



**Universidad  
Norbert Wiener**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD ESCUELA PROFESIONAL DE  
TECNOLOGIA MEDICA EN LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA  
PATOLOGICA**

**“Relación entre los resultados de Baciloscopía y Cultivo Ogawa-  
Kudoh para el diagnóstico de Tuberculosis Extrapulmonar en un  
Hospital General del Distrito de El Agustino, Lima 2016-2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA  
EN LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.**

**Presentado por:**

**Bachilleres: PASCO CHAVEZ, ISRAEL**

**SAMAN BALLARTA, JHONATAN**

**LIMA – PERÚ**

**2018**



**Dedico este trabajo:**

A Dios, por la vida y a mi familia por todo su apoyo y a Jonathan por no rendirse en esta investigación a pesar de las dificultades

A mi novia Isabel por todos los momentos de comprensión y apoyo en este mundo tan voluble

**I.A.P.C**

**Dedico este trabajo:**

A Dios en primer lugar, a mi familia por el apoyo y comprensión, a mis compañeros de estudio Israel y Jeel por los momentos académicos, su grata compañía y por último a mi compañera incondicional Yennifer que a pesar de las dificultades siempre fue mi impulso para seguir adelante en este arduo camino laboral y académico.

**J.A.S.B**

**Agradezco a:**

Al Lic. T.M y Amigo Jeel J. Moya Salazar por la asesoría metodológica, científica y dirección de la presente Investigación.

**I.A.P.C y J.A.S.B**

**ASESOR DE TESIS**

Licenciado Tecnólogo Médico en Laboratorio Clínico y Anatomía

Patológica

**José María Olivo López**

Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Salud del Niño

Ministerio de Salud, Lima

## **JURADOS**

**Mg. Benites Azabache, Juan Carlos**

**Mg. Sandoval Vegas, Miguel Hernán**

**Mg. Arias Caycho, Luis Clever**

## INDICE

CAPÍTULO I: .....	15
1.1. Planteamiento del Problema .....	15
1.2. Formulación del Problema.....	17
1.3. Justificación .....	18
1.4. Objetivo .....	19
1.4.1. General .....	19
1.4.2. Específico .....	19
CAPÍTULO II .....	20
2.1. Antecedentes .....	20
2.2. Base Teórica.....	32
2.3. Tuberculosis.....	32
2.4. Epidemiología de la Tuberculosis en el Mundo .....	33
2.5. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú .....	35
2.6. Factores de Riesgo de Abandono de Tratamiento .....	38
2.6.1. Factores Sociodemográficos y Socioeconómicos.....	38
2.6.1.1. Edad y Sexo.....	39
2.6.1.2. Factor Económico .....	40
2.6.1.3. Nivel Educativo .....	41
2.6.2. Factores Psicosociales y Ambientales .....	41
2.6.3. Factores Relacionados al Abandono del Tratamiento.....	42
2.7. Tuberculosis Pulmonar .....	43
2.8. Tuberculosis Extrapulmonar.....	44
2.8.1. Linfadenitis Tuberculosa.....	45
2.8.2. Tuberculosis Pleural.....	45
2.8.4. Tuberculosis Osteoarticular.....	47
2.8.5. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central .....	48
2.8.6. Tuberculosis Gástrica .....	49
2.8.7. Tuberculosis Pericárdica .....	50
2.8.8. Tuberculosis Miliar.....	50
2.9. Diagnóstico Microbiológico de la Tuberculosis .....	51
2.9.1. Diagnóstico Microbiológico.....	52
2.9.1.1. Baciloscopia Directa .....	52
2.9.1.2. Cultivo de las Micobacterias .....	53
2.9.1.3. Cultivo Ogawa-Kudoh.....	54

2.9.2. Medios de Cultivo Líquido .....	56
2.9.3. Técnicas de Biología Molecular .....	57
2.9.4. Técnicas de Amplificación Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) .....	57
2.10. Diagnóstico de la Tuberculosis Extrapulmonar.....	58
2.10.1. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Pleural .....	59
2.10.2. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Meníngea .....	61
2.10.3. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Pericárdica .....	62
2.10.4. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Ganglionar .....	62
2.10.5. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Abdominal .....	63
2.10.6. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Extrapulmonar de Diferentes Localizaciones.....	64
2.11. Variables e indicadores .....	65
2.12. Definición operacional de términos .....	67
CAPÍTULO III: .....	68
3.1. Tipo de investigación .....	68
3.2. Ámbito de Investigación .....	69
3.3. Población y muestra .....	69
3.3.1. Población .....	69
3.3.2. Muestra .....	69
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	70
3.5. Plan de procesamiento y análisis de datos.....	71
3.6. Aspectos éticos.....	72
CAPÍTULO IV:.....	73
4.1. Resultados .....	73
4.2. Discusión.....	92
CAPÍTULO V:.....	97
5.1. Conclusión .....	97
5.2. Recomendaciones .....	98
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	101
ANEXOS.....	109

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1</b> Casos y tasas de Tuberculosis, según regiones de salud, Perú año 2015.	<b>37</b>
<b>Tabla 2</b> Distribución de casos nuevos de TBC según género y edad, Perú 2015.	<b>38</b>
<b>Tabla 3A</b> Distribución de muestras extrapulmonares por género y edad según tipo de muestra en el periodo 2016-2017.	<b>77</b>
<b>Tabla 3B</b> Distribución de muestras extrapulmonares de los dos géneros y edades en el periodo 2016-2017.	<b>77</b>
<b>Tabla 4</b> Distribución porcentual de muestras extrapulmonares de pacientes Antes Tratados y Nunca Tratados en el periodo 2016-2017 Datos en (%).	<b>78</b>
<b>Tabla 5</b> Distribución porcentual de resultados discordantes de muestra extrapulmonares 2016 Datos en (%).	<b>81</b>
<b>Tabla 6</b> Distribución porcentual de resultados discordantes de muestra extrapulmonares 2017 Datos en (%).	<b>83</b>

**Tabla 7**

Distribución de muestras positivas de Orina, Heces, Líquido Pleural y Aspirado Gástrico con el métodos de Baciloscopía durante el periodo 2016-2017 (n=245).

**86****Tabla 8**

Distribución de muestras positivas de Orina, Heces, Líquido Pleural y Aspirado Gástrico con el métodos de cultivo Ogawa-Kudoh durante el periodo 2016-2017 (n=239).

**86****Tabla 9**

Distribución de resultados por tipo de muestras discordantes y por grupo etario 2016-2017 Datos en (%).

**87****Tabla 10**

Distribución de resultados por tipo de muestras concordantes y por grupo etario 2016-2017 Datos en (%).

**89**

## INDICE DE GRÁFICO

GRÁFICO	Pág.
<b>Gráfico 1</b>	
Tasas estimadas de nuevos casos de Tuberculosis (TBC) por 100 000 habitantes a nivel mundial en 2014 informe de la OMS de 2015.	<b>34</b>
<b>Gráfico2</b>	
Tasa de incidencia de TBC en el Perú 2015, Población: 31.151.643 habitantes, Densidad poblacional: 24.2 habitantes x Km2, Regiones geográficas: 25, Morbilidad de casos de TBC: 31.026, Casos de TBC-MDR: 1.317, Casos de TBC-XDR: 105, 60% son casos de TBC, 71% son de TBC-MDR y 73% son TBC-XDR notificados en Lima Metropolitana y Callao Fuente y Elaboración: Ministerio de Salud MINSA	<b>36</b>
<b>Gráfico 3</b>	
Distribución de la edad de Población afectada por la tuberculosis, Perú años 2013 y 2014. Edad en años Fuente: Vigilancia epidemiológica de TBC-MINSA/DGE.	<b>39</b>
<b>Gráfico 4</b>	
Esquema de distribución de reporte de muestras pulmonares y extrapulmonares procesadas en los periodos 2016-2017 en un Hospital General del Distrito de El Agustino Datos en (%).	<b>76</b>
<b>Gráfico 5</b>	
Muestras extrapulmonares 2016-2017, según tipos de muestras edad y género (Cajas y Bigotes, distribución tipo Jittered) A. Aspirado Gástrico, B. Heces, C. Líquido Pleural y D. Orina.	<b>78</b>
<b>Gráfico 6</b>	
Distribución de muestras extrapulmonares de pacientes Antes Tratados (A.T) y Nunca Tratados (N.T) en el periodo 2016-2017.	<b>80</b>

### **Gráfico 7.**

Distribución de muestras discordantes extrapulmonares 2016.  
Subdiagnóstico (falso negativo) y sobre diagnóstico (falso positivo)  
A. Aspirado Gástrico, B. Heces, C. Líquido Pleural y D. Orinas. (n=222)

**83**

### **Gráfico 8.**

Distribución de muestras discordantes extrapulmonares 2017.  
Subdiagnóstico (falso negativo) y sobre diagnóstico (falso positivo)  
A. Aspirado Gástrico, B. Heces, C. Líquido Pleural y D. Orina. (n=238)

**86**

### **Gráfico9**

Distribución por grupo etario y tipo de muestras discordantes  
extrapulmonares 2016-2017 (n=180).

**89**

### **Gráfico10**

Distribución por grupo etario y tipo de muestras concordantes  
extrapulmonares 2016-2017 (n=3 840).

**90**

## Resumen

**Introducción:** La tuberculosis extrapulmonar es aquella infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta a tejidos y órganos externos a los pulmones en un 20-25% de los casos de la enfermedad tuberculosa. El Objetivo fue determinar la relación entre los resultados de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital General del Distrito de El Agustino, en Lima durante el 2016-2017.

**Metodología:** En este estudio correlacional, retrospectivo y de corte transversal se trabajaron las muestras extrapulmonares para el diagnóstico microbiológico de TBC. Se incluyeron cuatro tipos de muestras (Aspirado gástrico, Heces, Orina y Líquido pleural) donde se empleó el método de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh.

**Resultados:** De 5 299 muestras extrapulmonares, 3 700 (69.8%) fueron resultados concordantes y 161 (3%) fueron discordantes. Con el análisis de concordancia diagnóstica se obtuvo un grado de concordancia moderada ( $\kappa=0.54$ , IC 95% 0.48 a 0.61) en ambas pruebas diagnósticas de Tuberculosis extrapulmonar, La frecuencia de los resultados positivos de las muestras de estudio fueron 245 (4.6%) para la baciloscopía y 239 (4.5%) para el cultivo Ogawa-Kudoh, mientras que la frecuencia de baciloscopía negativa fue 4 931 (93.1%), y 3781 (71.4%) en el cultivo. De las muestras incluidas 278 (5.2%) tuvieron cultivos contaminados.

**Conclusión:** Existe relación entre los resultados de los métodos de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh en el diagnóstico de Tuberculosis en un hospital general del Distrito de El Agustino, demostrando una concordancia moderada.

**Palabras claves:** *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberculosis Gastrointestinal, Tuberculosis Pleural, Tuberculosis Renal, Ogawa y Frotis (DeCS Bireme).

## Summary

**Introduction:** Extrapulmonary tuberculosis is an infection caused by *Mycobacterium tuberculosis*, which affects tissues and organs external to the lungs in 20-25% of cases of disease. The aim was to determine the relation between sputa smear results and Ogawa-Kudoh culture method for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis in a General Hospital of the District of El Agustino, in Lima during 2016-2017.

**Methodology:** In this correlational, retrospective cross-sectional study extrapulmonary samples were used for the microbiological diagnosis of Tuberculosis. Four types of samples were included (gastric aspirate, feces, urine and pleural fluid) where the Ogawa-Kudoh smears and culture method was used.

**Result:** Of 5299 extrapulmonary samples, 3 700 (69.8%) were concordant results and 161 (3%) were discordant. With the analysis of diagnostic agreement, a moderate degree of agreement was obtained ( $\kappa = 0.54$ , 95% CI 0.48 to 0.61) in both extrapulmonary Tuberculosis diagnostic methods. The frequency of positive results of the study samples was 245 (4.6%) for sputa smear and 239 (4.5%) for the Ogawa-Kudoh culture method, while the sputum smear-negative frequency was 4931 (93.1%), and 3781 (71.4%) in the culture. Of the samples included 278 (5.2%) had contaminated culture.

**Conclusion:** There is a relation between the results of sputa smear and Ogawa-Kudoh culture methods in the diagnosis of extrapulmonary Tuberculosis in a general hospital of the District of El Agustino, demonstrating a moderate concordance.

**Key words:** *Mycobacterium tuberculosis*, Gastrointestinal Tuberculosis, Pleural Tuberculosis, Renal Tuberculosis, Ogawa and Smear (DeCS Bireme).

## **CAPÍTULO I: EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del Problema**

La Tuberculosis (TBC) es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo que con lleva a importantes problemas de Salud Pública Global, y afecta predominantemente a los estratos sociales más pobres del Perú. En el departamento de Lima, el Distrito de El Agustino es uno de los Distritos con mayor incidencia de TBC pulmonar. Existen diversos centros de salud e investigación que cuentan con diferentes métodos para diagnosticar al *Mycobacterium tuberculosis* agente etiológico de la TBC, siendo la baciloscopía y el cultivo Ogawa-Kudoh los más frecuentes<sup>1</sup>.

El diagnóstico de TBC se realiza mediante la orientación clínica-epidemiológica y las pruebas bacteriológicas, sin embargo, la demora en el diagnóstico de la TBC conduce generalmente a un retraso en el inicio de una terapia efectiva e incrementa la

probabilidad de diseminación de esta enfermedad y de mortalidad<sup>2</sup>.

La TBC extrapulmonar se define como aquella infección producida por *M. tuberculosis*, que afecta a tejidos y órganos externos a los pulmones, esto representan el 20-25% de los casos de enfermedad tuberculosa<sup>3</sup>. Su diagnóstico se da a través de la identificación de *M. tuberculosis* los cuales se encuentran en cantidades muy pequeñas de las muestras analizadas. La TBC extrapulmonar es de difícil diagnóstico, a menudo por su localización en sitios del organismo de difícil acceso, y además su desarrollo y progresión se debe frecuentemente a su diagnóstico tardío<sup>2</sup>.

Para garantizar la calidad y la confiabilidad de las pruebas bacteriológicas es necesario realizar una serie de controles internos que nos permitan asegurar que el diagnóstico emitido tenga alto grado de confiabilidad, asimismo permite corroborar los resultados de baciloscopía con el método de cultivo Ogawa-Kudoh el cual deberían tener resultados similares de las muestras analizadas en los dos distintos métodos, tanto para TBC pulmonar y/o extrapulmonar. En los pacientes con tratamiento previo de TBC o antes tratados (AT), el resultado de baciloscopía emitido con positividad y con cultivo negativo determinara que el paciente está eliminando bacilos muertos o no viables, lo que indicaría que el tratamiento es efectivo, *A contrario sensu* los pacientes nunca tratados (NT) con baciloscopía positiva que no

obtuvieron desarrollo en el cultivo, sería indicativo de la posible interferencia de factores adversos sobre el crecimiento del *M. tuberculosis*<sup>4</sup>.

La discordancia de los resultados en los métodos realizados, es una problemática a tomar en cuenta, no solo para mejorar la calidad de reporte en los resultados de la TBC, sino también porque las muestras extrapulmonares son vitales y una nueva colección repetida va en contra de la integridad del paciente y de los procesos de calidad de los Laboratorios Clínicos.

Ante esta problemática nos planteamos el siguiente problema de investigación:

## **1.2. Formulación del Problema**

¿Existen relación entre los resultados de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital General del Distrito de El Agustino, Lima 2016-2017?

### **1.3. Justificación**

La baciloscopía es la herramienta primaria en el diagnóstico de la TBC pulmonar activa, siendo esta la técnica más utilizada internacionalmente en la búsqueda de casos infecciosos. El diagnóstico bacteriológico de la TBC no está exento de errores: la baciloscopía no siempre es confiable, pues los bacilos no siempre son detectados en las muestra clínicas examinada. El cultivo Ogawa-Kudoh está orientado al aislamiento e identificación del agente etiológico de la enfermedad, mediante estudios de tipificación y evaluación de la sensibilidad antibiótica de indudable utilidad en Salud Pública.

Debido a la cuantiosa prevalencia de casos de TBC que afecta a los habitantes del Distrito de El Agustino, decidimos realizar el estudio sobre la relación de los resultados entre el método de baciloscopía y el cultivo Ogawa-Kudoh donde las muestras extrapulmonares llegadas al laboratorio pasan por ambos proceso analíticos esperando el mismo diagnostico concluyentemente.

El estudio permitirá medir la relación de los resultados emitidos en un Hospital General del Distrito de El Agustino, comparando las técnicas de baciloscopía y el cultivo Ogawa-Kudoh, demostrando el rendimiento y las discordancias en los métodos de diagnóstico de la TBC extrapulmonar y por ultimo aportar conclusiones y recomendaciones frente a lo suscitado para promover la mejora continua de los procesos.

## **1.4. Objetivo**

### **1.4.1. General**

- Determinar la relación entre los resultados de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital General del Distrito de El Agustino, Lima 2016-2017.

### **1.4.2. Específico**

- Determinar la frecuencia de baciloscopías con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).
- Determinar la frecuencia de los cultivos con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).
- Determinar la frecuencia según antecedentes de tratamiento (antes tratados y nunca tratados) con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).
- Determinar la frecuencia de resultados positivos y negativos de cultivo Ogawa-Kudoh y baciloscopía discriminados según tipo de muestras (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).
- Determinar la frecuencia de resultados concordantes y discordantes entre el cultivo Ogawa-Kudoh y la baciloscopía discriminados por grupo etario y sexo.

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1. Antecedentes

**Anastacio Palacios Marmolejo, et al. (2017).** En su investigación “Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar por cultivo” analizaron la importancia y eficacia del cultivo para el diagnóstico de muestras extrapulmonares. Realizaron un estudio observacional y retrospectivo basado en el aislamiento de *M. tuberculosis* en muestras extrapulmonares por cultivo líquido, utilizando el equipo BD Bactec MGIT-960 (Franklin Lakes, New Jersey, U.S) y pruebas de identificación y fármaco sensibilidad. Demostraron que en 654 muestras cultivadas hubo una positividad del 5.5% (36 aislamientos), 7 de pacientes menores de 15, y 3 en pacientes mayores de 60 años. De acuerdo al órgano/tejido afectado: 30.6% piel, 27.8% renal, 11.1% cavidad torácica (excepto pulmón), aparato digestivo y articulaciones, respectivamente, y 8.3% del sistema nervioso central. Del total de los aislamientos del complejo

*M. tuberculosis* se incluyó una cepa de *M. bovis*. En cuanto a los resultados de fármaco sensibilidad obtuvieron una sensibilidad del 100% para etambutol y rifampicina, del 94.5% para isoniacida y 44.0% para pirazinamida. Estos investigadores concluyeron que la importancia del cultivo para el diagnóstico y pruebas de fármaco sensibilidad en pacientes con sospecha de TBEP<sup>5</sup>.

**Manju R. Purohit, et al. (2017).** En su investigación “Rapid and specific diagnosis of extrapulmonary Tuberculosis by immunostaining of tissues and Aspirados with Anti-MPT64”. Analizaron en su objetivo la evaluación del potencial del diagnóstico de inmunotinción con anti-MPT64 en varias muestras extrapulmonares para el diagnóstico de la TBC. Utilizaron como materiales un total de 51 casos de TBC y 38 muestras de control distintas de la TBC que comprenden Aspirado de aguja fina y biopsias fijadas con formalina. Obtuvieron que de los 89 especímenes (52 Aspirados y 37 biopsias) con un diagnóstico confirmado de TBC. Se observó en todas las muestras de TBC y en 1 muestra de control, lo que arroja una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97. La validación del diagnóstico de inmunotinción se realizó utilizando PCR como el estándar de oro, la sensibilidad general, especificidad y valores predictivos positivos y negativos para inmunotinción con anti-MPT64 fueron 100%, 97%, 98%, y 100%, respectivamente, y los valores correspondientes para anti-BCG fueron 100%, 84%, 88% y 100%, respectivamente. Manju *et al.*, concluyeron que usando

inmunotinción anti-MPT64, es posible confirmar la TBC con una alta sensibilidad y especificidad en diferentes lesiones sospechosas de TBC que tienen hallazgos de histología o citología<sup>6</sup>.

**Giulia Lombardi, et al. (2017).** En su investigación: “Diagnosis of smear-negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF”. Su objetivo fue evaluar el rendimiento de Xpert sistema MTB / RIF (Xpert, Cepheid) en el diagnóstico de la tuberculosis frotis negativo (TBC), su método fue que se vio el rendimiento de Xpert que se comparó con el examen microscópico de tinción acidorresistentes usando Ziehl-Neelsen (ZN) en pacientes con TBC confirmada por cultivo. Sus resultados indican que 386 TBC micobacteriana (Se detectaron MTB) muestras de cultivo positivo de 5170 muestras sometidas a ensayo con microscopía de frotis, Xpert y cultura: 323 eran tanto cultura- y Xpert-positivo, y sólo 63 con cultivo positivo. De estos, 234 (60,6%) eran frotis negativo. Además Xpert detectado 40 casos de TBC probables, basado en hallazgos clínicos, que eran cultivo negativo. En comparación el cultivo, Xpert mostró una sensibilidad global del 83,7% y una especificidad del 99,1%; sensibilidad fue mayor para las muestras respiratorias (86,5%) que para las muestras no respiratorias (76,8%). La sensibilidad de Xpert para TBC confirmado por cultivo y con frotis negativo fue 73,1% y no fue influenciada por la localización de la TBC. Como la sensibilidad de la microscopía solo era pobre (39,4%), Xpert mejoró tanto en el diagnóstico de la TBC

pulmonar ( $\Delta = 36,5\%$ ) y la TBC extrapulmonar ( $\Delta = 63,4\%$ ). En conclusión Xpert MTB/RIF es un método sensible para el diagnóstico rápido de TBC en comparación con la tinción de Ziehl-Neelsen convencional, que pudiera servir como un método de diagnóstico sensible y rápido para el diagnóstico microbiológico de la TBC con frotis negativo<sup>7</sup>.

**Lesley Erica Scott, et al. (2014).** En su investigación “Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF for Extrapulmonary Tuberculosis Specimens: Establishing a Laboratory Testing Algorithm for South Africa”. Evaluaron la importancia del diagnóstico de TBC extrapulmonar mediante la prueba de Xpert MTB/RIF. En muestras de pacientes durante 6 meses en un laboratorio de derivación de TBC de alto rendimiento en Johannesburgo, Sudáfrica. Las muestras volumétricas se centrifugaron, las muestras de biopsias de tejidos se homogeneizaron y se verificó el crecimiento de todos los especímenes bacterias contaminantes en agar sangre. Las muestras contaminadas recibieron descontaminación con NALC-NaOH (N-acetil-L-cisteína-hidróxido de sodio) antes del cultivo líquido. Las muestras residuales (volúmenes > 1 ml) después de la inoculación del cultivo fueron probados con el protocolo de esputo Xpert MTB / RIF. Tuvieron como resultado utilizando el cultivo como referencia, la sensibilidad general de Xpert MTB / RIF fue del 59% (Intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 53% a 65%) y la especificidad fue del 92% (IC, 90% a 94%), con las sensibilidades más altas del 91% (IC 95%, 78% a 97%) para pus,

80% (IC 95%, 56% a 94%) para Aspirados de ganglios linfáticos, y 51% (IC 95%, 44% a 58%) para líquidos (ascítico, 59%; pleural, 47%). Se observó una diferencia en las sensibilidades entre las muestras clasificadas como de espesor (87% [95% IC, 76% a 94%]) versus apariencia clara (acuosa) (48% [IC 95%, 36% a 61%]). Esto no se modificó con rastros de sangre (52% [IC 95%, 44% a 60%]) o pre centrifugación (57% [IC 95%, 28% a 82%]) entre las muestras transparentes. Los autores concluyeron que la prueba Xpert MTB/RIF en muestras extrapulmonares proporciona resultados considerables y deben considerarse su incorporación a las directrices nacionales sobre TBC. Xpert MTB / RIF se ve menos afectado por la contaminación de bacterias y reduce el trabajo de laboratorio y el retraso en el diagnóstico en comparación con los métodos de cultivo tradicionales<sup>8</sup>.

**Pranali Pingle, et al. (2014).** En su investigación: "Evaluation of Microscopy, Culture and PCR Methods in the Laboratory Diagnosis of Genito-urinary Tuberculosis". Su objetivo fue aplicar el método de concentración de lejía para la detección de AFB en muestras de Orina de la mañana 5 días, obtenido a partir de los sospechosos de tuberculosis urinaria y para correlacionar los resultados con tinción convencional Ziehl-Neelsen (ZN), cultivo de TBC y TB-PCR. Cuarenta y seis muestras fueron estudiadas provenientes de pacientes clínicamente sospechosos de TBC urinaria. Todas las muestras se procesaron para la tinción de ZN convencional, la concentración de lejía seguida de tinción ZN, cultivo de TBC en

medios Löwenstein-Jensen y TBC-PCR (IS 6110) mediante protocolos estándar. Fuera de los 46 muestras evaluadas todos fueron negativos (0%) por tinción ZN convencional, mientras que la positividad aumentó a 7 (15,22%) por el método de blanqueo con lejía de concentración, mientras que el estándar (cultivo TBC) tuvo 9 (19,56%) positivos y el TBC-PCR tuvo 4 (8,69%) positivos. Tuvieron como resultados que se revelaron que el método de concentración de lejía fue superior al método de tinción ZN convencional y TBC-PCR. Aunque el cultivo TBC resultó ser el mejor método, necesita mucho tiempo para el diagnóstico. Los autores llegaron a la conclusión que el método de concentración de lejía fue superior al método de tinción ZN convencional y TBC-PCR. Aunque el cultivo de TBC resultó ser el mejor método, necesita mucho tiempo para el diagnóstico<sup>9</sup>.

**Patama Monkongdee, et al. (2009).** En su investigación de “Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus”. Analizaron el rendimiento de la tinción o ácido-alcohol y cultivo de micobacterias en especímenes de esputo y muestras extrapulmonares para diagnóstico de TBC en una encuesta transversal de pacientes infectados por VIH. Utilizaron como método a los pacientes ambulatorios de Tailandia y Vietnam e inscribieron pacientes con VIH independientemente de los signos o síntomas. Los pacientes proporcionaron tres muestras de esputo

durante 2 días y también dejaron una muestra de Orina, sangre y Heces. Obtuvieron como resultados que de los 1,060 pacientes inscritos y analizados, 147 (14%) pacientes fueron diagnosticadas con TBC: 61 (42%) tenían solo tuberculosis pulmonar diagnosticada, 21 (14%) solo se diagnosticó TBC extrapulmonar, y 65 (44%) tenían TBC pulmonar y extrapulmonar diagnosticada. Los autores concluyeron que en personas con VIH que viven en entornos donde las micobacterias son más propensas el frotis en esputo contribuye poco al diagnóstico de TBC, mientras que el cultivo basado en caldo MGIT y medios sólidos diagnostican la mayoría de los casos de TBC pulmonar como extrapulmonar<sup>10</sup>.

**OH Cho, et al. (2011).** En su investigación “Diagnostic performance of T-SPOT. TB For extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection” República de Corea. Analizaron las manifestaciones clínicas de la TBC extrapulmonar que varían según el sitio funcional de la enfermedad. En un estudio observacional prospectivo evaluaron el rendimiento diagnóstico de la sangre de acuerdo a los diferentes sitios de TBC extrapulmonar. DE 368 pacientes con sospecha de TBC Extrapulmonar inscritos 196 (53%) y fueron clasificados como TBC, incluyendo 119 (32%) con TBC 34 (9%) con TBC probable, y 43 (12%) con posible TBC. Los autores concluyeron que el rendimiento del diagnóstico de la método T-SPOT sangre difiere entre los pacientes con diversas manifestaciones clínicas de TBC extrapulmonar<sup>11</sup>.

**Jorge Martín Llaca Díaz, et al. (2003).** En su investigación de “*La Baciloscopía y el Cultivo en el Diagnóstico de TBC extrapulmonar*” evaluaron la sensibilidad y especificidad de la baciloscopía que se realiza en especímenes provenientes de pacientes con sospecha clínica de TBC pulmonar, para determinar su capacidad para diagnosticar la TBC extrapulmonar en forma correcta. Utilizaron como materiales y métodos a los pacientes con sospecha clínica de TBC pulmonar y extrapulmonar, fueron estudiados en el intervalo comprendido entre los meses de enero de 2000 a diciembre del 2001, en el Departamento de Patología Clínica, del Hospital Universitario "Dr. José E. González" Los cultivos positivos detectados por el sistema MB/Bact, fueron identificados mediante varias pruebas como niacina, catalasa a 25 y 68°C, ureasa, hidrólisis del Tween 80, reducción de nitratos a nitritos, características macroscópicas de las colonias en medio de Löwenstein-Jensen y frotis de la colonia para observar sus características microscópicas. Obtuvieron como resultados que los pacientes estudiados fueron 1937, de los cuales 1239 aportaron muestras de esputo y 698 muestras no pulmonares. De los 698 pacientes con muestras no pulmonares, 201 (28.7%) fueron de líquido pleural, 193 (27.6%) de líquido cefalorraquídeo, 80 (11.4%) de Orina y 224 (32.0%) de otros tipos de especímenes. La baciloscopía resultó positiva en el 4.9% de los casos de otros especímenes, mientras que fue de 0% en el líquido cefalorraquídeo, del 1.2% en Orina y de 0.9% en los líquidos

pleurales. El cultivo fue positivo en el 8.4% de otros especímenes, 6.4% en el líquido pleural, 4.1% en el líquido cefalorraquídeo y de 3.7% en Orina. Jorge Martín y colaboradores concluyen que mientras que la baciloscopía es una prueba de tamizaje utilizada para detectar a los enfermos bacilíferos, prioridad en el control de la TBC y que permite detectar al 70% de los casos, en este estudio se muestra que es capaz de detectar tan solo al 30% de los casos. Si bien la complejidad del cultivo y su costo resultan ser mayores que la baciloscopía, es mejor alternativa en comparación a otras técnicas sofisticadas. Por lo tanto, la baciloscopía no puede ser utilizada como única opción en el diagnóstico de la TBC extrapulmonar y se debe utilizar el cultivo en todos los especímenes no pulmonares<sup>2</sup>.

**Betancourt et al. (2002).** En su investigación de “Sensitivity of Bacilloscopy, Culture and ELISA Methodsto Diagnose Lung Tuberculosis, in Patients From Vargas State-Venezuela”. En su objetivo la evaluación de la sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, a través de los métodos baciloscopía, cultivo y ELISA en pacientes sintomáticos respiratorios. Utilizaron como materiales extendidos de muestras de esputo, los cuales fueron coloreados por el método de Ziehl-Neelsen (Baciloscopía). Cada muestra se sembró utilizando el método propuesto por Ogawa-Kudoh. De los pacientes con muestras de esputo positiva por baciloscopía y cultivo se le tomó una muestra sanguínea para determinar anticuerpos contra *M. tuberculosis*. De 200 muestras

analizadas para el diagnóstico de TBC pulmonar, 20 (10,0%) resultaron positivas por el método de cultivo, sólo 11 (5,5%) resultaron sueros positivos por el método de ELISA. El cultivo, baciloscopía y ELISA presentaron una sensibilidad de 100, 65 y 55%, respectivamente. Betancourt y colaboradores concluyeron que los resultados obtenidos sugieren que el método de cultivo por Ogawa-Kudoh, es mucho más sensible; por lo tanto, este método proporciona resultados más confiables y precisos, especialmente en muestras con baja densidad de bacilos<sup>12</sup>.

**Fredy Gamboa, et al. (1998).** En su investigación: "Rapid Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Ligase Chain Reaction Amplification". Tuvo como objetivo: Investigar Una prueba rápida basada en la amplificación *in vitro* para el diagnóstico de TBC extrapulmonar, la LCx TBC micobacteriana Ensayo de Abbott Laboratories, materiales y método: resultados: Los resultados de la prueba rápida *M. tuberculosis* De ensayo se compararon con los de la cultura y el diagnóstico clínico *in vitro* para cada paciente. Se analizaron un total de 526 especímenes no respiratorios a partir de 492 pacientes. Las muestras incluyen Orina; Heces; ganglios linfáticos; exudados nodales; pleural, cerebroespinal, articulares y fluidos ascíticos; biopsias de tejido; Aspirados gástricos; exudados purulentos; sangre; y Aspirados de médula ósea. Después de combinación de los resultados del cultivo y los datos clínicos del paciente, se recogieron un total de 135 muestras de 122 pacientes con un diagnóstico de TBC Extrapulmonar. La sensibilidad,

especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la arteria circunfleja *M. tuberculosis* Ensayo fueron 77,7, 98,7, 95,2, y 93,1%, respectivamente; estos valores aumentaron en casos resueltos de TBC a 78,5, 100, 100, y 93,1%, respectivamente. Para 37 (27,4%) muestras de pacientes frotis positivo para la enfermedad y 98 (72,6%) muestras de pacientes frotis negativo para la enfermedad, las sensibilidades de la LCxM. *tuberculosis* Ensayo fueron 100 y 71,1%, respectivamente. Diferencias estadísticamente significativas (fi  $P < 0,01$ ) en las sensibilidades fueron encontrados entre la cultura y la LCxM. *tuberculosis* Ensayo. Estas diferencias fueron aún mayores entre las muestras con dactiloscopia negativa. Los resultados demuestran que la LCxM. *tuberculosis* Ensayo proporcionará una información rápida y valiosa para el diagnóstico de la TBC Extrapulmonar. Se concluye: que ambas pruebas realizadas para la investigación son buenas y se realizó con distintos tipos de muestra<sup>13</sup>.

**Stefan Ehlers, et al. (1996).** En su investigación "Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Gen-Probe Amplified Mycobacterium tuberculosis Direct Test" Berlín, Alemania. Tuvo como objetivo investigar si la fi cado de Gen-Probe Ampli TBC micobacteriana Prueba directa (AMTD) era adecuado para una amplia gama de muestras distintas de las secreciones respiratorias para establecer el diagnóstico precoz de la TBC extrapulmonar, materiales y método: el estudio se realizó de tipo prospectivo,

resultados: Un total de 294 especímenes recogidos de los sitios no respiratorias de 268 pacientes se ensayaron para la detección directa de TBC micobacteriana complejo por la fi ed Gen-Probe Ampli TBC micobacteriana Prueba directa (AMTD). Las muestras incluyen ascítico, pleural, pericárdico y fluidos sinoviales, Aspirados de absceso, y muestras de biopsia de tejido y de nódulos linfáticos, así como Aspirados gástricos y las muestras de fluidos cerebroespinal. Todas las muestras fueron procesadas por el NORTE- acetilo- L- procedimiento de descontaminación de hidróxido de cisteína de sodio antes de la prueba. Veinte muestras mostraron bacilos acidorresistentes en la tinción de auramina, y 48 muestras fueron positivas por AMTD, 9 de los cuales fueron negativos para M. tuberculosis complejo por la cultura. Revisión de las historias clínicas de los pacientes para resolver las discrepancias, el resultado de la prueba de una muestra de líquido cefalorraquídeo fue considerada como falso positivo por AMTD. La sensibilidad global, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron 83,9, 99,6, 97,9, y 96,3%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas fi cuando los resultados AMTD obtenidos con especímenes de origen no respiratoria se compararon con los resultados del ensayo obtenidos con muestras de origen respiratorio ( $P > 0,05$ ). Se concluye que, nuestros resultados demuestran que AMTD funciona igualmente bien con todo tipo de muestras<sup>14</sup>.

## **2.2. Base Teórica**

### **2.3. Tuberculosis**

La TBC pulmonar contribuye con el 75% de todas las formas de TBC<sup>15</sup>. Es una infección bacteriana causada por el *M. Tuberculosis*, también conocida como bacilo de Koch, el cual es responsable de la formación de granulomas en el organismo. Habitualmente, esta enfermedad se localiza en los pulmones, pero puede afectar a cualquier órgano del cuerpo humano<sup>16</sup>. El control de la TBC no solo depende de un tratamiento correcto, sino de asegurar que el paciente concluya sus dosis de administración<sup>15</sup>.

La enfermedad se transmite de persona a persona, por la vía respiratoria a través de las gotitas de *flugger*. Los bacilos tuberculosos forman los núcleos de estas pequeñas gotitas permaneciendo suspendidas en el aire por varias horas. La TBC habitualmente puede presentarse con tos, por un periodo de larga evolución, este es el principal síntoma respiratorio<sup>17</sup>.

## **2.4. Epidemiología de la Tuberculosis en el Mundo**

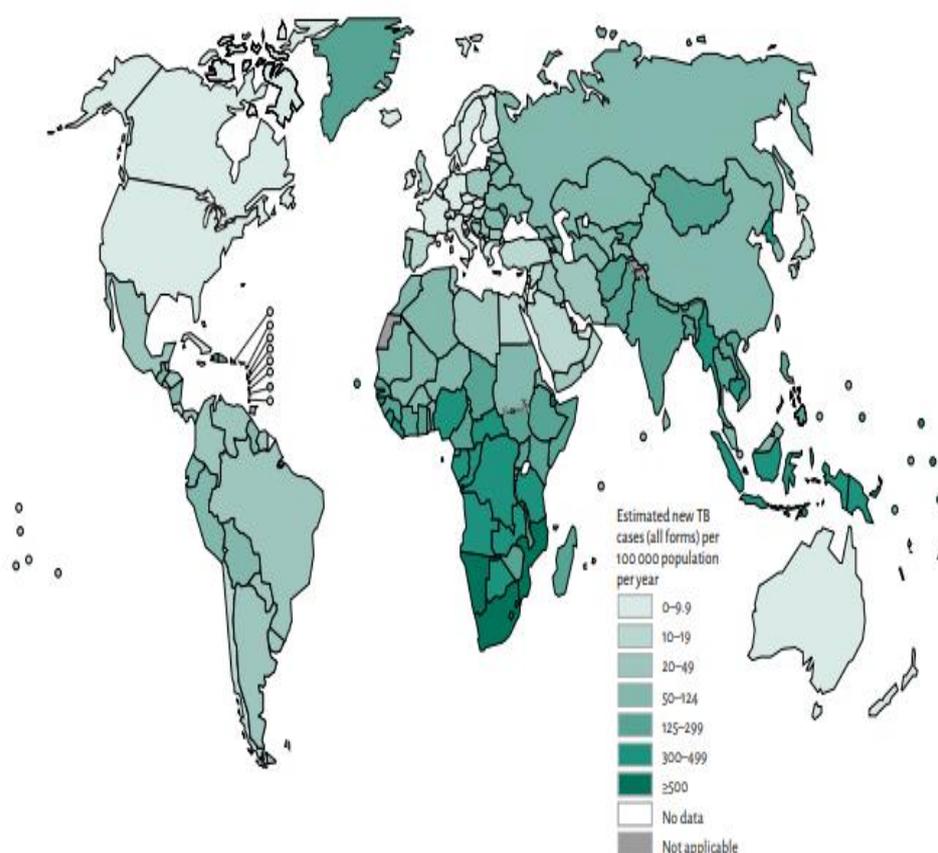
La TBC es una enfermedad infecciosa y un problema de salud global siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial<sup>18, 1</sup>.

En el 2014, la cantidad de 9.6 millones de personas enfermaron de TBC de las cuales 1.5 millones fallecieron por esta enfermedad. Más del 95% de las muertes ocurrieron en países de bajos y medianos recursos. La TBC es una de las cinco causas principales de muerte en las mujeres entre los 15 y los 44 años. En 2014, alrededor del 80% de los casos de TBC se presentaron en 22 países a nivel mundial. Los seis países con el mayor número de incidencias en 2014 fueron la India, Indonesia, Nigeria, Pakistán, la República Popular de China y Sudáfrica. En algunos países se está produciendo una disminución considerable de los casos, pero en otros el número de casos están descendiendo muy lentamente. En Brasil y China, por ejemplo, se cuentan entre los 22 países con un descenso sostenido de los casos de TBC en los últimos 20 años<sup>18</sup>.

El número de casos de TBC en relación con la población (tasa de incidencia) varía ampliamente entre los países. Las tasas más bajas se encuentran predominantemente en los países de altos ingresos, incluyendo a la mayoría de los países en el oeste de Europa, Canadá, Estados Unidos de América, Australia y Nueva Zelanda (Gráfico 1). En estos países, la tasa de incidencia es menor de 10 casos por cada 100 000 habitantes por año. En el

periodo 1990 a 2015 a nivel mundial la tasa de mortalidad disminuyo un 47%, del cual entre el 2000 al 2014 se pudieron salvar 43 000 000 vidas por medio del diagnóstico y el tratamiento de TBC. Dentro de las vidas salvadas 890 000 fueron hombres, 480 000 son mujeres y 140 000 fueron niños, el VIH y la TBC son unas de las causas de muerte a nivel mundial<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que en los años 1990–2015 la tasa de mortalidad de TBC, las áreas más sombreadas son donde hay una mayor incidencia de TBC, el cual el objetivo es una reducción mayor o igual a un 50 %<sup>1</sup> (Gráfico 1).



**Gráfico 1.** Tasas estimadas de nuevos casos de Tuberculosis (TBC) por 100 000 habitantes a nivel mundial en 2014 informe de la OMS de 2015<sup>21</sup>.

## **2.5. Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú**

En el Perú la TBC se encuentra en el décimo quinto lugar de enfermedades que causa la muerte<sup>19</sup>, la cual en la escala social afecta a las más pobres de nuestro país<sup>20</sup>. Las tasas notificadas de incidencia y de morbilidad total han disminuido entre 2 a 3% por año entre los años 2011 a 2015, de 97,4 a 87,6 en incidencia y de 109,7 a 99,5 en morbilidad. En el periodo del 2015 se notificaron 30 988 casos de TBC, y la tasa de incidencia ha sido la menor reportada en los últimos 25 años, con 87,6 casos nuevos de TBC por cada 100 mil habitantes. La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT), notifica los fallecimientos durante el tratamiento, la cual se mantiene alrededor de 3,7 en los últimos 3 años. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el Perú se produce unos mayores casos de TBC de los que son notificados. Para el 2015, la OMS estimó que se produjeron 37 mil casos de TBC, con una tasa de incidencia de 119 casos por 100 mil habitantes y 2500 fallecimientos por TBC. La diferencia entre las estimaciones y lo notificado es constante y frecuente para los países en desarrollo<sup>21</sup> (Gráfico 2).



**Gráfico 2.** Tasa de incidencia de TBC en el Perú 2015, Población: 31.151.643 habitantes, Densidad poblacional: 24.2 habitantes x Km<sup>2</sup>, Regiones geográficas: 25, Morbilidad de casos de TBC: 31.026, Casos de TBC-MDR: 1.317, Casos de TBC-XDR: 105, 60% son casos de TBC, 71% son de TBC-MDR y 73% son TBC-XDR notificados en Lima Metropolitana y Callao Fuente y Elaboración: Ministerio de Salud MINSA<sup>21</sup>.

En la siguiente (Tabla 1) se muestra la población y los indicadores epidemiológicos de la TBC según las regiones de salud en el año 2015, del cual el 80% de los casos fueron diez regiones de salud reportadas: Lima Metropolitana (Lima Este, Lima Ciudad y Lima Sur), Callao, La Libertad, Loreto, Ica, Lima Provincias, Junín, Lambayeque, Arequipa y Ucayali. Lima Metropolitana y la Región

Callao se notificaron un 59,3% de todos los casos a nivel nacional en el año 2015.

**Tabla 1. Casos y tasas de Tuberculosis, según regiones de salud, Perú año 2015.**

Región	Población	Morbilidad		Incidencia		Incid. TBP FP		Mortalidad	
		Casos	Tasa	Casos	Tasa	Casos	Tasa	Casos	Tasa
Callao	1 010 315	2 499	247,3	2 204	218,1	1 271	125,8	129	12,8
Lima Este	2 601 751	5 521	212,2	4 915	188,9	2 929	112,6	126	4,8
Lima Ciudad	4 037 774	7 909	195,9	6 657	164,9	4 300	106,5	218	5,4
Madre de Dios	137 316	222	161,7	208	151,5	160	116,5	11	8,0
Ucayali	495 522	734	148,1	649	131,0	459	92,6	33	6,7
Loreto	1 039 372	1 392	133,9	1 266	121,8	840	80,8	61	5,9
Tacna	341 838	432	126,4	385	112,6	247	72,3	6	1,8
Ica	787 170	901	114,5	761	96,7	463	58,8	35	4,4
Lima Sur	2 250 594	2 449	108,8	2 128	94,6	1 361	60,5	71	3,2
Moquegua	180 477	163	90,3	153	84,8	90	49,9	7	3,9
Lima Provincia	948 132	866	91,3	736	77,6	426	44,9	48	5,1
La Libertad	1 859 640	1 425	76,6	1 270	68,3	804	43,2	56	3,0
Lambayeque	1 260 650	802	63,6	718	57,0	464	36,8	30	2,4
Junín	1 350 783	833	61,7	760	56,3	429	31,8	53	3,9
Arequipa	1 287 205	750	58,3	672	52,2	376	29,2	38	3,0
Ancash	1 148 634	646	56,2	577	50,2	368	32,0	36	3,1
Huánuco	860 537	452	52,5	432	50,2	313	36,4	12	1,4
San Martín	840 790	421	50,1	389	46,3	220	26,2	36	4,3
Cusco	1 316 729	608	46,2	586	44,5	348	26,4	45	3,4
Tumbes	237 685	99	41,7	87	36,6	62	26,1	9	3,8
Ayacucho	688 657	244	35,4	227	33,0	144	20,9	17	2,5
Pasco	304 158	101	33,2	97	31,9	62	20,4	2	0,7
Piura	1 844 129	586	31,8	546	29,6	297	16,1	18	1,0
Amazonas	422 629	123	29,1	119	28,2	64	15,1	0	0,0
Puno	1 415 608	420	29,7	396	28,0	225	15,9	42	3,0
Apurímac	458 830	92	20,1	84	18,3	42	9,2	8	1,7
Huancavelica	494 963	81	16,4	75	15,2	50	10,1	5	1,0
Cajamarca	1 529 755	217	14,2	202	13,2	113	7,4	10	0,7
PERÚ	31 151 643	30 988	99,5	27 299	87,6	16 927	54,3	1 162	3,7

**Tabla 1. Casos y tasas de poblaciones de Tuberculosis, Perú 2015**

La tasa de morbilidad se refiere al total de casos de TBC notificados en el 2015 por la ESNPCT por cada 100 mil habitantes. La tasa de incidencia se refiere al total de casos nuevos de TBC notificados en el 2015 por la ESNPCT por cada 100 mil habitantes. La tasa de TBC pulmonar frotis positivo se refiere al total de casos de TBC notificados en el 2015 por la ESNPCT por cada 100 mil habitantes. La tasa de morbilidad corresponde al total de muertes al tratamiento anti-TBC notificados por la ESNPCT en el 2015 por cada 100 mil habitantes <sup>21</sup>.

Con respecto a los casos de TBC de acuerdo a grupo etario y género, muestra un total de 27 299 casos notificados en el 2015; del cual 16 680 (61,1%) fueron hombres. En el grupo de 15 a 24

años hay una mayor proporción (29%) de casos y en el grupo de 15 a 64 son el 84% de casos reportados (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de casos nuevos de TBC según género y edad, Perú 2015<sup>21</sup>.

Grupo de edad	Casos nuevos	% total	% varones	% mujeres
0 a 4 años	273	1	50	50
5 a 14 años	1 092	4	51	49
15 a 24 años	7 917	29	63	37
25 a 34 años	6 006	22	61	39
35 a 44 años	4 095	15	60	40
45 a 54 años	2 730	10	62	38
55 a 64 años	2 183	8	61	39
65 a más años	3 003	11	60	40
Total	27 299	100	61	39

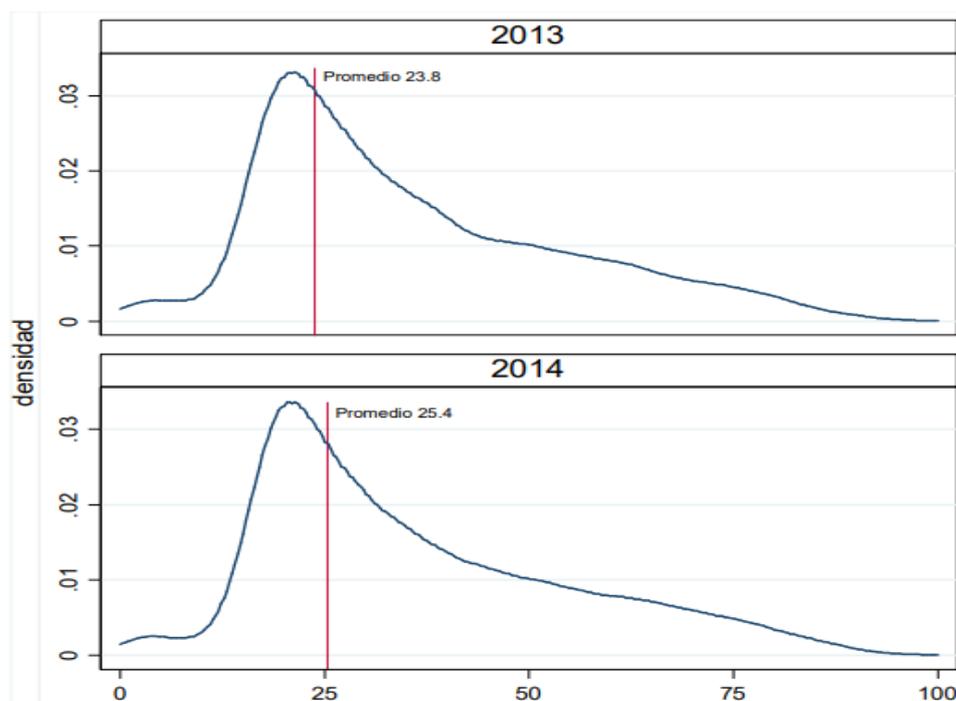
## 2.6. Factores de Riesgo de Abandono de Tratamiento

### 2.6.1. Factores Sociodemográficos y Socioeconómicos

En general, para infectarse de TBC se requiere un contacto intenso y prolongado con una persona bacilífera. En el contagio influyen factores como la cantidad de bacilos presentes en la expectoración del enfermo, el grado de intimidad, la duración de la exposición, la edad del contacto (mayor riesgo en niños), el estado inmunológico, cualquier condición social, pero mayormente está estrechamente ligada a la pobreza<sup>22</sup>.

### 2.6.1.1. Edad y Sexo

Hay grandes diferencias en las cargas de enfermedades por TBC según la edad y género, estas pueden ser atribuidas a la prevalencia de la infección y/o el riesgo de enfermedad una vez adquirida. Se ha descrito que los adolescentes y adultos jóvenes parecen ser más susceptibles de progresar de infección latente a la enfermedad, mientras que los niños parecen ser menos susceptibles. Además el riesgo de desarrollar tuberculosis después de la infección aumenta más allá de los 60 años. La tendencia mundial observada muestra que, el 60% de los casos afectados fueron personas entre 15 y 44 años de edad y la razón hombre/mujer fue de 2 casos de TBC en hombres por cada caso en mujeres<sup>23, 24, 25</sup> (Gráfico 3).



**Gráfico 3.** Distribución de la edad de Población afectada por la tuberculosis, Perú años 2013 y 2014. Edad en años Fuente: Vigilancia epidemiológica de TBC-MINSA/DGE<sup>21</sup>.

La TBC en nuestro país afecta predominantemente a la población económicamente activa (PEA) más joven (52% entre 15 y 35 años) (ver Gráfico 3). En los últimos 2 años (2013 al 2014), el promedio de edad de las personas afectadas por TBC a nivel nacional fue de 35 años con un Rango Intercuartil (RI) entre 21 y 48.

#### **2.6.1.2. Factor Económico**

El ingreso económico es un elemento vital, así como su uso y distribución. Las personas con suficiente salario disponen de recursos para alimentarse, vestirse adecuadamente y mejorar la vivienda; y en aquellos países en los que la educación no constituye un valor de la sociedad, constituido en derecho, también para garantizar los gastos destinados a la instrucción de los hijos. La carencia extrema de una entrada financiera conduce a la pobreza; problema de salud todavía común en países desarrollados como consecuencia de un progreso desigual<sup>26</sup>. Se acepta que el hecho de TBC está relacionado con un bajo estado socioeconómico, pero solamente cuando condiciona un hacinamiento y un menguado nivel de vida que contribuya a transmitir la infección<sup>27</sup>.

Por otro lado, la adecuada atención a la alimentación de las personas es de vital importancia ya que con una alimentación sana y balanceada logramos que nuestro organismo se defienda ante cualquier enfermedad mientras que con una mala nutrición mayor será la vulnerabilidad de los desnutridos a las infecciones en este caso la tuberculosis pulmonar se explica por varias razones: la

membrana de los pulmones se adelgaza con la desnutrición lo que puede facilitar la entrada de bacterias, además puede debilitar el sistema inmunitario.

### **2.6.1.3. Nivel Educativo**

Numerosos autores extranjeros opinan que la TBC predomina en estratos de baja escolaridad<sup>28</sup>. La mayoría de pacientes con TBC y de nivel educacional escaso no llega a entender el proceso de la enfermedad, prevención y las razones de por qué el tratamiento es tan prolongado. La falta de conocimientos puede conllevar al paciente al abandono de su tratamiento<sup>29</sup>.

### **2.6.2. Factores Psicosociales y Ambientales**

El alcoholismo ha sido señalado como una condición predisponente para el padecimiento de la infección tuberculosa. Su asociación con el deterioro inmunológico o la desnutrición, interviene en la predisposición de estos pacientes a contraer la enfermedad. Las medidas preventivas del consumo de alcohol exceden, evidentemente, las del control de la TBC, pero sí deben ser objeto de atención en los servicios de asistencia social por la mayor tendencia al incumplimiento terapéutico en estos pacientes<sup>30</sup>. Por otra parte, el humo del tabaco ejerce una acción perturbadora sobre los mecanismos de defensa y depuración pulmonar (sobre los macrófagos alveolares y el aparato mucociliar bronquial), así como también sobre el perfil genético. En numerosas series estudiadas en Cuba y el mundo, este elemento ocupa un lugar cimero en la cadena causal entre los factores socioeconómicos. El

hacinamiento constituye un factor de riesgo asociado a la TBC pulmonar, ya que el mayor contacto entre humanos, contribuye a la transmisión de infecciones mediante gotas de secreciones<sup>29, 31, 32, 33</sup>.

### **2.6.3. Factores Relacionados al Abandono del Tratamiento**

El abandono del tratamiento antituberculoso, que el Ministerio de Salud del Perú define como “no concurrir a recibir el tratamiento por más de treinta días consecutivos”, es la principal limitación para lograr la cura de esta enfermedad. Además de que impide la curación, el abandono guarda una relación estrecha con una pronta recaída y, no obstante ser una causa reversible, constituye el mayor factor determinante del fracaso terapéutico. Es también, un antecedente común en pacientes que mueren de TBC<sup>34</sup>.

El tratamiento antituberculoso es un proceso complejo que requiere un régimen terapéutico prolongado (de meses). Durante ese proceso, diversos factores pueden influir en la decisión de continuarlo o abandonarlo<sup>35</sup>, destacan los factores relacionados con los servicios y el personal de salud, además de otros propios de los pacientes y del ambiente que los rodea. Es fundamental que los servicios de salud ofrezcan gratuitamente los medicamentos, realicen un seguimiento por medio de visitas domiciliarias periódicas y brinden al paciente información adecuada y suficiente acerca de la enfermedad y el tratamiento<sup>36, 37</sup>.

## **2.7. Tuberculosis Pulmonar**

La TBC es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *M. Tuberculosis*, que se localiza generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos. Se transmite de persona a persona por inhalación de aerosoles contaminados por el bacilo, que han sido eliminados por los individuos enfermos al toser, hablar o estornudar.

A pesar de que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado lograría la curación en la mayoría de los pacientes, con la consiguiente disminución de las fuentes de infección y el riesgo de contraer la enfermedad en la población, debido a algunos problemas de funcionamiento del sistema de salud en el manejo de la enfermedad, como la falta de detección de los casos existentes, los abandonos del tratamiento y, más recientemente la aparición de resistencia a los fármacos antituberculosos tradicionales, la TBC en la actualidad sigue siendo un importante problema de salud pública, por el daño que provoca, principalmente, como causa de enfermedad y, en menor medida, también como causa de mortalidad. Aún en el caso que se disponga de una adecuada red de diagnóstico de la enfermedad y de tratamiento y seguimiento de los casos, existen otros factores que determinan la ocurrencia de enfermedad como las condiciones ambientales, sociales, sanitarias e individuales que son factores predisponentes de la TBC<sup>38</sup>.

## **2.8. Tuberculosis Extrapulmonar**

La TBC extrapulmonar se define como la infección por *M. tuberculosis* de cualquier órgano o tejido que no sean los pulmones<sup>39</sup>. Esta afección se produce cuando las actividades de detección, diagnóstico y tratamiento de los casos pulmonares no se realizan oportunamente. Puede afectar cualquier órgano y destruirlo si no se tratan a tiempo<sup>40</sup>.

La infección es menos frecuente que la pulmonar y constituye entre 15 y 20 % de los casos de TBC en pacientes inmunocompetentes<sup>39</sup>. Estudios previos a la epidemia de SIDA estimaban que por cada paciente con baciloscopía positiva había una incidencia de 1,22 casos de TBC extrapulmonar o pulmonar con baciloscopía negativa<sup>41</sup>. En la actualidad existe una frecuente asociación entre la TBC extrapulmonar y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo que se requieren nuevas estrategias para reducir la morbilidad y mortalidad por esta coinfección<sup>42</sup>.

En la totalidad de los casos de TBC extrapulmonar existe un foco primario en el pulmón, que puede ser visible o no en la radiografía de tórax. Se admite que desde este foco primario pulmonar se puede producir una diseminación, bien por contigüidad, bien por vía linfática o por vía hematógena, siendo esta última vía la causante de la mayoría de las TBC extrapulmonares a excepción de la pleural y la linfática. La casi totalidad de las TBC

extrapulmonares tienen baciloscopía negativa, por lo que su capacidad de contagio es, prácticamente nula<sup>39</sup>.

### **2.8.1. Linfadenitis Tuberculosa**

Es la presentación periférica más frecuente de la TBC extrapulmonar (casi el 50%)<sup>43</sup>. La presencia de enfermedad tuberculosa cervical puede darse en ausencia de afectación pulmonar en el 80-90% de los casos<sup>44</sup>.

El hallazgo clínico más frecuente es la aparición de una tumoración cervical indolora, dura, móvil, no adherida a planos profundos y localizados predominantemente en los ganglios linfáticos submentales y submandibulares, así como en las glándulas salivales mayores. Para no demorar el diagnóstico y el tratamiento, la biopsia de los nódulos linfáticos se convierte en una herramienta importante. La concomitancia de linfadenitis cervical y hallazgos radiológicos pulmonares de TBC se produce en el 20-55% de los casos, según algunos autores<sup>45</sup>.

### **2.8.2. Tuberculosis Pleural**

La TBC pleural constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente de dicha infección<sup>46</sup>, se presenta con frecuencia variable, según el país, en hasta un 30% de los pacientes con tuberculosis independientemente de la coinfección por VIH<sup>47, 48</sup>.

Según Conde y Col, “el análisis histopatológico es el examen más sensible, seguido por el cultivo de tejido pleural, el cultivo de esputo inducido y el de líquido pleural”<sup>47</sup>.

El diagnóstico de TBC pleural representa un reto y un problema médico cada vez más frecuente. El proceso diagnóstico tradicional usualmente requiere una biopsia pleural para estudio histológico y cultivo; estos estudios combinados con cultivo de líquido pleural y de esputo proporcionan la identificación de *M. tuberculosis* en el 90% de los casos<sup>47</sup>. El bajo número de organismos presentes en el líquido pleural y lento crecimiento bacteriano, son los principales limitantes de la confirmación directa del germen<sup>49, 50</sup>.

Si bien el diagnóstico definitivo se realiza demostrando la presencia del *M. tuberculosis* ya sea por medio del cultivo de biopsia pleural, esputo o líquido pleural, tienen el inconveniente del largo tiempo necesario para obtener los resultados (de 3 a 8 semanas). Se cuenta además con una serie de pruebas de bioquímicas que pueden ayudarnos a determinar la causa del derrame pleural algunas con suficiente evidencia en la literatura médica de su utilidad, tal es el caso de la adenosíndeaminasa (ADA) y otras como la PCR, interferón gama y la neopterina que no han demostrado su superioridad frente al ADA<sup>51, 52</sup>.

### **2.8.3. Tuberculosis Genitourinaria**

El *M. tuberculosis* llega a los órganos genitourinarios por vía hematógica desde los pulmones. Una vez producida la infección, en 90% de los casos la respuesta inmunitaria que se desencadena es suficiente para evitar el desarrollo de enfermedad clínica; los bacilos permanecen en estado latente en pequeños focos. La TBC renal es el sitio extra pulmonar de afección más común y

comprende de entre 15 a 20% de todos los casos extra pulmonares<sup>53, 54</sup>.

En todo el mundo la TBC genitourinaria es responsable de 14% de las manifestaciones no pulmonares y 20% fue registrado en la raza blanca. En el mundo occidental entre 8% a 10% de los pacientes con TBC pulmonar desarrollan TBC renal, y en los países subdesarrollados la proporción de personas con *M. Tuberculosis* en la Orina puede llegar de 15% a 20%<sup>55</sup>.

#### **2.8.4. Tuberculosis Osteoarticular**

La TBC osteoarticular representa del 3 al 5% de los casos reportados de tuberculosis<sup>56</sup>. Esta enfermedad afecta principalmente a niños en los países en desarrollo y a ancianos y personas inmunocomprometidas en los países desarrollados. Aunque puede comprometer cualquier estructura ósea, se presenta con mayor frecuencia en la columna vertebral, la pelvis, el fémur, la cadera y la tibia. Sus consecuencias varían según la localización y el tiempo de evolución de la enfermedad pero al afectar a individuos en los grupos etarios extremos, se incrementa la morbilidad. En diferentes reportes de la literatura mundial se observa cómo el comportamiento de la TBC osteoarticular es muy variable en las diferentes regiones geográficas. Esta enfermedad en niños es muy propensa a afectar la columna torácica superior, y en los adultos la zona torácica inferior o la zona lumbar<sup>57</sup>.

### **2.8.5. Tuberculosis del Sistema Nervioso Central**

La presentación de TBC puede variar dependiendo del contexto del paciente, siendo la presentación pulmonar la más frecuente. Sin embargo existen situaciones que predisponen a otros tipos de presentaciones de TBC, tales como miliar, meníngea renal, entre otras. Actualmente la infección por VIH es la causa que guarda mayor relación con el desarrollo de TBC extrapulmonar.

La relación entre TBC meníngea y miliar se ha presentado en diversos estudios publicados en la literatura<sup>59, 60</sup>. Es así como la afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) suele aparecer en el curso evolutivo de una primo infección, encontrando el hallazgo de TBC pulmonar radiológico con compromiso de sistema nervioso central desde un 30% hasta en un 90% de los pacientes según las series estudiadas<sup>60, 61</sup>. La principal manifestación de la TBC en el SNC corresponde a meningitis, pero pueden existir, otras manifestaciones tales como los tuberculomas parenquimatosos y la espondilitis tuberculosa.

Es interesante entender cómo el bacilo de Koch puede llegar a afectar al SNC, iniciándose el proceso a través de la formación de granulomas en las meninges y, por la conjunción de algunos de ellos, la formación posterior de focos caseosos o de Rich, la progresión de estos focos caseosos y su posterior rotura, determinaría la producción de una meningitis. Las condiciones inmunológicas del huésped es un factor importante en el desencadenamiento de esta entidad. La descripción clínica y

fisiopatológica de esta patología se ha obtenido principalmente de casos pediátricos y de pacientes inmunodeprimidos dado la alta prevalencia que encontramos en estos grupos a diferencia de la población adulta sana<sup>62, 63</sup>.

#### **2.8.6. Tuberculosis Gástrica**

Más de un 5% de los pacientes con TBC presentan afección abdominal, aunque su incidencia real no ha podido ser estimada con precisión. El mecanismo por el que *M. tuberculosis* puede alcanzar el aparato digestivo es fundamentalmente por diseminación hematogena y linfática del bacilo durante la fase de micobacteriemia acontecida en la primo infección tuberculosa. También es posible que el paciente con TBC pulmonar activa, bacilífero, degluta el microorganismo presente en las vías respiratorias. Otra posibilidad, muy remota en la actualidad en los países desarrollados, es la ingestión a partir de leche infectada no sometida al proceso de pasteurización, siendo en este último caso *M. bovis* el microorganismo causal. La afección digestiva de la TBC puede manifestarse de manera muy heterogénea, dependiendo del órgano u órganos a los que afecta. Aunque *M. tuberculosis* puede infectar a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano, así como a los órganos abdominales (hígado, páncreas, peritoneo), las formas de presentación más frecuentes son la TBC intestinal, la peritonitis tuberculosa y la linfadenitis mesentérica. En un estudio realizado por al Karawi et al. En 1995, se determinó la

siguiente distribución: afección del intestino delgado en el 33,8% de los casos, peritoneal en el 30,8%, intestino grueso en el 22,3%, tracto gastrointestinal superior en el 8,5% y hepática en el 4,6%. Afecta generalmente a adultos jóvenes, en la tercera-cuarta década de la vida, sin diferencias en cuanto a la distribución por sexos<sup>64</sup>.

#### **2.8.7. Tuberculosis Pericárdica**

Es una forma de presentación poco frecuente de TBC, más propia de personas de tercera edad o de coinfectados por VIH. Suele tener un comienzo subagudo con fiebre, dolor sordo retro esternal y roce pericárdico además, en muchos casos aparece derrame. A pesar de recibir un tratamiento correcto la enfermedad suele evolucionar al desarrollo de una pericarditis constrictiva crónica.

#### **2.8.8. Tuberculosis Miliar**

La TBC miliar es una rara presentación de TBC extrapulmonar en pacientes inmunocompetentes. Aunque puede presentarse a cualquier edad, tiene una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos. Presenta una clínica inespecífica, donde la fiebre de larga evolución es el dato más característico. Para el diagnóstico es muy útil el patrón radiológico miliar, aunque debe intentarse una confirmación microbiológica en muestras respiratorias, sangre o líquido cefalorraquídeo. Un rápido diagnóstico e inicio de tratamiento reducen el riesgo de mortalidad

de esta enfermedad con todavía alta letalidad. La TBC miliar se produce cuando hay una siembra hematogena de bacilos tuberculosos en varias localizaciones formando gran cantidad de pequeñas lesiones, llamadas granulomas. Puede producirse como resultado de la progresión de una TBC primaria, o tras la reactivación de un foco latente con posterior diseminación. La diseminación por vía hematogena tiene predilección por los tejidos más vascularizados como el hígado, el bazo, la médula ósea y el cerebro<sup>65</sup>.

En conclusión la TBC miliar es la diseminación hematogénica del bacilo tuberculoso. Es una de las presentaciones más graves de la TBC y puede ser una manifestación primaria o una reactivación precoz o tardía, incluso años después<sup>66</sup>.

## **2.9. Diagnóstico Microbiológico de la Tuberculosis**

El diagnóstico debe ser completado con cultivo e identificación del bacilo observado y se basará en la clínica, la epidemiología y las técnicas de imagen. Todas las técnicas microbiológicas para el diagnóstico de TBC son muy específicas, pero su sensibilidad irá directamente ligada a la calidad y el procesamiento de la muestra recolectada<sup>67</sup>.

### **2.9.1. Diagnóstico Microbiológico**

El diagnóstico microbiológico de la TBC exige la detección, aislamiento e identificación de *M. tuberculosis*, así como la determinación de su sensibilidad frente a las drogas tuberculostáticas. La detección precoz del individuo bacilífero es uno de los pilares básicos de una buena organización en la lucha contra la TBC<sup>67</sup>.

#### **2.9.1.1. Baciloscopía Directa**

A pesar de los múltiples avances efectuados en los últimos años en el diagnóstico de la TBC, la baciloscopía mediante la técnica de Ziehl-Neelsen continúa siendo la base del diagnóstico y seguimiento de la TBC.

Es un examen básico para el diagnóstico de la TBC, útil para el control de la evolución del tratamiento administrado al paciente, por lo que su conocimiento debe alcanzar a los servicios de salud del país de todos los niveles<sup>68</sup>.

Con este método se detectan microorganismos calificados como bacilos alcohol resistentes BAAR de ahí la denominación del bacilo de Koch, la detección de casos con baciloscopía positiva BAAR (+) es determinante ya que son los más contagiosos y presentan una mortalidad elevada, el registro y notificación de estos casos nos permite realizar una vigilancia bacteriológica<sup>69</sup>.

La siguiente es la escala adoptada internacionalmente para el informe de los resultados de extendidos examinados por la técnica de Ziehl-Neelsen: Fundamento de la coloración: La tinción de los

bacilos va ligada a los ácidos micólicos de la pared microbacteriana, y éstos están presentes en el resto de las micobacterias y no se pierden cuando el bacilo muere. Por lo tanto, una baciloscopía positiva puede corresponderse con *M. tuberculosis* vivo o muerto (lo que puede dificultar su interpretación en el seguimiento de los enfermos en tratamiento), o con otra micobacteria<sup>68</sup>.

### **2.9.1.2. Cultivo de las Micobacterias**

La otra técnica básica en el diagnóstico de la TBC es el cultivo, único método que puede asegurar con certeza la existencia de TBC si se acompaña de identificación, y el único que es completamente válido para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación. Tiene la importante ventaja de una mayor sensibilidad que la baciloscopía. El inconveniente es la larga espera necesaria para obtener el resultado superior a 2-4 semanas, incluso con los métodos más rápidos y el complejo procesamiento de la muestra limitan tremendamente su utilidad para la decisión clínica.

Básicamente, hay 2 posibilidades de realizar los cultivos: en medio sólido y en medio líquido. Los más utilizados y más baratos son los medios sólidos, sobre todo los preparados a base de huevo (Ogawa-Kudoh y Löwenstein-Jensen). Sin embargo, debido a las ventajas de una menor demora en obtener los resultados (2-4 frente a 3-8 semanas), la mayor sensibilidad y la posibilidad de automatización, poco a poco se han ido generalizando los medios

líquidos, cuyo inconveniente es que tienen mayores tasas de contaminación (el 8-10 frente al 3-5%). En cualquier caso, su demora sigue siendo excesiva para la toma de decisiones clínicas. Aunque el cultivo se ha considerado siempre la técnica de referencia del diagnóstico de la TBC, hay que tener presente que algunos casos con baciloscopía positiva pueden tener un cultivo negativo por pérdida de viabilidad de los bacilos o por el proceso de descontaminación de la muestra. Por otra parte, pueden producirse contaminaciones del laboratorio que den lugar a falsos positivos. Todo ello, sin embargo, no invalida el papel principal del cultivo en el diagnóstico y seguimiento de la TBC<sup>4</sup>.

#### **2.9.1.3. Cultivo Ogawa-Kudoh**

El medio de Ogawa-Kudoh ha sido diseñado para el cultivo selectivo de microorganismos del género *Mycobacterium* cuyo aislamiento está ligado a un proceso patológico como agente etiológico, por tanto la identificación debe ser hecha con todo rigor. El medio no es selectivo para *M. tuberculosis* y por tanto otras micobacterias incluyendo algunas no patógenas pueden crecer<sup>70</sup>. El medio está constituido por un conjunto de sales tales como Citrato de Magnesio, Sulfato de Magnesio, Glutamato de Sodio, Fosfato disódico, Fosfato monopotásico anhidro, además incorpora glicerol, verde de malaquita y homogenizado de huevo; esta mezcla debe tener un pH de 6.4, el medio se dispensa en tubos de 20x125 mm y se coagula inclinado a 78°+/-2°C. Por 45-60 minutos<sup>71</sup>.

El medio de Ogawa-Kudoh, al igual que la baciloscopía, son de bajo costo (cuánto cuesta), rápidas (tiempo de resultados) y de fácil implementación, en cualquier laboratorio de baja complejidad o en sitios de toma de muestras, que cuenten con los elementos, equipo y reactivos necesarios para garantizar la calidad y la confiabilidad del diagnóstico por cultivo en medio de Ogawa-Kudoh, es necesario realizar control interno y la evaluación externa del desempeño, actividad que realiza el Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud y los Laboratorios de Salud Pública del país.

El medio de Ogawa-Kudoh, se recomienda para el diagnóstico en casos de sintomáticos respiratorios, cuando la segunda muestra de baciloscopía del seriado de esputo es negativa, sintomático respiratorio en población de alto riesgo, muestras de casos sospechosos de personas que viven con el VIH/Sida, sintomático respiratorio contacto de un caso índice de tuberculosis resistente a los medicamentos antituberculosos, cuando la baciloscopía de control es positiva al finalizar el segundo, cuarto y sexto mes de tratamiento, paciente que recae a la enfermedad, que ha fracasado al tratamiento o a reingresado por abandonado<sup>72</sup>.

El medio se presenta en tubo tapa rosca de 20 x 125 mm en una superficie inclinada que se inicia a 1 cm del fondo y termina a 2 cm de la boca del tubo. Este medio permite el cultivo de microorganismos del género *Mycobacterium* y es uno de los medios recomendados para aislamiento de *M. tuberculosis*<sup>71</sup>.

### 2.9.2. Medios de Cultivo Líquido

Son más rápidos y sensibles que el cultivo en medios semisólidos (Löwenstein-Jensen) pero con la desventajas de presentar dificultades para reconocer crecimientos mixtos de bacterias, morfología y conteo de colonias (de mucha utilidad en casos de retratamiento) y mayores problemas de contaminación. Los exámenes que detectan tempranamente crecimiento no son específicos de *M. tuberculosis*. Los medios de cultivo líquido pueden ser radiométricos y no radiométricos.

Radiométricos: Bactec 460, es uno de los avances más importantes en cuanto a diagnóstico microbiológico. Detecta automáticamente el crecimiento bacteriano a través del Dióxido de Carbono (CO<sub>2</sub>) producido por la bacteria que metaboliza el sustrato marcado con Carbono (C). Este método posibilita un diagnóstico más temprano pues puede detectar crecimiento del bacilo en una semana en pacientes con baciloscopía positiva y en dos semanas en aquellos con baciloscopía negativa (dos semanas e identificar el *M. tuberculosis* en 4-5 días). Además es un método más sensible que el cultivo convencional (70-95% vs 60- 80%) respectivamente<sup>73</sup>, no se requieren subcultivos para efectos de identificación ni sensibilidad antimicrobiana. Entre las desventajas se encuentran, que es un método laborioso, emplea radioisótopos, el costo del equipo, reactivos y mantenimiento, es alto, y existe potencial formación de aerosoles. Se justifica su uso solo en laboratorios regionales de referencia<sup>39</sup>.

### **2.9.3. Técnicas de Biología Molecular**

La Biología Molecular ha permitido la detección de la secuencia de ADN o ARN de diferentes micobacterias. Se han preparado sondas con secuencias de ácidos nucleicos complementarios a las secuencias de ADN o ARN de diferentes especies (entre ellas la de *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. Kansasii*, *M. gordonae*.) las cuales están marcadas con isótopos radiactivos (sondas calientes) o sustancias cromógenos (sondas frías). La sonda genética es capaz de fijarse o hibridarse con su fragmento homólogo de la muestra en estudio, la cual ha sido previamente desnaturalizada por medios físicos. La hibridación de la sonda a su fragmento homólogo se detecta fácilmente gracias al marcador incorporado. Las principales ventajas de estas técnicas son la rapidez y la especificidad. Sus desventajas son el costo y que no puede identificar especies dentro del complejo *M. tuberculosis*<sup>39</sup>.

### **2.9.4. Técnicas de Amplificación Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)**

La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es una técnica “in vitro” que imita la habilidad natural de duplicar el ADN. En el campo del diagnóstico clínico, los laboratoristas pueden tomar una muestra mínima de material genético, copiar la secuencia de interés las veces necesarias y generar suficiente cantidad de muestra para detectar la presencia o ausencia de patógenos y en muchos casos realizar la cuantificación del mismo. Esta es una tecnología patentada que genera múltiples copias de una

secuencia específica de nucleótidos de un organismo. La tecnología de PCR, ideada por Kary Mullis. Y desarrollada por un equipo de científicos de la Corporación Cetus, fue publicada por primera vez el año 1985 en la revista científica Science y es reconocida como una de las herramientas más poderosas de la Biología Molecular. El Dr. Mullis, se hizo acreedor del Premio Nóbel en Química 1993 por este aporte<sup>39</sup>.

### **2.10. Diagnóstico de la Tuberculosis Extrapulmonar**

La mayoría de las formas de tuberculosis extrapulmonar se asocian a una carga bacilar escasa (formas paucibacilares). Por esta razón la baciloscopía es positiva en raras ocasiones y la rentabilidad del cultivo, e incluso de las técnicas de amplificación molecular, suele ser baja<sup>74</sup>. La vía de diseminación del bacilo a órganos o sistemas es hematógena o linfática. En el momento del diagnóstico de enfermedad extrapulmonar, el pulmón puede también estar afectado. La obtención de una muestra de esputo para la baciloscopía o el cultivo es esencial para detectar estos casos<sup>75</sup>.

El diagnóstico definitivo de *M. tuberculosis* solo se puede realizar cultivando organismos del espécimen del paciente. Sin embargo, el diagnóstico de TBC extrapulmonar permanece desafiante porque las muestras clínicas obtenidas en los sitios inaccesibles pueden ser paucibacilares, disminuyendo la capacidad de las pruebas de diagnóstico. El reporte de los rendimientos del cultivo de micobacterias varía de 30% hasta 80%, pero generalmente

toma de 2 a 8 semanas para recibir los resultados, que también es lento para ayudar en las decisiones de tratamiento<sup>76</sup>.

### **2.10.1. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Pleural**

Existen diversas pruebas para el diagnóstico de la TBC pleural, forma genuinamente extrapulmonar debido a que la pleura se vea afectada. Se han estudiado diversos marcadores biológicos como la adenosina de aminasa (ADA), y diversas interleucinas, entre ellas el gamma-interferón. La detección de gamma-interferón en el líquido pleural se ha mostrado como la prueba con un mejor rendimiento<sup>77</sup>.

La ADA es un enzima implicado en la maduración de las células mononucleares fagocitadas y que se localiza en el líquido pleural infectado por el *M. tuberculosis*. Una RS incluyó 63 estudios de diagnóstico sobre la utilidad de la determinación de ADA en líquido pleural. Los estudios incluidos adolecieron de importantes deficiencias metodológicas: el patrón de referencia fue muy variable y no adecuado en un tercio de los estudios; el espectro de enfermedad incluyó a pacientes seleccionados en el ámbito hospitalario con otras posibles causas de afectación pleural. Aunque los estimadores fueron muy variables, la RS ofrece un resultado conjunto de los estudios. La determinación de ADA en el líquido pleural mostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 90%. Los valores de sensibilidad de los estudios individuales

variaron del 47% al 100%, mientras que la especificidad varió del 41% al 100%<sup>78</sup>.

Las técnicas de detección del gamma-interferón producido por las células T previamente estimuladas (sensibilizadas) por antígenos específicos, para el diagnóstico de TBC pleural han sido objeto de diversos estudios. Una reciente RS incluyó 22 estudios en los que se comparó el rendimiento de las pruebas de detección de interferón con el cultivo o histología del líquido pleural en su mayoría. Los resultados globales de sensibilidad y especificidad fueron 0,89 (IC95% 0,87 a 0,91) y 0,97 (IC95% 0,96 a 0,98) respectivamente. Aunque los resultados fueron variables entre los diferentes estudios, no se encontró una fuente clara de heterogeneidad<sup>79</sup>. Los resultados son similares a una RS previa de 13 estudios, la mayoría incluidos en la RS revisión<sup>80</sup>.

La técnica de amplificación del ácido nucleico (NAAT) se ha evaluado en diferentes estudios con pacientes con TBC pleural. Una RS incluyó 40 estudios de diagnóstico de técnicas de NAAT comercializadas o no<sup>81</sup>. La calidad y el diseño de los estudios fueron variables. El resultado conjunto para los test no comercializados fue muy variable. Los test comercializados mostraron una sensibilidad conjunta del 62% y una especificidad del 98% aunque también hubo heterogeneidad en los resultados. En todos ellos la prueba de referencia incluyó como mínimo la obtención de cultivo. Estos resultados aportan un valor

confirmatorio de TBC pleural aunque un limitado valor para descartar la enfermedad.

### **2.10.2. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Meníngea**

La evaluación de las pruebas de NAAT para el diagnóstico de la TBC meníngea se ha realizado en numerosos estudios. Una RS identificó un total de 49 estudios de diagnóstico, 14 de los cuales evaluaron test comercializados. La calidad de los estudios fue en general baja; los estudios de test comercializados eran relativamente recientes aunque la mayoría incluyeron un escaso número de pacientes (inferior a diez). Los resultados en su conjunto mostraron unos valores relativamente bajos de sensibilidad (71%) con una buena especificidad (95%), todo ello con una importante variabilidad. Los resultados para los test comercializados fueron más homogéneos pero con una sensibilidad menor (56%) y una especificidad del 98%<sup>82</sup>.

Un informe de evaluación de tecnologías que evaluó diferentes sistemas de diagnóstico de la TBC incluyó ocho estudios para la evaluación del ADA y los comparó con los resultados obtenidos por cultivo, clínica o histología, aunque en la mayoría de los estudios el espectro de pacientes fue poco representativo. Los resultados fueron muy heterogéneos y la sensibilidad varió entre el 36% y el 100%, mientras que la especificidad varió entre el 63% y el 99%<sup>83</sup>.

Un reciente estudio mostró que el rendimiento diagnóstico de las técnicas de IGRA podría ser inferior en la meningitis tuberculosa<sup>84</sup>.

### **2.10.3. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Pericárdica**

Una reciente RS evaluó los resultados de los estudios de diagnóstico que evaluaron la validez del ADA para el diagnóstico de la TBC pericárdica. La RS sólo incluyó estudios prospectivos y que evaluaron un valor de corte determinado (40 U/L). Se analizaron cinco estudios, de calidad moderada-alta, cuyos resultados conjuntos mostraron una sensibilidad del 88%, de forma consistente, y una especificidad del 83%. La prueba de referencia fue la identificación del bacilo o la evolución clínica en su defecto<sup>85</sup>.

### **2.10.4. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Ganglionar**

Una RS evaluó los resultados de 49 estudios de diagnóstico para la técnica de NAAT (comercializada o no) en pacientes con TBC ganglionar. Hubo limitaciones importantes en los estudios, derivadas de una gran heterogeneidad de los resultados, que no se analizaron conjuntamente. Se excluyeron aquellos estudios que la prueba de referencia fue exclusivamente clínica. La sensibilidad mostró un rango de valores del 2% al 100% y especificidad del 28% al 100%. Los estudios que evaluaron test comerciales tuvieron un rendimiento superior, aunque no se compararon los resultados<sup>86</sup>.

### **2.10.5. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Abdominal**

La determinación de la ADA en el líquido ascítico se ha usado también en el diagnóstico de TBC abdominal. Una RS que evaluó el rendimiento diagnóstico de la determinación de ADA en líquido ascítico incluyó estudios prospectivos en pacientes con TBC peritoneal con diagnóstico microbiológico (baciloscopía o cultivo) y/o histológico. Se analizaron cuatro estudios que determinaron el ADA a través del método de Gusti (con diferentes puntos de corte), dos de ellos realizados en nuestro entorno. Estos estudios incluyeron, en su conjunto, 50 pacientes (19%) con TBC peritoneal, siendo los demás casos de ascitis debidos a otras patologías. Los estudios individuales evaluaron el rendimiento diagnóstico para diferentes puntos de corte obteniendo valores de sensibilidad del 100% y de especificidad del 97%. El análisis conjunto de los estudios mostró que la máxima sensibilidad y especificidad se obtuvo con la determinación del ADA con un punto de corte  $> 39$  UI/l, con resultados homogéneos. Aunque la técnica de determinación de ADA en el líquido ascítico podría evitar exploraciones agresivas como la laparoscopia, los falsos positivos pueden ser debidos a patologías graves, como diferentes tipos de neoplasias<sup>87</sup>.

### **2.10.6. Evaluación de Métodos Diagnósticos en la Tuberculosis Extrapulmonar de Diferentes Localizaciones**

Se han evaluado métodos diagnósticos indirectos como la evaluación de la respuesta humoral (detección de inmunoglobulinas) a las micobacterias. Una RS que incluyó 21 estudios mostró una elevada variabilidad en el rendimiento de estas pruebas y los mismos autores concluyen que no hay suficiente evidencia para justificar su uso<sup>88</sup>.

La técnica de detección de bacteriófagos se evaluó en una RS (13 estudios) con resultados muy heterogéneos. Aunque no se aportó un resultado conjunto, los autores concluyeron que estas pruebas tienen, globalmente, una elevada especificidad pero una baja sensibilidad. El único estudio de la RS que evaluó muestras exclusivamente extrapulmonares mostró una sensibilidad y especificidad global, respecto al cultivo en medio líquido, del 90,9% y del 88% respectivamente<sup>89</sup>.

## **2.11. Variables e indicadores**

**Variable dependiente:** Resultados de Baciloscopia

**Variable independiente:** Cultivo Ogawa-Kudoh

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores
<b>Baciloscopía</b>	Es la técnica de la coloración Ziehl-Neelsen capaz de identificar al bacilo alcohol ácido resistente (BAAR) en la muestra pulmonar o extrapulmonar del paciente <sup>4</sup> .	Métodos que aseguran con certeza la existencia de TBC extrapulmonar si se acompañan de identificación y son completamente válidos para evaluar el seguimiento del paciente y garantizar su curación	<b>No se observan bacilos ácido alcohol resistente</b>	Escala semicuantitativa  paucibacilar  (1 a 9 baar)  Cruces
			Se observan de 1 a 9 BAAR en 100 campos observados <b>Nº exacto de bacilos en 100 campos</b>	
			Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados <b>Positivo (+)</b>	
			Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados <b>Positivo (++)</b>	
			Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados <b>Positivo (+++)</b>	
<b>cultivo Ogawa-Kudoh</b>	Es el cultivo selectivo de microorganismos del género Mycobacterium cuyo aislamiento está ligado a un proceso patológico como agente etiológico <sup>(72)</sup> .	Técnica microbiológica para el diagnóstico de TBC, son muy específicas, pero su sensibilidad irá directamente ligada a la calidad y el procesamiento de la muestra recolectada	Contaminado	Escala semicuantitativa  <b>Nº de Colonias</b>  Cruces
			Sin desarrollo luego de la inspección de la octava semana de incubación <b>negativo</b>	
			Entre 1 y 19 colonias en el total de medios sembrados <b>Nº de colonias exacto.</b>	
			20 a 100 colonias <b>(+)</b>	
			Más de 100 colonias <b>(++)</b>	
			Colonias incontables <b>(+++)</b>	

## 2.12. Definición operacional de términos

**Tuberculosis:** La tuberculosis es una enfermedad infecciosa que suele afectar a los pulmones y es causada por una bacteria (*Mycobacterium tuberculosis*). Se transmite de una persona a otra a través de gotículas generadas en el aparato respiratorio de pacientes con enfermedad pulmonar activa<sup>90</sup>.

**Baciloscopía:** Búsqueda de bacilos mediante el estudio microscópico de muestras de líquidos biológicos, tejido u órgano<sup>91</sup>.

**Extrapulmonar:** Situación localizada fuera u extensas a la región pulmonar<sup>91</sup>.

**Cultivo:** propagación de microorganismo o células tisulares vivas en medios especiales que fomentan su desarrollo<sup>91</sup>.

**Tratamientos:** asistencia y cuidado de un paciente con la finalidad de combatir las enfermedades o los trastornos<sup>91</sup>.

## **CAPÍTULO III: DISEÑO METODOLÓGICO**

### **3.1. Tipo de investigación**

La presente investigación según la orientación es de tipo descriptivo porque analizaremos, describiremos y relacionaremos los resultados de dos métodos para el diagnóstico de la TBC extrapulmonar, es aplicada por que usamos el conocimiento para poder mejorar la calidad del diagnóstico y corregir factores errados con respecto al resultado. Tiene como tipo de investigación retrospectiva debido que trabajaremos con resultados emitidos de años posteriores. Sera de corte transversal porque se analizaran datos que se emitieron en un tiempo determinado, sin ningún seguimiento posterior, según el análisis y alcance es correlacional porque mide el grado de relación que existe entre los resultados de baciloscopia y cultivo Ogawa-Kudoh.

### **3.2. Ámbito de Investigación**

En el marco conceptual se plantea el proyecto de tesis y su desarrollo se sitúa en el alcance del planteamiento del problema y los objetivos del trabajo de esta investigación, el desarrollo se basa en la carrera de las Ciencia de la Salud, Área de Microbiología y servicio de la investigación para el tratamiento de la TBC; realizándose en un Hospital General del Distrito de El Agustino.

### **3.3. Población y muestra**

#### **3.3.1. Población**

Todos los pacientes que se atendieron en el Hospital General del Distrito de El Agustino 2016 – 2017.

#### **3.3.2. Muestra**

Todos los resultados emitidos de muestras extrapulmonares para el Diagnóstico microbiológico de TBC durante el 2016–2017.

Las muestras se seleccionaron respetando los siguientes criterios de Inclusión y exclusión.

#### **Criterio de Inclusión**

- Resultados de TBC extrapulmonar en Líquido pleural, Aspirado gástrico, Orina y Heces.
- Muestras extrapulmonares que tienen procedencia de pabellones y consultorios externos del hospital.

- Muestras con antecedentes de Antes tratados (AT) y nunca tratados (NT).

### **Criterios de Exclusión**

- Resultados de TBC extrapulmonar en LCR, Líquido ascítico, líquido sinovial, biopsias, etc.
- Muestras extrapulmonares que provienen del Programa de control de TBC (PCT) y centros de salud externos al hospital.
- No se trabajara las muestras con esquemas (XDR, MDR).

**Muestreo:** Se realizó el muestreo no probabilístico por conveniencia

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Todos los pacientes atendidos en el Servicio de Diagnóstico para TBC obligatoriamente deberán obtener una solicitud por el médico tratante después de su consulta, sucesivamente irán al programa de Control Gratuito de TBC para recibir las indicaciones y dejar las muestras correspondientes al laboratorio de un Hospital General del Distrito de El Agustino, en caso de las muestras extrapulmonares como: Aspirado Gástrico y Líquido Pleural las muestras serán obtenidas en los servicios de los pabellones correspondientes y enviados de forma inmediata para su proceso (ver Anexo 2 y 3). Las muestras que llegan al área de recepción serán evaluadas bajo el criterio del Procedimiento Operacional Estandarizado (POE) de la institución. Este flujograma establecido por el Servicio y está destinado al diagnóstico asignado por el médico (ver Anexo 4).

Todos los pacientes son incluidos en el registro de muestra para la investigación bacteriológica en TBC (ver Anexo 5). Con código uniformizado propio de la institución.

Las muestras que llegan al Área de Microbiología las que serán evaluadas con el criterio y la conformidad respectiva al área de proceso de baciloscopía (Nivel II) y cultivo (Nivel III), estas serán evaluadas por el personal capacitado y procesadas bajo los protocolos establecidos para su diagnóstico correspondiente (ver anexo 6 y 7). Los procedimientos analíticos efectuados son procesados con reactivos que cuentan con un estricto control de calidad interno (baciloscopía, por el personal de salud de la institución) y externos (medio Ogawa-Kudoh, realizado por el Instituto Nacional de Salud) Ficha de Datos de Seguridad (MSDS) (ver Anexo 8).

### **3.5. Plan de procesamiento y análisis de datos**

Para este trabajo de investigación se realizarán los procesos de tabulación y construcción de tablas y gráficos utilizando una base estadística en MS-Excel (Redmond, USA) 2013 para Windows. El análisis de datos se realizará en IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Armonk, USA) donde se utilizará estadística descriptiva y se considerará un valor de  $p=0.05$  como significativo.

Para el análisis de las variables se utilizó T de student para muestras independientes y correlación no-paramétrica de Spearman y Kendal-Taub considerando un IC de 95%.

Se utilizó el análisis estadístico inferencias con el Chi-cuadrado y el análisis estadístico índice de Kappa de cohen para medir el grado de correlación entre los métodos la baciloscopía y el cultivo de TBC.

### **3.6. Aspectos éticos**

Los aspectos éticos en la investigación están garantizados por la confiabilidad y el resguardo que tuvo el investigador sobre la información obtenida, la cual se mantiene en anonimato para esta investigación.

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

### **4.1. Resultados**

En este estudio fueron incluidos un total de 35 682 muestras durante el periodo de 2016-2017, de los cuales 18 205 (51%) de muestras fueron analizadas en el 2016 y 17 477 (48,9%) muestras fueron analizadas en el 2017. En el año 2016 las muestras pulmonares fueron 13 998 (39.2%) y las muestras extrapulmonares fueron 4 206 (11.8%). En el año 2017 las muestras pulmonares fueron 13 495 (37.8%) y las muestras extrapulmonares fueron 3 982 (11.2%).

Con respecto a las muestras pulmonares (2016-2017) fueron 27 493 (47,1%) y las muestras extrapulmonares fueron 8 188 (22,9%). Las muestras de Orina, Heces, Aspirado gástrico y

Líquido pleural en los dos periodos fueron un total de 5 299 (14.8%) y los otros tipos de muestras extrapulmonares (Aspirado bronquial, Líquido ascítico, biopsias, etc.) fueron 2 889 (8,1%). Solo las muestras de Orina en los dos años fueron 1 295 (3,6%), las Heces fueron 1 128 (3.2%), los Aspirados gástricos tuvieron 1 714 (4.8%) y los líquidos pleurales llegaron a 1 093 (3.1%).

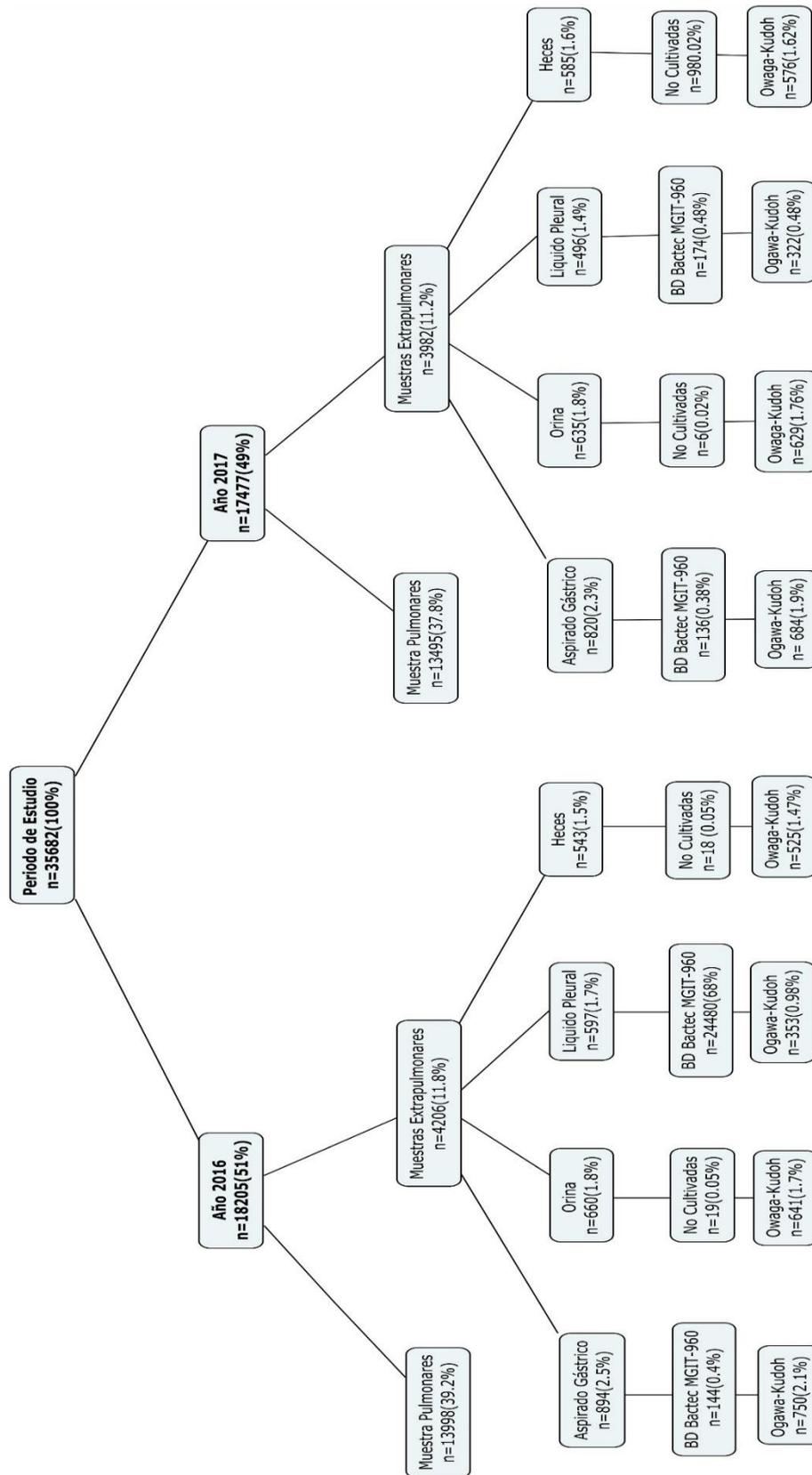
En el año 2016 solo las muestras de Aspirado gástrico fueron 2 894 (2.5%) de las cuales 750 (2.1%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 144 (0.4%) pasaron a cultivo BD Bactec MGIT-960. Las muestras de Orina llegaron a 660 (1.8%) de las cuales 641 (1.8%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 19 (0.05%) no fueron procesadas por ser muestras seleccionadas previamente para su cultivo. Las muestras de líquido pleural fueron 597 (1.7%) de las cuales 353 (0.9%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 244 (0.7%) pasaron a cultivo BD Bactec MGIT-960. Finalmente las muestras de Heces fueron 543 (1.5%), de las cuales 525 (1.5%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 18 (0.05%) no se cultivaron por ser muestra repetidas y procesada anteriormente.

En el año 2017 solo las muestras de Aspirado gástrico fueron 820 (2.3%) de las cuales 684 (1.9%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 136 (0.4%) pasaron a cultivo BD Bactec MGIT-960. Las muestras de Orina llegaron a 635 (1.8%) de las cuales 629 (1.8%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 6 (0.01%) no fueron procesadas por ser muestras seleccionadas previamente para su cultivo. Las muestras de líquido pleural fueron 496 (1.4%) de

las cuales 174 (0.5%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 322 (0.9%) pasaron a cultivo BD Bactec MGIT-960 960. Finalmente Las muestras de Heces llegaron a 585 (1.6%), de las cuales 576 (1.6%) fueron cultivadas en Ogawa-Kudoh y 9 (0.02%) no se cultivaron por ser muestra repetidas y procesada anteriormente. Datos complementarios se muestran en la (Gráfico 4).

Durante el tiempo ene estudio se determinó que 8 188 (22.9%) muestras fueron extrapulmonares. Además, conforme nuestros criterios de inclusión 5 299 (14.9%) muestras correspondieron a Aspirado gástrico, Líquido pleural, Orina, y Heces.

Durante el periodo de estudios (2016-2017) el promedio de edades de  $20 \pm 25.5$  (IC95% 19.57 a 20.43). La edad mínima es de 0 años y la edad máxima es de 103 años. El promedio de edad mujer fue de  $20 \pm 25.5$  (IC95% 19.32 a 20.68). La edad mínima es de 0 años y la edad máxima es de 103 años. El promedio de edad varón fue de  $67.5 \pm 16.3$  (IC95% 65.61 a 69.39). La edad mínima es de 0 años y la edad máxima es de 103 años. Demostramos una diferencias significativos entre las edades de varones y mujeres ( $p < 0.001$ ).



**Gráfico 4.** Esquema de distribución de reporte de muestras pulmonares y extrapulmonares procesadas en los periodos 2016-2017 en un Hospital General del Distrito de El Agustino. Datos en n (%)

**Tabla 3A.** Distribución de muestras extrapulmonares por género y edad según tipo de muestra en el periodo 2016-2017.

Tipo de Muestra	Media		Desviación Estandar		Valor Máximo		Valor Mínimo		Total de Muestra	
	Varon	Mujer	Varon	Mujer	Varon	Mujer	Varon	Mujer	Varon	Mujer
Aspirado Gástrico	41.50	47	31.2	33.8	100	103	0	0	994	720
Heces	33	29.50	17.9	21	73	85	0	0	756	372
Orina	36	39	20.6	22	89	90	0	0	754	541
Líquido Pleural	41	48	22.5	21.9	100	95	0	0	686	407

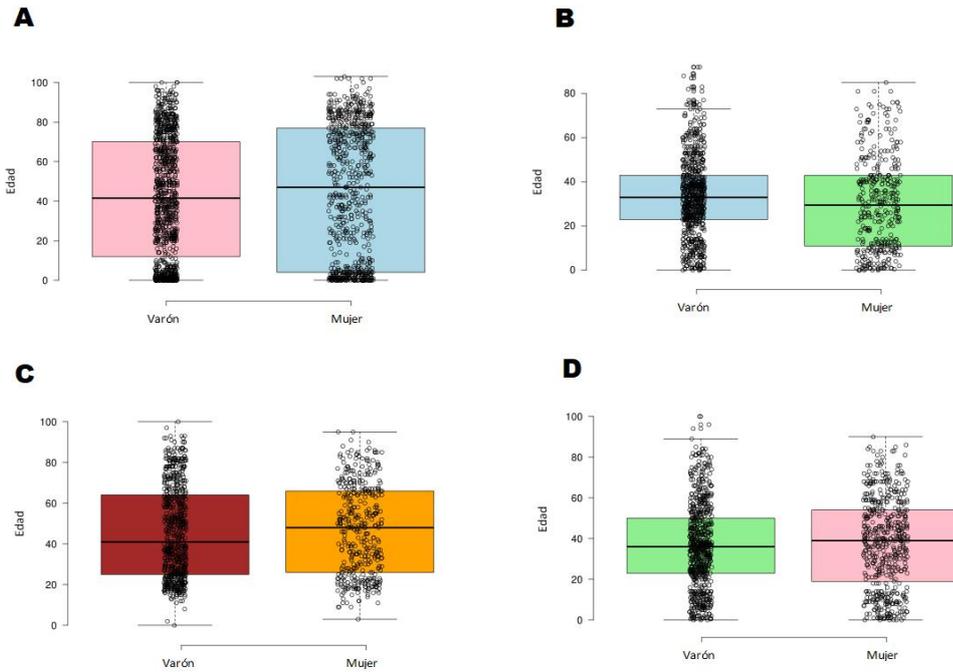
Fuente: Primaria

**Tabla 3B.** Distribución de muestras extrapulmonares según las edades en el periodo 2016-2017.

Tipo de Muestra	Media	Desviación Estandar	Valor Máximo	Valor Mínimo	Total de Muestra
Aspirado Gástrico	43.26	31.78	103	0	1714
Heces	32.20	19.00	92	0	1128
Orina	36.7	21.20	100	0	1295
Líquido Pleural	46	22.3	100	0	1093

Fuente: Primaria

El promedio de edad en varones según tipo de muestra extrapulmonar fue  $41.5 \pm 31.2$  años para los aspirados gástricos, en las heces fue  $33 \pm 17.9$  años, en las orinas  $36 \pm 20.6$  años, y en líquido pleural fue  $41 \pm 22.5$  años. Las mujeres tuvieron un promedio de edad de  $47 \pm 33.8$  años según el tipo de muestra, siendo en los aspirado gástricos,  $29.5 \pm 21$  años, en las heces  $39 \pm 22$  años, en las orinas años, y  $48 \pm 21.9$  años en Líquido pleural. El valor máximo fue de 103 años para las mujeres y el valor mínimo fue 0 para los dos géneros. (Ver tabla 3 A y B).



Fuente: Tablas 3 A

**Gráfico 5.** Muestras extrapulmonares 2016-2017, según tipos de muestras edad y género (Cajas y Bigotes, distribución tipo Jittered) **A.** Aspirado Gástrico, **B.** Heces, **C.** Líquido Pleural y **D.** Orina.

**Tabla 4.** Distribución porcentual de muestras extrapulmonares de pacientes Antes Tratados y Nunca Tratados en el periodo 2016-2017. Datos en n (%)

Tipo de Muestra	Antecedentes				TOTAL
	Antes Tratados		Nunca Tratados		
	Varón	Mujer	Varón	Mujer	
<b>Aspirado Gástrico</b>	119 (7.5%)	63 (4.0%)	791 (50.4%)	598 (38.0%)	1571 (100%)
<b>Heces</b>	123 (11.0%)	60 (5.4%)	623 (55.9%)	308 (27.6%)	1114 (100%)
<b>Líquido Pleural</b>	117 (11.7%)	28 (2.8%)	508 (50.9%)	345 (30.8%)	998 (100%)
<b>Orina</b>	130 (10.2%)	91 (7.1%)	616 (48.2%)	441 (34.5%)	1278 (100%)
<b>TOTAL</b>	489 (9.8%)	242 (4.9%)	2538 (51.2%)	1692 (34.1%)	4961 (100%)

Fuente: Primaria

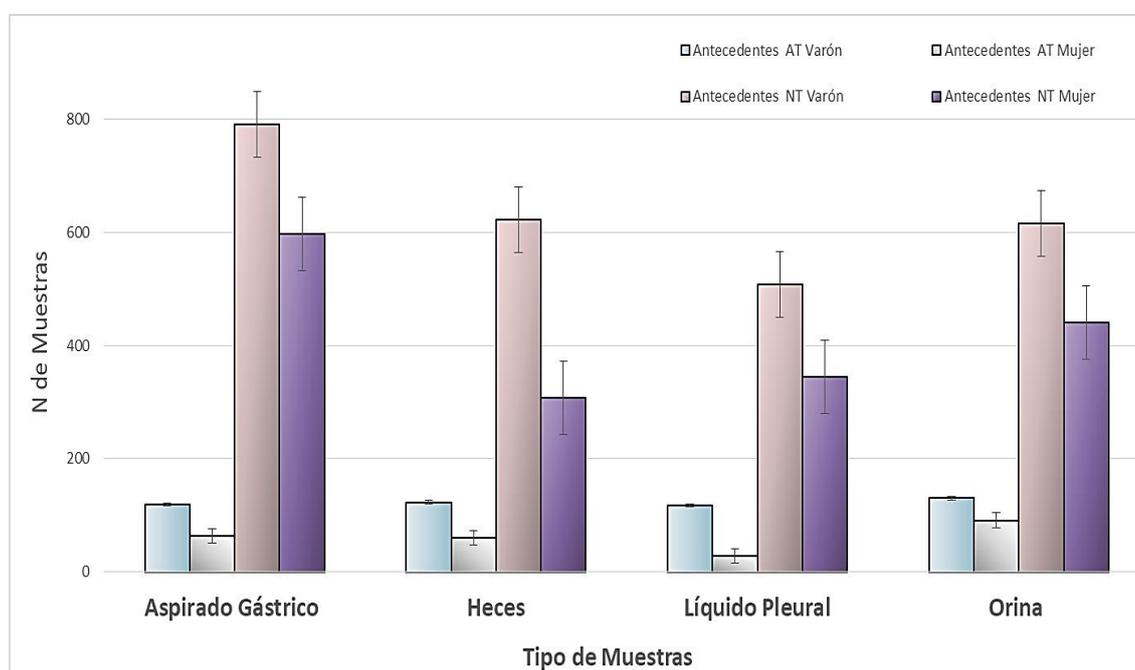
En la distribución porcentual de pacientes con antecedentes de tratamiento, tuvo mayor predominio los resultados de pacientes nunca tratados para ambos géneros, los varones tuvieron 2 538 (51.1%) y las mujeres tuvieron 1 692 (34.1%) muestras, el total de las muestras de los periodos 2016-2017 se obtuvo 1 571

muestras de Aspirado gástrico, 1 114 muestras en Heces, 998 muestras para Líquido pleural y 1 278 muestras en muestras de Orinas (ver tabla 4).

No se encontró diferencia significativa entre los tipos de muestras extrapulmonar incluidos en este estudio ( $p=0.005$ ). Fueron identificados un total de 1 178 (22.2%) pacientes antes tratados, 6 405 (78.2%) sin tratamiento (nunca tratados), 574 (7%) no presentaron registros.

Con respecto a los resultados según antecedentes de tratamiento (antes tratados y nunca tratados) determinamos una mayor frecuencia de pacientes nunca tratados en los dos periodos de las muestras incluidas con un total de 3 558 (67.1%) de reporte con resultados negativos y 560 (10.6%) de frecuencia de resultados positivos. En muestras extrapulmonares 1 178 fueron pacientes tratados, de los cuales los resultados de Aspirados Gástrico en los varones fueron 119 (7.5%) y las mujeres tuvieron 63 (4.0%), en las muestras de Heces los varones obtuvieron resultados de 123 (11.0%) y en las mujeres se obtuvo 60 (5.4%), en los resultados de Líquido Pleural los varones tuvieron 117 (11.7%) resultados, en tanto mujeres dieron resultados de 28 (2.8%), finalmente los resultados de los varones en Orina son 130 (10.2%) y en mujeres fueron 91 (7.1%).

En muestras extrapulmonares 6 436 son pacientes nunca tratados de los cuales los Aspirado Gástrico son pacientes varones con resultados de 791 (50.4%) y en las mujeres fueron 598 (38.0%), en Heces los resultados de los varones son 623 (55.9%), en las mujeres fueron 308 (27.6%), en los resultados de Líquido Pleural los varones tuvieron 508 (50.96%) y las mujeres fueron 345 (30.8%), finalmente en las muestras de Orina los varones tuvieron resultados de 616 (48.2%) y las mujeres obtuvieron 441 (34.5%) (Gráfico 6). Las muestras extrapulmonares en total fueron 574 pacientes no registrados.



Fuente: Tabla 4

**Gráfico 6.** Distribución de muestras extrapulmonares de pacientes Antes Tratados (A.T) y Nunca Tratados (N.T) en el periodo 2016-2017

**Tabla 5.** Distribución porcentual de resultados discordantes de muestra extrapulmonares 2016. Datos en n (%).

<b>Tipos de Muestra</b>	<b>Subdiagnostico</b>	<b>Sobrediagnostico</b>	<b>Contaminados</b>	<b>Total</b>
<b>Aspirado Gástrico</b>	30 (13.5%)	1 (0.5%)	24 (10.8%)	55 (24.8%)
<b>Heces</b>	9 (4.1%)	14 (6.3%)	76 (34.5%)	99 (44.5%)
<b>Líquido Pleural</b>	13 (5.9%)	2 (0.9%)	13 (5.9%)	28 (12.6%)
<b>Orina</b>	9 (4.1%)	10 (4.5%)	21 (9.5%)	40 (18.0%)
<b>Total</b>	61 (27.5%)	27 (12.2%)	134 (60.4%)	222 (100%)

Fuente: Primaria

En la distribución porcentual de resultados discordantes del año 2016 se obtuvo como resultado subdiagnóstico de las muestras incluidas para estudio un total de 61 (27.5%), para los resultados sobre diagnósticos tuvieron 27 (12.2%) y las muestras que resultaron contaminadas fueron 134 (60.4%). El total de los Aspirado gástricos fueron 55 (24.8%), las Heces tuvo 99 (44.5%), los Líquido pleural tuvieron 28 (12.6%) y finalmente las Orinas con 40 (18.0%) muestras (ver tabla 5).

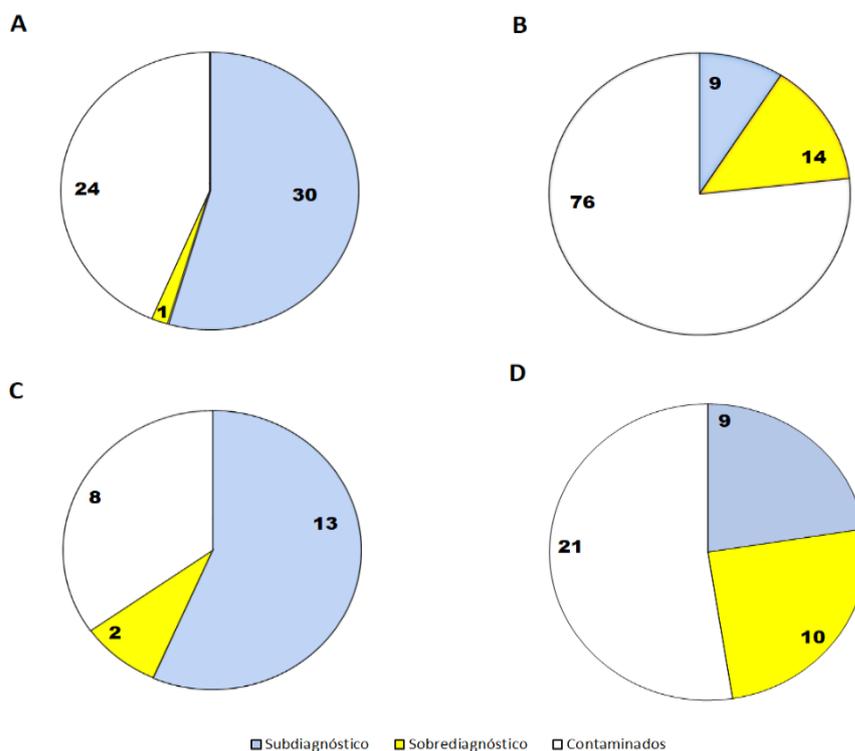
En este estudio se determinaron los resultados discordantes en las pruebas de baciloscopía en comparación con las pruebas de cultivo Ogawa-Kudoh, durante el año 2016 el total de muestras extrapulmonares fueron 4 206 (79.4%), de los cuales los resultados con baciloscopía negativa tuvieron como diferencias los siguientes cultivos positivos con resultados de 1 a 19 colonias fueron 60 (1.4%), con resultado de 1(+) fueron 22 (0.5%), con 2(++ ) fueron 3 (0.07%), y con 3(+++) fueron 3 (0.07%) de resultados discordantes. Además, 153 (3.6%) fueron resultados contaminados. Sobre los cultivos negativos hallamos la

discordancias con la baciloscopia positiva en 29 (0.62%) de casos (Gráfico 7).

Con respecto a los cuatro tipos de muestras Extrapulmonares incluidas en el análisis de este estudio, durante el 2016 se registraron un total de 2 694 (50.8%) muestras de las cuales los resultados de baciloscopia negativa presentaron discordancias en el diagnostico con 50 (1.8%) cultivos positivos con 1 a 19 colonias, con 8 (0.2%) cultivos con 1 (+), con un (0.02%) cultivo con resultado de 2 (++) y con dos (0.04%) cultivos con 3 (+++) Ciento veintinueve (3.1%) resultados estuvieron contaminados. Los cultivos negativos con resultado positivo de baciloscopia correspondieron al 29 (0.62%).

Cuando evaluamos los resultados de las muestras incluidas en el estudio (Heces, Orina, Aspirado gástrico y Líquido pleural) determinamos que 21 (0.5%), 9 (0.24%) y 10 (0.19%) de muestras de Orina tuvieron cultivos contaminados, positivos y negativos, respectivamente. Para las muestras de Heces determinamos 76 (1.4%) de baciloscopías negativas con cultivo contaminado, 9 (0.2%) de baciloscopías negativas con cultivo positivo, y 14 (0.3%) baciloscopías positivas y cultivo negativo. En las muestras de Líquido Pleural 13 (0.2%), 8 (0.2%) y 2 (0.04%) de muestras tuvieron cultivos positivos, contaminados y negativos, respectivamente. Finalmente, para las muestras de Aspirado Gástrico determinamos 24 (0.5%) de baciloscopías negativas con cultivo contaminado 30 (0.6%) de baciloscopías

negativas con cultivo positivo y una (0.02%) baciloscopías positivas y cultivo negativo (Gráfico 7).



Fuente: Tabla 5

**Gráfico 7.** Distribución de muestras discordantes extrapulmonares 2016. Subdiagnóstico (falso negativo) y sobre diagnóstico (falso positivo) **A.** Aspirado Gástrico, **B.** Heces, **C.** Líquido Pleural y **D.** Orinas. (n=222)

**Tabla 6.** Distribución porcentual de resultados discordantes de muestra extrapulmonares 2017. Datos en n (%).

Tipos de Muestra	Subdiagnostico	Sobrediagnostico	Contaminados	Total
Aspirado Gástrico	21 (8.8%)	31 (13.0%)	17 (7.1%)	69 (29.9%)
Heces	19 (7.9%)	23 (9.6%)	72 (30.3%)	114 (47.9%)
Líquido Pleural	9 (3.8)	7 (2.9%)	6 (2.5%)	22(9.2%)
Orina	9 (3.8)	9 (3.8)	15 (6.3%)	33 (13.9%)
<b>Total</b>	<b>58 (24.4%)</b>	<b>70 (29.4%)</b>	<b>110 (46.2%)</b>	<b>238 (100%)</b>

Fuente: Primaria

En la distribución porcentual de resultados discordantes del año 2017 se obtuvo como resultado subdiagnóstico de las muestras incluidas para estudio un total de 58 (24.4%), para los resultados

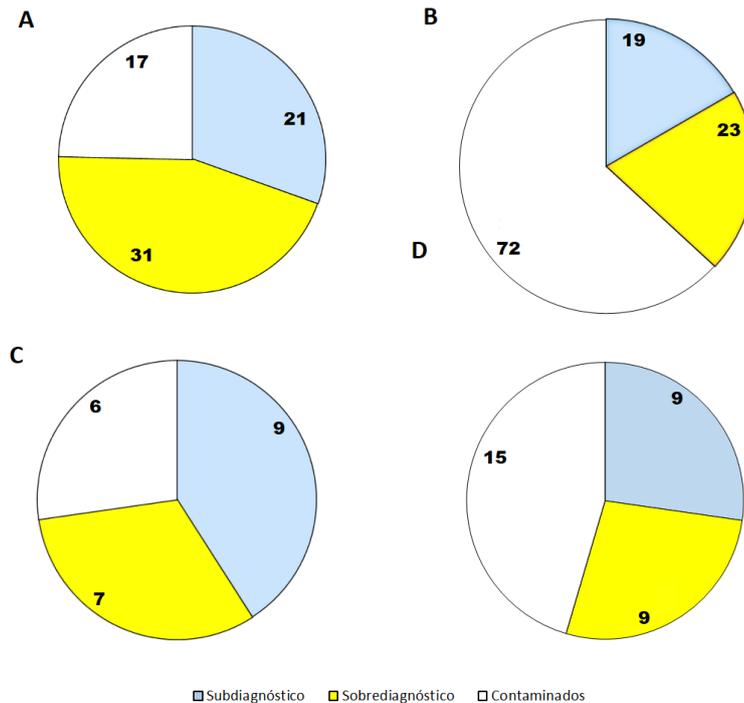
sobre diagnósticos tuvieron 70 (29.4%) y las muestras que resultaron contaminadas fueron 110 (46.2%). El total de los Aspirado gástricos fueron 69 (29.9%), las Heces tuvo 114 (47.9%), los Líquido pleural tuvieron 22 (9.2%) y finalmente las Orinas con 33 (13.9%) muestras (ver tabla 6).

En este estudio se determinaron los resultados discordantes en las pruebas de baciloscopía en comparación con las pruebas de cultivo Ogawa-Kudoh, durante el año 2017 el total de muestras extrapulmonares fueron 3 982 (75.1%), de los cuales los resultados con baciloscopía negativa tuvieron como desigualdades los siguientes cultivos positivos con resultados de 1 a 19 colonias fueron 65 (1.6%), con resultado de 1(+) fueron 11 (0.3%), con 2 (++) fueron 6 (0.2%), y con 3 (+++) fueron 1 (0.03%) de resultados discordantes. Además, 130 (3.2%) fueron resultados contaminados. Sobre los cultivos negativos hallamos la discordancias con la baciloscopía positiva en 34 (0.85%) de casos (Gráfico 8).

Con respecto a las muestras extrapulmonares incluidas en el análisis de este estudio. Durante el 2017 se registraron un total de 2 536 (47.9%) muestras de las cuales los resultados de baciloscopía negativa presentaron discordancias en el diagnostico con 40 (1.0%) cultivos positivos con 1 a 19 colonias, con 9 (0.2%) cultivos con 1 (+), con 4 (0.1%) cultivo con resultado de 2 (++) y con 1 (0.3%) cultivos con 3 (+++), Ciento diez (2,8%) resultados estuvieron contaminados. Los cultivos negativos con

resultado positivo de baciloscopía correspondieron al 29 (0.75%).

Cuando evaluamos los resultados de las muestras incluidas en el estudio (Heces, Orina, Aspirado gástrico y Líquido pleural) determinamos que 15 (0.3%), 9 (0.2%) y 9 (0.2%) de muestras de Orina tuvieron cultivos contaminados, positivos y negativos, respectivamente. Para las muestras de Heces determinamos 72 (1.4%) de baciloscopías negativas con cultivo contaminado, 19 (0.4%) de baciloscopías negativas con cultivo positivo, y 9 (0.2%) baciloscopías positivas y cultivo negativo. En las muestras de Líquido Pleural 9 (0.3%), 6 (0.2%) y 7 (0.2%) de muestras tuvieron cultivos positivos, contaminados y negativos, respectivamente. Finalmente, para las muestras de Aspirado Gástrico determinamos que 17 (0.4%) de baciloscopías negativas con cultivo contaminado, 31 (0.8%) de baciloscopías negativas con cultivo positivo, y una (0.02%) baciloscopías positivas y cultivo negativo (Gráfico 8). Se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre los resultados concordantes ( $p < 0.001$ )



Fuente: Tabla 6

**Gráfico 8.** Distribución de muestras discordantes extrapulmonares 2017. Subdiagnóstico (falso negativo) y sobre diagnóstico (falso positivo) A. Aspirado Gástrico, B. Heces, C. Líquido Pleural y D. Orina. (n=238)

**Tabla 7.** Distribución de muestras positivas de Orina, Heces, Líquido Pleural y Aspirado Gástrico con el métodos de Baciloscopia durante el periodo 2016-2017 (n=245).

MUESTRAS	ORINA	HECES	L. PLEURAL	A. GASTRICO	TOTAL
<b>Baciloscopia</b>					
<b>Paucibacilar</b>	9(23%)	25(24%)	9(35%)	9(12%)	52(21%)
<b>1(+)</b>	19(49%)	41(39%)	12(46%)	39(51%)	111(45%)
<b>2(++)</b>	6(15%)	10(10%)	4(15%)	15(20%)	35(14%)
<b>3(+++)</b>	5(13%)	28(27%)	1(4%)	13(17%)	47(19%)
<b>TOTAL</b>	39(100%)	104(100%)	26(100%)	76(100%)	245(100%)

Fuente: Primaria

**Tabla 8.** Distribución de muestras positivas de Orina, Heces, Líquido Pleural y Aspirado Gástrico con el métodos de cultivo Ogawa-Kudoh durante el periodo 2016-2017 (n=239).

MUESTRAS	ORINA	HECES	L. PLEURAL	A. GASTRICO	TOTAL
<b>Cultivo O-K</b>					
<b>N° Colonias</b>	18(51%)	42(57%)	22(67%)	51(52%)	133(55.6%)
<b>1(+)</b>	10(29%)	16(21%)	6(18%)	13(13%)	45(18.8%)
<b>2(++)</b>	1(3%)	8(11%)	2(6%)	11(11%)	21(8.7%)
<b>3(+++)</b>	6(17%)	8(11%)	3(9%)	23(24%)	40(16.7%)
<b>TOTAL</b>	35(100%)	74(100%)	33(100%)	98(100%)	239(100%)

Fuente: Primaria

En la distribución de las muestras positivas de baciloscopía de las muestras incluidas en los dos periodos determinamos un total de 245 (100%) muestras de las cuales fueron 52 (21%) resultados paucibacilares, 111 (45%) los de 1 (+), 35 (14%) los de 2 (++) y con 3 (+++) fueron 47 (19%) (Ver tabla 7).

En la distribución de las muestras positivas del cultivo Ogawa-Kudoh para las muestras incluidas en los dos periodos determinamos un total de 239 (100%) muestras de las cuales fueron 133 (55.6%) resultados de 1 a 19 N° de colonias, 45 (18.8%) los de 1 (+), 21 (8.7%) los de 2 (++) y con 3 (+++) fueron 40 (16.7%) (Ver tabla 8).

**Tabla 9** Distribución de resultados según tipo de muestras discordantes y por grupo etario y tipo de muestra evaluada durante 2016-2017. Datos en n (%)

<b>Edades</b>	<b>Aspirado Gástrico</b>	<b>Líquido Pleural</b>	<b>Heces</b>	<b>Orina</b>	<b>Total</b>
<b>≤25</b>	20 (33.3%)	9 (33.3%)	26 (44.8%)	7 (20%)	62 (34.4%)
<b>26-40</b>	14 (23.3%)	11 (40.7%)	22 (37.9%)	15 (42.9%)	62 (34.4%)
<b>41-65</b>	16 (26.7%)	4 (14.8%)	10 (17.2%)	11 (31.4%)	41 (22.8%)
<b>≥66</b>	10 (16.7%)	3 (11.1%)	0 (0%)	2 (5.7%)	15 (8.3%)
<b>Total</b>	60 (100%)	27 (100%)	58 (100%)	35 (100%)	180 (100%)

Fuente: Primaria

Distribución de resultados por tipo de muestras discordantes y por grupo etario de los dos periodos, describimos que la edad de los pacientes <25 tuvieron en total de 62 (34.4%) de las muestras incluidas en el estudio, el rango de 26-40 años tuvo 62 (34.4%), con 41-65 años fueron 41 (22.8%) y mayores de > 66 fue un total de 15 (8.3%) de muestras (ver tabla 9).

Con respecto a los resultados de baciloscopía positiva de muestras extrapulmonares (Orina, Heces, Líquido pleural y

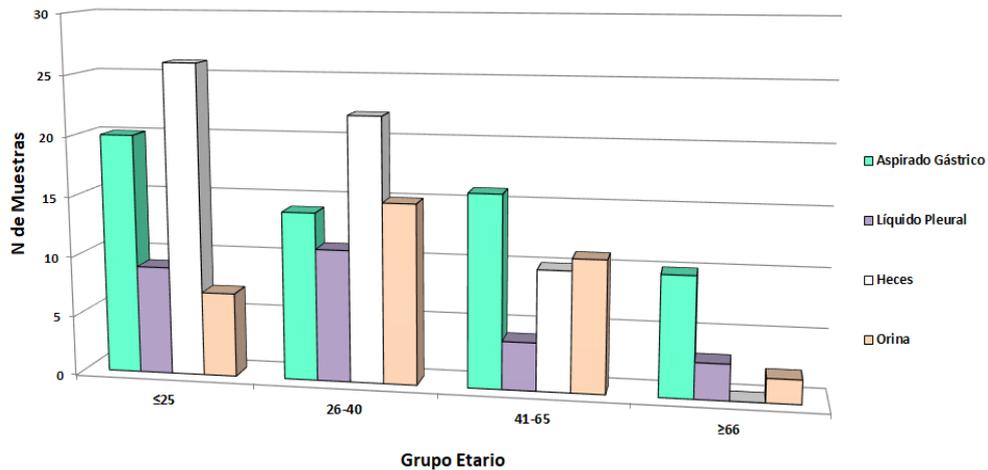
Aspirado gástrico) en el año 2016-2017 con un total de 5 299 (63.7%), predominan las muestras de Heces 24 (0.25%) con mayor cantidad de cultivo contaminados, sucesivamente de las muestras de Aspirado gástrico con un total 6 (0.06%) cultivos contaminados y por ultimo las muestras de Orina y Líquido pleural, ambas con 1 (0.01%) muestra cada una.

En el rango de edades  $\leq 25$  años se obtuvo un total de 62 (34.4%) resultados, de las cuales fueron muestras de Aspirado gástrico 20 (33.3%), Heces 26 (44.8), Líquido pleural 9 (33.3%) y Orina 7 (20%) (Gráfico 9).

En el rango de edades de 26 a 40 años fueron en total 62 (34.4%), de las cuales 14 (23.3%) fueron Aspirado gástrico, 22 (37.9) fueron Heces, Líquido pleural 11 (40.7%) y Orina 15 (42.9%) (Gráfico 9).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes de 41 a 65 años se obtuvo un total de 41 (22.8%) resultados, de las cuales fueron muestras de Aspirado gástrico 16 (26.7%), Heces 10 (17.2%), Líquido pleural 4 (14.8%) y Orina 11 (31.4%) (Gráfico 9).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes  $\geq 65$  años se obtuvo un total de 15 (8.3%) resultados, de las cuales fueron muestras de Aspirado gástrico 10 (16.7%), Heces 0 (0%), Líquido pleural 3 (11.1%) y Orina 2 (5.7%) (Gráfico 9).



Fuente: Tabla 9

**Gráfico 9.** Distribución por grupo etario y tipo de muestras discordantes extrapulmonares 2016-2017 (n=180).

**Tabla 10.** Distribución de resultados por tipo de muestras concordantes y por grupo etario 2016-2017 Datos en n (%)

Edades	Aspirado Gástrico	Líquido Pleural	Heces	Orina	Total
≤25	466 (36.9%)	139 (23.9%)	291 (34.7%)	372 (32.2%)	1268 (33%)
26-40	153 (12.1%)	105 (18.0%)	280 (33.4%)	322 (27.8%)	860 (22.4%)
41-65	223 (17.7%)	180 (30.9%)	212 (25.3%)	338 (29.2%)	953 (24.8%)
≥66	420 (33.3%)	158 (27.1%)	56 (6.6%)	125 (10.8%)	759 (19.8%)
<b>Total</b>	1262 (100%)	582 (100%)	839 (100%)	1157 (100%)	3840 (100%)

$$\chi^2=13.82 \quad v=2.0 \quad p=0.001$$

Fuente: Primaria

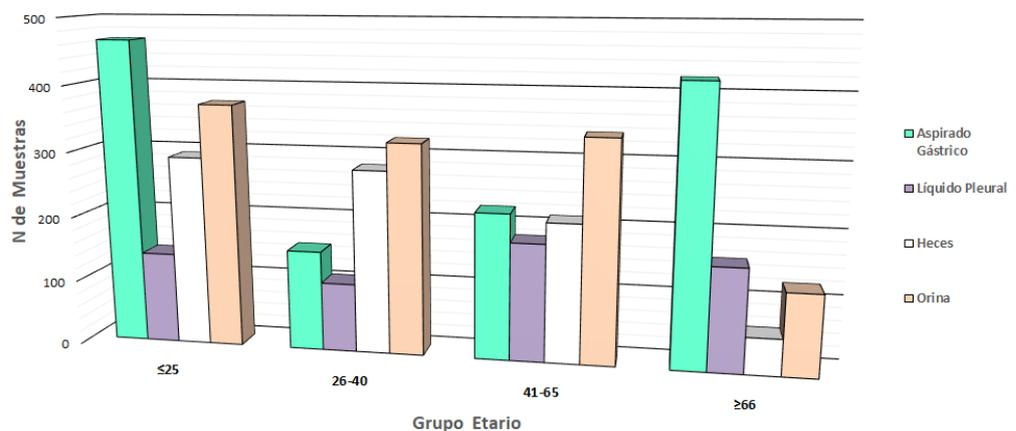
Distribución de resultados por tipo de muestras concordantes y por grupo etario de los dos periodos, describimos que la edad de los pacientes <25 tuvieron en total de 1 268 (33%) de las muestras incluidas en el estudio, el rango de 26-40 años tuvo 860 (22.4%), con 41-65 año fueron 953 (24.8%) y mayores de 66 fue un total de 759 (19.8%) de muestras (ver tabla 10).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes ≤ 25 años se obtuvo un total de 1 268 (33%) resultados, de las cuales

fueron muestras de Aspirado gástrico 466 (36.9%), Heces 291 (34.7%), Líquido pleural 139 (23.9%) y Orina 372 (32.2%) (Gráfico 10).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes 26 a 40 años se obtuvo un total de 860 (22.4%) resultados, de las cuales las muestras fueron Aspirado gástrico 153 (12.1%), Heces 280 (33.4%), Líquido pleural 105 (18.0%) y Orina 322 (27.8%) (Gráfico 10).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes 41 a 65 años se obtuvo un total de 953 (24.8%) resultados, de las cuales fueron muestras de Aspirado gástrico 223 (17.7%), Heces 212 (25.3%), Líquido pleural 180 (30.9%) y Orina 338 (29.2%) (Gráfico 10).



**Fuente:** Tabla 10

**Gráfico 10.** Distribución por grupo etario y tipo de muestras concordantes extrapulmonares 2016-2017 (n=3 840).

En el estudio realizado de rango de edades los pacientes > 66 años se obtuvo un total de 759 (19.8%) resultados, de las cuales fueron muestras de Aspirado gástrico 420 (33.3%), Heces 56 (6.6%), Líquido pleural 158 (27.1%) y Orina 125 (10.8%) (Gráfico 10).

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre los resultados globales del estudio ( $p < 0.001$ ). Asimismo, se evidencio esta correlación positiva entre ambos métodos durante el 2016 y 2017 ( $\chi^2 = 13.82$   $v = 2$ ,  $p = 0.001$ ). No se demostró diferencia significativa entre los años de estudio ( $p = 0.078$ ). Evidenciamos una correlación estadísticamente significativa en cada tipo de muestra y durante cada periodo del estudio ( $p < 0.001$ ,  $\rho = 0.785$ ). No se demostró diferencia significativa entre los antecedentes de tratamiento ( $p = 0.578$ ). Se demostró diferencia significativa entre los cultivos contaminados según tipo de muestra ( $p = 0.005$ ).

Del análisis de concordancia diagnóstica que evalúa el grado de concordancia de dos pruebas diagnósticas obtuvimos un índice kappa de 0.54 (IC 95% de 0.48 a 0.61), esto indica una concordancia moderada.

## 4.2. Discusión

El estudio tuvo como objetivo evaluar la relación de los resultados de baciloscopia y el cultivo Ogawa-Kudoh en muestras extrapulmonares, determinando que si existe relación en ambos métodos procesados, aunque estas tengan mayor rigurosidad en sus análisis debido a la poca cantidad de carga bacilar que puedan contener, quedando en manifiesto que ambas técnicas de trabajo son de utilidad en establecimientos modernos y también aquellos con mayor necesidad debido a los costos de la tecnología.

En el estudio de Cullqui y col<sup>92</sup>. (2008) se demostró una alta prevalencia de tuberculosis extrapulmonar en Líquido pleural (26.5%), seguido de la muestra renal con 8.2%. Según Orozco<sup>93</sup> y col. (2009), la mayor frecuencia de tuberculosis extrapulmonar (5.3%) fue TBC ganglionar con 12%, seguido de la renal y meníngea en casos infantiles (ambos con 22%). Asimismo, en el estudio de Palacios<sup>94</sup> y col.(2017), resalta que la tuberculosis extrapulmonar en hombres fue tres veces más respecto al de mujeres, siendo el tejido cutáneo el más afectado para ambos géneros (varones con 29.6% y mujeres con 33.3% de los casos), seguido del sistema renal (varones con 25.4% y mujeres con 33.3%). Finalmente, De acuerdo con Milburn H<sup>95</sup>. (2010) del 10 al 15% de los casos de Tuberculosis Extrapulmonar, se presentan en el sistema óseo y articulaciones. Nosotros determinamos una mayor frecuencia de tuberculosis

extrapulmonar en muestra de Aspirado gástrico con 98 (5.7%) resultados positivos seguido de las muestras de Heces con 74 (6.6%) resultados positivos, seguido de las muestras de Orina con 35 (2.7%) resultados positivos, finalmente las muestras de Líquido pleural tuvieron 33 (3%) resultados positivos. Por consiguiente, nuestros hallazgos no concuerdan con los estudios descritos previamente, sin embargo, los resultados del estudio de Yaramisy col. (2015), indica un 19.9% de positividad en muestra de Aspirado gástrico para tuberculosis extrapulmonar afines a nuestros principales hallazgos<sup>95, 96, 97</sup>.

Sobre los grupos etarios, Culqui<sup>92</sup> y col. (2008) realizaron una distribución por grupo etario concluyendo que la TBC afecta a las edades de 15 a 59 años en un 80%. También, Yamamura<sup>98</sup> y col. (2015) determinaron que la edad mínima de pacientes con TBC durante seis años de estudio fue de 27 años mientras la máxima fue de 91 años con un promedio de edad de 52 años, y que la mayoría de casos fueron del sexo masculino (32.5%). Bossio<sup>99</sup> y col. (2012) detallan que el grupo etario de 20 a 34 años es el más frecuente con un porcentaje de 38,7% en hombres y 30,7% en mujeres. Nuestro trabajo en comparación con los anteriores estudios discuerda con respecto a los rangos de edades del grupo etario, pero tiene similitud con respecto a los pacientes varones con mayor prevalencia en tuberculosis extrapulmonar.

La exactitud diagnóstica de la TBC está basada en la detección del bacilo en la muestra clínica, el crecimiento de la *Mycobacterium tuberculosis* en el laboratorio es el Gold-standard para la detección. Se han reportado diferentes grados de relación entre la baciloscopía y el cultivo de TBC. En el estudio de Park<sup>100</sup> y col. (2014), se ha reportado una concordancia diagnóstica muy buena entre el frotis de esputo y el cultivo en agar Ogawa-Kudoh. Asimismo, Ang<sup>101</sup> y col. (2001) han demostrado que una alta concordancia y eficacia del agar Ogawa en los resultados de baciloscopía negativa y positiva. Kubica<sup>102</sup> (1980) demostró una excelente correlación entre la baciloscopía y el cultivo en varios medios sólidos y líquidos. El cultivo de TBC en agar Ogawa-Kudoh ha demostrado un alto rendimiento y bajo costo en su detección en diferentes muestras clínicas, siendo comparable con medio Löwenstein-Jensen y con pruebas moleculares de ácidos nucleicos<sup>103</sup>.

En este estudio determinamos una correlación moderada entre la baciloscopía y cultivo, resultados que concuerdan con los hallazgos de los autores señalados previamente, que indican un rendimiento óptimo del agar Ogawa-Kudoh y una correlación de buena a moderada con la baciloscopía. En base a estos hallazgos, desde hace décadas se considera a la baciloscopía como una herramienta significativa e importante en el manejo de la TBC<sup>104</sup>. Nosotros consideramos que la baciloscopía representa uno de los principales componentes de los algoritmos

de detección y manejo de TBC, que conjuntamente con el cultivo Ogawa-Kudoh, constituyen pruebas necesarias y complementarias para el diagnóstico, control y prevención de TBC.

Es importante mencionar la totalidad de pacientes con tratamiento previo, debido a que podrían generar interpretación errónea del rendimiento del baciloscopía en muestras extrapulmonares<sup>105</sup>. Sin embargo, todos los pacientes TBC analizados solo los ocho pacientes presentaron tratamiento previo no resultando significativos. En consecuencia con esto, nuestros datos de correlación entre frotis de esputo y cultivo son concretos y no presentan sesgo. La eficiencia del examen directo del frotis de esputo está influenciada por varios factores que pueden dificultar su interpretación<sup>106</sup>.

Las muestras extrapulmonares que tuvieron mayor frecuencia de contaminación en nuestro estudio fueron las Heces 148 (1.8%), seguido de los Aspirados gástricos 41 (0.5%), luego las Orina 36 (0.4%) y Líquido pleural 14 (0.2%). Según Bauer y van Duin (1997), la contaminación puede producirse en cualquiera de los pasos que conforman el procesamiento bacteriológico de una muestra clínica, desde la manipulación de la muestra fresca hasta el tiempo de incubación<sup>107, 108</sup>. Es importante la función que cumple la descontaminación en los procesos empleados para destruir las bacterias contaminantes y mantener vigentes las micobacterias, sin embargo, no es posible inactivar los

contaminantes sin dañar a las micobacterias. Se acepta que el procedimiento es adecuado si se contaminan un 5% de los cultivos realizados. Si el porcentaje de cultivos contaminados es inferior se asume que la descontaminación es excesiva<sup>109</sup>. La contaminación no es un fenómeno inusitado, pues está establecido y protocolado en los manuales de la (OMS y OPS) detectándose en todos los laboratorios de micobacteriología. Pero a su vez vulnera la certeza de un resultado negativo y positivo de cultivo.

## **CAPÍTULO V:**

### **CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIÓN**

#### **5.1 . Conclusión**

- Concluimos en este estudio que si existe una relación positiva directa entre los resultados de los métodos de baciloscopía y cultivo Ogawa-Kudoh en un Hospital General del Distrito de El Agustino, demostrando una concordancia moderada.
- Los resultados positivos y negativos de las muestras de baciloscopía incluidas en el estudio tuvieron mayor frecuencia que los cultivos Ogawa-Kudoh.
- La mayor frecuencia de los resultados positivos en la baciloscopía y el cultivo Ogawa-Kudoh discriminados según tipo de muestra fueron los Aspirado gástricos, mientras que la menor cantidad de frecuencia de resultados negativos la obtuvieron las muestras de Líquido Pleural.

- Con respecto al Grupo etario, los pacientes con rango de edades  $\leq 25$  y 26-40 tuvieron mayor cantidad de muestras analizadas de Aspirado gástrico y Heces. Los varones fue el género de pacientes que obtuvieron mayor resultados discordantes durante los dos periodos.
- El rango de edad de los pacientes  $\leq 25$  y  $\geq 66$  del grupo etario tuvieron mayor frecuencia de análisis en los Aspirados gástrico, seguido de las muestras de Orinas, siendo los varones el género que tiene mayor predominio de resultados concordantes.
- La frecuencia de resultados con antecedentes de tratamiento predomina en los pacientes nunca tratados con mayor reporte de resultados negativos y en menor frecuencia los resultados positivos de las muestras extrapulmonares.

## **5.2. Recomendaciones**

Para los profesionales sanitarios es importante disponer de directrices simplificadas y normalizadas que permitan diagnosticar y tratar con prontitud la TBC extrapulmonar. Teniendo como finalidad ayudar a los profesionales que trabajan en los hospitales distritales de entornos con alta prevalencia de TBC y recursos limitados a diagnosticar y tratar con rapidez la TBC extrapulmonar como parte de las actividades del programa nacional de lucha antituberculosa y del Programa TB-Cero (*End TB Strategy*) de la OMS.

Se recomienda darle prioridad a la lectura de las muestras extrapulmonares, evitar cometer el más mínimo error con su proceso bacteriológico, debido a que un nuevo requerimiento de toma de muestra resulta de difícil acceso para los pacientes sospechosos de TBC extrapulmonar.

Debe incluirse un control de calidad interno directamente a las láminas de baciloscopía y con mayor rigurosidad a las muestras extrapulmonares debido a que estas son las que contienen menor cantidad de carga bacilar. Con respecto al personal se recomienda constantes capacitación y concientización para un mejor manejo de lectura y visión en aporte al diagnóstico

Para evitar la contaminación de las muestras durante el proceso del cultivo, se debería tener un mejor seguimiento desde la obtención de las muestras, enviadas en cadena de frío, hasta el transporte en el menor tiempo posible hacia el laboratorio de referencia para su proceso correspondiente.

Se recomienda como opción de calidad, trabajar las muestras extrapulmonares con la baciloscopía concentrada la cual sedimenta en mayor proporción bacterias que pudiera existir, aumentando el número de extendidos positivos y tiene mayor sensibilidad que la baciloscopía directa.

Al término de esta tesis quedan abiertas las posibilidades de continuar con nuevas investigaciones, abarcando otras muestras extrapulmonares como estudio, generando nuevas aportaciones a un tema amplio, extenso e importante. Con proyección a mejorar y buscar soluciones para disminuir la prevalencia la TBC.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. who.int.; 2018. Disponible en: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/es/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/). Fecha de acceso: 05-03-2018.
2. Llaca DJ, Flores AA, Martínez GM, Cantú MP. La baciloscopía y el cultivo en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. *Rev RESPYN* 2003; 4(3).
3. Ramírez LM, Menéndez SA, Noguerado AA. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev. esp. sanid. penit.* 2015; 17(1): 3-11.
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico parte 2 cultivo. Argentina: OPS; 2008
5. Palacios MA, Luna RG, Ornelas PM, Herrera LD, Ortiz PM, Silva MJ. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar por cultivo. *Rev Neumol. cir. torax* 2017; 76(2): 84-90.
6. Purohit MR, Sviland L, Wiker HG, Mustafa T. Rapid and Specific Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis by Immunostaining of Tissues and Aspirates With Anti-MPT64. *Rev Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2017; 25(4): 282-288.
7. Lombardi G, Di Gregori V, Girometti N, Tadolini M, Bisognin F, Dal Monte P. Diagnosis of smear negative tuberculosis is greatly improved by Xpert MTB/RIF. *Rev PLoS ONE*, 2017; 12(4).
8. Scott LE, Beylis N, Nicol M, Nkuna G, Molapo S, Berrie L, et al. Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF for Extrapulmonary Tuberculosis Specimens: Establishing a Laboratory Testing Algorithm for South Africa. *Rev J Clin Microbiol.* 2014; 52(6): 1818-1823.
9. Pingle P, Apte P, Trivedi R. Evaluation of Microscopy, Culture and PCR Methods in the Laboratory Diagnosis of Genito-urinary Tuberculosis. *Rev Am J Infect Dis Microbiol*, 2014, 2(1): 17-21.
10. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, Tasaneeyapan T, Nguyen HD, Nguyen TN, et al. Yield of acid-fast smear and mycobacterial culture for tuberculosis diagnosis in people with human immunodeficiency virus. *Rev Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180(9): 903-908.
11. Cho OH, Park KH, Kim SM, Park SJ, Moon SM, Chong YP, et al. Diagnostic performance of T-SPOT.TB for extrapulmonary tuberculosis according to the site of infection. *Rev J Infect.* 2011; 63(5):362-369.
12. Betancourt J, Ruiz N, Cruces P, Velásquez W. Sensibilidad de los métodos baciloscopía, cultivo y ELISA para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar, en pacientes del Edo. Vargas-Venezuela. *Rev Kasmera* 2002; 30(2): 137-144.
13. Gamboa F, Dominguez J, Padilla E, Manterola JM, Gazapo E, Lonca J, et al. Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by ligase chain reaction amplification. *Rev J Clin Microbiol.* 1998; 36(5):1324-9.

14. Ehlers S, Ignatius R, Regnath T, Hahn H. Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. Rev J Clin Microbiol. 1996; 34(9): 2275-9.
15. Cáceres FM, Orozco LC. Incidencia y factores asociados al abandono del tratamiento antituberculoso. Rev Biomédica 2007; 27(4): 498-504.
16. Rufí G, García JA, Solera J, Moreno S. Coordinador: Aguado JM. Editores: Aguado JM, Almirante B, Fortún J. Protocolos clínicos SEIMC.
17. Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis; 2010.Lima.
18. Organización Mundial de la Salud. who.int.; 2018. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>. Fecha de absceso: 25-03-2018.
19. Ministerio de Salud del Perú. Principales causas de mortalidad por sexo Perú 2014. Disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macos.asp?00>. Fecha de absceso: 01-04-2018.
20. Ministerio de Salud del Perú. Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú 2010. Primera edición. Perú.2012
21. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. Rev. Perú. med. exp. salud publica 2017; 34(2): 299-310.
22. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Americas 2007. Vol.1: Washington; 2007.
23. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report. Veinteavo ed. Ginebra; 2015.
24. Chaimowicz F. Transição etária da incidência e mortalidade de por tuberculose no Brasil. Rev. Saúde Pública 2001; 35(1): 81-87.
25. Rieder HL. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis. Primera ed. Paris: edición José Caminero Luna; 1999.
26. Toledo Curbelo G. Fundamentos de Salud Pública. Primera Ed. La Habana: Ciencias Médicas;2005.
27. Francisco SO. Enfermedad Broncopulmonares de Origen Ocupacional. La Habana Científico-Técnica;1985.
28. Laguardia J, Merchán Hamann E. Factores de riesgo para la enfermedad tuberculosa en los casos de sida notificados en Brasil, 1980 a 2000. Rev. Esp. Salud Publica 2003; 77(5): 553-565.
29. Lozano SJ, Plasencia AC, Ramos AD, García DR, Márquez ML. Factores de riesgo socioeconómicos de la tuberculosis pulmonar en el municipio de Santiago de Cuba. Rev MEDISAN 2009; 13(4).
30. Bustamante ML, Bellido BF, Riojas RH, Borja AV, Yáñez VL, Becerra PF. Características sociodemográficas de personas que murieron por tuberculosis pulmonar en Veracruz, México, 1996. Rev Salud Pública de México, México D.F, 38(5):323-331.

31. Horna CO. Prevalencia de tuberculosis en una zona marginal de Ate-Vitarte, Lima-Perú. Tesis doctoral. Barcelona, España. Universidad Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina, Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i Medicina Preventiva, 2011.
32. Terazón MO, Prego FM. Enfoque de riesgo en la tuberculosis. *Rev cubana med* 1998; 37(1): 18-21.
33. Souza WV, Ximenes R, Albuquerque M, Lapa T, Portugal J, Lima M., et al. The use of socioeconomic factors in mapping tuberculosis risk areas in a city of northeastern Brazil. *Rev Panam Salud Pública* 2000; 8(6): 12-6.
34. Meza GM, Accinelli TR, Campos MJ, Mendoza RD. Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento antituberculoso totalmente supervisado. *Rev. Soc. Perú. Med. Interna* 2002; 15(1): 30-38.
35. Ribeiro SA, Amado V, Camelier A, Fernandes M, Schenkman S. Estudio caso-control de indicadores de abandono em doentes com tuberculose. *Rev J. Pneumologia* 2000; 26(6).
36. FOX W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis-II. *Rev Br Med J.* 1983; 287(6385): 101–105.
37. FOX W. Compliance of patients and physicians: experience and lessons from tuberculosis-I. *Rev Br Med J.* 1983; 287(6384): p. 33–35.
38. Fernandez de KC. Enfermedades Infecciosas Tuberculosas. 2009; Argentina. 2015.
39. Caminero LJ. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Francia: Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER); 2003.
40. Fanning A. Tuberculosis: 6. Extrapulmonary disease. *Rev CMAJ.* 1999; 160(11): 1597–1603.
41. Colebunders R. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Rev Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4(2): 97-107.
42. Kwara A, Roahen HS, Prystowsky E. Frecuente asociación entre infección por HIV y tuberculosis extrapulmonar. *Rev Int J Tuber Lung Dis.* 2005;9(5):485-93.
43. Ammari FF, Bani HA, Ghariebeh KL. Tuberculosis of the Lymph Glands of the Neck: A Limited Role for Surgery. *Rev Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2003; 128(4): 576-580.
44. Al-Serhani AM. Mycobacterial Infection of the Head and Neck: Presentation and Diagnosis. *Rev Laryngoscope.* 2001; 111(11).
45. Wang WC, Chen JY, Chen YK, Lin LM. Tuberculosis of the head and neck: a review of 20 cases. *Rev Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* 2009; 107(3): 381-386.
46. Trajman A, Kaisermann M, Kritski A, Dea Sperhacker R, Rossetti M.L. Diagnosing Pleural Tuberculosis. *Rev Chest.* 2004; 125: 22366-2367.
47. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Rev Eur Respir J* 1997; 10: 942–947.

48. Cordero PJ, Gil-Suay V, Greses JV, Soler JJ, Perpiñá M, Sanchís F. Et al. The clinical characteristics of pleural tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev Arch Bronconeumol.* 1995; 31(10): 512-8.
49. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Rev Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-1395.
50. Burgess LJ, Maritz FJ, Le-Roux I, Taljaard J. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Rev Thorax.* 1995; 50(6): 672-674.
51. Valdés L, Alvarez D, San-José E, Juanatey JR, Pose A, Valle J.M. Et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in Young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Rev Thorax.* 1995; 50(6): 600-603.
52. Baganha MF, Mota PA, Pego MA, Marques M.A, Santos RM, Robalo CA. Neopterin in tuberculous and neoplastic pleural fluids. *Rev Lung.* 1992; 170(3): 155-161.
53. Eastwood J. B, Corbishley C.M, Grange J.M. Tuberculosis and the kidney. *Rev JASN* 2001; 12(6): 1307-1314.
54. Krishnamoorthy S, Gopalakrishnan G. Surgical management of renal tuberculosis. *Rev Indian J Urol.* 2008; 24(3): 369–375.
55. Gow JG. Genitourinary Tuberculosis. Octava ed. Philadelphia: Campbells Urology; 1998.
56. Vindel CO, Hernández BS, Andino FJ. Tuberculosis osteoarticular de tobillo reporte de un caso. *Rev RHCS.* 2016; 2(4): 314-317.
57. Valladares DC, Pilco GE, Tito CM. Reporte de caso de tuberculosis osteoarticular: dificultad diagnóstica y probable infección primaria. *Rev Horiz. Med.* 2017; 17(1): 76-80.
58. Kieran M. Miliary Tuberculosis Involving the Central Nervous System. *Rev N Engl J Med* 1996; 334:769.
59. White AE, Davies KG, Anwar S et al. Cerebral tuberculomas. *Rev Br J Clin Path* 1994; 48: 222-23.
60. Barnes P, Bloch A, Davidson P, Snider D. Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Rev N Engl J Med* 1991; 324:1644-1650.
61. Paganini H, Gonzalez F, Santander C, Casimir L, Berberian G, Rosanova M. Tuberculous Meningitis in Children: Clinical Features and Outcome in 40 Cases. *Rev Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2000; 32(1).
62. Dubé M, Holtom P, Larsen R. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Rev AJM,* 93(5): 520 – 524.
63. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Agrados M, Ortega A, et al. Tuberculous Meningitis in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. *Rev N Engl J Med* 1992; 326:668-672.

64. Maroto N, Ponce M. Tuberculosis y aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(1): 34-41.
65. Lado LF, Pérez HM, Rodríguez CI, Fuente Cid R. de la, Ferreiro Regueiro M.J, Rodríguez López I. Rara presentación de tuberculosis: Afectación miliar en paciente inmunocompetente. *Rev An. Med. Interna (Madrid)* 2003; 20(10): 34-36.
66. Fontana CM, Alarcón FS, González TP, López GR. Tuberculosis miliar en paciente. inmunocompetente. A propósito de un caso. *Rev SEMERGEN.* 2008; 34(10): 524-526.
67. Koch R. Die Aetiologie der Tuberhulose. *Mittbeighgen aus dem Kaiserlinchen Gesundheitsamte*; 1884.2: 1-88.
68. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico parte 1 baciloscopia. Argentina: OPS; 2008.
69. Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia. Manual de Normas Técnicas en Tuberculosis. Segunda Ed. Bolivia la Paz.2009.
70. Manual del procedimiento Bacteriología del Mycobacterium Tuberculosis y de Micobacterias no Tuberculosas Bogota; 2001.
71. Kudoh S, Kudoh T. A simple technique for culturing tubercle bacilli. *Bull World Health Organ.* 1974; 51(1): 71–82.
72. Garzon Torres M.C Transporte de muestra de esputo, en medio Ogawa para el diagnostico de Tuberculosis. Instituto Naciona de Salud. Nota técnica. 2009.
73. Fraser R.S. Diagnóstico de las Enfermedades del Torax. Cuarta ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2002.
74. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Cataluña.2010.
75. Parimon T, Spitters CE, Muangman N, Euathrongchit J, Oren E, Narita M. Unexpected Pulmonary Involvement in Extrapulmonary Tuberculosis Patients. *Rev chest.* 2008; 134(3): 589-94.
76. Lee J.Y Diagnosis y tratamiento Extrapulmonary Tuberculosis. *Rev Tuberculosis and Respiratory Diseases*; 2015. Abril; 78 (2): p.47-55.
77. Hiraki A, Keisuke, Ryosuke, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Rev Chest.* 2004; 125(3): 937-989.
78. Liang QL, Shi HL, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Rev Respir Med.* 2008; 102(5): 744-54.
79. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic Value of Interferon- $\gamma$  in Tuberculous Pleurisy A Metaanalysis. *Rev Chest.* 2007; 131(4): 1133-1141.
80. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G.B, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Rev IJTLD.* 2003; 7(8): 777-86.

81. Pai M, Flores L, Hubbard A, Riley L, M Colford J. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev BMC Infectious Diseases*. 2004; 4(6).
82. Pai M, Flores L, Hubbard A, Riley L, M Colford J. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev The Lancet Infectious Diseases*. 2003; 3(10): 633-43.
83. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Rev Health Technol Assess*. 2007; 11(3).
84. Chen X, Yang Q, Zhang Q, Graner M, Zhu X, Larmonier N, et al. Diagnosis of Active Tuberculosis in China Using an In-House Gamma Interferon Enzyme-Linked Immunospot Assay. *Rev Clinical and Vaccine Immunology*. 2009; 16(6): 879-84.
85. Tuon FF, Litvoc MN, Lopes MI. Adenosine deaminase and tuberculous pericarditis-a systematic review with meta-analysis. *Rev Acta Trop*. 2006; 99(1): 67-74.
86. Daley P, Thomas S, Pai M. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. *Rev IJTLD*. 2007; 11(11): 1166-1176.
87. Riquelme A, Calvo M, Salech F, Valderrama S, Pattillo A, Arellano M, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *Rev J. Clin. Gastroenterol*. 2006; 40(8): 705-710.
88. Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D, et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Rev Postgrad Med J*. 2007; 83(985): 705–712.
89. Shenai S, Rodrigues C, Mehta AP. Evaluation of a new phage amplification technology for rapid diagnosis of tuberculosis. *Rev Indian J Med Microbiol* 2002; 20(4): 194-199.
90. Organización Mundial de la Salud. who.int.; 2018. Disponible en: <http://www.who.int/topics/tuberculosis/es/>. Fecha de absceso: 05-04-2018.
91. Dronal. DiccionarioMedico.net. Barcelona, España. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico>. Fecha de absceso: 11-04-2018.
92. Culqui DR, Trujillo OV, Cueva N, Aylas R, Salaverry O, Bonilla C. Tuberculosis en la población indígena del Perú 2008. *Rev. Perú. med. exp. salud pública* 2010; 27(1): 8-15.
93. Orozco AI, Nesbitt FC, González OS. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Rev Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2009; 22(87):83-90.
94. Palacios MA, Luna RG, Ornelas PM, Herrera LD, Ortiz PM, Silva MJ. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar por cultivo. *Rev Neumol. cir. torax* 2017; 76(2): 84-90.

95. Milburn H. Key issues in the diagnosis and management of tuberculosis. *Rev J R Soc Med* 2007; 100(3):134-141.
96. Yaramış A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Rev Pediatrics* 1998; 102(5):49.
97. Lee JY. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Rev Tuberc Respir Dis* 2015; 78: 47-55.
98. Yamamura M, Santos NM, Neman Dos Santos RA, Concebida Da Cunha GM, Almeida NJ, Arcêncio RA. Características epidemiológicas de los casos de muerte por tuberculosis y territorios vulnerables. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* 2015;23(5):910-8.
99. Bossio JC, Arias SJ, Fernández HR, Tuberculosis en Argentina: desigualdad social y de género. *Rev Salud colectiva* 2012; 8(1): 77-91.
100. Park SH, Kim CK, Jeong HR, Son H, Kim SH, Park MS. Evaluation and Comparison of Molecular and Conventional Diagnostic Tests for Detecting Tuberculosis in Korea, 2013. *Rev Osong Public Health Res Perspect* 2014; 5(S): S3eS7.
101. Ang CF, Mendoza MT, Santos HR, Celada OR, Enrile CP, Bulatao WC, et al. Isolation Rates of Mycobacterium tuberculosis from Smear-negative and Smear-positive Sputum Specimen Using the Ogawa Culture Technique and the Standard Lowenstein Jensen Culture Technique. *Rev Phil J Microbiol Infect Dis* 2001; 30(2): 37-39.
102. Kubica GP. Correlation of acid-fast staining methods with culture results for mycobacteria. *Rev Bull Int Union Tuberc* 1980; 55(3-4): 117-124.
103. Ceyhan I, Simşek H, Tarhan G. Comparison and evaluation of Lowenstein-Jensen medium and 2% Ogawa medium for the diagnosis of tuberculosis. *Rev Mikrobiyol Bul.* 2012; 46(1):33-8.
104. Urbanczik R. Present position of microscopy and of culture in diagnostic mycobacteriology. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A.* 1985; 260(1):81-7.
105. Mitchison DA, Keyes AB, Edwards EA, Ayuma P, Byfield SP, Nunn AJ. Quality control in tuberculosis bacteriology. 2. The origin of isolated positive cultures from the sputum of patients in four studies of short course chemotherapy in Africa. *Rev Tubercle.* 1980; 61(3):135-44.
106. Aber VR, Allen BW, Mitchison DA, Ayuma P, Edwards EA, Keyes AB. Quality control in tuberculosis bacteriology. 1. Laboratory studies on isolated positive cultures and the efficiency of direct smear examination. *Rev Tubercle.* 1980; 61(3):123-33.
107. Bauer J, Thomsen VO, Poulsen S, Andersen AB. False-positive results from cultures of Mycobacterium tuberculosis due to

- laboratory cross-contamination confirmed by restriction fragment length polymorphism. *Rev J Clin Microbiol* 1997; 35: 988-91.
108. Van Duin JM, Pijnenburg JE, Van Rijswoud CM, De Haas PE, Hendriks WD, Van Soolingen. Investigation of cross contamination in a *Mycobacterium tuberculosis* laboratory using IS6110 DNA fingerprinting. *Rev Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 1: 425-9.
109. Aznar J, Safi H, Palomares JC. Falso brote de tuberculosis por contaminación en las muestras en un laboratorio de micobacteriología: confirmación por técnicas moleculares. *Rev Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 144-146.

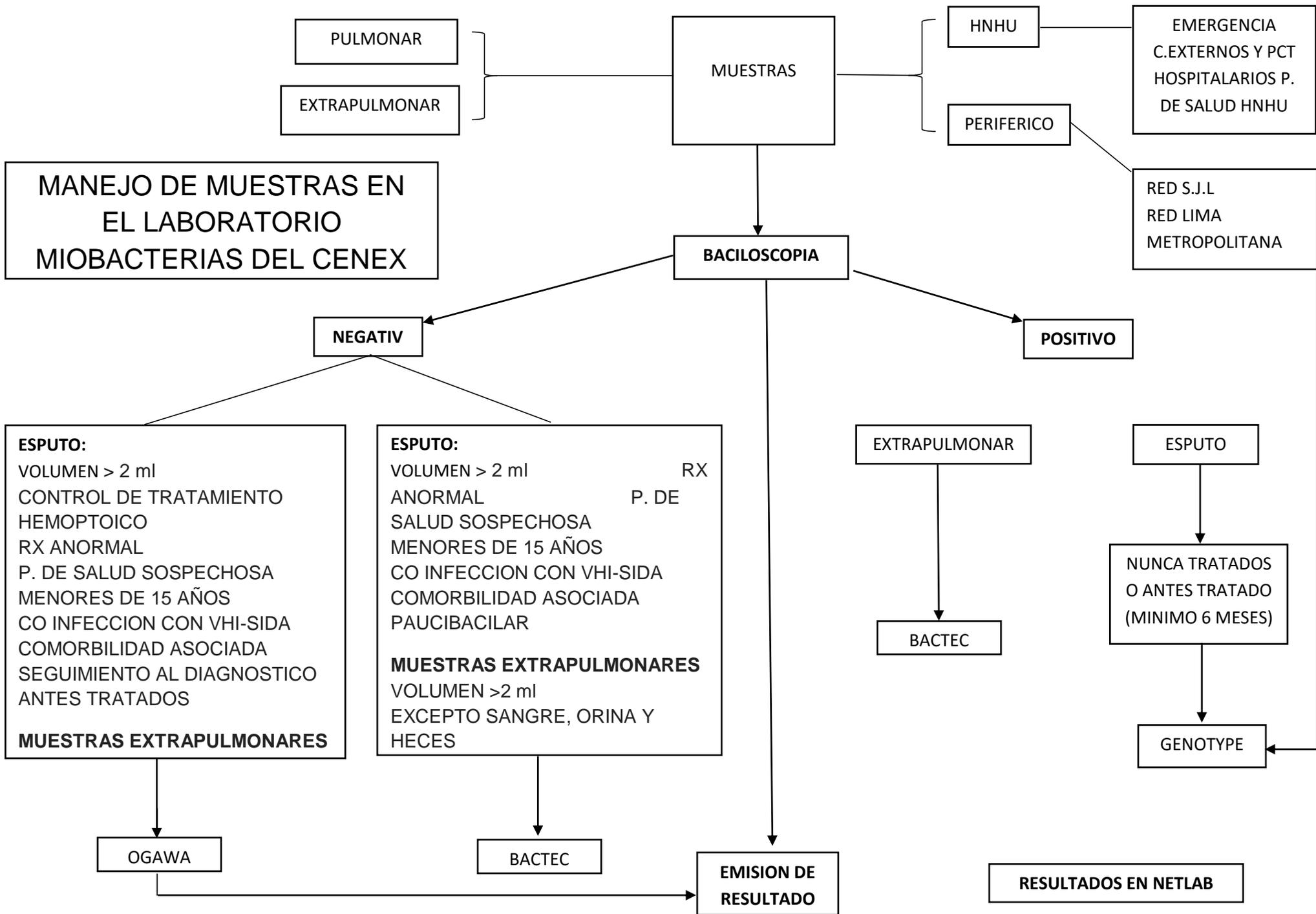
# **ANEXOS**

## ANEXO 1

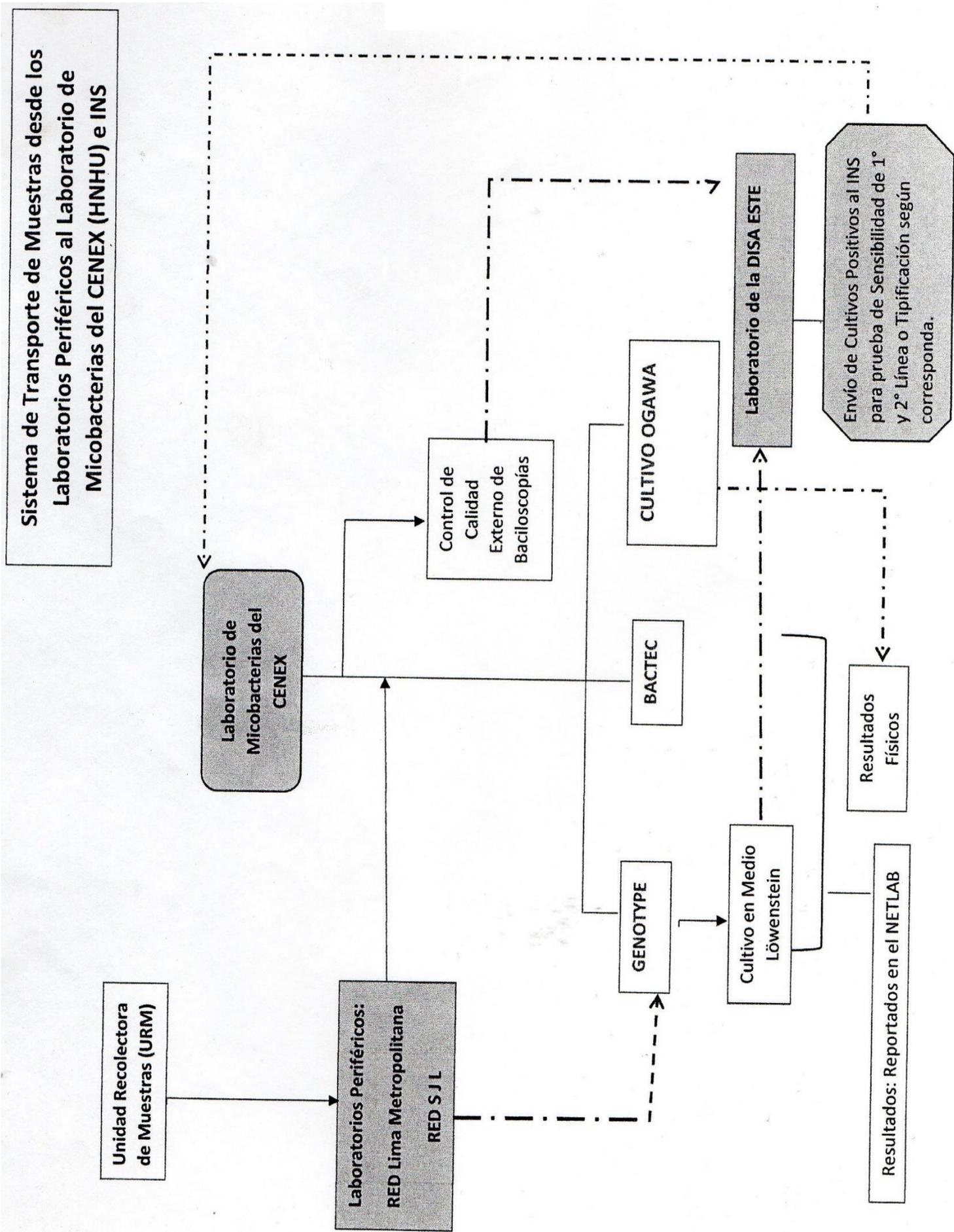
### MATRIZ DE CONSISTENCIA

**“Relación entre los resultados de Baciloscopia y Cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de Tuberculosis Extrapulmonar en un Hospital General del Distrito de El Agustino, Lima 2016-2017”**

Problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología	Población y Muestra	Técnica e Instrumento
<p><b>Problema general</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Existen relación entre los resultados de baciloscopia y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital General del Distrito de El Agustino, Lima 2016-2017?</li> </ul> <p><b>Problemas específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál es la frecuencia de baciloscopías con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural)?</li> <li>¿Cuál es la frecuencia de los cultivos con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural)?</li> <li>¿Cuál es la frecuencia según antecedentes de tratamiento (antes tratados y nunca tratados) con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural)?</li> <li>¿Cuál es la frecuencia de resultados positivos y negativos de cultivo Ogawa-Kudoh y baciloscopia discriminados según tipo de muestras (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural)?</li> <li>¿Cuál es la frecuencia de resultados concordantes y discordantes entre el cultivo Ogawa-Kudoh y la baciloscopia discriminados por grupo etario y sexo. ?</li> </ul>	<p><b>Objetivo General</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar si existen relación entre los resultados de baciloscopia y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital del Distrito de El Agustino, Lima durante el 2016-2017.</li> </ul> <p><b>Objetivo Específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la frecuencia de baciloscopías con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).</li> <li>Determinar la frecuencia de los cultivos con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).</li> <li>Determinar la frecuencia según antecedentes de tratamiento (antes tratados y nunca tratados) con resultados positivos y negativos en muestras extrapulmonares (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).</li> <li>Determinar la frecuencia de resultados positivos y negativos de cultivo Ogawa-Kudoh y baciloscopia discriminados según tipo de muestras (Heces, Aspirado gástrico, Orina y Líquido pleural).</li> <li>Determinar la frecuencia de resultados concordantes y discordantes entre el cultivo Ogawa-Kudoh y la baciloscopia discriminados por grupo etario y sexo.</li> </ul>	<p><b>HI:</b> Si existen relación entre los resultados de baciloscopia y cultivo Ogawa-Kudoh para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en un Hospital del Distrito de El Agustino.</p>	<p><b>variable dependiente</b></p> <p>Resultados de Baciloscopia</p> <p><b>variable independiente</b></p> <p>Cultivo Ogawa-Kudoh</p>	<p><b>según la tendencia</b></p> <p>descriptivo</p> <p><b>según la orientación</b></p> <p>aplicativa</p> <p><b>según el tipo de investigación</b></p> <p>retrospectivo</p> <p><b>según el periodo de la investigación</b></p> <p>corte transversal</p> <p><b>según el análisis y alcance</b></p> <p>correlacional</p>	<p><b>Población</b></p> <p>Todos los pacientes que se atendieron en el Hospital General del Distrito de El Agustino 2016 – 2017</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>Todos los resultados emitidos de muestras extrapulmonares para el diagnóstico microbiológico de TBC durante el 2016 – 2017.</p>	<p><b>Técnica</b></p> <p>T de student</p> <p>Pearson</p> <p>Kendal-Taub</p> <p><b>Instrumentos</b></p> <p>Ficha de recolección de datos, Matriz de análisis de datos</p>



ANEXO 3



CULTIVO BACTEC MGIT 960

Tipo de muestra	N° de muestras	Condición
- Espujo	01	- Positivo 1+ a más (volumen >2mL, mucóide o mucopurulento, no hemoptoico ni con restos de alimentos, tiempo de recolección < 72 horas y conservado en cadena de frío, antes tratado o nunca tratado, con prueba de sensibilidad anterior >6 meses, en el caso de los resistentes >1 año).
- Cultivo	01	- Cultivo Ogawa o Bactec positivo: sin prueba de sensibilidad o anterior prueba de sensibilidad >6 meses, en el caso de los resistentes >1 año).

CULTIVO L-J

- Todo espujo positivo que va a Genotype.
- Cultivo líquido positivo con prueba Genotype resistente.

CULTIVO OGAWA

Tipo de muestra	N° de muestras	Condición
Espujo	01	- Control de tratamiento: - Al 1° y 6° mes de tratamiento: casos sensibles. - Mensualmente: casos MDR, XDR, monoresistente, poliresistente y sensible que al 2° mes de tratamiento continúa BK positivo. - Control al alta de tratamiento. - Volumen < 2 mL que no ingresaron a la prueba genotype o Bactec. - A solicitud del médico sin ningún otro criterio.
Espujo	02	- Hemoptoico - BK negativos de seguimiento al diagnóstico, contacto MDR. - BK negativos con volumen < 2 mL de: Rayos X anormal, personal de salud con alta sospecha de TB, menores de 15 años, coinfectados con VIH-SIDA, comorbilidad asociada (cáncer, diabetes, insuficiencia renal, etc.). Seg. dx, Antes tratada
Extra pulmonares: - Orina - Heces - Muestras purulentas - Líquidos corporales (*)	02	- Frasco de preferencia estéril, boca ancha. - En el caso de orina la primera micción de la mañana es la recomendada. - (*) Todo líquido corporal que fue rechazado a la prueba Bactec por presentar sangre, restos de alimentos, volumen insuficiente, etc.

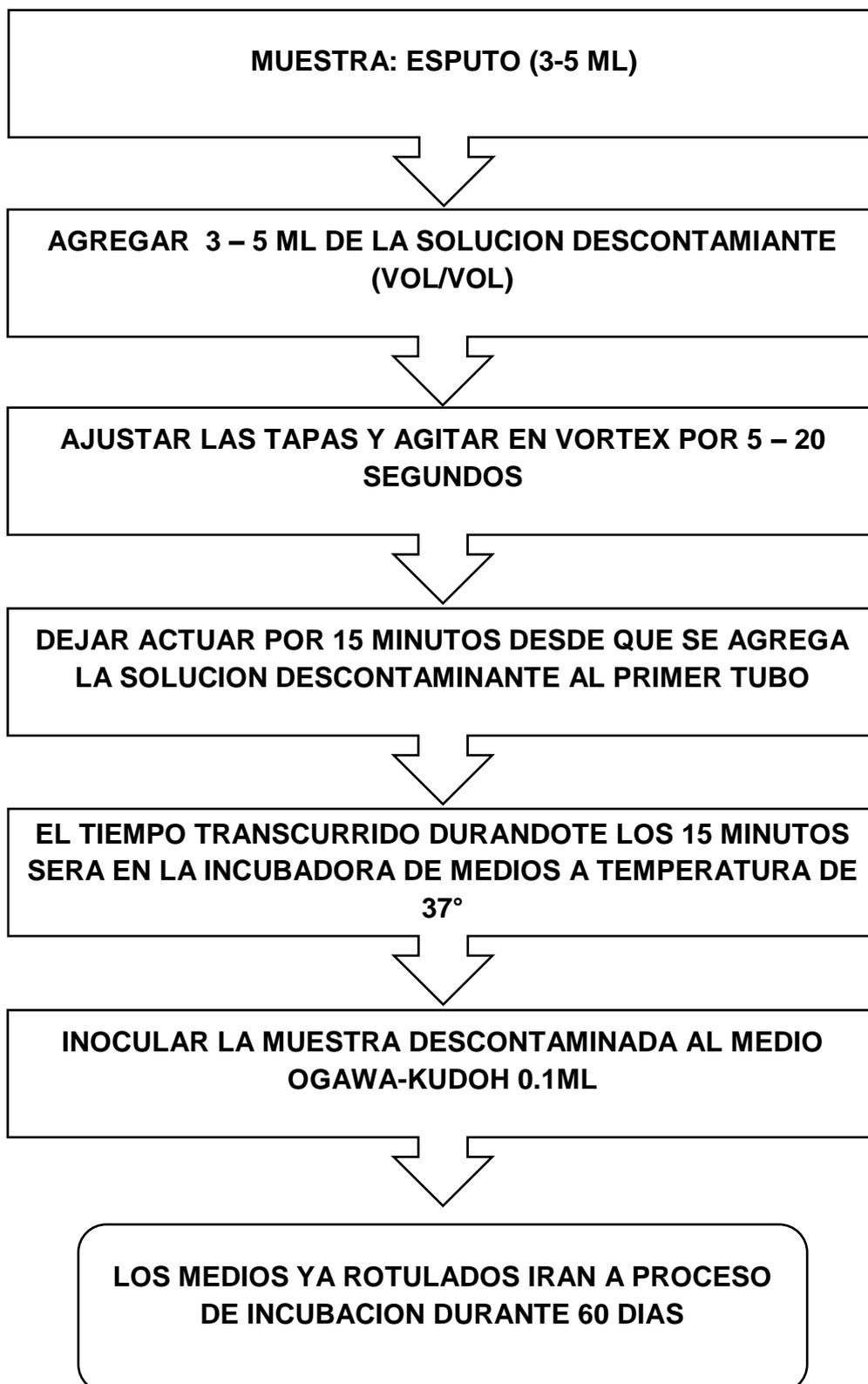
Tipo de muestra	N° de muestras	Condición
Extra pulmonares: - Aspirados bronquiales - Aspirados gástricos - Líquidos corporales: LCR, pleural, peritoneal, articular (excepto sangre y orina) - Biopsias	01	- Frasco estéril de preferencia, de boca ancha. - Sin sangre, sin restos de alimentos. - Tiempo de recolección de la muestra < de 2 horas a 1° ambiente o < 24 horas conservado en cadena de frío. - Volumen > 2mL.
Espujo	01	- BK negativos con volumen > 2 mL de: Rayos X anormal, personal de salud con alta sospecha de TB, menores de 15 años, coinfectados con VIH-SIDA, comorbilidad asociada (cáncer, diabetes, insuficiencia renal, etc.). - BK paucibacilar con volumen > 2 mL.

## **ANEXO 5**



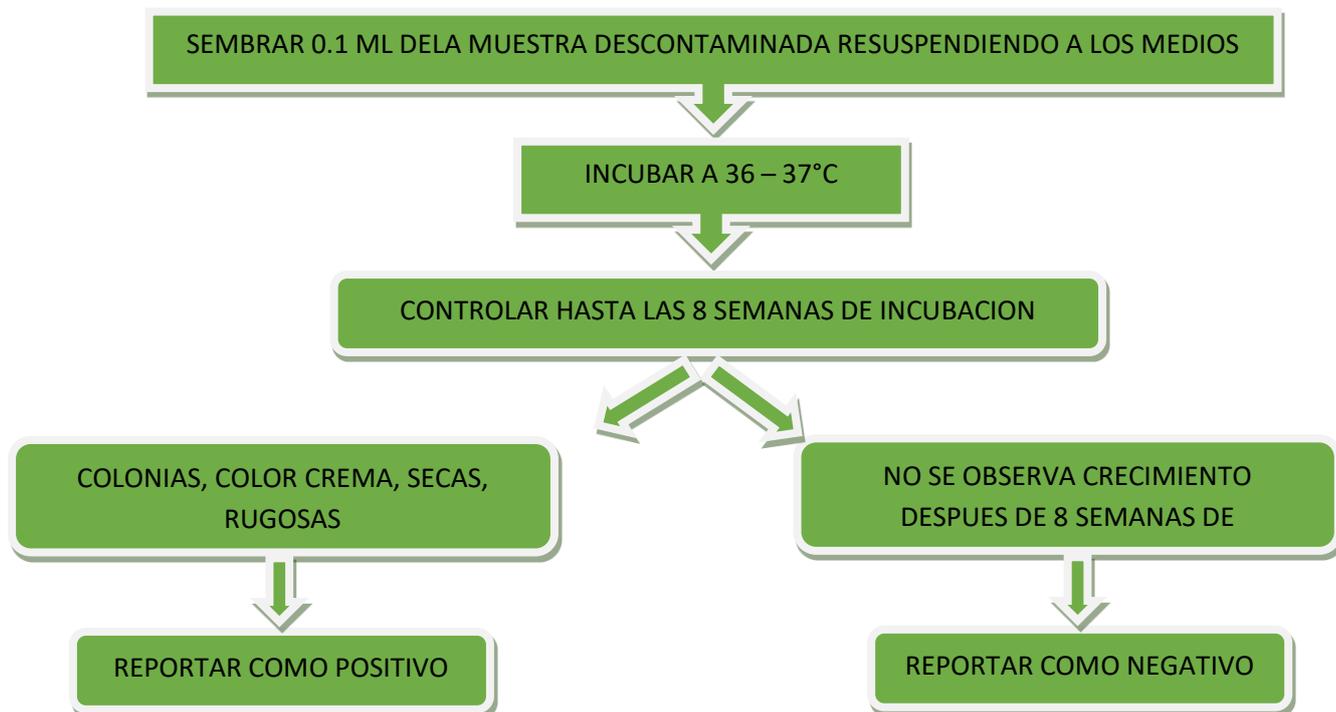
## ANEXO 6

### FLUJOGRAMA DE DESCONTAMINACION DE MUESTRAS (METODO OGAWA-KUDOH)



## ANEXO7

### FLUJOGRAMA DE CULTIVO EN MEDIO OGAWA-KUDOH



#### REPORTE DE RESULTADO

RESULTADO QUE SE OBSERVA EN EL CULTIVO ( ESCALA SEMI CUANTITATIVA)	INFORME
DESARROLLO DE COLONIAS ANTES DE LAS 48 HORAS	CONTAMINADOS
NO SE OBSERVA COLONIAS, DESDE DE 8 SEMANAS DE INCUBACION	NEGATIVO (-)
SE OBSERVA DE 1 A 19 COLONIAS EN AMBOS TUBOS SEMBRADOS	NUMERO EXACTO (1 – 19 COLONIAS)
SE OBSERVA DE 20 A 100 COLONIAS COMO PROMEDIO	POSITIVO 1 (+)
COLONIAS SEPARADAS MAS DE 100 COLONIAS	POSITIVO 2 (++)
COLONIAS INCONTABLES (DESARROLLO CONFLUENTE)	POSITIVO 3 (+++)

## ANEXO 8



### Specification

---

1.04873.9050 Potassium dihydrogen phosphate for analysis EMSURE® ISO

---

	Spec. Values	
Assay (alkalimetric, calculated on dried substance)	99.5 - 100.5	%
Assay (alkalimetric; dried substance)	≥ 99.5	%
pH-value (5 %; water)	4.2 - 4.5	
Chloride (Cl)	≤ 0.0005	%
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.003	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.001	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0010	%
As (Arsenic)	≤ 0.0002	%
Cu (Copper)	≤ 0.0003	%
Fe (Iron)	≤ 0.0010	%
Na (Sodium)	≤ 0.02	%
Pb (Lead)	≤ 0.001	%
Reducing substances	passes test	
Loss on drying (110 °C)	≤ 0.2	%
Loss on drying (130 °C)	≤ 0.2	%

Corresponds to ISO

Claudia Wiegand  
Responsible laboratory manager quality control

---

This document has been produced electronically and is valid without a signature.



# Specification

1.06482.9025 Sodium hydroxide pellets EMPROVE® ESSENTIAL Ph Eur, BP, FCC, JP, NF, E 524

	Specification	
Assay (acidimetric, NaOH)	≥ 98.0	%
Assay (total alkalinity calc. as NaOH)	98.0 - 100.5	%
Assay (Na)	54.0 - 59.8	%
Identity	passes test	
Appearance of solution	passes test	
Insoluble substances and organic matter	passes test	
Carbonate (as Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	≤ 0.5	%
Chloride (Cl)	≤ 0.015	%
Phosphate (PO <sub>4</sub> )	≤ 0.002	%
Silicate (SiO <sub>2</sub> )	≤ 0.01	%
Sulfate (SO <sub>4</sub> )	≤ 0.010	%
Total nitrogen (N)	≤ 0.0005	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 0.0005	%
Al (Aluminium)	≤ 0.001	%
As (Arsenic)	≤ 0.0003	%
Cu (Copper)	≤ 0.0005	%
Fe (Iron)	≤ 0.0010	%
Hg (Mercury)	≤ 0.00001	%
K (Potassium)	≤ 0.1	%
Pb (Lead)	≤ 0.00005	%
Zn (Zinc)	≤ 0.0025	%
Residual solvents (Ph Eur/USP/ICH)	excluded by manufacturing process	

Elemental impurity specifications have been set considering ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities).  
Class 1-3 elements are not likely to be present above the ICH Q3D option 1 limit, unless specified and indicated (\*).  
Conforms to Ph Eur, BP, FCC, JP, NF, E524  
Conforms to the purity criteria on food additives according to the current European Commission Regulation.

Dr. Manuel Schaffroth  
Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.



# Specification

1.06445.1000 Sodium L-glutamate monohydrate EMPROVE® ESSENTIAL FCC,NF,E 621

Specification		
Assay (perchloric acid titration, calculated on dried substance)	99.0 - 100.5	%
Identity (IR-spectrum)	passes test	
Identity (Sodium)	passes test	
Appearance	white to almost white, crystalline powder or fine crystals	
Appearance of solution (100 g/l, water)	colorless and not more intense in turbidity than control solution according to NF and FCC	
Spec. rotation ( $\alpha$ 20/D, 100 g/l, hydrochloric acid 2 mol/l, calc. on dried substance)	+24.8 to +25.3	°
pH (50 g/l CO <sub>2</sub> -free water)	6.7 - 7.2	
Chloride (Cl)	≤ 0.2	%
Heavy metals (as Pb)	≤ 20	ppm
Al (Aluminium)	≤ 5	ppm
As (Arsenic)	≤ 3	ppm
Mn (Manganese)	≤ 15	ppm
Pb (Lead)	≤ 1	ppm
Cu (Copper)	≤ 10	ppm
Zn (Zinc)	≤ 10	ppm
5-Oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (Pyroglutamic acid)	≤ 0.2	%
Residual solvents (ICH Q3C)	excluded by manufacturing process	
Loss on drying (100 °C, 5 h)	≤ 0.5	%

Elemental impurity specifications have been set considering ICH Q3D (Guideline for Elemental Impurities). Class 1-3 elements are not likely to be present above the ICH Q3D option 1 limit, unless specified and indicated (\*).

Corresponds to NF, FCC, E 621

Conforms to the purity criteria on food additives according to the current European Commission Regulation.

Dr. Ralf Burgert

Responsible laboratory manager quality control

This document has been produced electronically and is valid without a signature.

1.01398.0025  
1.01398.0100  
1.01398.1000

## Microscopy

### Malachite green oxalate (C.I.42000)

for microscopy and for microbiology

**IVD** In Vitro Diagnostic Medical Device



This staining dye "Malachite green oxalate (C.I.42000) - for microscopy and for microbiology" is used for human-medical cell diagnosis and serves the purpose of the bacteriological investigation of sample material of human origin. It is a dry staining dye that is used to prepare a staining solution, that when used together with other in vitro diagnostic products from our portfolio makes bacteriological target structures (by fixing, where necessary embedding, staining with the above malachite green oxalate solution, counterstaining, mounting) in bacteriological specimen materials evaluable for diagnostic purposes.

#### Principle

Malachite green is used for routine staining methods in bacteriology, e.g. the spore-staining method acc. to Rakette (differential spore staining with malachite green in bacteriological samples). The dye is used in a hot staining method to stain specifically target structures. Counterstain with a red dye.

#### Sample material

Smears of bacteriological material of human origin that have been air-dried and heat-fixed like sputum, smears from fine needle aspiration biopsies (FNAB), rinses, imprints, effusions, pus, exsudates, liquid and solid cultures

#### Reagents

Cat. No. 101398  
Malachite green oxalate (C.I.42000) 25 g, 100 g,  
for microscopy and for microbiology 1 kg  
Color Index No.: 42000  
Color Index Name: Basic green 4

#### Also required:

Cat. No. 115935 Eosin Y (yellowish) (C.I.45380) 25 g, 100 g  
for microscopy Certistain®  
or  
Cat. No. 115948 Safranin O (C.I. 50240) 25 g  
for microscopy Certistain®

#### Alternatively:

Cat. No. 115942 Malachite green oxalate (C.I.42000) 25 g, 100 g  
for microscopy Certistain®

#### Sample preparation

The sampling must be performed by qualified personnel.

All samples must be treated using state-of-the-art technology.  
All samples must be clearly labeled.

Suitable instruments must be used for taking samples and their preparation.  
Follow the manufacturer's instructions for application / use.

#### Reagent preparation

##### Malachite green solution

For preparation of approx. 100 ml solution mix:

Malachite green oxalate (C.I.42000)	5.0 g
dissolve in distilled water and make up with it to 100 ml	

##### Eosin Y solution

For preparation of approx. 100 ml solution mix:

Eosin Y (yellowish) (C.I.45380) Certistain®	2.5 g
dissolve in distilled water and make up with it to 100 ml	

##### Safranin O solution

For preparation of approx. 100 ml solution mix:

Safranin O (C.I. 50240) Certistain®	0.5 g
dissolve in distilled water and make up with it to 100 ml	

The freshly prepared staining solutions should be filtered before use.

#### Procedure

##### Staining on the staining rack

The stated times should be adhered to to guarantee an optimal staining result.

Slide with fixed smear		
Malachite green solution	cover completely and boil	20 sec
	leave to react	for a further 30 sec (or longer if necessary)
Running tap water	rinse off	30 sec
Eosin Y solution*	cover completely and leave to react (counterstaining)	1 min
Running tap water	rinse off	
Air-dry (e.g. over night or at 50 °C in the drying cabinet)		

\* modification acc. to WIRTZ: counterstain for 30 sec. with safranin O solution

After dehydration (ascending alcohol series) and clarification with xylene or Neo-Clear®, bacteriological slides can be covered with non-aqueous mounting agents (e.g. Neo-Mount®, Entellan® new, or DPX new) and a cover glass and can then be stored. When left unmounted, the stain remains stable for approx. 3 days, covered with immersion oil for just a few hours.

The use of immersion oil is recommended for the analysis of stained slides with a microscopic magnification >40x.

#### Result

Spores emerald green  
vegetative material red

#### Technical notes

The microscope used should meet the requirements of a medical diagnostic laboratory.

When using automatic staining systems, please follow the instructions for use supplied by the supplier of the system and software.

The freshly prepared staining solutions should be filtered before use.

Remove surplus immersion oil before filling.

#### Diagnostics

Diagnoses are to be made only by authorized and trained personnel.  
Valid nomenclatures must be used.

Further tests must be selected and implemented according to recognized methods.  
Suitable controls should be conducted with each application in order to avoid an incorrect result.

#### Storage

Store Malachite green oxalate (C.I.42000) - for microscopy and for microbiology at +5 °C to +30 °C.

#### Shelf-life

Malachite green oxalate (C.I.42000) - for microscopy and for microbiology can be used until the stated expiry date.

After first opening of the bottle, the contents can be used up to the stated expiry date when stored at +5 °C to +30 °C.

The bottles must be kept tightly closed at all times.

#### Additional instructions

##### For professional use only.

In order to avoid errors, the application must be carried out by qualified personnel only.

National guidelines for work safety and quality assurance must be followed.

Microscopes equipped according to the standard must be used.

If necessary use a standard centrifuge suitable for medical diagnostic laboratory.

#### Protection against infection

Effective measures must be taken to protect against infection in line with laboratory guidelines.

### Instructions for disposal

The package must be disposed of in accordance with the current disposal guidelines.

Used solutions and solutions that are past their shelf-life must be disposed of as special waste in accordance with local guidelines. Information on disposal can be obtained under the Quick Link "Hints for Disposal of Microscopy Products" at [www.microscopy-products.com](http://www.microscopy-products.com). Within the EU the currently applicable REGULATION (EC) No 1272/2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 applies.

### Auxiliary reagents

Cat. No.	100579	DPX new non-aqueous mounting medium for microscopy	500 ml
Cat. No.	104699	Immersion oil for microscopy	100-ml dropping bottle, 100 ml, 500 ml
Cat. No.	107960	Entellan® rapid mounting medium for microscopy	500 ml
Cat. No.	107961	Entellan® new rapid mounting medium for microscopy	100 ml, 500 ml, 1 l
Cat. No.	109016	Neo-Mount® anhydrous mounting medium for microscopy	100-ml dropping bottle, 500 ml
Cat. No.	115935	Eosin Y (yellowish) (C.I.45380) for microscopy Certistain®	25 g, 100 g
Cat. No.	115942	Malachite green oxalate (C.I. 42000) for microscopy Certistain®	25 g, 100 g
Cat. No.	115948	Safranin O (C.I. 50240) for microscopy Certistain®	25 g

### Hazard classification

Cat. No. 101396

Please observe the hazard classification printed on the label and the information given in the safety data sheet.

The safety data sheet is available on the website and on request.

### Main product components

Cat. No. 101396

C.I. 42000 > 90 %

$C_{26}H_{20}N_4O_4 \times 2 C_2H_2O_4 \times C_2H_2O_4$

M = 927.02 g/mol

### Other IVD products

Cat. No.	100496	Formaldehyde solution 4%, buffered, pH 6.9 (approx. 10% Formalin solution) for histology	350 ml and 700 ml (in wide neck bottle), 5 l, 10 l, 10 l Tritrap®
Cat. No.	100497	Tb-color modified Staining kit for the detection of mycobacteria (AFB) by hot staining method	1 unit
Cat. No.	115161	Histosec® pastilles (without DMSO) solidification point 56-58°C embedding agent for histology	10 kg (4x 2.5 kg), 25 kg
Cat. No.	116450	Tb-color staining kit for the microscopic investigation of mycobacteria (cold staining)	1 set



Consult instructions for use



Manufacturer



Catalog number



Batch code



Caution, consult accompanying documents



Use by YYYY-MM-DD



Temperature limitation

### Literature

- Theory and application of Microbiological Assay, Hewitt, W. and Vincent, S., 1989, Academic Press
- Conn's Biological Stains: A Handbook of Dyes, Stains and Fluorochromes for Use in Biology and Medicine, 10th Edition, (ed. Horobin, R.W. and Kiernan, J.A.), Bios, 2002

Status: 2017-06-28

Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany

Tel. +49(0)6151 72-2440

[www.microscopy-products.com](http://www.microscopy-products.com)

EMD Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica, MA 01821, USA, Tel. +1-978-715-4321

