para diagnosticar meningitis tuberculosa (MEC-TB), abarcando los aspectos clínicos, laboratoriales y radiológicos. Se llevó a cabo una investigación descriptiva transversal con pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Docente Regional las Mercedes (HDRLM). Para ello, se revisaron las historias clínicas y se aplicó el Score de Thwaites en cada caso. Los pacientes fueron clasificados en función del

resultado del Gram del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de los criterios clínicos, laboratoriales, microbiológicos, radiológicos o terapéuticos de MEC-TB. Se identificaron los casos confirmados de MEC-TB y meningitis bacteriana. El análisis incluyó estadísticas descriptivas y el cálculo del Chi cuadrado con un nivel de significancia de $p < 0.05$, además de la determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Score de Thwaites.

Riveros (15) pretendió comprender la enfermedad de la meningitis, enfocándose en su impacto en la salud infantil y su alta tasa de morbimortalidad global. Se revisaron datos epidemiológicos y clínicos sobre la meningitis, incluyendo la incidencia de brotes y las tasas de mortalidad y morbilidad. Se analizó la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se evaluaron los efectos de la meningitis bacteriana en niños menores de 5 años. La meningitis, una inflamación aguda del sistema nervioso central causada por bacterias, virus, hongos y parásitos, afecta principalmente a las leptomeninges y el líquido cefalorraquídeo. Es una de las principales causas de morbimortalidad infantil en el mundo, con la OMS reportando 426,000 casos anuales en menores de 5 años y 85,000 muertes. Aproximadamente el 75% de los casos de meningitis bacteriana ocurren en menores de 15 años, con una mortalidad del 5-10% y morbilidad del 25-40%. A pesar de avances en antibióticos y cuidados intensivos pediátricos que han reducido la mortalidad, las secuelas de la meningitis continúan afectando la calidad de vida.

Álvarez (17) tuvo como objetivo describir las características clínico-epidemiológicas y evaluar la concordancia diagnóstica de meningitis tuberculosa (MEC TB) al ingreso y egreso de los pacientes en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna entre enero de 2015 y diciembre de 2019. A través de un análisis retrospectivo de 45 historias clínicas, se encontró que el 26,8% de los casos ocurrieron en 2017, siendo el 51% hombres y

la mayoría de los pacientes tenía entre 30 y 59 años. Un 8,9% tenía antecedentes de tuberculosis pulmonar, pero solo la mitad había completado el tratamiento. Los síntomas más comunes incluyeron cefalea (86,4%), fiebre (59,1%) e inestabilidad postural (55,6%), con debilidad muscular y signos meníngeos presentes en más del 40% de los pacientes. Sin embargo, el 40% no fue evaluado por signos meníngeos al ingreso. La concordancia entre el diagnóstico inicial y el de egreso fue baja, con un índice Kappa de 0,22, lo que evidencia desafíos en la precisión diagnóstica a lo largo del tratamiento.

3.1.3. A nivel regional

Montalvo et. al. (16) tuvieron como objetivo describir la supervivencia de pacientes con meningitis tuberculosa (MEC TB) y tuberculosis pulmonar. Se llevó a cabo un análisis observacional, analítico y retrospectivo en pacientes mayores de 14 años diagnosticados con tuberculosis pulmonar y meníngea en el Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo, entre enero de 2015 y diciembre de 2019. De los 1168 pacientes diagnosticados con tuberculosis, el 4,7% presentó meningoencefalitis tuberculosa. La edad media fue de 33 años y el 69% de los casos correspondieron a varones. Los análisis del líquido cefalorraquídeo revelaron pleocitosis predominantemente mononuclear, niveles elevados de proteínas, hipoglucorraquia y una actividad alta de adenosina desaminasa (>9 U/L). La tasa de mortalidad por MEC TB fue del 47,3%, vinculada a un tiempo prolongado de enfermedad antes de la hospitalización ($p = 0,03$) y una baja puntuación en la escala de Glasgow ($p = 0,02$). La probabilidad de supervivencia a los 20 días de tratamiento fue del 23% para los pacientes con MEC TB ($P: 0,01$; HR: 4,23; IC95%: 1,44-12,36), en contraste con el 79% para los pacientes con tuberculosis pulmonar ($p = 0,02$). Los resultados indican la peor supervivencia en casos de MEC TB y la necesidad de mejorar el diagnóstico temprano y aplicar tratamientos diferenciados.

Sovero (13) evaluó la utilidad de la regla de predicción clínica de Thwaites para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en 73 pacientes. Se encontró que la herramienta tiene una alta sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica, lo que la convierte en una herramienta valiosa para el diagnóstico de MEC-TB en entornos con recursos limitados. El estudio también encontró que el test de adenosina desaminasa en líquido cefalorraquídeo tiene una utilidad diagnóstica moderada-alta y podría ser utilizado en conjunto con la RPC de Thwaites para mejorar el rendimiento diagnóstico.

3.2. BASES TEÓRICAS

3.2.1. Teoría de Meningitis tuberculosa

El 24 de marzo de 1882, el médico alemán Robert Koch (Premio Nobel en 1905) anunció a la Sociedad de Fisiología de Berlín y al mundo el descubrimiento de la causa de la tuberculosis, el *Mycobacterium tuberculosis*, lo cual marcó el primer paso hacia el diagnóstico y la cura de esta enfermedad. Robert Koch, a quien Paul De Kruif llama "Paladín contra la Muerte" en su libro "Cazadores de Microbios", era miope, serio y de baja estatura. Estudió medicina en la Universidad de Gotinga (18).

Mientras estudiaba la transmisión del *Bacillus anthracis* (ántrax), Koch formuló los postulados necesarios para aceptar la relación causal entre un agente infeccioso y la enfermedad que produce. La lógica y precisión de estos postulados han perdurado, siendo válidos hasta hoy. Estos postulados de Koch son las reglas que deben cumplirse antes de aceptar que ciertas bacterias causan una enfermedad específica.

Según Koch (18), para confirmar que un microbio es la causa de una enfermedad, este debe estar siempre asociado a los casos con la enfermedad, poder ser obtenido de los enfermos, cultivado en el laboratorio y usado para infectar a un individuo sano (un animal de experimentación sin la enfermedad),

y ser nuevamente obtenido de este último cuando enferme. Estos postulados son parte de la Teoría de la Causalidad en Epidemiología.

La meningitis tuberculosa es una forma grave de infección extrapulmonar causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Se caracteriza por la inflamación de las meninges, las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. Esta condición representa una emergencia médica debido a su alta morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera oportuna (19).

Definición y características

La meningitis tuberculosa se define como una infección de las meninges provocada por *Mycobacterium tuberculosis*, que se presenta con una clínica característica, hallazgos de laboratorio sugestivos y confirmación microbiológica o histológica (20). La patogénesis involucra la diseminación hematogena del bacilo tuberculoso desde un foco primario pulmonar o linfático hacia el sistema nervioso central (SNC), donde provoca la formación de tuberculomas y la inflamación meníngea.

Características Clínicas

Los síntomas iniciales de la meningitis tuberculosa suelen ser inespecíficos e incluyen fiebre, malestar general, cefalea persistente y síntomas constitucionales como pérdida de peso y anorexia (21). A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer signos neurológicos focales, alteración del estado mental y rigidez de nuca. La presentación clínica puede variar ampliamente, lo que a menudo retrasa el diagnóstico y el inicio del tratamiento (22). Ver Tabla 1.

Diagnóstico

El diagnóstico de la meningitis tuberculosa es complejo y se basa en una combinación de hallazgos clínicos, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR)

y pruebas microbiológicas. El análisis del LCR típicamente revela pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia y proteínas elevadas (23).

Sin embargo, la confirmación definitiva requiere la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR mediante cultivo, tinción de Ziehl-Neelsen o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (20). Ver Figura 1.

1. Diagnóstico Clínico: El diagnóstico clínico inicial de la meningitis tuberculosa se basa en la anamnesis y la exploración física detalladas. Los síntomas típicos incluyen fiebre prolongada, cefalea persistente, vómitos, rigidez de nuca, y alteraciones del estado mental. Sin embargo, estos síntomas son inespecíficos y pueden confundirse con otras formas de meningitis o condiciones neurológicas.
2. Diagnóstico Laboratorial: El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) es fundamental para el diagnóstico. Los hallazgos típicos incluyen pleocitosis linfocítica, hipoglucorraquia y niveles elevados de proteínas. Sin embargo, la confirmación microbiológica es crucial. La tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo del LCR para *Mycobacterium tuberculosis* son métodos estándar, aunque tienen baja sensibilidad y pueden tardar varias semanas en proporcionar resultados. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), han mejorado la rapidez y sensibilidad del diagnóstico, aunque no están disponibles en todos los centros.
3. Diagnóstico Imagenológico: Las técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), son útiles para detectar complicaciones y características sugestivas de meningitis tuberculosa, como hidrocefalia, infartos cerebrales y tuberculomas. La RM es especialmente valiosa por su mayor resolución en estructuras del sistema nervioso central.

Tratamiento y Pronóstico

El tratamiento de la meningitis tuberculosa incluye un régimen prolongado de fármacos antituberculosos y corticosteroides para reducir la inflamación. El pronóstico depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico; los pacientes que se presentan en etapas avanzadas tienen un mayor riesgo de complicaciones neurológicas y mortalidad (24). Ver figura 3.

Complicaciones

Las complicaciones de la meningitis tuberculosa pueden ser graves e incluyen hidrocefalia, vasculitis cerebral, infartos cerebrales y secuelas neurológicas permanentes como déficits cognitivos y motores (25). La vigilancia y el manejo agresivo de estas complicaciones son esenciales para mejorar los resultados a largo plazo.

Epidemiología

La meningitis tuberculosa es una enfermedad infecciosa grave que afecta el sistema nervioso central y se asocia con una alta mortalidad y morbilidad. Aunque la tuberculosis (TB) es una de las principales causas de enfermedad y muerte en todo el mundo, la meningitis tuberculosa representa una forma menos común pero más letal de TB extrapulmonar. A nivel mundial, se estima que aproximadamente el 1% de todos los casos de tuberculosis afectan el sistema nervioso central (26). La incidencia de la meningitis tuberculosa varía significativamente entre regiones geográficas, siendo más alta en áreas con alta prevalencia de TB, como África subsahariana, el sudeste asiático y partes de América Latina. Ver figura 4.

En países en desarrollo, donde la carga de TB es mayor y los recursos para diagnóstico y tratamiento son limitados, la meningitis tuberculosa es una causa importante de mortalidad en adultos jóvenes y niños (20). En contraste, en países desarrollados, la incidencia es menor, pero la enfermedad sigue

presentándose especialmente entre poblaciones vulnerables como inmigrantes, personas con VIH/SIDA y aquellos con condiciones de inmunosupresión.

Factores de riesgo

La meningitis tuberculosa es multifactorial y diversos factores de riesgo pueden influir en su desarrollo. A continuación, se describen los principales factores de riesgo asociados con la meningitis tuberculosa:

1. Infección por VIH:

La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de meningitis tuberculosa. Los individuos con VIH tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar formas graves de TB, incluyendo la meningitis tuberculosa, debido a la inmunosupresión causada por el virus (27). Estudios han demostrado que hasta el 50% de los casos de meningitis tuberculosa en algunas regiones están asociados con la coinfección por VIH.

2. Edad:

La edad es otro factor de riesgo significativo. Los extremos de la vida, particularmente los niños menores de 5 años y los adultos mayores, tienen un mayor riesgo de desarrollar meningitis tuberculosa (25). En los niños, la inmadurez del sistema inmunológico contribuye a la mayor susceptibilidad, mientras que, en los adultos mayores, los factores de comorbilidad juegan un papel crucial.

3. Contacto cercano con casos de TB activa:

Las personas que tienen contacto cercano y prolongado con individuos con tuberculosis pulmonar activa tienen un mayor riesgo de infección y,

potencialmente, de desarrollar meningitis tuberculosa (28). Esto es especialmente preocupante en entornos con alta densidad de población y en hogares con ventilación inadecuada.

4. Condiciones de inmunosupresión:

Además del VIH, otras condiciones que resultan en inmunosupresión, como la diabetes mellitus, el uso de corticosteroides prolongados, la desnutrición y la terapia inmunosupresora para enfermedades autoinmunes o trasplantes, aumentan el riesgo de meningitis tuberculosa (29).

5. Factores socioeconómicos:

La pobreza, el hacinamiento, la malnutrición y el acceso limitado a la atención médica son factores que contribuyen significativamente a la transmisión y el desarrollo de TB, incluyendo la meningitis tuberculosa. Estos factores afectan la capacidad de los individuos para recibir un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado (30).

3.2.2. Score de Thwaites

El score de Thwaites es una herramienta clínica desarrollada para ayudar en la diferenciación entre meningitis bacteriana y meningitis tuberculosa en pacientes adultos. Esta herramienta, introducida por Thwaites y colegas, se ha convertido en un recurso valioso en entornos con alta prevalencia de tuberculosis (TB) y recursos limitados para pruebas diagnósticas avanzadas (31). A continuación, se detallan el desarrollo, los componentes, y las aplicaciones del score de Thwaites, así como sus limitaciones, con el apoyo de gráficos y tablas.

Desarrollo y Validación

El score de Thwaites fue desarrollado con base en datos clínicos y laboratoriales

recopilados de pacientes en Vietnam, donde la TB es endémica. El objetivo era crear un sistema simple y rápido que pudiera ser utilizado en la práctica clínica diaria para distinguir entre meningitis bacteriana y tuberculosa, minimizando así el retraso en el tratamiento adecuado. La validación inicial del score mostró que era una herramienta útil para este propósito, aunque se reconoció la necesidad de validaciones adicionales en diferentes contextos epidemiológicos.

Componentes del Score

El score de Thwaites consta de cinco componentes principales, cada uno con una puntuación asignada basada en su correlación con la meningitis tuberculosa o bacteriana. Estos componentes y sus puntuaciones se muestran en la Tabla 2.

Aplicaciones Prácticas

El score de Thwaites se utiliza principalmente en entornos clínicos para evaluar rápidamente la probabilidad de meningitis tuberculosa frente a meningitis bacteriana. Un score total negativo sugiere meningitis tuberculosa, mientras que un score positivo indica una mayor probabilidad de meningitis bacteriana. Este enfoque permite a los clínicos iniciar el tratamiento adecuado más rápidamente, lo que es crucial para mejorar los resultados en los pacientes.

Limitaciones

A pesar de su utilidad, el score de Thwaites tiene limitaciones importantes. La precisión del score puede verse afectada por la variabilidad en la presentación clínica de la meningitis tuberculosa y la superposición de síntomas con otras formas de meningitis. Además, dado que el score fue desarrollado y validado principalmente en Vietnam, su aplicabilidad universal puede ser limitada. Estudios adicionales han sugerido la necesidad de ajustes y validaciones adicionales en diferentes contextos epidemiológicos para mejorar su utilidad diagnóstica (32). Ver figura 6.

3.2.3. Prueba Tincion del Gram (LCR)

Es fundamental reconocer que la técnica de identificación rápida es una herramienta de diagnóstico crucial en el manejo de infecciones del sistema nervioso central. Cuando se realiza de manera adecuada, esta técnica puede proporcionar resultados positivos en un rango del 75 al 90 % de los casos. La efectividad de esta técnica radica en su capacidad para diferenciar entre diversos tipos de microorganismos patógenos mediante la observación de la morfología y los resultados obtenidos a través de la tinción (33). La tinción de Gram es una prueba que detecta bacterias en lugares con sospecha de infección (garganta, pulmones, genitales, lesiones en la piel) y en fluidos corporales (sangre, orina). Identifica bacterias grampositivas y gramnegativas según su reacción a la tinción. Las bacterias grampositivas se tiñen de púrpura, mientras que las gramnegativas se tiñen de rosado o rojo.

Por ejemplo, la tinción de Gram es especialmente útil para identificar el tipo de bacterias presentes en el líquido cefalorraquídeo. Los cocos gramnegativos, como *Neisseria meningitidis* (meningococo), se distinguen claramente con esta técnica. Asimismo, los cocos grampositivos, entre los que se incluyen *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y especies de *Staphylococcus*, pueden ser identificados de manera eficiente. Además, la tinción permite detectar bacilos gramnegativos como *Haemophilus influenzae*, un patógeno común en meningitis bacteriana. También es posible identificar bacilos grampositivos, como *Listeria monocytogenes*, que, aunque es menos común, es un agente etiológico importante en ciertos grupos de pacientes, como los inmunocomprometidos y los recién nacidos (34). Ver tabla 3.

La prueba se indica cuando el paciente presenta síntomas de infección bacteriana, como dolor, fiebre y fatiga, o cuando hay sospecha de infecciones específicas en diferentes partes del cuerpo. Ver figura 7.

Procedimiento de la Prueba

- Muestra de herida: Se utiliza un hisopo especial para tomar la muestra

de la herida.

- Análisis de sangre: Se extrae sangre de una vena del brazo para su análisis.
- Análisis de orina: Se recoge una muestra de orina estéril en un recipiente para su análisis.
- Cultivo de garganta: Se utiliza un hisopo especial en la parte trasera de la garganta y las amígdalas para el cultivo.
- Cultivo de esputo: Se recoge una muestra de esputo mediante tos o un hisopo especial en la nariz. Ver figura 8 y 9.

Riesgos de la prueba:

- Hisopo, esputo y orina: No presentan riesgos significativos.
- Análisis de sangre: Puede haber un leve dolor o moretón en el sitio de inserción de la aguja.

Resultados de la prueba:

- Sin bacterias: Indica que probablemente no hay presencia de infección bacteriana o que la cantidad de bacterias en la muestra es insuficiente para detectarla.
- Con bacterias: Proporciona información sobre el tipo de infección bacteriana (grampositiva o gramnegativa) y la forma bacteriana (cocos o bacilos). Es posible que se requieran pruebas adicionales para una identificación exacta. También puede detectar infecciones por hongos.

3.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

a) Meningitis Tuberculosa

Meningitis tuberculosa es una forma de meningitis causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta las meninges, las membranas protectoras que cubren el cerebro y la médula espinal. Es una manifestación grave de la tuberculosis extrapulmonar y puede ser fatal si no se trata adecuadamente.

b) Score de Thwaites

El score de Thwaites es una herramienta clínica utilizada para diferenciar entre meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana en pacientes adultos. Fue desarrollado por Thwaites y sus colegas mediante la evaluación de parámetros clínicos y laboratoriales específicos, y ha sido validado en estudios epidemiológicos en Vietnam.

c) Diagnóstico de Meningitis Tuberculosa

El diagnóstico de meningitis tuberculosa se basa en una combinación de hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio y estudios de imagen. Incluye la evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) para la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* mediante cultivos, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y estudios de imagen como la resonancia magnética (MRI) para detectar anomalías cerebrales asociadas.

d) Rendimiento Diagnóstico

El rendimiento diagnóstico de una prueba o herramienta se refiere a su capacidad para detectar correctamente la presencia o ausencia de una enfermedad. Esto incluye parámetros como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, que son esenciales para evaluar la efectividad de cualquier prueba diagnóstica.

e) Evaluación Clínica

La evaluación clínica implica la valoración integral de un paciente mediante el examen físico, anamnesis y el uso de herramientas diagnósticas para determinar la presencia y naturaleza de una enfermedad. En el contexto de la meningitis tuberculosa, esto incluye la identificación de síntomas como fiebre, cefalea, rigidez de nuca y alteraciones neurológicas.

f) Epidemiología de la Tuberculosis

La epidemiología de la tuberculosis estudia la distribución, frecuencia y determinantes de la tuberculosis en diferentes poblaciones. Esto incluye la investigación de factores de riesgo, modos de transmisión, y estrategias de control y prevención

IV. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1.1. Hipótesis general

H1: El Score de Thwaites demuestra un rendimiento adecuado (especificidad y sensibilidad) para diagnosticar meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.

H0: El Score de Thwaites no demuestra un rendimiento adecuado (especificidad y sensibilidad) para diagnosticar meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.

4.1.2. Hipótesis específica

- Las características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025 mostrarán una distribución predominante en grupos etarios específicos, con una incidencia mayor en pacientes con factores de riesgo como inmunosupresión y antecedentes de contacto con tuberculosis.
- El Score de Thwaites demuestra una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.
- El Score de Thwaites exhibe un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) significativos en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.

4.2. OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de Valoración
Score de Thwaites	Sistema clínico para distinguir entre meningitis tuberculosa y meningitis bacteriana aguda.	Basado en 5 dimensiones: Edad, Historial de enfermedades, Leucocitos en sangre, Total de Leucocitos en LCR, Porcentaje de Neutrófilos en LCR.	<ul style="list-style-type: none"> - Edad - Historial de enfermedades - Leucocitos en sangre - Recuento celular en LCR - Ratio de glucosa en LCR 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad (años): ≥ 35 (+2 puntos), < 35 (0 puntos) - Duración de síntomas (días): < 6 (+4 puntos), ≥ 6 (-5 puntos) - Tinción de Gram en LCR: Bacterias presentes (+4 puntos), Ausentes (-3 puntos) - Conteo de leucocitos en sangre: $> 15,000/\mu\text{L}$ (+4 puntos), $\leq 15,000/\mu\text{L}$ (0 puntos) - Citometría en LCR: $> 900/\mu\text{L}$ (+3 puntos), $\leq 900/\mu\text{L}$ (0 puntos) - Ratio glucosa LCR/sangre: $< 40\%$ (+1 punto), $\geq 40\%$ (0 puntos) 	Cuantitativa – Dicotómica
Meningitis Tuberculosa	Meningitis causada por la bacteria Mycobacterium tuberculosis que afecta las meninges.	Diagnóstico a través de tinción de Gram del LCR, evidencia de tuberculosis en otros órganos, y parámetros citoquímicos del LCR.	<ul style="list-style-type: none"> - Detección microbiológica - Cuadro clínico - Criterios en LCR 	<ul style="list-style-type: none"> - Detección Microbiológica: BAAR visibles, Cultivo positivo - Cuadro Clínico: Tiempo de enfermedad (≥ 6 días), Sintomatología, Neuropatía craneal, Alteración del estado de conciencia - Criterios en LCR: Apariencia del LCR (transparente e incoloro), Celularidad (10 a 500 células/μL), Concentración proteica (>50 mg/L), Ratio glucosa LCR/sérica ($<50\%$) 	Cuantitativa - Nominal

V. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. TIPO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Observacional, analítico, transversal, prospectivo, de prueba diagnóstica

El diseño de estudio de casos y controles resulta adecuado para evaluar la efectividad del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa, gracias a su eficacia en el análisis de enfermedades poco comunes y su habilidad para identificar asociaciones entre factores de riesgo y resultados en salud. Este enfoque permitirá comparar de manera prospectiva a pacientes diagnosticados con meningitis tuberculosa (casos) frente a aquellos con otras formas de meningitis (controles), facilitando la evaluación de la sensibilidad y especificidad del Score de Thwaites.

Al analizar y comparar las puntuaciones del Score de Thwaites entre ambos grupos, se puede identificar la validez y la precisión de este método diagnóstico, utilizando análisis estadísticos para ajustar posibles variables de confusión y controlar sesgos.

5.2. TÉCNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

5.2.1. Población y muestra

La población de estudio comprende todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.

5.2.2. Unidad de análisis

Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.

Muestreo: Muestreo censal, considerando todos los casos con meningitis tuberculosa en el periodo de estudio.

5.2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico confirmado o sospechoso de meningitis tuberculosa.
- Hospitalización en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.
- Disponibilidad completa de registros médicos necesarios para aplicar el Score de Thwaites.

Criterios de exclusión:

- Historias clínicas incompletas o con datos insuficientes.
- Pacientes con diagnóstico alternativo confirmado que excluya meningitis tuberculosa.

5.2.4. Diseño de investigación

Experimental observacional

Un diseño experimental observacional es adecuado ya que se abordará un análisis basado en casos y un control. El enfoque observacional prospectivo permite examinar los registros clínicos de los pacientes a lo largo del tiempo, los datos se recopilan a medida que los eventos ocurren, permitiendo que los investigadores establezcan relaciones temporales y causales entre las variables estudiadas.

5.3. FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

5.3.1. Técnicas e instrumentos

- **Técnica:** Revisión documental

La revisión documental es una técnica eficaz para obtener información retrospectiva. Las fichas de revisión sistematizan la recolección de datos, garantizando la uniformidad y precisión.

- **Instrumento:** Fichas de revisión de historias clínicas.

5.3.2. Validez del instrumento

Las fichas de revisión serán validadas mediante una prueba piloto con un pequeño subconjunto de historias clínicas para asegurar que capturan adecuadamente la información necesaria. Se ajustarán en función de los resultados preliminares para garantizar su validez.

5.3.3. Confiabilidad del instrumento

Se evaluará la confiabilidad del instrumento mediante pruebas de consistencia interna, como el método de Equivalencias Paralelas, el cual comprende el análisis de correlaciones a partir de una partición de datos en dos o más subgrupos.

5.3.4. Procesamiento y análisis de datos

- Selección de Casos y Controles:

Casos: Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025 que hayan sido diagnosticados con meningitis tuberculosa, confirmado por métodos diagnósticos específicos (como cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo, PCR, o análisis clínico-radiológico detallado).

Controles: Pacientes hospitalizados en el mismo servicio y periodo que presenten síntomas neurológicos similares, pero que hayan sido diagnosticados con otras formas de meningitis no tuberculosa, confirmadas por pruebas diagnósticas específicas.

- Evaluación del Score de Thwaites:

Aplicar el Score de Thwaites retrospectivamente a los registros clínicos de ambos grupos (casos y controles) para calcular la puntuación obtenida por cada paciente.

Comparar las puntuaciones del Score de Thwaites entre los casos y los controles para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del score en el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

- Análisis Estadístico:

Realizar análisis estadísticos, como la regresión logística, para evaluar la asociación entre la puntuación del Score de Thwaites y el diagnóstico de meningitis tuberculosa.

Utilizar curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar el rendimiento diagnóstico del Score de Thwaites y establecer el punto de corte óptimo para maximizar la discriminación entre casos y controles.

- Control de Sesgos:

Implementar medidas para minimizar posibles sesgos de selección y de información, asegurando que los diagnósticos de meningitis tuberculosa y no tuberculosa se realicen de manera objetiva y basada en criterios estandarizados.

Considerar variables de confusión potenciales, como comorbilidades y factores demográficos, ajustando los análisis para estas variables.

Los datos recopilados se ingresarán en una base de datos electrónica y se analizarán utilizando software estadístico. Se emplearán estadísticas descriptivas para caracterizar la muestra y pruebas inferenciales (p.ej., sensibilidad, especificidad, valores predictivos) para evaluar el rendimiento del Score de Thwaites.

5.3.5. Consideraciones éticas de la investigación

Se garantizará la confidencialidad de los datos de los pacientes, y el estudio será sometido a la revisión y aprobación del comité de ética del Hospital Regional Docente Cajamarca. Se obtendrá el consentimiento informado de los responsables de los pacientes, asegurando que la investigación cumpla con las normas éticas y legales vigentes.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana De La Salud. Perú fortalece su compromiso para la lucha contra la tuberculosis con acompañamiento de la OPS/OMS - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2024 [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/13-2-2024-peru-fortalece-su-compromiso-para-lucha-contra-tuberculosis-con-acompanamiento>
2. Tuberculosis - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [citado 5 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/topics/tuberculosis>
3. The absence of reporting standards and a lack of objective, performance-based outcomes following intramedullary nailing of tibial shaft fractures: findings from a scoping review into 179 articles | European Journal of Trauma and Emergency Surgery [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00068-023-02338-1>
4. 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;20:788.
5. Ley N.º 30287 - Normas y documentos legales - Ministerio de Salud - Plataforma del Estado Peruano [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/296991-30287>
6. Decreto Supremo N.º 021-2016-SA [Internet]. [citado 23 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/presidencia/normas-legales/3252379>
7. Leyloh PA, Sugianto P. PRECISIÓN DE LA PUNTAJE DE THWAITES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN EL HOSPITAL DR. SOETOMO, SURABAYA, INDONES. | Archivos bioquímicos y celulares | EBSCOhost [Internet]. Vol. 22. 2022 [citado 23 de julio de 2024]. p. 1645. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:160159138?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:160159138>
8. Tuberculosis del sistema nervioso central [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482021000200081
9. Iskandar MM, Sotianingsih, Kindi RMA. Application of Thwaites’ Score in Central Nervous System Infection in an Immunocompetent Patient: Case Series. En

- Atlantis Press; 2021 [citado 23 de julio de 2024]. p. 388-92. Disponible en: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/gdic-20/125960295>
10. Zhang Y liang, Lin S, Shao L yun, Zhang W hong, Weng X hua. Validation of thwaites' diagnostic scoring system for the differential diagnosis of tuberculous meningitis and bacterial meningitis. *Jpn J Infect Dis.* 2019;67(6):428-31.
 11. Escala diagnóstica de Thwaites: Experiencia en el Hospital Carlos Andrade Marín (Quito-Ecuador) | Revista Médica-Científica CAMBIOS HECAM [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/225>
 12. Leyloh PA, Sugianto P. ACCURACY OF THWAITES SCORE FOR THE DIAGNOSING OF TUBERCULOSIS MENINGITIS IN DR. SOETOMO HOSPITAL, SURABAYA, INDONES. | *Biochemical & Cellular Archives | EBSCOhost* [Internet]. Vol. 22. 2022 [citado 23 de julio de 2024]. p. 1645. Disponible en: <https://openurl.ebsco.com/contentitem/gcd:160159138?sid=ebsco:plink:crawler&id=ebsco:gcd:160159138>
 13. 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 4 de junio de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/10506>
 14. Juarez Jaramillo CK. Valoración del score Thwaites para diagnóstico de Meningitis Tuberculosa en pacientes del servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Docente Las Mercedes, Chiclayo 2005-2015. 8 de mayo de 2019 [citado 4 de junio de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/handle/20.500.12893/4307>
 15. Cavero DLC, Deysi D. Cuidados de enfermería en alteración del desarrollo psicomotor lactante Hospital Regional de Ica - 2019. Univ Nac San Agustín Arequipa [Internet]. 2019 [citado 20 de julio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.unsa.edu.pe/handle/UNSA/9890>
 16. Montalvo R, Díaz-Lazo A, Rodríguez C, Castro J, Suárez M, Acuña F. Análisis comparativo de la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa y tuberculosis pulmonar. *Neurol Argent.* 1 de octubre de 2022;14(4):201-7.
 17. Álvarez Gonzalez P del P. Características clínico-epidemiológicas y concordancia diagnóstica de ingreso y egreso hospitalario de Meningitis Tuberculosa en pacientes atendidos en el hospital Hipólito Unanue de Tacna en el periodo enero 2015 – diciembre 2019. Univ Priv Tacna [Internet]. 2020 [citado 23 de julio de 2024]; Disponible en: <http://repositorio.upt.edu.pe/handle/20.500.12969/1402>
 18. Münch R. Robert Koch. *Microbes Infect.* 1 de enero de 2003;5(1):69-74.

19. Meningitis - tuberculosa: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000650.htm>
20. Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol*. junio de 2013;26(3):295.
21. 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.
22. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, Flood JM, Baxter R, Jacobson S, et al. Diagnostic Challenges of Central Nervous System Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. septiembre de 2008;14(9):1473-5.
23. Solomons RS, Visser DH, Donald PR, Marais BJ, Schoeman JF, van Furth AM. The diagnostic value of cerebrospinal fluid chemistry results in childhood tuberculous meningitis. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. agosto de 2015;31(8):1335-40.
24. Donovan Joseph, Bang Nguyen D., Imran Darma, Nghia Ho D.T., Burhan Erlina, Huong Dau T.T., et al. Adjunctive Dexamethasone for Tuberculous Meningitis in HIV-Positive Adults. *N Engl J Med*. 11 de octubre de 2023;389(15):1357-67.
25. Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK. Central Nervous System Tuberculosis: Pathogenesis and Clinical Aspects. *Clin Microbiol Rev*. abril de 2008;21(2):243-61.
26. Tuberculosis [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
27. VIH y Tuberculosis (TB) | NIH [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/hiv-and-tuberculosis-tb>
28. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants - PubMed [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19394122/>
29. Lawn SD, Wilkinson RJ, Lipman MCI, Wood R. Immune Reconstitution and “Unmasking” of Tuberculosis during Antiretroviral Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. abril de 2008;177(7):680-5.
30. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis | Red Nacional de Información sobre Prevención [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://npin.cdc.gov/publication/epidemiologic-basis-tuberculosis-control>
31. Comparación de la bacteriología convencional con la amplificación de ácidos nucleicos (prueba directa de micobacterias amplificadas) para el diagnóstico de

meningitis tuberculosa antes y después del inicio de la quimioterapia antituberculosa - PubMed [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15004044/>

32. 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. *The Lancet*. 26 de octubre de 2002;360(9342):1287-92.
33. Reguera RM. Interpretación del líquido cefalorraquídeo. *An Pediatría Contin*. 1 de enero de 2014;12(1):30-3.
34. Análisis del líquido cefalorraquídeo [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.labtestsonline.es/tests/analisis-del-liquido-cefalorraquideo>
35. Tinción de Gram: Prueba de laboratorio de MedlinePlus [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/tincion-de-gram/>
36. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis | *Clinical Microbiology Reviews* [Internet]. [citado 4 de junio de 2024]. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/cmr.00070-09>

VII. ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

“Evaluación del rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes del Hospital Regional Docente de Cajamarca, periodo 2023-2024”

Problema	Objetivo	Hipótesis	Variables	Dimensiones	Metodología de investigación
¿Cuál es el rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025?	Evaluar el rendimiento del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025.	El Score de Thwaites demuestra un rendimiento adecuado (especificidad y sensibilidad) para diagnosticar meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025,	VARIABLES Score de Thwaites	Edad Historial de enfermedades Gram del LCR Leucocitos en sangre Recuento celular en LCR Ratio de glucosa LCR	Enfoque Cuantitativo Método Prospectivo Tipo Aplicado Nivel Descriptivo Diseño Experimental Observacional prospectivo Población Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca
<ul style="list-style-type: none"> ¿Cuáles son las características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025? ¿Cuál es la especificidad y sensibilidad del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional 	<ul style="list-style-type: none"> Describir las características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025. Analizar la especificidad y sensibilidad del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del 	<ul style="list-style-type: none"> Las características epidemiológicas de la meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025 mostrarán una distribución predominante en grupos etarios específicos, con una incidencia mayor en pacientes con factores de riesgo como inmunosupresión y antecedentes de contacto con tuberculosis. El Score de Thwaites demuestra una alta especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de 			

<p>Docente Cajamarca, periodo 2024-2025?</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Cuál es el valor predictivo del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025? 	<p>Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Determinar el valor predictivo del Score de Thwaites en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca, periodo 2024-2025. 	<p>medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025.</p> <ul style="list-style-type: none"> • El Score de Thwaites exhibe un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) significativos en el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina del Hospital Regional Docente Cajamarca durante el periodo 2024-2025. 	<p>Meningitis tuberculosa</p>	<p>Detección microbiológica de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en líquido cefalorraquídeo</p> <p>Cuadro clínico de meningitis tuberculosa</p> <p>Criterios en LCR</p>	<p>durante el periodo 2023-2024</p> <p>Muestra Muestro aleatorio simple</p> <p>Técnica Revisión documental</p> <p>Instrumento Fichas de revisión de historias clínicas</p> <p>Procesamiento de datos Frecuencias absolutas y relativas. Pruebas inferenciales Curva ROC</p>
--	--	---	--------------------------------------	---	---

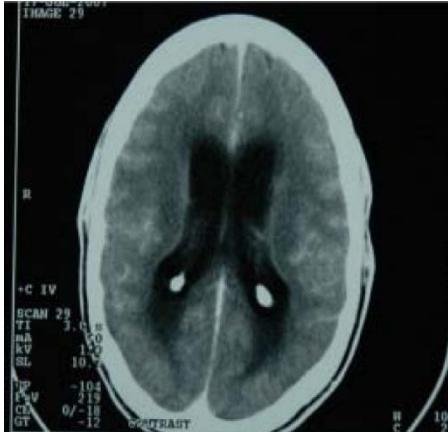
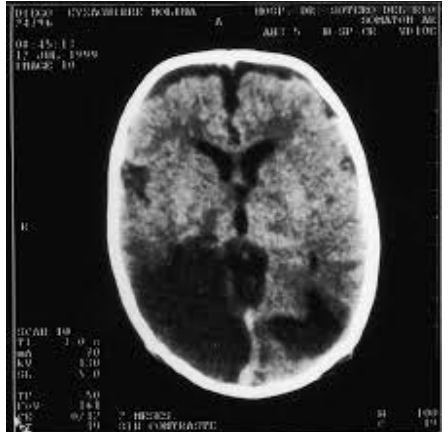
Anexo 2: Matriz de operacionalización de variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores	Escala de valoración
Score de Thwaites	El Score de Thwaites es un sistema de puntuación clínica utilizado para distinguir rápidamente entre la meningitis tuberculosa y la meningitis bacteriana aguda, empleando variables clínicas y de laboratorio. Este score facilita la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en situaciones donde se requiere una intervención rápida.	Operacionalmente el Score de Thwaites es definido por 5 dimensiones: Edad, Historial de enfermedades, Leucocitos en sangre, Total de Leucocitos Líquidos CefaloRaquideo (LCR), Porcentaje de Neutrofilos en Líquido CefaloRaquideo.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Historial de enfermedades • Gram del LCR • Leucocitos en sangre • Recuento celular en LCR • Ratio de glucosa LCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Edad (años) • Duración de síntomas (días) • Tinción de Gram en LCR. ($10^3/\text{mL}$). • Total de Leucocitos en sangre (μL) • Citometría del LCR (μL) • Relación glucosa en LCR y en sangre (%) 	<p>Cuantitativa – Dicotómica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad ≥ 35: +2 puntos < 35: 0 puntos 2. Duración de los síntomas: < 6 días: +4 puntos ≥ 6 días: -5 puntos 3. Resultado de la tinción de Gram en LCR: Bacterias presentes: +4 puntos Bacterias ausentes: -3 puntos 4. Conteo de leucocitos en sangre: $15,000/\mu\text{L}$: +4 puntos $\leq 15,000/\mu\text{L}$: 0 puntos 5. Citometría en LCR: $900/\mu\text{L}$: +3 puntos $\leq 900/\mu\text{L}$: 0 puntos 6. Glucosa en LCR (comparada con la glucosa en sangre): $< 40\%$: +1 punto $\geq 40\%$: 0 puntos

Meningitis tuberculosa	Meningitis tuberculosa es una forma de meningitis causada por la infección de las meninges (las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal) por la bacteria <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	La meningitis tuberculosa (MEC-TB) se puede definir operacionalmente mediante una combinación de criterios diagnósticos específicos, que incluyen la tinción de Gram del LCR, evidencia de tuberculosis en otros órganos, y parámetros citoquímicos del LCR.	<ul style="list-style-type: none"> • Detección microbiológica de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en líquido cefalorraquídeo 	<ul style="list-style-type: none"> • BAAR visibles • Cultivo positivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> 	Cuantitativa - Nominal – Ficha de recolección de datos
			<ul style="list-style-type: none"> • Cuadro clínico de meningitis tuberculosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de enfermedad (≥ 6días) • Sintomatología • Neuropatía craneal • Alteración del estado conciencia 	
			<ul style="list-style-type: none"> • Criterios en LCR 	<ul style="list-style-type: none"> • Apariencia del LCR (transparente e incoloro) • Celularidad (10 a 500 células/μL) • Concentración proteica (>50 mg/L) • Ratio de glucosa LCR/ sérica ($<50\%$) 	

Anexo 3: Comparación de Meningitis tuberculosa y Meningitis bacteriana.

Tabla 1: Comparación de Meningitis tuberculosa y Meningitis bacteriana.

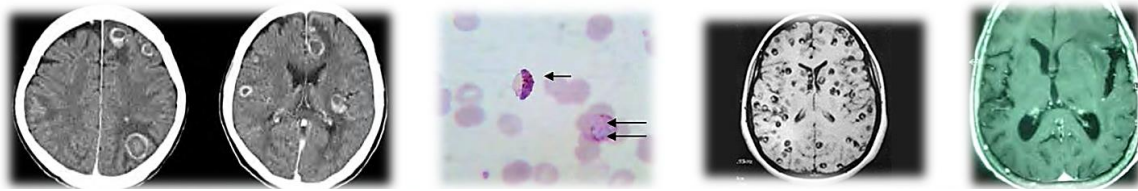
Aspectos	Meningitis tuberculosa	Meningitis bacteriana
Agente Etiológico	<i>Tuberculosis micobacteriana</i>	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i>
epidemiología	Alta prevalencia en áreas endémicas y en inmunocomprometidos	Distribución uniforme, afecta a todas las edades.
Inicio de Síntomas	Insidioso, evolución en semanas	Agudo, evolución en horas/días
Síntomas Comunas	Fiebre, cefalea, alteraciones del estado mental.	Fiebre alta, rigidez de nuca, alteraciones mentales
diagnostico	Tinción Ziehl-Neelsen, cultivo, pruebas de ácidos nucleicos	Tinción de Gram, cultivo, técnicas moleculares
Tratamiento	Antituberculosos por 9-12 meses, corticosteroides	Antibióticos empíricos seguidos de terapia específica, 7-21 días
Imagen referencial		

Fuente: Matthijs, et. al, (36).

Anexo 4: Diagnóstico de la meningitis tuberculosa

Figura 1: Diagnósticos diferenciales

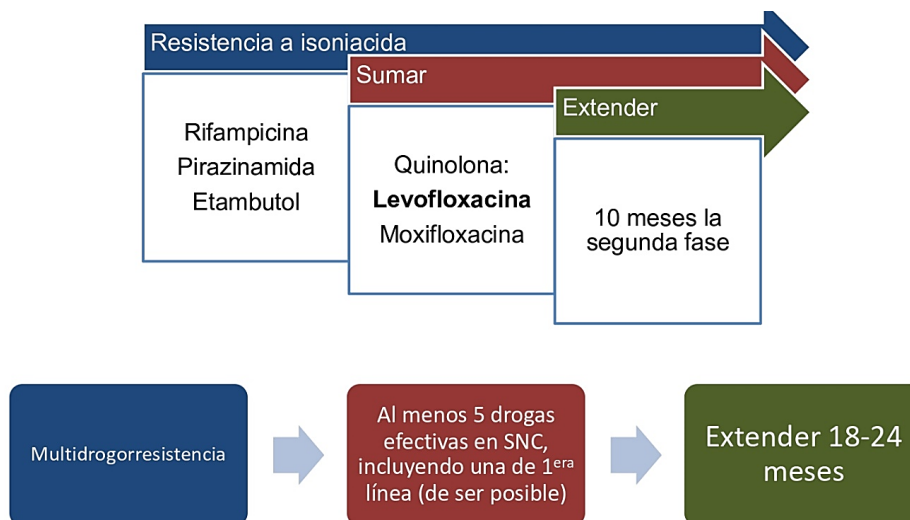
Diagnóstico	Forma de exclusión
Infecciosas	
Parasitarias: Paludismo cerebral, <i>Angiostrongylus cantonensis</i> , <i>Gnathostoma spinigerum</i> , toxocariasis, amebas de vida libre, cisticercosis, toxoplasmosis	Paludismo: Gota gruesa en sangre periférica Meningitis eosinofílica: Serologías específicas en LCR Cisticercosis y toxoplasmosis: Imagen, histopatología
Infecciones focales parameningeas: absceso cerebral, espinal epidural, sinusitis esfenoidal	Imagen, obtención de muestras mediante cirugía estereotáxica y cultivo
No infecciosa	
Meningitis neoplásica: metástasis leptomenígeas, infiltración linfomatosa	Histopatología



Fuente: Matthijs, et. al, (36).

Anexo 5: Manejo de tuberculosis en situaciones especiales

Figura 2: Manejo de Tuberculosis en situaciones especiales



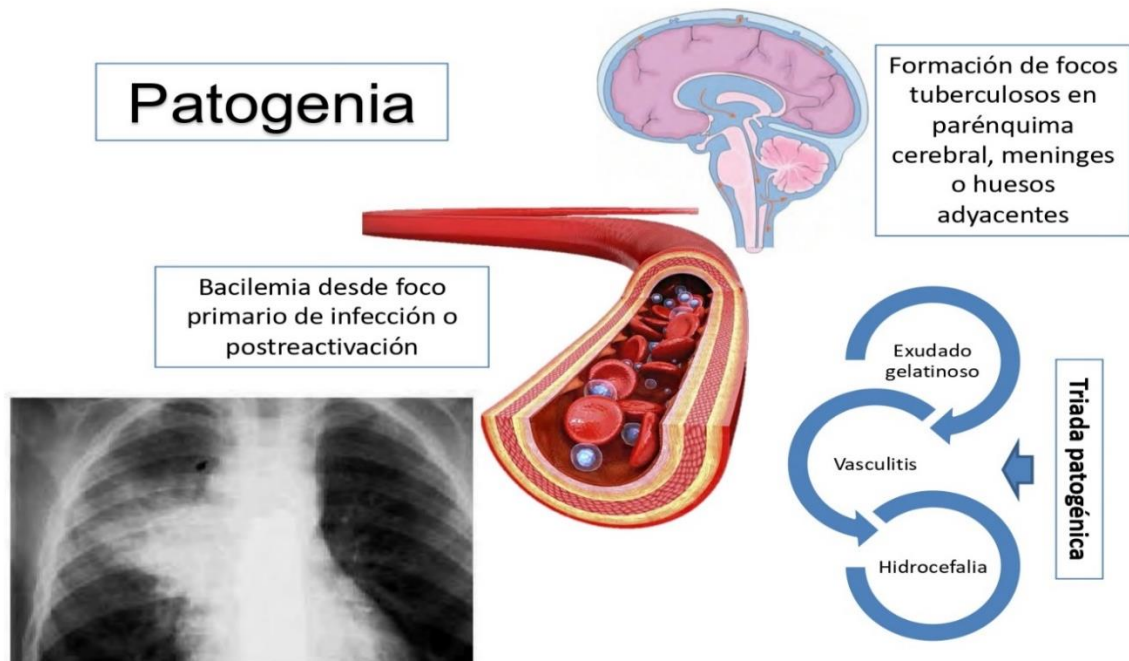
Anexo 6: Meningitis tuberculosa epidemiología

Figura 3: Meningitis tuberculosa epidemiología



Anexo 7: Meningitis tuberculosa

Figura 4: Meningitis tuberculosa



Anexo 8: Componentes del Score de Thwaites

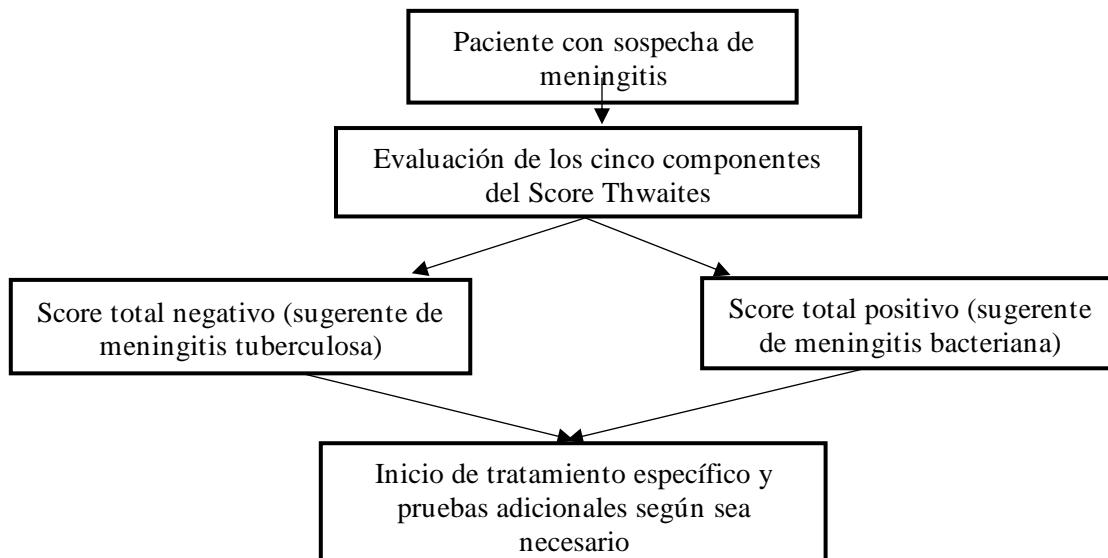
Tabla 2: Componentes del Score de Thwaites

Componente	Puntuación para Meningitis Tuberculosa	Puntuación para Meningitis Bacteriana
Edad (años)	< 36: 0 puntos; ≥ 36: -1 punto	No aplica
Duración de los síntomas antes del ingreso (días)	> 6: 0 puntos; ≤ 6: -5 puntos	No aplica
Número de leucocitos en sangre (x10 ⁹ /L)	< 15: 0 puntos; ≥ 15: -6 puntos	No aplica
Porcentaje de células polimorfonucleares en LCR (%)	< 75: 0 puntos; ≥ 75: -4 puntos	No aplica
Nivel de glucosa en LCR (mmol/L)	> 2.2: 0 puntos; ≤ 2.2: -1 punto	No aplica

Fuente: Thwaites et al. (2002). (32)

Anexo 9: Proceso de Diagnóstico Utilizando el Score de Thwaites

Figura 5. Proceso Diagnóstico Utilizando el Score de Thwaites



Fuente: Escala diagnostica de Thwaites (11)

Anexo 10: Tinción de Gram

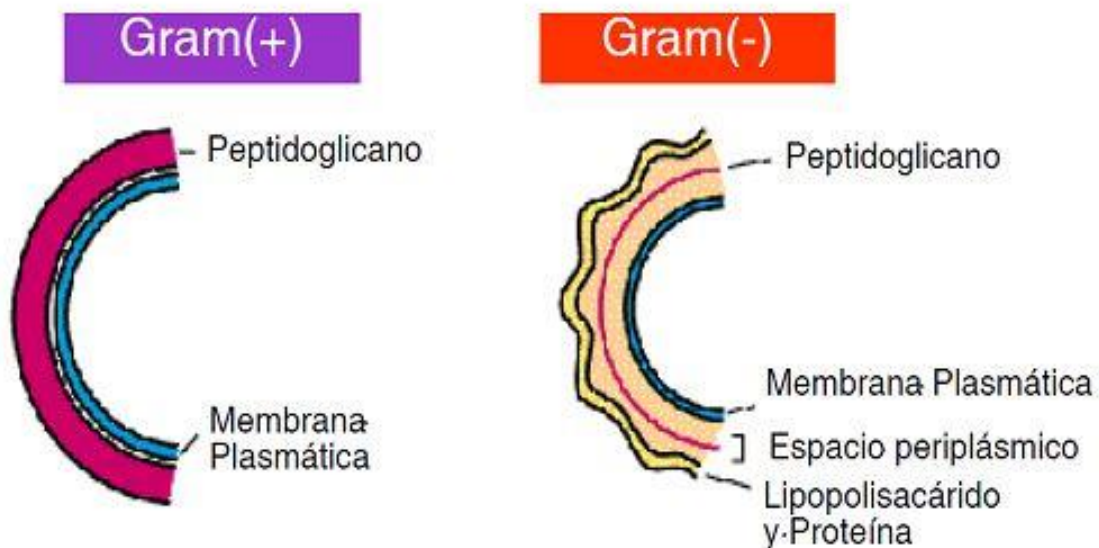
Tabla 3: Tinción de Gram

Aspectos	Descripción
Infecciones Grampositivas	Infecciones causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina (SARM), infecciones por estreptococos y shock tóxico.
Infecciones Gramnegativas	Infecciones causadas por <i>Salmonella</i> , neumonía, infecciones del tracto urinario y gonorrea.
Nombres alternativos	Coloración de Gram
Uso de la Tinción de Gram	Utilizada para determinar la presencia de una infección bacteriana y diagnosticar infecciones por hongos.

Biblioteca Nacional de Medicina (35).

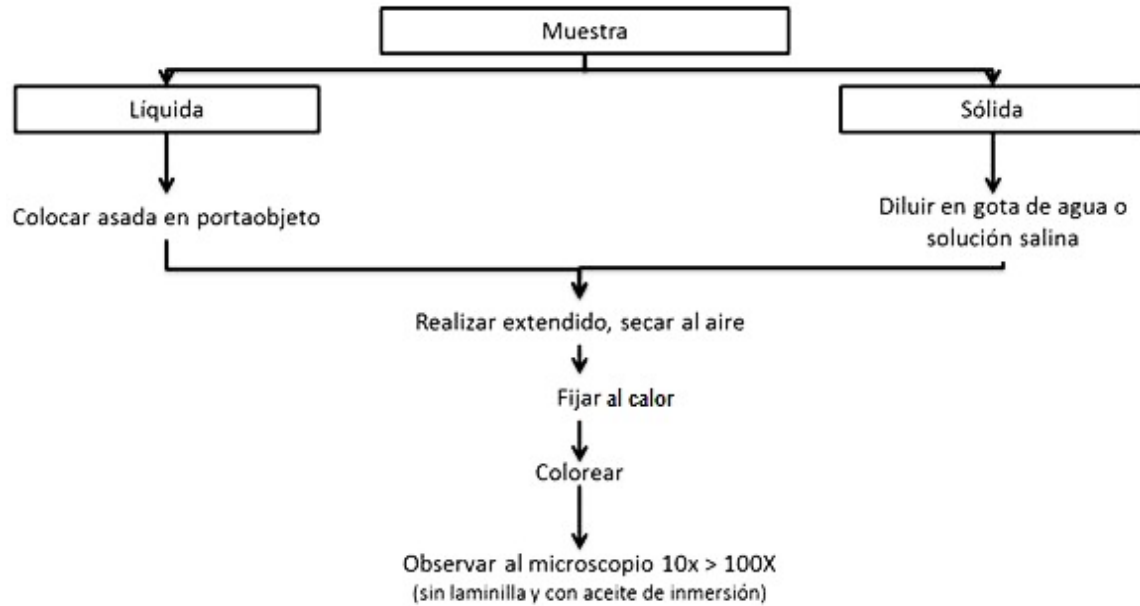
Anexo 11: Paredes bacterianas, contenido de peptidoglicano

Figura 6: Paredes bacterianas, contenido de peptidoglicano



Anexo 12: Procedimiento general de fijación de calor y observación

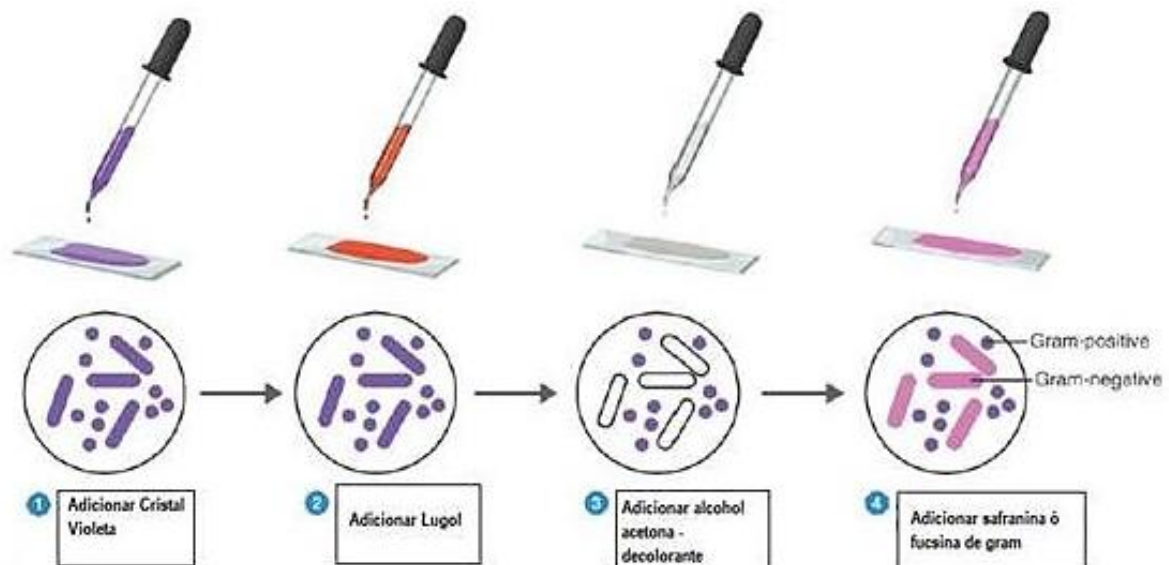
Figura 7: Procedimiento general de fijación al calor y observación



Preparación: No se requiere ninguna preparación especial por parte del paciente antes de realizar la prueba.

Anexo 13: Adición de colorantes de Gram

Figura 8: Adición de colorantes de Gram



Anexo 14: Adición de colorantes de Gram

Figura 9: Ubicación geográfica del estudio

