

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA Y  
DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR  
EN EL HOSPITAL LUIS NICASIO SAENZ 2015 - 2017**

PRESENTADO POR  
ISRAEL FERNANDO MAMANI CUTIPA

ASESOR  
GABRIEL NIEZEN MATOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

LIMA, PERÚ  
2017



**CC BY-NC-ND**

**Reconocimiento – No comercial – Sin obra derivada**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA Y  
DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR  
EN EL HOSPITAL LUIS NICASIO SAENZ 2015 - 2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR  
ISRAEL FERNANDO MAMANI CUTIPA**

**ASESOR  
DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ**

**2017**

## ÍNDICE

|   | Pág. |
|---|------|
| Portada                                       | i    |
| Índice  | ii   |
| <b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> |      |
| 1.1 Descripción de la situación problemática  | 1    |
| 1.2 Formulación del problema                  | 3    |
| 1.3 Objetivos                                 | 3    |
| 1.3.1 Objetivo general                        | 3    |
| 1.3.2 Objetivos específicos                   | 3    |
| 1.4 Justificación                             | 4    |
| 1.4.1. Importancia                            | 4    |
| 1.4.2. Viabilidad                             | 5    |
| 1.5 Limitaciones                              | 5    |
| <b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>             |      |
| 2.1 Antecedentes                              | 6    |
| 2.2 Bases teóricas                            | 11   |
| 2.3 Definición de términos básicos            | 21   |
| <b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>    |      |
| 3.1 Formulación de la hipótesis               | 23   |
| 3.2 Variables y su operacionalización         | 24   |
| <b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>               |      |
| 4.1 Diseño metodológico                       | 25   |
| 4.2 Diseño muestral                           | 25   |
| 4.3 Procedimientos de recolección de datos    | 25   |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos         | 26   |
| 4.5 Aspectos éticos                           | 26   |
| <b>CRONOGRAMA</b>                             | 27   |
| <b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>                 | 28   |
| <b>ANEXOS</b>                                 |      |
| 1. Matriz de consistencia                     |      |
| 2. Instrumentos de recolección de datos       |      |
| 3. Consentimiento informado                   |      |

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

Las enfermedades infecciosas representan un problema para la salud y continúan siendo causa importante de muerte y enfermedad tanto en el mundo como en el Perú, una de las más importantes tenemos a la Tuberculosis (TB). La OMS declaró en 1993 a la enfermedad tuberculosa como una “emergencia global”, según estudios, aproximadamente la tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por el bacilo de Koch.<sup>1</sup>

Según la OMS el 2015 la incidencia mundial de enfermedad tuberculosa fue 10,4 millones, el 56% fueron hombres, el 34% fueron mujeres y el 10% niños. Los pacientes VIH positivas fueron 1,2 millones (11%) de todos los casos nuevos de enfermedad tuberculosa y fue responsable de 1,4 millones de muertes en el mundo.<sup>1</sup> <sup>2</sup>La mayor incidencia de casos nuevos de TB se reportaron en las regiones de Asia Sudoriental, Pacífico Occidental y África. La incidencia mundial más alta se presentó en Swazilandia y Sudafrica (más de 1000 casos por cada 100 mil habitantes / año).<sup>2</sup>

En América, la mayoría de países tienen una tasa menor a 50 casos / 100 mil habitantes. Bolivia, Guyana, Haití y Perú son países que reportan las incidencias más altas en toda la región. Para el año 2012, en América del sur entre los casos notificados de TB pulmonar se estimó 6962 casos de TB MDR, Brasil y Perú fueron los que presentaron mayor cantidad de casos en la región.<sup>1, 2, 3</sup>

La tuberculosis afecta a la PEA (población económicamente activa) predominantemente, entre 15 y 35 años, se reportan casos en todo el país. Los departamentos de la costa central y selva concentran la mayor cantidad de casos. Estadística del MINSA, durante el 2013 registraron 31 mil casos de TB sensible, 1260 casos de TB MDR y 66 casos de TB XDR. Ucayali, Callao, Madre de Dios,

Tacna, Lima y Loreto fueron los lugares con incidencia mayor. En la capital el mayor reporte de casos de enfermedad tuberculosa se concentra en el distrito de San Juan de Lurigancho. Le siguen en la estadística Santa Anita, el Agustino, Rimac y Ate Vitarte.<sup>2, 3</sup>

La tuberculosis es una enfermedad con múltiples formas de presentación por lo cual presenta un difícil diagnóstico, sobre todo en su forma extrapulmonar. La OMS reporta que la tuberculosis extrapulmonar representa el 10-20% del total de TB mundial, y la frecuencia de presentación se incrementa en personas con algún grado de inmunodeficiencia, como la Infección por VIH, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, etc. Los enfermos con TB y síndrome de inmunodeficiencia humana (sida) desarrollan localizaciones extrapulmonares hasta en un 60% de casos. Un diagnóstico tardío ocasiona secuelas o complicaciones que empeoran la calidad de vida del paciente y aumentan el gasto en salud pública.<sup>1, 2, 3,4</sup> El problema radica en la dificultad para llegar al diagnóstico precoz, y los múltiples falsos negativos de las pruebas convencionales en la tuberculosis extrapulmonar, en la mayoría de casos es necesario recurrir a pruebas de diagnóstico más invasivas y de mayor costo como la PAAF con guía radiológica, para la recolección de muestras biológicas y posterior análisis para el diagnóstico.<sup>3, 4</sup>

Han surgido pruebas nuevas como las moleculares y serológicas que son más rápidas y fiables, útiles en el diagnóstico precoz y detección de resistencia antibiótica en poco tiempo, que permiten tomar decisiones más rápidas que impactan en la sobrevivencia. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para *Mycobacterium tuberculosis* es una de ellas, es una prueba que ayuda diagnóstica de tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar, el presente estudio desea obtener el rol del PCR MTB en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.<sup>4</sup>

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la utilidad de la prueba Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar la utilidad de la Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Comparar los métodos convencionales de diagnóstico con la Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de Mycobacterium tuberculosis en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017

Precisar la especificidad y sensibilidad de la Reacción en cadena de la polimerasa para Mycobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017

Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la Reacción en cadena de la polimerasa para Mycobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017

## 1.4 Justificación

### 1.4.1 Importancia

La tuberculosis es un relevante problema de salud, con una incidencia y prevalencia que ha resurgido cada vez con más fuerza en todo el mundo y esto en parte como consecuencia del aumento de otras comorbilidades como el VIH-SIDA que predispone a la infección o reactivación de la enfermedad.

La tuberculosis es de elevada prevalencia, sobre todo en países en desarrollo como el Perú. Si bien el compromiso pulmonar es la forma más frecuente y de impacto para la salud pública, la forma extrapulmonar es de más difícil diagnóstico, por ser muchas veces negativas a las pruebas convencionales de diagnóstico. Estudiar tuberculosis no solo viene por el diagnóstico precoz sino también a nivel económico porque la prevención de la tuberculosis pulmonar cuesta aproximadamente de 4 dólares por paciente, el tratamiento de la TB S, TB MDR Y TB XDR, cuesta aproximadamente 50 – 100 dólares, 4000 dólares y 40 000 dólares respectivamente, constituyendo un alto costo que los estados deben asumir.<sup>2-4</sup>

La importancia de tener un resultado rápido y efectivo continúa siendo uno de los problemas que enfrentan los médicos en la práctica diaria. En este sentido, disponer de técnicas rápidas, sensibles y específicas es de gran importancia. El PCR MTB en una prueba sensible y específica en el diagnóstico de TB, siendo la Tuberculosis un problema de la Salud Global y habiendo alta frecuencia de casos de TB EP en nuestro hospital el presente estudio se considera necesario e innovador, por la escasa información que se dispone a nivel local y nacional.<sup>5</sup>

#### 1.4.2 Viabilidad

El presente proyecto es factible no existiendo conflicto de intereses con la institución, el presente estudio cuenta con la factibilidad ética. Se dispone del permiso autorizado del servicio de medicina interna e infectología para la realización del presente trabajo.

Se cuenta con recurso económico, material y humano para la realización de la presente investigación así como del tiempo suficiente para la realización del mismo. Hay un número adecuado de casos para la realización del presente estudio. El diseño del proyecto permite realizarlo en poco tiempo y a un costo adecuado.

#### 1.5 Limitaciones

El estudio se realizara tomando en cuenta datos desde junio del 2015 hasta octubre del 2018, con la revisión de historias en busca de las variables en estudio, en el Hospital central de la policía LN Saenz.

Se tomara los datos de la población mayor de 5 años, tomando en cuenta la realización del PCR MTB y el diagnóstico final de Tuberculosis extrapulmonar.

Por ser un estudio de tipo de estudio descriptivo correlacionar no se puede establecer una vinculación causal entre las variables, hay poca capacidad para controlar los factores potencialmente confusores, una correlación no implica la presencia de una valida asociación estadística así como la falta de correlación en el estudio no presupone la ausencia.

Los resultados no se pueden generalizar a otras instituciones u hospitales, sólo son válidos para este nosocomio. Otra limitante es que no se encuentra muchos estudios respecto al tema en estudio en el ámbito nacional.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

El 2014, Peñata A et al., en Medellín – Colombia, desarrollo un estudio descriptivo, transversal, que incluyó 372 muestras de pacientes con sospecha clínica de EP TB, las muestras se analizaron por baciloscopia, cultivo y prueba molecular. Tomando de referencia al cultivo, la sensibilidad y la especificidad del PCR TB fue del 94 % (IC95% 83-100) y 97 % (IC95% 95-99), respectivamente. Se concluyó que la prueba molecular tuvo un buen desempeño y constituye un avance para el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar.<sup>6</sup>

El 2013, Revollo Zepita S, Taborga Manrique X, desarrollaron un estudio descriptivo prospectivo, donde se analizaron 3771 muestras, fueron analizadas por baciloscopia, cultivo y prueba molecular Xpert MTB/RIF. Se encontró un mayor número de casos positivos en el grupo de varones, el grupo etéreo más afectado fueron los mayores de 80 años y de 51 a 60 años. El porcentaje más alto de resultados positivos se encontró en líquido pleural y líquido ascítico y el menor porcentaje de casos positivos fue el grupo de mujeres de 31 a 40 años; y la sangre fue el tipo de muestra en la que se obtuvo menos casos positivos. Se concluyó que la tuberculosis extrapulmonar suele ser muy difícil de diagnosticar, en estos casos el diagnóstico mediante la prueba molecular constituye en una buena alternativa.<sup>7</sup>

El 2017, Vega R, et al., realizo un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal. Se analizaron 1.323 muestras, pulmonares y extrapulmonares, a través del empleo del kit Xpert MTB/RIF (GeneXpert) de junio de 2012 a marzo de 2017. De este estudio, evidenciamos la aplicabilidad y utilidad del ensayo molecular para la detección de TB en muestras pulmonares y extrapulmonares, consiguiendo resultados de positividad del 13 %, y de ellos 7 % resistentes a rifampicina, resultados que superan los obtenidos con técnicas tradicionales de laboratorio.<sup>8</sup>

El 2014, Barriga G, et al., analizo retrospectivamente la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del GeneXpert MTB/RIFy la comparo con las pruebas convencionales de diagnóstico, en 693 muestras de origen extrapulmonar. Se encontró que la prueba con mayor sensibilidad diagnostica fue el cultivo en el medio MGIT (86.12%), seguido del GeneXpert (73.2%). Los resultados positivos en promedio se dieron en 34 días para el cultivo Lowestein Jensen, 14 días para el cultivo en medio de MGIT y 2.5 horas para el GeneXpert. Se concluyó que GeneXpert MTB/RIF tubo un menor tiempo para la obtención de resultados (horas versus días), sensibilidad y especificidad elevadas. <sup>9</sup>

En 2012, Carriquiry G.et al, realizo un estudio de tipo transversal para evaluar el método GeneXpert MTB/RIF en la identificación de TB pulmonar en pacientes con VIH en dos hospitales terciarios de Lima – Perú. Se encontró que la sensibilidad de MTB / RIF fue del 97,8% (IC del 95%: 88,4-99,6) (44/45); la especificidad de 97,7% (IC del 95%: 91,9-99,4), el VPP fue del 95,7% (IC del 95%: 85,5-98,8); y el VPN, 98.8% (IC 95% 93.6-99.8). El MTB / RIF detectó 13/14 casos de tuberculosis con frotis negativo, superando al BK [97.8% (44/45) vs. 68.9% (31/45); p = 0,0002]. Se concluyó que en nuestra población VIH con una alta sospecha clínica de TB, el MTB / RIF tiene un buen rendimiento para el diagnóstico de TB y fue superior al BK.<sup>10</sup>

En 2015, Penz E, *et al.*, realizo un estudio metanálisis para determinar la precisión diagnóstica del gene xpert en la detección de tuberculosis extrapulmonar. Se realizó la búsqueda de datos MEDLINE, EMBASE y Global Health desde enero de 2010 hasta el 15 de agosto de 2014, los estudios de rendimiento diagnóstico en qué se evaluaban Xpert MTB contra el cultivo en pacientes con sospecha de EP TB. Se concluyó que el xpert MTB tiene una alta especificidad, pero limitada sensibilidad para la detección de tuberculosis extrapulmonar. <sup>11</sup>

En 2017, García P *et al.* En su estudio evaluó el rendimiento de la prueba Xpert MTB/RIF en la detección del MTBc de muestras extra-pulmonares en comparación con el cultivo tradicional y un método molecular alternativo validado (q-RPC, Cobas® TaqMan-MTB). Se analizaron 50 muestras extrapulmonares, de

las cuales 25 fueron definidas positivas y 25 negativas para MTBc en base a estándar de oro combinado. Las 25 muestras definidas positivas tuvieron un resultado positivo por Xpert MTB/ RIF; de las 25 muestras definidas negativas, 24 tuvieron un resultado negativo y una de ellas un resultado positivo. Se obtuvo una concordancia global entre Xpert MTB/RIF y el estándar de oro combinado de 98%.<sup>12</sup>

En 2016, Held M *et al.* Comparo la precisión diagnóstica del xpert MTB/RIF con el estándar de referencia, cultivo e histología, de muestras de niños hospitalizados con sospecha de TB osteoarticular en la ciudad del Cabo, Sudáfrica. Se incluyeron 96 muestras de 102 pacientes con promedio de edad de 5,6 años. Hubo 23 muestras con TB confirmada por cultivo o histología (21.1%); la histología fue positiva en todos estos, mientras que el cultivo fue positivo en 14 muestras (12,8%). Xpert fue positivo en 17 muestras (15,6%), proporcionando una sensibilidad del 73,9% y una especificidad del 100%. Xpert fue positivo a una media de 0,8 días (0,46-1,4) en comparación con 21 días (19-30) para el cultivo,  $P < 0,001$ . Se concluyó que Xpert confirmó la TB osteoarticular con mayor precisión y rapidez que el cultivo y se debe utilizar como prueba de primera línea. La histología sigue siendo una prueba útil para la tuberculosis musculoesquelética en niños.<sup>13</sup>

Maschio de Lima T *et al.* Realizaron una revisión de literatura sobre el método GeneXpert, con la utilización de manuales y artículos, en diferentes idiomas, de las fuentes MEDLINE, SciELO, LILACS y Google Académico, en la cual fueron seleccionados 60 artículos. RESULTADOS: De los 49 artículos seleccionados, 51,0% (N = 25) donde se analizaron muestras procedentes de países considerados prioritarios por la OMS. Aunque el 63.2% (N = 31) de los artículos han informado muestras pulmonares, algunos estudios han demostrado un buen rendimiento de ese método en muestras extrapulmonares. La sensibilidad de GeneXpert en los estudios analizados varía entre el 46,0% y el 100,0%. Las investigaciones revelaron un buen desempeño del método molecular GeneXpert para el diagnóstico de tuberculosis.<sup>14</sup>

En 2016, Suzana S *et al.* Evaluó el rol Xpert MTB / Rif en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, en un centro de atención terciaria de la India. Un total, 494 muestras fueron analizadas, en comparación con el cultivo, la sensibilidad de Xpert MTB / Rif fue del 89% (IC del 95%: 0,81-0,94) y su especificidad del 74% (IC del 95%: 0,70-0,78). Cuando Xpert MTB / Rif se comparó con el CGS (cultivo sólido / líquido, características clínicas, radiología e histología), la sensibilidad combinada fue del 62% (IC del 95%: 0,56 a 0,67) y la especificidad del 100% (IC del 95%: 0,91 a 1,00). Se concluyó que Xpert MTB / Rif tiene un mejor rendimiento que los métodos de laboratorio convencionales actualmente disponibles.<sup>15</sup>

En 2017, Li Y *et al.* Estudiaron el rendimiento de Xpert MTB / RIF en la detección de MTBc en diferentes muestras extrapulmonares. Un total de 420 muestras no respiratorias fueron detectadas con bacilos ácido alcohol resistente. Al establecer los resultados del cultivo sólido como el estándar de oro, la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y Kappa de Xpert MTB / RIF fueron 70,6% (48/68), 91,96% (318/346), 63,2% (48/76), 94,1% (318/338), 0,60, respectivamente. Conclusión. Comparado con la baciloscopia y el cultivo sólido, el ensayo Xpert MTB / RIF tiene altas sensibilidad y corto tiempo de detección, por lo que podría utilizarse como una alternativa para el diagnóstico rápido de tuberculosis extrapulmonar.<sup>16</sup>

En 2018, Pandhi N *et al.* Estudiaron el papel de Gene Xpert en el diagnóstico de EPTB (tuberculosis extrapulmonar) y la detección de resistencia a la rifampicina. Se incluyó 100 pacientes clínica y radiológicamente sospechosos de EPTB. De las 100 muestras examinadas, 35 dieron positivo para Mycobacterium Tuberculosis (MTB) por Gene Xpert, es decir, un promedio del 35%. De 35 casos diagnosticados como EPTB, 3 fueron resistentes a la rifampicina. Se concluyó Xpert MTB / RIF es una prueba rápida para el diagnóstico de EPTB en comparación a los métodos convencionales, y para identificar resistencia a rifampicina.<sup>17</sup>

En 2017, Shetye S *et al.* Realizo un estudio en el hospital central de Mumbai – India. Un total de 3.806 muestras de casos sospechosos de tuberculosis extrapulmonar fueron sometidas a GeneXpert /rifampina. *Mycobacterium tuberculosis* se detectó en 18.10% y resistencia a rifampicina en el 2.73% de muestras. La positividad más alta de MTB / RIF fue encontrado en pus y aspirados (40.38%). En este estudio, tasa de falla del ensayo para el ensayo GeneXpert MTB / RIF fue muy bajo (1.99%). De este estudio se concluye que GeneXpert MTB / RIF es una técnica eficiente, confiable, simple y rápida para el diagnóstico rápido de tuberculosis extrapulmonar.<sup>18</sup>

En 2017, Chaudhary A *et al.* Realizo un estudio retrospectivo para determinar el rendimiento genexpert/ Rif en la detección de tuberculosis extrapulmonar resistente. A 44 pacientes con diagnóstico EPTB MDR se les realizo GeneXpert y cultivo más prueba de susceptibilidad. Y se compararon las diferentes pruebas. Se encontró que los casos Verdaderos positivos y falso negativo fueron 36 y 8 respectivamente. La sensibilidad general de GeneXpert en el diagnóstico de EPTB MDR fue del 81,80% . La sensibilidad entre ganglio linfático, derrames pleurales y absceso espinal / psoas / glúteo el absceso fue de 91.30, 57.14 y 100% respectivamente. Sé concluyo que la sensibilidad de GeneXpert para el diagnóstico de EPTB MDR varió con el sitio de afectación extrapulmonar, con menor sensibilidad en el líquido pleural en comparación con una mayor sensibilidad entre ganglios linfáticos y columna vertebral TB. Sin embargo, se recomienda la confirmación posterior con cultivo para diagnosticar los falsos negativos.<sup>19</sup>

En 2014, Vittor AY *et al.* Realizaron una revisión de la literatura actual sobre diagnóstico molecular para la tuberculosis con énfasis en el rendimiento de estas pruebas de diagnóstico en la población con VIH. Se realizó la búsqueda de datos en Pub Med utilizando al menos uno de los términos TB, VIH, diagnóstico, Xpert MTB / RIF. Se concluyó que el diagnóstico molecular ofrece una adición útil y, a veces, alternativa, a los métodos de cultivo tradicionales. Sin embargo, la mayoría de estas pruebas tienen una menor precisión en la población con VIH.<sup>20</sup>

## 2.2 Bases teóricas

Concepto:

La tuberculosis se considera una enfermedad infecciosa de característica crónica, que ataca sobre todo a los pulmones, pero puede comprometer cualquier parte del organismo, producida por el Bacilos de Koch o *Mycobacterium tuberculosis*<sup>21</sup>. Se puede clasificar en Tuberculosis pulmonar y Tuberculosis extrapulmonar. Siendo el compromiso pulmonar más frecuente, sin embargo es la forma extrapulmonar la que tiene cuadro clínico diverso y difícil diagnóstico y en muchos casos un desenlace fatal si no se detecta a tiempo, por tal motivo es importante sospechar esta patología para dar un diagnóstico precoz e intervención oportuna.<sup>21</sup>

La tuberculosis extrapulmonar se define, según la OMS, como una infección producida por el bacilo de Koch, que afecta a tejidos y órganos fuera del parénquima pulmonar. Con frecuencia es secundaria a la diseminación de un foco pulmonar previo, pero en ocasiones no. Los estados de inmunosupresión pueden predisponer a esta diseminación en especial es pacientes portadores de VIH. La incidencia de TBEP en la población que presenta infección por VIH puede alcanzar un 62% mientras que un 20% en pacientes sin VIH. En general, de todos los casos de tuberculosis la TBEP representa el 20 – 25%.<sup>22</sup>

Etiopatogenia:

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis* que es un bacilo, no esporulado, inmóvil, y con cierta positividad a la tinción Gram.<sup>21, 22</sup> Es un organismo aerobio estricto con una pared celular gruesa de alto contenido lipídico el cual le confiere una escasa permeabilidad y la característica de ser un BAAR con la tinción al microscopio. Otra característica importante es que es una bacteria de crecimiento lento aproximadamente 15 – 20 horas, tiene la capacidad de mutar y volverse resistente a la terapia farmacológica, esta bacteria puede localizarse tanto extracelular como intracelular.<sup>21, 22</sup>

Proceso de transmisión del bacilo:

La transmisión se da por medio de la expulsión de bacilos de un enfermo con TBP al hablar, cantar, estornudar y principalmente al toser. El paciente expulsa gotitas que pueden permanecer durante horas en el aire y penetrar la vía aérea de otros individuos, produciendo así el contagio. De esta manera dichos individuos se convierten en personas infectadas.<sup>23</sup>

Estas gotitas son de tamaño variable, las de tamaño mayor a 10  $\mu$  (gotas de Pfluger), no son operativas porque sedimentan sobre las superficies vecinas, o pueden quedar atrapadas en las vías respiratorias altas o bien son deglutidas. Otras gotitas respiratorias se evaporan parcialmente formando gotas más pequeñas (1-5  $\mu$  diámetro) que contienen 1-3 bacilos tuberculosos y son capaces de iniciar la infección.<sup>23</sup>

Se estima que del 100% de personas que están en riesgo de infección no se infectan todos, solo el 50% de los contactos y de estos el 10% llegará a desarrollar la enfermedad en algún momento de su vida; la mitad de ellos la desarrollara tempranamente, y el otro 5% necesitará de un largo tiempo para que se produzca la reactivación endógena en un contexto clínico desfavorable de lesiones aparentemente curadas. El riesgo de desarrollar tuberculosis extrapulmonar es mayor en personas cuyo sistema inmunitario está alterado (infectados por VIH, desnutridos, diabéticos o quienes consumen tabaco).<sup>23</sup>

Las de micobacterias en los alvéolos desencadenan una serie de respuestas inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa. Si la invasión no progresa, muchas veces no se pasa esta fase local. Cuando la infección se propaga vía linfática hasta los ganglios regionales forman el complejo bipolar (foco pulmonar y adenopatías). En esta fase se suelen producir una diseminación bacilar por vía hematógena a los segmentos apicales del pulmón, hígado, riñones, y huesos, en general esta diseminación suele controlarse localmente y no tener repercusión clínica.<sup>21-23</sup> Dos a diez semanas posteriores a la infección se pone en marcha la respuesta inmunológica celular.

Se produce el reconocimiento y procesamiento de los antígenos del micobacterium así como la presentación de los antígenos a los linfocitos T para que a su vez estos estimulen, por medio de citoquinas, la transformación de macrófagos en células especializadas en la lucha contra las micobacterias (células epiteliales y gigantes de Langhans).<sup>21-23</sup> Los linfocitos activados por los macrófagos, las células epiteloides y las gigantes se sitúan concéntricamente y rodean al bacilo dando lugar al granuloma tuberculoso que al cabo de un tiempo se reblandece en su centro y deja un núcleo con necrosis caseosa. La mayoría de veces, tan sólo queda una pequeña cicatriz fibrosa que acostumbra calcificarse. También queda la memoria inmunológica que se evidencia mediante el PPD y permitirá diferenciar los no infectados (PPD negativo) de los infectados (PPD positivo).<sup>21-23</sup>

La tuberculosis posprimaria, se presenta frecuentemente en el adulto, sin embargo generalmente el individuo no tiene constancia de primoinfección previa por ser poco aparente o asintomática en la mayoría de casos. La tuberculosis posprimaria en países con alta prevalencia de la enfermedad se puede deber a una reinfección exógena o una reinfección endógena por bacterias latentes en focos caseosos o en el intracelular.<sup>21-23</sup> La EPTB resulta de la diseminación linfática y hematogena del bacilo, de estos focos. La alteración del sistema inmunitaria que forma al granuloma, predispone a la reactivación de las bacterias latentes y desarrollo de enfermedad tuberculosa.<sup>21, 22,23</sup>

### Diagnóstico

Todo paciente con tos y expectoración por un periodo mayor de 15 días es considerado un sintomático respiratorio según la norma técnica del ministerio de salud y se debe descartar tuberculosis pulmonar, otra forma de sospecha de tuberculosis se basa en encontrar una radiografía de tórax alterada, es común la lesión en los ápices pulmonares, sin embargo, todo infiltrado en otras zonas del pulmón sin causa explicable habría que descartar tuberculosis. Muy diferente es la forma de presentación de la EP TB que tiene un cuadro clínico muy variado y de difícil diagnóstico.<sup>21 - 24</sup>

Para establecer el diagnóstico en la forma extrapulmonar requiere un alto índice de sospecha. El retraso de este conlleva un aumento de morbilidad y mortalidad. Tanto los síntomas como los signos son inespecíficos y frecuentemente con pruebas convencionales de diagnóstico negativas. Aun así, siempre se debe descartar la presencia de tuberculosis pulmonar extrapulmonar mediante baciloscopia y cultivo.<sup>21 - 24</sup> En las forma extrapulmonar de enfermedad tuberculosa hay dificultad en la obtención de muestras para el análisis, en este escenario toma importancia las técnicas de imagen como TC o Resonancia magnética.<sup>22- 24</sup>

Para el diagnóstico se requiere siempre la demostración del bacilo. Las pruebas disponibles en la actualidad tienen diferente sensibilidad y especificidad por ejemplo la baciloscopia que es un método de diagnóstico rápido, mediante Rodamina Auramina o Ziehl - nelsen tienen una sensibilidad limitada, para que sean detectable el bacilo debe haber entre 5000 -10.000 bacilos viables/ml en la muestra a estudiar. En casos de tuberculosis extrapulmonar la baciloscopia suele ser negativa por que la EP TB suele ser paucibacilar. El cultivo microbiológico (en medio solido), prueba de referencia en el diagnóstico, es positiva cuando se encuentran 10 -100 bacterias/ml de muestra estudiada, además identifica la especie de micobacteria así como nos informa la sensibilidad a los diferentes fármacos. Su principal inconveniente es la demora de resultados (2-6 semanas). Con el afán de disminuir el tiempo se crearon los cultivos en medio líquido que detectan al bacilo entre 7-10 días antes que los medios sólidos, pero aun no fue suficiente.<sup>22- 24</sup> En los últimos años han llegado con fuerza y parecen ser muy prometedores, las pruebas moleculares para el diagnóstico, estos se basan en la amplificación de fragmentos genéticos específicos del bacilo, su principal ventaja es que permiten dar un diagnóstico rápido ( 2horas) y también pueden detectar mutaciones genéticas responsables de la resistencia a los fármacos antituberculosos.<sup>25</sup>La prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) que es la que pretendemos evaluar en nuestro estudio presenta diferencias tanto en la sensibilidad como en la especificidad en los diferentes reportes. La sensibilidad de esta depende de la cantidad de bacilos, por ejemplo el PCR en muestras con baciloscopia positiva y negativa es de 90% y 60% respectivamente.

El estudio de anatomía patológica muestra los típicos granulomas caseoso. La presencia de este más un cuadro clínico sugerente justifica la decisión de iniciar tratamiento.<sup>25</sup>

### Tratamiento

El tratamiento de EP TB es muy parecido al tratamiento de la TB pulmonar salvo algunas diferencias en el tiempo. Se recomienda utilizar las recomendaciones según la norma técnica del Ministerio de Salud en nuestro país <sup>21 - 26</sup>

### Tuberculosis miliar

El término de miliar hace referencia a la observación histológica de nódulos blanquecinos similares a semillas de mijo. La tuberculosis miliar se da por diseminación hematogena del bacilo a los diferentes órganos, secundaria a la primoinfección (niños) o por reactivación de focos latentes. Fundamentalmente afecta a pacientes desnutridos, ancianos, pacientes con VIH, enfermedad renal crónica, transplantados y en terapia inmunosupresor. <sup>27</sup>De cuadro clínico variable, de formas que cursan con shock séptico, síndrome de distres respiratorio y falla multiorganica a formas de curso insidioso con malestar general o sintomatología inespecifica con un examen físico anodino. En la Rx de tórax se observa un patrón micronodular, pero hasta una tercera parte de los pacientes pueden tener una radiografía aparentemente sin alteración. La Tomografía es una prueba con mayor sensibilidad en detectar compromiso miliar pulmonar, esplénico y hepático. Frecuentemente se evidencia en el examen del fondo de ojo tubérculos coroides y en la mitad de los casos su presencia se asocia a tuberculosis meníngea.<sup>25, 26, 27</sup>

### Tuberculosis ganglionar

Forma de tuberculosis que se presenta frecuentemente en niños y adultos jóvenes. Representando un 30-40% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Se puede presentar en la tuberculosis primaria o bien por la reactivación de un foco latente.<sup>28</sup> La forma de presentación clásica es una linfadenopatía cervical (63-77%), como una tumoración unilateral latero cervical y supraclavicular de consistencia dura y no dolorosa. No suele acompañarse de síntomas sistémicos. Esta tumoración puede sufrir necrosis, se puede volver fluctuante y producir

ulceración, fistulización y salida de caseum al exterior, formando así la clásica escrófula. El crecimiento ganglionar produce efecto de masa con compresión estructuras vecinas como la tráquea, bronquio o esófago. El diagnóstico se hace mediante la PAAF del ganglio con guía radiológica para la obtención de muestra con el consiguiente estudio de baciloscopia, cultivo, cultivo y el uso de pruebas moleculares como la PCR de la muestra obtenida, esta prueba tiene una sensibilidad de 77% y especificidad de 80% en promedio según los estudios.<sup>28</sup>

#### Tuberculosis osteoarticular

Es la tuberculosis que afecta al sistema esquelético, constituye un 11% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Cualquier hueso puede ser afectado, sin embargo el compromiso vertebral, espondilitis o enfermedad de Pott, representa el 50% de casos. La enfermedad suele empezar comprometiendo la cara anterior de los cuerpos vertebrales, de ahí se suele extender al disco intervertebral y a los cuerpos vertebrales contiguos. Con frecuencia se asocia con abscesos paravertebrales y puede comprometer la parte posterior del cuerpo vertebral con compromiso del canal medular, que puede ocasionar compresión medular. Las vértebras torácicas inferiores son la localización más frecuente de la tuberculosis vertebral en pacientes jóvenes las vértebras torácicas bajas son las más comprometidas y las lumbares superiores en los ancianos. El síntoma clásico y común es el dolor a nivel torácico bajo o lumbar. De 20% - 40% de los casos compromiso en otra localización.<sup>29</sup> La Tomografía y Resonancia determina la extensión, compromiso de partes blandas y neurológicas. Sin embargo la resonancia magnética es más sensible en identificar el compromiso neurológico. El diagnóstico se realiza mediante biopsia por guía radiológica para realización de baciloscopia, cultivo y anatomía patológica, así como pruebas moleculares como el PCR para micobacterium de la muestra obtenida. La artritis tuberculosa puede comprometer cualquier articulación, siendo frecuente en la rodilla y cadera. El cuadro clínico es subagudo a crónico con la aparición de dolor, inflamación e impotencia funcional progresiva hasta el deterioro total de la articulación con deformación frecuente. En casos avanzados se observa fistulización y drenaje en la articulación comprometida en los cuales los signos de inflamación aguda suelen estar ausentes. En cuando al diagnóstico la baciloscopia tiene una sensibilidad muy escasa, un cultivo positivo se observa en el 79% de muestras, si éste es

negativo se puede recurrir a la biopsia sinovial.<sup>28, 29</sup>

#### Tuberculosis del sistema nerviosos central

La enfermedad tuberculosa en el sistema nervioso central es secundaria a la diseminación hematógica de un foco distal o bien en el escenario de un proceso diseminado. Este tipo de tuberculosis extrapulmonar tiene una morbi - mortalidad alta, el 25% de casos se puede quedar con secuela y de un 15 - 40% puede fallecer. Con mayor frecuencia se afecta las meninges, también se producen otras alteraciones como abscesos, tuberculomas, periarteritis y aracnoiditis proliferativa que causa hidrocefalia obstructiva con aumento de la presión intracraneal.<sup>30</sup> La meningo TB es de curso subagudo a crónico. Dentro del cuadro clínico se presenta con cefalea, astenia, malestar general que progresa a confusión, somnolencia, coma y muerte. Se caracteriza por presentar compromiso de pares craneales (III, IV y VI). Otra forma de presentación son los tuberculomas cerebrales que pueden cursar asintomáticos o producir clínica variada como cefalea, convulsiones o focalidad. De importancia vital es iniciar precozmente la terapia para evitar secuelas o casos fatales. La resonancia magnética es la herramienta para la detección precoz de las lesiones.<sup>30, 31</sup> Para el diagnóstico de meningo TB se realiza el análisis del LCR, donde se evidencia pleocitosis linfocitaria, elevación del número de proteínas y hipogluorraquia. La elevación de la enzima adenosin desaminasa (ADA) en liquido cefalorraquideo mayor a 9,5-10,5 U/l tiene una sensibilidad y especificidad del 81-87% y 80-90% respectivamente. El rol de la baciloscopia es escaso. Para el diagnóstico de tuberculomas se lleva a cabo la biopsia estereotáxica. El tratamiento médico se sigue según las recomendaciones del ministerio de salud. La cirugía está indicada en casos de hidrocefalia.<sup>31</sup>

#### Tuberculosis intestinal

Dentro de la forma extrapulmonar es la cuarta en frecuencia y representa el 5% según algunas series. Los pacientes entre 20–40 años son los más afectados y su localización más común es a nivel ileocecal. Los factores de riesgo de tuberculosis intestinal son: ser inmigrante, presentar lesión pulmonar en la rx de tórax, aunque la mayoría de los pacientes no presenta compromiso pulmonar activo al momento de la evaluación.<sup>32</sup> Dentro de los mecanismos de infección

encontramos: La deglución de esputo, diseminación hematológica, ingesta de comida o leche contaminada y diseminación por contigüidad. Siendo la hematológica la forma de infección más frecuente. El cuadro clínico suelen presentarse con un cuadro abdominal larvado de tiempo de evolución. Entre los síntomas más frecuentes se encuentran dolor abdominal crónico (80%), pérdida de peso (40-100%), cambio del hábito intestinal (20%), diarrea (11-30%) y la palpación de masa abdominal en fosa iliaca derecha (25 y el 50%). También podemos encontrar síntomas generales como anorexia, astenia, fiebre, sudoración nocturna<sup>32</sup>. Otros síntomas y signos que pueden presentar estos pacientes son ascitis, obstrucción intestinal (delgado), síndrome de malabsorción, perforación colónica rectorragias y fistulas. El método de diagnóstico ideal es el endoscópico, en el cual se observa tres tipos de lesiones predominantemente: ulcerativas en el 60% de los casos y este patrón se ha asociado a mayor agresividad. Lesiones hipertróficas en el 10 % de los casos, caracterizadas por semejar lesiones pseudotumorales y lesiones ulcero hipertróficas en el 30% esta forma es el tipo más frecuente de afectación ileocecal. El diagnóstico de confirmación consiste en la toma de biopsia por vía endoscópica con la demostración de granulomas caseificantes o BAAR. En la actualidad se recomienda el PCR para micobacterium para detectar el ADN del bacilo. La cirugía se reserva para las complicaciones, como perforaciones, abscesos, fístulas y la hemorragia masiva.<sup>32</sup>

#### Tuberculosis peritoneal

La TBP es siempre secundaria a otro foco tuberculoso (existente en un 20-45% de los casos) o por extensión local de (salpingitis tuberculosa) o diseminación hematológica o linfática de un foco lejano. Es frecuente en paciente cirrótico y pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria. Las alteraciones radiológicas son poco relevantes, siendo el PPD ampliamente variable desde el 15% al100%.<sup>32</sup>

El cuadro clínico suele ser subagudo a crónico, la presentación más frecuente es la ascitis (93%) seguido del dolor abdominal (73%) y fiebre. La evaluación del líquido ascítico en estos pacientes es mandatorio, en la mayoría de casos se muestra un exudado con celularidad elevada y predominio linfocitario, aunque puede aparecer también como trasudado en pacientes con hepatopatía crónica e hipoalbuminemia.<sup>32, 33</sup>La baciloscopia así como el cultivo Lowenstein jensen del

líquido ascítico tiene poco rendimiento, por ser una infección paucibacilar. El examen de ADA en líquido ascítico debe ser considerada de gran rendimiento diagnóstico, por su alta sensibilidad y especificidad (95 y 98% respectivamente) cuando sus niveles se encuentran valores por encima de 35 U/l (16-19). Elisa para detectar antígenos tuberculosos, el IGRA y el de PCR, que aunque parecen ser útiles para el diagnóstico están pendientes de futuras investigaciones. El marcador tumoral CA 125. Es un marcador de inflamación peritoneal y por tanto aumenta en las ascitis de origen tuberculoso, siendo útil para la monitorización del tratamiento, ya que sus valores se normalizan tras el mismo.<sup>32, 33</sup> La observación laparoscópica en combinación con la biopsia, establece la causa de ascitis inexplicada en el 75-86% de los pacientes, siendo requerida para el diagnóstico de tuberculosis la observación de granulomas caseificantes sobre peritoneo parietal tipo granos de mijo o la presencia de BAAR en la baciloscopia. La laparotomía permite mejor inspección del peritoneo e hígado, y debe ser considerada si la laparoscopia no es diagnóstica. En conclusión la laparoscopia y/o laparotomía con biopsia, continúan siendo los mejores procedimientos para confirmar el diagnóstico.<sup>33</sup>

#### Tuberculosis urogenital

Forma más común de EPTB representa un 6,5%, de presentación más usual en hombres, la vía de infección es la hematogena o por reactivación de un foco latente en el escenario de una afección sistémica.<sup>34</sup> En un inicio la enfermedad es asintomática, a medida que progresa se compromete el uréter y vejiga que con frecuencia ocasiona un síndrome miccional con presencia de leucocituria estéril y hematuria en un 90% de casos. La reactivación de granulomas produce inflamación y fibrosis con estenosis del uréter que conlleva a uropatía obstructiva con el desarrollo de hidronefrosis. Se utiliza la baciloscopia y cultivo de orina para llegar al diagnóstico, aunque esto es complicado por la baja sensibilidad. En los últimos años la determinación de reacción en cadena de la polimerasa de *M. tuberculosis* en orina o muestra de tejido renal tiene una sensibilidad y especificidad del 87 - 100% y del 93 - 98% respectivamente.<sup>34</sup> Muchas veces el diagnóstico es clínico radiológico, por la dificultad de encontrar al bacilo.

### Tuberculosis genital

El compromiso en el varón es mayoritariamente a nivel prostático, del epidídimo y testicular que origina prostatismo y orqui-epididimitis. Para el diagnóstico usamos el examen de orina, la secreción de la próstata o la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y biopsia. En la mujer el compromiso de las trompas de Falopio se da en el 80% de casos y suele ser frecuentemente bilateral, además de dolor abdominal pélvico crónico es causa frecuente de infertilidad. Para el diagnóstico se usa la histero-salpingografía, cultivo de flujo menstrual, biopsia endometrial y otros tejidos comprometidos.<sup>34, 35</sup>

### Tuberculosis pleural

Se observa en el 20% de casos.<sup>36</sup> El cuadro clínico es variable. Entre la clínica más común se encuentra la fiebre (86%), dolor torácico tipo pleurítico (75%) y tos (70%) con otros síntomas.<sup>36</sup> El diagnóstico se basa en el análisis microbiológico del líquido pleural. Es un líquido tipo exudado característica con bajos niveles de glucosa. La sensibilidad de la baciloscopia es del 10 - 25%, el cultivo presenta una sensibilidad de 25-75%. De gran ayuda en el diagnóstico es el dosaje de adenosina desaminasa (ADA) en líquido pleural con una sensibilidad y especificidad del 92% y 90% respectivamente. El rol del PCR en líquido pleural no está claro la sensibilidad y especificidad es del 62% y del 98% respectivamente.<sup>36</sup>

### 2.3 Definición de términos básicos:

TB S: Tuberculosis sensible. Enfermedad tuberculosa contraída por una micobacteria sensible a todos los fármacos antituberculosos.

EPTB o TBEP: Tuberculosis extrapulmonar.

TB MDR: Tuberculosis multidrogo resistente. Se refiere a la enfermedad contraída por una micobacteria resistente a isoniacida y rifampicina.

TB XDR: Tuberculosis Extremadamente Resistente

MTBc: Mycobacterium tuberculosis complex

Paucibacilar: Es una infección con baja concentración bacilar en la muestra.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

Piuria esteril: Presencia de leucocitos en orina con cultivo negativo.

Microhematuria: La microhematuria (MH) es la presencia de una cantidad anormal de globulos rojos en una muestra de orina, pero insuficiente para ser observada a simple vista.

Test de Mantoux: La prueba del Mantoux o de la tuberculina o PPD, es un test cutáneo que se emplea para detectar si se ha estado en contacto con la bacteria causante de tuberculosis.

Marcador tumoral CA 125: Es una glucoproteína que se sintetiza en el tejido mesotelial (peritoneo, pericardio y pleura), endocervix, trompas y vagina y por tanto no es un antígeno específicamente tumoral; así, puede estar elevado tanto en procesos benignos como malignos del tejido donde se origina.

PET-TAC: Tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computarizada

DP TB: Derrame pleural tuberculoso (DPTB).

TAC: Tomografía axial computarizada o TAC, también conocida como escáner o TC (tomografía computarizada).

Tinción de Ziehl-Neelsen: Es un método de tinción diferencial rápida y económica, para la identificación de bacterias ácido-alcohol resistente (BAAR), como M. tuberculosis.

BK: Bacilo de Koch.

IGRA: Ensayo de liberación de interferón gamma.

XPRT MTB /RIF: Se trata de una Reacción en cadena de la Polimerasa a tiempo real completamente automatizada en un cartucho que puede identificar al bacilo de Mycobacterium tuberculosis (MTB) y resistencia a Rifampicina, en menos de 2

horas.

PCR MTB: Reacción en cadena de la polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis*.

ADA: La adenosin desaminasa, enzima del catabolismo de las purinas que cataliza la conversión de la adenosina en inosina liberando amoníaco en el proceso. Se distribuye principalmente en el tejido linfoide y aumenta según el grado de diferenciación linfocitaria, en los derrames serosos de etiología tuberculosa la actividad de la ADA se encuentra elevada.

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.

PAAF: Punción aspiración con aguja fina.

Toracentesis: Es la punción mediante un cateter la pared del torax para evacuar por aspiración el líquido acumulado en la cavidad pleural. Puede ser diagnostica como terapéutica.

Prostatismo: Es un síndrome urinario caracterizado por una dificultad de evacuación de la vejiga que llega a la retención incompleta y más tarde a una distención vesical.

Empiema: Acumulación de pus en la cavidad pleural

Lowenstein Jensen: Medio de cultivo solido que se utiliza para el crecimiento de micobacterias, entre estos *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch).

Tuberculomas: O granulomas tuberculosos en el parénquima cerebral. Se forman a partir de la diseminación hematógica de un foco tuberculoso endógeno, ya sea activo o latente

Anti TNF: Sustancia que actúa inhibiendo al Factor de necrosis tumoral (TNF), que es uno de los causantes de inflamación.

Histerosalpingografía: También llamado uterosalpingografía, es un tipo de radiografía en tiempo real denominada fluoroscopia para examinar el útero y las trompas de Falopio.

Pleocitosis: Es la presencia anormal de células en el líquido cefalorraquídeo.

Biopsia estereotáxica: Es un método preciso para tomar muestras de tejidos cerebrales (biopsias) mediante un orificio muy pequeño en el cráneo.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis**

La prueba Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis es útil en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

### **3.2 Variables y su operacionalización**

- PCR MTB
- TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

| VARIABLE                   | DEFINICION  | TIPO POR SU NATURALEZA | INDICADOR   | ESCALA DE MEDICION | CATEGORIAS                         | VALORES DE LA CATEGORIA | MEDIO DE VERIFICACION |
|----------------------------|---|------------------------|---|--------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| PCR MTB                    | El método PCR MTB es una prueba de amplificación del ácido nucleico totalmente automatizada que emplea un cartucho para diagnosticar la tuberculosis, apropiada para los países donde ésta enfermedad es endémica. Este método purifica, concentra y amplifica (mediante una prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa - RCP - rápida en tiempo real) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de la tuberculosis; los resultados se obtienen a partir de muestras de esputo, tejido y líquidos corporales sin necesidad de procesar en menos de 2 horas, con un tiempo mínimo por parte del personal técnico. | CUALITATIVA            | Amplificación del ácido nucleico de MTB                 | Nominal            | Positivo<br>Negativo               | -----                   | HISTORIA CLINICA      |
| TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR | La tuberculosis extrapulmonar (TBE) es una enfermedad causada por el agente <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MT), que puede comprometer cualquier órgano del cuerpo humano. Incluye la tuberculosis pleural, la linfática, osteoarticular, meníngea, enteroperitoneal y la genitourinaria entre las más frecuentes en nuestra casuística.   | CUALITATIVA            | Cultivo positivo para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Nominal            | Presencia o ausencia de enfermedad | -----                   | HISTORIA CLINICA      |

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 4.1 Diseño metodológico

El presente estudio es de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal y correlacional.

### 4.2 Diseño muestral

La población en estudio será conformada por todos los pacientes mayores de 5 años atendidos con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y que se le haya realizado la prueba de PCR MTB, en el Hospital Central PNP Luis Nicasio Saenz en el año 2015 – 2017.

#### Muestra

Por tener una población pequeña nuestra muestra será el 100% de la población que cumplan los criterios de inclusión y exclusión siguientes:

#### Criterios de inclusión y exclusión

##### Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 5 años.
- Pacientes con diagnóstico clínico de tuberculosis extrapulmonar.
- Paciente que se le haya realizado la prueba de PCR MTB.

##### Criterios de exclusión

- Sujetos que no cumplan con los criterios de inclusión.

### 4.3 Procedimientos de recolección de datos

Se recopilara la información de las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el estudio.

#### 4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos serán analizados con el paquete estadístico SPSS v24.0. Los resultados serán presentados en gráficos para las características demográficas y tanto para los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y realización de PCR MTB. Se utilizará la correlación de Pearson para la evaluación de los datos. Se tomará un intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística será definida como  $p < 0.05$ .

#### 4.5 Aspectos éticos

Se tramitarán los permisos correspondientes con la Dirección Hospital Central PNP Luis Nicasio Saenz, la Oficina de Capacitación y Docencia del mencionado hospital y el Departamento de Medicina, se accederá a los sistemas de registros, historia clínica, que permitirán identificar a los sujetos que cumplan los criterios de inclusión del estudio en el Hospital Central PNP Luis Nicasio Saenz durante el año 2015 – 2017.

## CRONOGRAMA

| ACTIVIDAD                    | OCT<br>UBR<br>E | NOV<br>IEM<br>BRE | DICI<br>EMB<br>RE | ENE<br>RO | FEBR<br>ERO | MAR<br>ZO | ABRI<br>L | MAY<br>O | JUNI<br>O | JULI<br>O | AGO<br>STO | SEPT<br>IEM<br>BRE |
|------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------|-------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|------------|--------------------|
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA   | X               | X                 |                   |           |             |           |           |          |           |           |            |                    |
| MARCO TEORICO                |                 |                   | X                 | X         |             |           |           |          |           |           |            |                    |
| HIPOTESIS Y VARIABLES        |                 |                   |                   |           | X           |           |           |          |           |           |            |                    |
| METODOLOGIA                  |                 |                   |                   |           |             | X         |           |          |           |           |            |                    |
| EJECUCION DEL PROYECTO       |                 |                   |                   |           |             |           | X         | X        | X         |           |            |                    |
| RESULTADOS                   |                 |                   |                   |           |             |           |           |          |           | X         |            |                    |
| DISCUSION                    |                 |                   |                   |           |             |           |           |          |           |           | X          |                    |
| CONCLUSION Y RECOMENDACIONES |                 |                   |                   |           |             |           |           |          |           |           |            | X                  |

## FUENTES DE INFORMACION

1. Organización Mundial de la salud. Global tuberculosis report 2015. Disponible en [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf). 2015
2. Alarcón V, Alarcón E, Figueroa C, Mendoza-Ticona A. Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control.
3. Ministerio de Salud. Dirección General de Epidemiología. Análisis de situación de la salud del Perú [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2013. [Citado el 15 de julio de 2016].
4. Wingfield T, Tovar MA, Huff D, Boccia D, Saunders MJ, Datta S, et al. Beyond pills and tests: addressing the social determinants of tuberculosis. *Clin Med (Lond)*. 2016; 16 (Suppl 6):s79-s91. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s79.
5. World Health Organization. 2014. Xpert MTB/RIF implementation manual. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2017.
6. Peñata A., Salazar R., Castaño T., Bustamante J. y Ospina S. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. *Biomédica* 2016; 36 (Supl.1) 78-89. <https://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i3.3088>
7. Revollo Zepita S, Taborga Manrique X. Diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar mediante la reacción en cadena de la polimerasa. *Rev.Cs.Farm. y Bioq.* [On line]. 2013, vol.1, n.1, pp. 37-46. ISSN 2310-0265.
8. Vega R, *et al.* Frecuencia de infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Luis Vernaza. *Revista científica INSPILIP* 2017 V. (1), Número 1, Guayaquil, Ecuador.
9. Barriga G, *et al.* Evaluación de la prueba GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y de la resistencia a rifampicina en muestras extrapulmonares. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2014; 61 (3): 140-144
10. Carriquiry G. *et al.* A diagnostic accuracy study of Xpert®MTB/RIF in HIV-positive patients with high clinical suspicion of pulmonary tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One*. 2012; 7(9): e44626.

11. Penz E, *et al.* Diagnostic accuracy of the XpertW MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *INT J TUBERC LUNG DIS.* 2015; 19(3):278–284
12. García P *et al.* Evaluación de la técnica Xpert MTB/RIF para la detección de *Mycobacterium tuberculosis complex* en muestras extra-pulmonares. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (4): 333-339.
13. Held M, Laubscher M, Mears S, Dix-Peek S, Workman L, Zar H, *et al.* Diagnostic Accuracy of the Xpert MTB/RIF Assay for Extrapulmonary Tuberculosis in Children Musculoskeletal Infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35:1165–1168.
14. Maschio de Lima T, Ule N, Tonelli S, Silveira H. Teste rápido molecular GeneXpert MTB/RIF para diagnóstico da tuberculose. *Rev Pan-Amaz Saude* 2017; 8(2):67-78
15. Suzana S, Ninan MM, Gowri M, Venkatesh K, Rupali P, Michael JS. Xpert MTB/Rif for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis--an experience from a tertiary care centre in South India. *Trop Med Int Health.* 2016 Mar; 21(3):385-92.
16. Li Y, Pang Y, Zhang T, Xian X, Wang X, Yang J, *Et al.* Rapid diagnosis of extrapulmonary tuberculosis with Xpert *Mycobacterium tuberculosis /rifampicin* assay *Journal of Medical Microbiology* 2017;66:910–914.
17. Pandhi N, Chand N, Malhotra B, Kumar K, Kumar A, Singh A, *et al.* Role of gene Xpert MTB/RIF in diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis at Government Medical College, Amritsar. *Int. J. Curr. Res. Med. Sci.* (2018). 4(3): 134-141.
18. Shetye S, Chheda P, Lad A, Matkar S, Yadav P. Utility of genexpert *mycobacterium tuberculosis/ rifampin* assay for extrapulmonary tuberculosis samples. *MGM J Med Sci* 2017; 4(1):6-9.
19. Chaudhary A, Utpat K, Desai U, Joshi JM. Utility of GeneXpert in Diagnosis of Multidrug resistant Extrapulmonary Tuberculosis. *Int J Recent Surg Med Sci* 2017; 3(2): 85 – 87.
20. Vittor AY, Garland JM, Gilman RH. Molecular diagnosis of TB in the HIV positive population. *Ann Glob Health.* 2014; 80:476-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2015.01.001>.

21. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC et al. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2, 16076 (2016)
22. Chavesa W, Buitragob JF, Dueñas A, Bejaran JC. Acerca de la tuberculosis extrapulmonar. *Repert Med Cir.*2017; 26(2):90–9.
23. Cardona PJ. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018; 36(1):38–46.
24. Peirse M, Houston A. Extrapulmonary tuberculosis. *Medicine* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.09.008>.
25. Arias F, Herrera T. Nuevos métodos para el diagnóstico de la tuberculosis. *Rev Chil Enferm Respir* 2016; 32: 254-259.
26. Norma Técnica de Salud N° 104-MINSA/DGSP-V.01. Norma Técnica de Salud para el Manejo Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2013. [Citado el 15 de agosto de 2016].
27. Ramón G, Villareal AV, Rosales E, Dies P, López B, Bracho E, et al. Tuberculosis miliar: la reemergencia de enfermedades y la falta de sospecha clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015; 72(1):71---79.
28. Ramírez M, Menéndez A y Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit* 2015; 17: 3-11.
29. Pertuiset E. Tuberculosis ósea y articular de los miembros. *EMC - Aparato Locomotor* Volume 48, Issue 4, December 2015, Pages 1-13.
30. Parada LD, Zenteno C. Meningoencefalitis tuberculosa post primaria. *Rev Cient Cienc Méd* vol.18 no.1 Cochabamba 2015.
31. Sebastián J, Urrego S, Pérez A, Toro MA. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb.* 2015; 31(2):223-230.
32. Malikowskia T, Mahmood M, Smyrkc T, Raffalsd L, Nehra V. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and associated viscera. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 12 (2018) 1–8.
33. Grau M, Estruch A, Fos A, Espert A, Sifres M y Vicent JV. Tuberculosis peritoneal. Diagnóstico diferencial con carcinomatosis de origen ovárico. *Prog Obstet Ginecol.* 2013; 56(7):378—381.
34. Koutlidisa N, Fillionb A. Tuberculosis urogenital. *EMC – Urología* Volume 49, Issue 1, March 2017, Pages 1-12.

35. López-Rubio MA, Gómez-García MT, Sánchez-Peña JM, González-De Merlo G. Tuberculosis genital: diagnóstico e implicaciones en fertilidad. A propósito de un caso. *Ginecol Obstet Mex.* 2017 mar; 85(3):196-201.
36. Ferreiroa L, San E y Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50(10):435–443.

## ANEXO N° 1 MATRIZ DE CONSISTENCIA

| TITULO DE LA INVESTIGACION   | PREGUNTA DE LA INVESTIGACION  | OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION   | HIPOTESIS   | TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO  | POBLACION DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS  | INSTRUMENTO DE RECOLECCION            |
|--|---|---|---|---|--|---------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA Y DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN EL HOSPITAL LUIS NICASIO SAENZ 2015 - 2017</p> | <p>¿Cuál es la utilidad de la prueba Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017?</p> | <p>Evaluar la utilidad de la Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Comparar los métodos convencionales de diagnóstico con la Reacción en cadena de la polimerasa para la detección de Mycobacterium tuberculosis en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017</li> <li>-Precisar la especificidad y sensibilidad de la Reacción en cadena de la polimerasa para Mycobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017</li> <li>-Determinar el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la Reacción en cadena de la polimerasa para Mycobacterium tuberculosis en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Luis Nicasio Sáenz 2015 – 2017</li> </ul> | <p>La prueba Reacción en cadena de la polimerasa para micobacterium tuberculosis es útil en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.</p> | <p>El presente estudio es de tipo de estudio descriptivo correlacionar.</p> | <p>La población en estudio será conformada por todos los pacientes mayores de 5 años atendidos con diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y que se le haya realizado la prueba de PCR MTB, en el Hospital Central PNP Luis Nicasio Saenz en el año 2015 – 2017.</p> <p>Muestra<br/>Por tener una población pequeña nuestra muestra será el 100% de la población que cumplan los criterios de inclusión y exclusión siguientes:</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión</p> <p>Criterios de inclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente mayor de 5 años.</li> <li>• Paciente s con diagnóstico clínico de tuberculosis extrapulmonar.</li> <li>• Paciente que se le haya realizado la prueba de PCR MTB.</li> </ul> <p>Criterios de exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujetos que no cumplan con los criterios de inclusión.</li> </ul> | <p>Ficha de recolección de datos.</p> |

## ANEXO N° 2 INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE: .....

HISTORIA CLINICA: .....FECHA:.....

EDAD.....SEXO.....

DIRECCION.....

TELEFONO.....

C.ELECTRONICO.....

GRADO DE INSTRUCCIÓN.....

---

ENFERMEDAD ACTUAL:

TE:

FECHA DE INICIO:

CURSO:

ANTECEDENTES:

RELATO:.....

.....

.....

.....

.....

.....

### EXAMEN FISICO DIRIGIDO

.....

.....

.....

.....

.....

.....

### EXAMENES AUXILIARES PARA EL DIAGNOSTICO DE TBC EP

DIAGNOSTICO DEFINITIVO

TRATAMIENTO DE TB EP

