



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA
MENINGITIS TUBERCULOSA
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE 2010 - 2020**

**PRESENTADO POR
RUBEN OLIVERA RUIZ**

**ASESOR
GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA**

LIMA- PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA
MENINGITIS TUBERCULOSA
HOSPITAL NACIONAL HIPOLITO UNANUE 2010 - 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTADO POR
RUBEN OLIVERA RUIZ**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**LIMA, PERÚ
2022**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	I
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	15
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación	16
3.2 Variables y su definición operacional	16
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	19
4.2 Diseño muestral	19
4.3 Técnicas de recolección de datos	20
4.4 Procesamiento y análisis de datos	20
4.5 Aspectos éticos	21
CRONOGRAMA	22
PRESUPUESTO	23
FUENTES DE INFORMACIÓN	24
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La tuberculosis (TBC) es una infección ocasionada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, la cual representa una alta prevalencia a nivel mundial¹. De acuerdo a la Organización Mundial de la salud (OMS), en el 2015, se calculó una incidencia de 10.4 millones de casos de TBC, lo cual significaba 142 por 100 000 personas². Además, se ha descrito en la revisión sistemática de Cohen&Dahl de 2019, la sitúa entre 21 a 25% que sería aproximadamente un cuarto de la población mundial está infectada por la TBC latente³.

La meningitis tuberculosa representa la forma más grave de TBC extrapulmonar ⁴. Su manifestación clínica puede darse como una presentación aislada o asociada con compromiso pulmonar y otros sitios de infección extrapulmonar¹. Presenta una mortalidad que va entre los rangos del 10 al 70%, preferentemente en los pacientes con antecedente de infección por VIH¹. En Perú, se reportó que del total de casos de TBC extrapulmonar el compromiso del sistema nervioso ocupa el tercer lugar, constituido por un 9 %⁵.

Estimando que la meningitis tuberculosa es una forma severa de presentación de la tuberculosis, con alta prevalencia de discapacidad y muerte, es necesario conocer las características clínico epidemiológicas de los pacientes que han sido tratados por aquella patología. En el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) no hay una descripción de estas características clínico epidemiológico de los pacientes que reciben tratamiento específico, pese a que en este

nosocomio se encuentra la mayor demanda de atención de todos los casos de Lima Metropolitana de tuberculosis.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo enero 2010 a marzo 2020?

1.3 Objetivos

Objetivo general

- Determinar las características clínico- epidemiológicas de los pacientes con meningitis Tuberculosa en la población adulta atendida en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo enero 2010 a marzo 2020.

Objetivos específicos

- Identificar las características clínicas, complicaciones y comorbilidades de los pacientes atendidos por meningitis Tuberculosa.
- Describir el perfil epidemiológico en cuanto a edad, sexo y procedencia de los pacientes atendidos por meningitis Tuberculosa.
- Describir los parámetros diagnósticos en líquido cefalorraquídeo y neuroimágenes de los pacientes con meningitis Tuberculosa.
- Conocer el manejo terapéutico de los pacientes con el diagnóstico de meningitis Tuberculosa.
- Estimar la tasa de infección y mortalidad en meningitis Tuberculosa.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

La meningitis tuberculosa es una enfermedad infecciosa de alta mortalidad (5.7%), en la cual la demora del diagnóstico y tratamiento son factores de mal pronóstico. En el Hospital Nacional Hipólito Unanue se atienden anualmente un aproximado de 30 casos y dada algunas características de la población y de la institución, estos casos representan aspectos no evaluados en estudios previos ^{6,7}. Por eso, es necesario tener conocimiento sobre las características clínicas, de laboratorio y neuroimágenes que ayuden a un diagnóstico y manejo temprano porque es una enfermedad que puede asociarse a otras coinfecciones como el VIH ,y además tiende a la cronicidad y conllevaría a un desenlace mortal y secuelas duraderas para el paciente .

El actual estudio pretende reportar las características clínico epidemiológicas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, para de esta manera informar sobre el comportamiento clínico en nuestra localidad. Cabe resaltar que no hay estudios precedentes que aborden un tema similar en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, siendo este trabajo pionero en determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con meningitis Tuberculosa en la población adulta.

La TBC es un problema de salud pública en el Perú durante décadas, más aún por la aparición de fármaco resistencia que ha dificultado el tratamiento. Las manifestaciones extrapulmonares como la meningitis tuberculosa adquiere importancia por las secuelas y complicaciones que conlleva, principalmente en

la población económicamente activa por los años perdidos de vida ajustados por discapacidad (AVISA).

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El presente trabajo es viable, porque los datos necesarios están registrados en las historias clínicas que se encuentran archivadas en el servicio de estadística del Hospital Nacional Hipólito Unanue, teniendo entonces suficientes fuentes de información para la realización del mismo. Asimismo, este estudio cuenta con permiso de la institución de donde se tomarán los datos pertinentes para la investigación.

De igual manera, es factible, ya que se cuenta con los recursos económicos, humanos y con el tiempo necesario para poder recaudar la información que requerimos sin dificultades.

1.5 Limitaciones

Una limitación importante del estudio es que la historia clínica, puesto que al ser una fuente secundaria, podría encontrarse con datos incompletos durante la revisión, lo cual sería motivo de exclusión. Asimismo, otra limitación es la codificación incorrecta del CIE 10 que podría limitar la búsqueda de las historias. Lo que se hará para superar esta limitación es buscar en la base informática del hospital los exámenes que podrían faltar y llamar al número telefónico que puede estar en la historia clínica del paciente.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

García Lévano et al., en 2018, elaboraron un Estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos, y revisaron 117 historias clínicas, de los cuales 100 cumplieron los criterios de inclusión. Estudiaron las complicaciones en pacientes con meningoencefalitis infecciosa en el Hospital Nacional Cayetano Heredia y encontraron que en la meningitis tuberculosa su complicación sistémica más frecuente fue la falla multiorgánica en un 55.5% y la complicación neurológica más común fue déficit focal en un 57.1%. Y concluyeron que la mayoría fueron adultos jóvenes varones siendo la cefalea el síntoma principal⁷.

García M. et al., en 2020, elaboraron una revisión retrospectiva en la cual evaluaron las características clínicas, de laboratorio y de imagen al ingreso; y resultado intrahospitalario de pacientes mexicanos adultos con tuberculosis meníngea en el Hospital General de Tijuana. De los 41 casos encontraron que las pruebas moleculares fueron positivas en el 83% de los casos, lo que arrojó resultados positivos significativamente más altos que otros estudios microbiológicos y concluyeron que las pruebas moleculares demostraron ser muy útiles cuando se utilizan en las primeras etapas, particularmente en sujetos con inicio subagudo de dolor de cabeza, fiebre, pérdida de peso y estado mental alterado⁸.

Vera C et al., en 2018 realizaron un estudio transversal analítico con pacientes del programa de control de tuberculosis del hospital nacional Dos de Mayo

donde evidenciaron que la mayoría de pacientes que se atendieron eran varones con una mediana de 38 años y concluyeron la asociación de la TBC meníngea con el sexo y edad del paciente⁹.

Raberahona M et al., en 2017, elaboraron un estudio retrospectivo de historia clínica de pacientes adultos que evaluaron los factores pronósticos de la meningitis tuberculosa. Entre sus hallazgos, los 75 pacientes se encontró que en mayor frecuencia los pacientes tuvieron más de 3 semanas de retraso en el diagnóstico antes del ingreso y concluyeron que la mortalidad fue alta y se ocasionó poco después del ingreso, además la edad y el coma se identificaron como factores de pronóstico independientes¹⁰.

En 2105 Quintero P desarrollo un estudio observacional descriptivo de corte transversal, mediante revisión de historias clínicas de pacientes con tuberculosis meníngea en el periodo 2003-2012 en Bogotá. Se evaluaron 36 pacientes con tuberculosis meníngea, y la investigación determinó que la presentación clínica subaguda y crónica fue de 49,9%; 86,1% tuvieron cefalea; otros síntomas fueron: fiebre, rigidez nuchal. En líquido cefalorraquídeo, todos tuvieron hiperproteíorraquia y 88,8% hipoglucorraquia. Concluyeron que la tuberculosis meníngea es un reto diagnóstico, ya que no hay un método disponible con las características ideales de una prueba diagnóstica, por lo cual se considera las manifestaciones clínicas de meningitis subaguda o crónica¹¹.

Luo M. et al., en 2018 realizaron un estudio retrospectivo en pacientes mayores de 14 años de edad con confirmación o altamente sospechosos de tuberculosis meníngea que fueron admitidos en el Hospital de la Universidad Central Sur Xiangya. Evaluaron las características clínicas de LCR, imágenes,

métodos diagnóstico y tratamiento. De los 189 casos concluyeron que el diagnóstico de tuberculosis meníngea debe combinar las manifestaciones clínicas, examen de LCR y la terapia antituberculosa. Además evidenciando que el signo y síntoma más frecuente fue la fiebre y la concentración de proteína en LCR fue significativamente elevada¹².

Sante G et al., en 2016, realizaron un estudio descriptivo en el hospital nacional de Tacna sobre la meningitis en una población mayor de 14 años. Encontraron que el sexo con mayor afección fue el femenino con una media de 37 años. Las manifestaciones clínicas más frecuente fueron rigidez de nuca con 83.9%, vómitos con 74.2%, fiebre y alteración de la conciencia con 67.7%. Concluyeron que el VIH incrementa la incidencia de meningitis tuberculosa por inmunosupresión y que desarrolla secuelas neurológicas importantes¹³.

Stadelman A. et al., en 2020, elaboraron una revisión sistémica y meta análisis de 39 artículos de investigación primaria que evaluaron el resultado de tratamiento y mortalidad en la meningitis tuberculosa adulta. Entre sus hallazgos encontraron que los 5752 pacientes randomizados distribuidos aleatoriamente, la mortalidad varió del 2% al 67% en estudios asiáticos y del 23% al 80% en estudios africanos. Concluyeron que la mortalidad fue significativamente peor en los adultos con VIH a comparación de los adultos sin VIH¹⁴.

Espinoza C et al., en 2017, realizaron un estudio descriptivo retrospectivo de 56 historias clínicas del programa de tuberculosis en el hospital Daniel Alcides Carrión de Huancayo sobre la meningitis tuberculosa, encontrando que las principales características de LCR fueron el consumo de glucosa en el 97.4%;

la proteinorraquia en el 78,6%. Además el VIH fue la comorbilidad más asociada. Concluyeron que La meningitis tuberculosa afecto a adultos jóvenes, varones, presentó alta mortalidad. Un gran porcentaje con comorbilidades siendo la principal el VIH¹⁵.

Gallardo M et al., en 2017, desarrollaron un estudio descriptivo observacional. Se revisaron 77 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis tuberculosa. La investigación determinó que la población más afectada fueron los varones. Los síntomas más comunes al ingreso fueron anorexia y concluyeron que la morbimortalidad es mayor en pacientes inmunocompetentes a comparación de los inmunosuprimidos¹⁶.

Merkler A et al., en 2017, elaboraron un estudio de cohorte prospectivo en pacientes de 18 años o más hospitalizados por meningitis tuberculosis que evaluaron la tasa de complicaciones neurológicas y mortalidad. De los 806 pacientes con meningitis tuberculosa, encontraron que la tasa acumulada de cualquier complicación o muerte fue del 55,4%. Más de dos tercios de las complicaciones ocurrieron durante la hospitalización inicial por meningitis tuberculosa. Concluyeron que las complicaciones neurológicas individuales no fueron infrecuentes: la tasa acumulada de accidente cerebrovascular fue del 16,8%, la tasa de convulsiones fue del 18,8%, además que los pacientes con infección por VIH no tenían un mayor riesgo de complicaciones en comparación con los pacientes sin VIH¹⁷.

2.2 Bases teóricas

Definición y epidemiología

La tuberculosis es una de las principales causas infecciosas de muerte en el adulto. Es considerada una emergencia de salud pública mundial durante los últimos 25 años. Según la Organización Mundial de la Salud, se estima que 10 millones de personas se enfermaron últimamente de tuberculosis en 2017; y se calcula que mueren 3 millones de personas cada año por esta enfermedad¹⁸.

La tuberculosis del sistema nervioso central es una de las más devastadoras infecciones causadas por micobacterias. La infección del SNC comprende tres categorías de enfermedad: meningitis subaguda o crónica, tubérculo meníngeo y aracnoiditis tuberculosa espinal¹⁹. La historia natural de la meningitis tuberculosa es de inicio insidioso y progresión subaguda, propensa a una rápida aceleración una vez que presentan los déficits neurológicos, que conlleva al estupor, coma y, finalmente la muerte dentro de las 5 a 8 semanas posteriores al inicio de la enfermedad¹⁹.

Fisiopatología

La infección por la tuberculosis se ocasiona por la inhalación de gotitas de *Mycobacterium tuberculosis* en aerosol, que penetra el epitelio pulmonar e infectan macrófagos alveolares pulmonares, neutrófilos y células dendríticas. Esto conduce a la secreción de péptidos antimicrobianos, citocinas (incluidas IL-1 α e IL-1 β , TNF- α , IL-6, quimiocinas, lipoxinas) que pueden estimular la necrosis y contribuir a la protección inmunológica, y prostaglandinas que pueden estimular la apoptosis. Las citocinas infectadas migran a los ganglios

linfáticos de drenaje local para estimular la diferenciación de células T auxiliares I (Th1). La liberación de células Th1 de IFN- γ y TNF- α en el sitio de la infección activa los macrófagos para producir citocinas y factores antimicrobianos que contribuyen a la contención del bacilo de la tuberculosis. Este proceso inflamatorio da como consecuencia la formación de un granuloma, que encapsula las células infectadas y retarda la replicación de los bacilos de la tuberculosis y puede estimular una infección latente. Sin embargo, en los ancianos, inmunodeprimidos o muy jóvenes, el sistema inmunológico en curso la respuesta puede progresar a la enfermedad de tuberculosis primaria activa asociada con la destrucción de tejido en el pulmón y diseminación del bacilo de la tuberculosis a otros sistemas de órganos²⁰.

Los bacilos pueden llegar a la sangre de los capilares del cerebro dentro de las células o como bacilos extracelulares. El endotelio puede infectarse, o las células infectadas pueden adherirse y sufrir diapédesis. Ambos procesos dan como resultado la ruptura de las uniones endoteliales estrechas y la membrana basal. Las células microgliales pueden infectarse con células infiltrantes y producen quimioatrayentes inflamatorios que resultan en más ruptura de la barrera hematoencefálica y afluencia de células no infectadas, incluidas las innatas y linfocitos T y B específicos. El granuloma naciente puede romperse por necrosis, que conduce a la diseminación meníngea e intracerebral de la infección²¹.

La invasión se da por focos en la región subpial y subependimaria del sistema nervioso central que luego da una bacteriemia. La ruptura de los focos de Rich

infecta el espacio subaracnoideo y conlleva a una respuesta inflamatoria que conduce a una obstrucción del drenaje del líquido cefalorraquídeo, luego se forma granulomas y produce endarteritis obliterante y se presenta con signos neurológicos focales²².

Diagnóstico

El diagnóstico de meningitis tuberculosa se basa en la clínica, evaluación del LCR y neuroimágenes. Con relación al primero de ellos, el cuadro clínico es inespecífico con curso subagudo. Los síntomas típicamente reportados son rigidez nuchal, cefalea, fiebre y vómito. Otras características son focalización neurológica, alteración de la conciencia, cambios en la personalidad y compromiso de nervios craneales (III, VI, VII) ²³.

Según la gravedad de la enfermedad se divide en 3 estadios según el Consejo Británico de Investigación Médica (BMRC) ²⁴.

- 1) Estadio 1 :Pacientes sin síntomas neurológicos definidos
- 2) Estadio 2: Pacientes con signos de irritación meníngea con alteración leve o nula del sensorio y menor o sin déficit neurológico
- 3) pacientes con alteración severa del sensorio, convulsiones, neurológico focal déficit y / o movimientos involuntarios.

El infarto cerebral es la principal causa de discapacidad neurológica en pacientes que tienen meningitis tuberculosa. La fisiopatología exacta del infarto cerebral asociado con meningitis tuberculosa es incierta, aunque está asociado a la inflamación y necrosis secundaria. La vasculitis es frecuente, el vasoespasmo es poco común, y la oclusión completa de los vasos de las

arterias principales es inusual, en pacientes con meningitis tuberculosa. La hemiplejía es la consecuencia clínica común del infarto cerebral debido a la meningitis tuberculosa²⁵.

El estudio del LCR permite distinguir la meningitis tuberculosa de otras causas comunes de meningitis²⁰. Se describe pleocitosis con predominio mononuclear, hiperproteíorraquia e hipoglucorraquia marcada; sin embargo, dichas características pueden variar en aquellos pacientes con coinfección por VIH. Además pueden realizarse estudios de tipo bacteriológico (tinción Ziehl-Neelsen, cultivos) y molecular (PCR, GeneXpert, Interferón- γ)²⁶.

Hay diversas enfermedades semejantes a la meningitis tuberculosa, como son la meningitis piógena, sarcoidosis, meningitis fúngica, etc. Con los métodos de diagnóstico convencionales como son la microscopía y cultivo de líquido cefalorraquídeo, en más del 50% de los pacientes no se consigue la confirmación microbiológica. Además, estos métodos tardan mucho en proporcionar resultados concluyentes. El resultado negativo no descarta la infección del cerebro por *Mycobacterium tuberculosis*. Los métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa y Xpert M. tuberculosis / rifampicina (MTB / RIF) mejoraron el diagnóstico de tuberculosis meníngea, ya que los resultados están disponibles rápidamente. El Xpert MTB / RIF, detecta la resistencia a la rifampicina y tiene una sensibilidad más alta (60-70%)²⁷.

Las neuroimágenes en tuberculosis meníngea pueden ser útiles. La tomografía computarizada carece de especificidad diagnóstica porque otras enfermedades infecciosas y no infecciosas pueden causar similares características. Se puede lograr una mayor especificidad (95-100%) mediante la detección de la

combinación de hidrocefalia e infarto; sin embargo, estas características pueden ser ausente en la enfermedad temprana, lo que reduce la sensibilidad diagnóstica en alrededor del 40%.

La resonancia magnética (MRI) es superior a la tomografía computarizada (TC) para definir las características neurorradiológicas de meningitis tuberculosa, especialmente cuando involucran el tronco encefálico y permite la visualización de los tubérculos leptomeníngeos, que están presentes en aproximadamente el 70% de adultos con la enfermedad²⁸.

Tratamiento

La terapia eficaz contra la tuberculosis es fundamental para el tratamiento de la meningitis tuberculosa. La OMS, recomienda al menos durante 2 meses de tratamiento intensivo que consiste en isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y etambutol o estreptomina seguida de una fase de continuación (que consiste en isoniazida y rifampicina)²⁹.

Actualmente de los fármacos de primera línea, el etambutol tiene pobre penetración, inclusive cuando la barrera hematoencefálica está inflamada. La isoniacida penetra libremente en el sistema nervioso central y es un agente quimioterapéutico clave en tuberculosis meníngea con una actividad bactericida³⁰. Los corticosteroides son la terapia coadyuvante dirigida huésped ampliamente utilizado e investigada. La dexametasona como tratamiento adyuvante en Tuberculosis meníngea demostró un beneficio de supervivencia, pero no pudo demostrar un efecto sobre la morbilidad a largo plazo de muerte y discapacidad³⁰.

La respuesta a la terapia debe ser estimada clínicamente y con múltiples muestras de líquido cefalorraquídeo para análisis citoquímico y estudio microbiológico. La toma de muestra de líquido cefalorraquídeo se debe realizar luego de una semana de tratamiento, al mes y consecuentemente a los 3 meses y 6 meses, donde se evidencia en el análisis citoquímico la glucorraquia conservada sin pleocitosis ³¹.

Los pacientes con Tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente que presenten meningitis tuberculosa incrementan la mortalidad pese al tratamiento, por eso se usa los fármacos de segunda línea como son etionamida y moxifloxacina siempre que el estudio de sensibilidad lo permita³¹.

Si no responden médicamente se someten a procedimientos de derivación de líquido cefalorraquídeo como son la derivación ventrículo peritoneal o ventriculostomía. El beneficio de los procedimientos de derivación de líquido cefalorraquídeo suele ser controversial ya que el deterioro neurológico suele darse después de la mejoría inicial y la principal complicación es la pérdida de visión ³².

Actualmente no se realiza descompresión neuroquirúrgica en pacientes con meningitis tuberculosa que presenten aracnoiditis optoquiasmática y pérdida de visión³².

2.3 Definición de términos básicos

Meningitis tuberculosa: Enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis* que ocasiona daño en el sistema nervioso central³².

Comorbilidad: Enfermedades preexistentes antes de enfermarse con meningitis tuberculosa³³.

Complicaciones: Episodios patológicos de la enfermedad que ocasiona daño en el paciente³⁴.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. Formulación de la hipótesis

El presente estudio de investigación es descriptivo; por tal motivo, no requiere el planteamiento de hipótesis.

3.2. Variables y su operacionalización

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA O UNIDAD
Meningitis tuberculosa	Manifestación extrapulmonar de la infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Paciente que presenta clínica, con confirmación de laboratorio (cultivo, baciloscopía del LCR) y/o imagen sugerente de infección consignado en la historia clínica	Nominal politómica	Cualitativa	1= MEC TBC definitivo 2= MEC TBC probable 3= MEC TBC posible
Estadio de MEC TBC	Nivel de compromiso de Meningitis tuberculosa según los criterios de British Medical Research modificado	Nivel de compromiso de Meningitis tuberculosa según los criterios de British Medical Research consignado en la historia clínica.	Ordinal politómica	Cualitativa	1= Grado I 2= Grado 2 3= Grado 3
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual	Años cumplidos del paciente consignado en la historia clínica	Razón Discreta	Cuantitativa	Número de años cumplidos
Sexo	Característica biológica.	Característica biológica del paciente	Nominal dicotómica	Cualitativa	0= Femenino 1= Masculino
Procedencia	Lugar donde reside el paciente en los últimos 6 meses	Departamento donde reside el paciente en los últimos 6 meses que figura en la	Nominal politómica	Cualitativa	1= Lima 2= Callao 3= Otro

		historia clínica			
Antecedentes Patológicos	Antecedente de enfermedades previas desde la infancia hasta la actualidad.	Antecedente de enfermedades previas desde la infancia hasta la actualidad precisado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Cualitativa	0= No 1= Si
Tiempo de enfermedad actual de Meningitis tuberculosa	Periodo de tiempo (días) con diagnóstico médico de Meningitis tuberculosa	Diferencia de días entre el diagnóstico de Meningitis tuberculosa y el ingreso al hospital precisada en la historia clínica	Razón Discreta	Cuantitativa	Número de meses de diagnóstico
Signos y síntomas	Manifestaciones clínicas objetivas y subjetivas.	Manifestaciones clínicas objetivas y subjetivas precisadas en la historia clínica	Nominal politómica	Cualitativa	1Cefalea 2Fiebre 3crisis epilépticas 4vómitos 4 diplopía 6Déficit motor 7déficit sensitivo 8signos de irritación meníngea 9alteracion de la conciencia 10Trastorno de la conducta
Escala de coma de Glasgow	Grado de compromiso del nivel de conciencia según la escala de coma de Glasgow	Grado de compromiso del nivel de conciencia según la escala de coma de Glasgow precisado en la historia clínica (anamnesis)	Nominal politómica	Cualitativa	1= 12 a 15 puntos 2= 8 a 12 puntos 3= 3 a 7 puntos
Coexistencia de TBC pulmonar y/o extrapulmonar	Presencia de algún otro tipo de compromiso de infección por TBC pulmonar y/o extrapulmonar	Antecedente de algún otro tipo de compromiso de infección por TBC pulmonar y/o extrapulmonar precisado en la	Nominal politómica	Cualitativa	1= Pulmonar 2= Ganglionar 3= Pleural 4= Gastrointestinal 5= Ósea 6= Otros

		historia clínica			
Estudio de sensibilidad	Presencia de estudio de sensibilidad realizado durante hospitalización	Presencia de estudio de sensibilidad realizado durante hospitalización precisada en la historia clínica	Nominal dicotómica	Cualitativa	0= No 1= Si
Tipo de muestra enviada para estudio de sensibilidad	Tipo de muestra enviada para estudios de sensibilidad	Tipo de muestra enviada para estudios de sensibilidad precisado en la historia clínica	Nominal politómica	Cualitativa	1= Esputo 2= LCR 3= Otro
Resultado de estudio de sensibilidad	Resultado de estudio de sensibilidad realizado durante hospitalización	Resultado de estudio de sensibilidad realizado durante hospitalización precisado en la historia clínica	Nominal politómica	Cualitativa	1= TB pansensible 2= TB MDR 3= TB XDR 4= TB monorresistente 5= TB polirresistente 6= Sin resultado
Análisis Citoquímico	Resultado de leucocitos ,tipo de leucocitos, glucosa ,proteína según primer estudio de LCR	Resultado de leucocitos , glucosa ,proteína según primer estudio de LCR precisado en la historia clínica	Razón Discreta	Cuantitativa	Número total de leucocitos ,tipo de leucocitos ,glucosa , proteínas
Análisis Microbiológico	Resultado de búsqueda de BK , ADA, cultivo de BK en LCR según primer estudio	Resultado de búsqueda de BK,ADA ,cultivo de BK en LCR según primer estudio precisado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Cualitativa	Valores de, ADA en LCR,BK y cultivo BK en LCR 0= Negativo 1= Positivo
Neuroimágenes	Uso de neuroimágenes (tomografía cerebral y/o resonancia magnética)	Uso de neuroimágenes (tomografía cerebral y/o resonancia magnética) precisado en la historia clínica	Nominal dicotómica	Cualitativa	0= No 1= Si

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Diseño metodológico

- Según la intervención del investigador: Observacional.
- Según el alcance: Descriptivo.
- Según el número de mediciones de las variables de estudio Transversal.
- Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

4.2. Diseño muestral

Población universo

La población universo estará conformada por 150 pacientes de edades entre 18 y 65 años

Población de estudio

Del total de 150 pacientes, 21 no cumplirán con los criterios de inclusión por lo que no serán tomados en cuenta. Por lo tanto nuestra población de estudio será de 129 pacientes que representan el 100% de pacientes mayores de 18 años diagnosticados de Meningitis Tuberculosa que fueron atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo 2010 al 2020.

Criterios de elegibilidad

- Criterios de inclusión
 - Pacientes varones y mujeres mayores de 18 años
 - Pacientes que presenten diagnóstico de egreso en la historia clínica de Meningitis Tuberculosa
- Criterios de exclusión
 - Pacientes que presenten en la historia clínica otra posible etiología de meningitis.
 - Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes con información incompleta en las historias clínicas.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra utilizado para la investigación es de 129 pacientes, de edades entre 18 y 65 años que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

4.3. Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Para evaluar las características clínicas de pacientes con meningitis tuberculosa en el Hospital Nacional Hipólito Unanue se utilizará una ficha de recolección de datos de elaboración propia (Anexo N°2), considerando las principales características clínicas de los pacientes hospitalizados por meningitis. En la ficha se consignará datos generales, antecedentes, enfermedad actual, parámetros de Líquido cefalorraquídeo, parámetros radiológicos, manejo terapéutico, evolución y seguimiento.

Una vez que se obtenga la información proporcionada por la oficina de estadística e informática del Hospital Nacional Hipólito Unanue, se procederá a analizar las historias clínicas, en el periodo de enero 2010 a Marzo 2020.

4.4. Procesamiento y análisis de datos

Obteniéndose los datos de la población de estudio se analizarán por el programa SPSS versión 20.0. Se digitarán en el programa de Excel usando los códigos correspondientes para cada variable.

Para describir las variables numéricas se expresarán como medias, medianas y rangos intercuartílicos, para describir las variables categóricas se expresarán como frecuencias y porcentajes; y serán mostrados en tablas o gráficos.

4.5. Aspectos éticos

El trabajo de investigación no tendrá contacto directo con pacientes, pues la unidad muestral son las historias clínicas. Por tanto, no habrá un proceso de consentimiento informado.

Se respetará la confidencialidad de los participantes al no mostrar datos que puedan revelar su identidad al público; tampoco se trasladarán los datos obtenidos a terceros ajenos a la investigación.

Asimismo, se respetará la privacidad del paciente al mantenerlos anónimos, ya que se eliminará el nombre, número de historia clínica, DNI o cualquier otro dato que pueda revelar su identidad antes, durante y después del proyecto.

La garantía de resguardar la confidencialidad y privacidad de los datos es el Comité de ética en investigación. En este sentido, se solicitará la evaluación y aprobación del protocolo por el comité de ética de la facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres y el respectivo comité del Hospital Nacional Hipólito Unanue donde se ejecutará el estudio.

El investigador declara no presentar ningún conflicto de intereses.

Se plantea difundir los resultados obtenidos mediante la publicación en una revista científica.

CRONOGRAMA

Pasos	2021				2022						
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Proyecto de investigación finalmente redactado		X									
Proyecto de investigación aprobado				X							
Rango temporal para la recolección de datos					X	X	X	X			
Rango temporal para el procesamiento y análisis de datos								X	X		
Rango temporal para la elaboración del informe								X	X		
Trabajo de investigación en proceso de corrección										X	
Aprobación final del trabajo de investigación											X
Artículo publicado											X

PRESUPUESTO

Personal	Costos	Costo total
Secretaria	300	850
Digitador	100	
Corrector	50	
Analista estadístico	400.00	
-		
- Servicios		450
- Movilidad	100	
- Alimentación	100	
Fotocopias, anillado, empastado	150	
- Internet	50	
- Autorización del hospital	50	
- Suministros, Insumos		1170
- Papel	100	
- Fólder, archivador	50	
- CD,USB	20	
- PC	1000	

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Chin JH. Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurol Clin Pract.* junio de 2014;4(3):199-205.
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 30 de junio de 2017;34(2):299-310.
3. Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 5 de junio de 2022]; 54(3).
Disponibile en: <https://erj.ersjournals.com/content/54/3/1900655>
4. Bang ND, Caws M, Truc TT, Duong TN, Dung NH, Ha DTM, et al. Clinical presentations, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculous meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. *BMC Infect Dis.* 18 de octubre de 2016;16:573.
5. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.* 30 de junio de 2017;34(2):299-310.
6. Mendez Florian KJ. Meningitis Tuberculosa: Factores Asociados a Resultados Clínicos Adversos en Pacientes con y sin Coinfección por VIH en Dos Hospitales del Norte del Perú. 2019.

7. Loayza Flores CA, Garay Béjar LE, García Lévano WI. Caracterización epidemiológica, clínica y factores relacionados a las complicaciones en pacientes con meningoencefalitis infecciosa en un hospital nacional del nivel III-1 Lima, Perú 2013-2017.
8. García-Grimshaw M, Gutiérrez-Manjarrez FA, Navarro-Álvarez S, González-Duarte A. Clinical, Imaging, and Laboratory Characteristics of Adult Mexican Patients with Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Epidemiology and Global Health*. noviembre de 2019;10(1):59-64.
9. 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;23(2):155-60.
10. Raberahona M, Rakotoarivelo RA, Razafinambinintsoa T, Andrianasolo RL, Randria MJ de D. Clinical Features and Outcome in Adult Cases of Tuberculous Meningitis in Tertiary Care Hospital in Antananarivo, Madagascar. Rolla V, editor. *BioMed Research International*. 15 de marzo de 2017;2017:9316589.
11. Quintero P, Calderon C, López V, Correo N, Quintero L. Características clínicas y diagnósticas de tuberculosis meníngea en adultos, Bogotá (Colombia). *Acta Neurol Colomb*. 31 de marzo de 2015;31(2):150-7.
12. Luo M, Wang W, Zeng Q, Luo Y, Yang H, Yang X. Tuberculous meningitis diagnosis and treatment in adults: A series of 189 suspected cases. *Exp Ther Med*. septiembre de 2018;16(3):2770-6.

13. Sante Farfan. Perfil Clínico Epidemiológico Y Evolución Clínica De La Meningitis Tuberculosa En El Hospital Regional De Tacna. Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna. 2016; Vol 29 (3).
14. Stadelman AM, Ellis J, Samuels THA, Mutengesa E, Dobbin J, Ssebambulidde K, et al. Treatment Outcomes in Adult Tuberculous Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. agosto de 2020;7(8):ofaa257.
15. Espinoza Cenzano PE. Características de la Meningitis Tuberculosa en un Hospital Regional Huancayo 2014-2016. Universidad Peruana Los Andes.
16. Gallardo Ríos MS, García Rojas MA, Samalvides Cuba F. Comparación de la morbimortalidad de meningoencefalitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos de un hospital general. Revista Médica Herediana. enero de 2017;28(1):21-8.
17. Merkler AE, Reynolds AS, Gialdini G, Morris NA, Murthy SB, Thakur K, et al. Neurological complications after tuberculous meningitis in a multi-state cohort in the United States. Journal of the Neurological Sciences. abril de 2017;375:460-3.
18. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. The Lancet. abril de 2019;393(10181):1642-56.
19. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. Microbiol Spectr. marzo de 2017;5(2).
20. Davis AG, Rohlwick UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. J Leukoc Biol. febrero de 2019;105(2):267-80.

21. Lerner TR, de Souza Carvalho-Wodarz C, Repnik U, Russell MRG, Borel S, Diedrich CR, et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Invest*. 1 de marzo de 2016;126(3):1093-108.
22. Saavedra JS, Urrego S, Pérez A, Toro ME. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb*. 31 de marzo de 2015;31(2):223-30.
23. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep*. noviembre de 2017;19(11):39.
24. Gupta R, Kushwaha S, Thakur R, Jalan N, Rawat P, Gupta P, et al. Predictors of adverse outcome in patients of tuberculous meningitis in a multi-centric study from India. *Indian Journal of Tuberculosis*. octubre de 2017;64(4):296-301.
25. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwink U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *The Lancet Neurology*. agosto de 2019;18(8):771-83.
26. Torok ME. Tuberculous meningitis: advances in diagnosis and treatment. *British Medical Bulletin*. 1 de marzo de 2015;113(1):117-31.
27. Garg RK. Microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: Phenotype to genotype. *Indian Journal of Medical Research*. 5 de enero de 2019;150(5):448.
28. Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis: Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)*. octubre de 2019;175(7-8):451-7.
29. Wang M-G, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He J-Q. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. diciembre de 2019;19(1):200.

30. Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. *Curr Treat Options Neurol.* marzo de 2018;20(3):5.
31. Lasso B M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. *Revista chilena de infectología.* junio de 2011;28(3):238-47.
32. Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Uniyal R. Vision loss in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 15 de abril de 2017;375:27-34.
33. Blanco Aspiazu Miguel Ángel, Kou Shunchao, Xueqing Li. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. *Rev haban cienc méd [Internet].* 2017 Feb [citado 2022 Feb 02]; 16(1): 12-24.
34. Gaitán H. Las complicaciones en el ejercicio actual de la Medicina en Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 30 de diciembre de 2003;54(4):209-12.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección de datos
¿Cuáles son las características clínicas epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de Meningitis Tuberculosa atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo enero 2010 a marzo 2020?	Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con meningitis Tuberculosa en la población adulta atendida en el Hospital Nacional Hipólito Unanue durante el periodo enero 2010 a marzo 2020.	El presente estudio de investigación es descriptivo por tal motivo no requiere planteamiento de hipótesis.	Estudio, observacional, descriptivo o-transversal y retrospectivo.	La población universo estuvo conformado por 150 pacientes de edades entre 16 y 65 años. Obteniéndose los datos de la población de estudio se analizaran por el programa SPSS	Ficha de registro de datos

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A. DATOS GENERALES	
Numero de Historia Clínica: _____	Fecha de ingreso (última hospitalización) : _____
D____M____A_____	Edad (años): ____ Sexo: (F) / (M)
Lugar de procedencia: _____	
Número de Teléfono: _____	

B. ANTECEDENTES							
I. Antecedentes patológicos	Sí	No					
1. Tuberculosis			1.1 Compromiso				
			1.2 Tratamiento				
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>a) Pulmonar ()</th> <th>b) Extrapulmonar ()</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>- Ganglionar () - Pleural () - Gastrointestinal () - Ósea () - Otros: _____</td> </tr> </tbody> </table>	a) Pulmonar ()	b) Extrapulmonar ()		- Ganglionar () - Pleural () - Gastrointestinal () - Ósea () - Otros: _____
a) Pulmonar ()	b) Extrapulmonar ()						
	- Ganglionar () - Pleural () - Gastrointestinal () - Ósea () - Otros: _____						
2. Infección por VIH			2.1 Tratamiento: Completo () Incompleto ()				
3. Diabetes Mellitus							
4. Enfermedad Renal Crónica							
5. Hepatopatía							
6. TEC							
7. Epilepsia							
8. Infección del SN (excepto TB del SN)							
9. Intervención por Neurocirugía							
II. Contacto TBC			Intradomiciliario () Extradomiciliario () Desconoce ()				

C. ENFERMEDAD ACTUAL			
1. Duración de la enfermedad _____ (días) (semanas)			
2. Signos y/o síntomas		Sí	No
a) Fiebre			
b) Alteración de la conciencia			
c) Trastorno de la conducta			
d) Signos de irritación meníngea	Rigidez nucal		
	Kernig		
	Brudzinski		
e) Déficit motor			
f) Déficit sensitivo			
g) Cefalea			
h) Vómitos			
i) Crisis epilépticas			
j) Diplopía			
k) Alteración de nervios craneales	III		
	V		
	VI		
	VII		
	Otros: _____		
l) Afasia			
m) Escala de Coma de Glasgow	12-15		
	8-12		
	3-7		

3. Estadio de MTB		Estadio 1 ()	
		Estadio 2 ()	
		Estadio 3 ()	
4. TBC extra-pulmonar coexistente		Ganglionar ()	
		Pleural ()	
		Gastrointestinal ()	
		Ósea ()	
		Absceso psoas ()	
		Pericárdica ()	
		Otros: _____	

5. Estudios de sensibilidad	Sí	No	TB pansensible () TB MDR () TB XDR () TB monorresistente () TB polirresistente ()
		Tipo de muestra: _____	

D. PARÁMETROS DE LCR												
Fechas (D/M/A)	Pleocitosis (cel/mm ³)	PMN (%)	MN (%)	Hemátios	Glucorraquia (mg/dl)	Glicemia simultánea (mg/dl)	Proteinorraquia (mg/dl)	BK	ADA	Cultivo	PCR	Presión de apertura (cm de H ₂ O)

E. PARÁMETROS RADIOLÓGICOS							
a) TEM () b) RMN ()	- Sin contraste () - Con contraste () Secuencias RMN - Difusión () - Perfusión () - Espectroscopia ()	Hallazgos				Sí	No
		1. Hidrocefalia					
		2. Exudados		2.1 Silvianos			
				2.2 Basales			
				2.3 Optoquiasmáticos			
		3. Tuberculoma					
		4. Infarto		4.1 GB			
				4.2 Lobar			
				4.3 Tronco encefálico			
		6. Edema		5.1 Difuso			
				5.2 Localizado a lesión			
		7. Absceso		6.1 Único			
				6.2 Múltiple			
		8. Atrofia					
		9. Sin alteraciones					

F. MANEJO TERAPÉUTICO					
1) N° días de diagnóstico de MEC TBC: _____	3) Tratamiento farmacológico		Sí	No	
	a) Manitol				
	b) Esteroides				
	c) Anti-TBC				Esquema: _____ _____
2) N° días antes del inicio del tratamiento: _____	d) Otros: _____				
	4) Evaluación por especialista		Sí i	No	N° veces
	a) Neurología b) Neurocirugía				

G. EVOLUCIÓN Y SEGUIMIENTO							
1) Condición de ingreso		2) Condición de egreso		3) Seguimiento por Neurología (c. externo)	Sí	No	N° veces
a. Caso nuevo () b. Caso antes tratado () - Recaída () - Abandono recuperado () - Fracaso ()		Al alta hospitalaria	A los 12 meses de tratamiento				
4) Resultado de anatomía patológica							
Sí							
No							
Tipo de muestra: _____							
-							
		a. Sin variación ()	a. Curado ()				
		b. Empeorado ()	b. Fracaso ()				
		c. Mejorado ()	c. Abandono ()				
		d. Fallecido ()	d. Fallecido ()				
			e. Desconocido ()				