

FACULTAD DE TECNOLOGIA MEDICA

Mycobacterium tuberculosis en biopsias comparando: Ziehl-Neelsen y

Auramina – O

**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN
TECNOLOGÍA MÉDICA EN LA ESPECIALIDAD DE
LABORATORIO Y ANATOMIA PATOLOGICA**

AUTOR

Posso Santisteban, Raúl Iván

ASESOR

Guerrero Barrantes, César Enrique

JURADOS

Cruz Gonzales, Gloria Esperanza

Lagos Castillo, Moraima Angélica

Garay Bambaren, Juana Amparo

Lima - Perú

2018

***Mycobacterium tuberculosis* en biopsias comparando: Ziehl-Neelsen y
Auramina – O**

Posso Santisteban Raúl Iván

Dedicatoria:

A mi madre por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos y valores.

A mi hermano por estar siempre presente.

ÍNDICE

RESUMEN	06
ABSTRACT	07
INTRODUCCIÓN	08

CAPÍTULO I: DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Descripción del problema.....	09
1.2. Formulación del problema.....	11
1.2.1. Problema General.....	11
1.2.2. Problemas Específicos.....	11
1.3. Objetivos.....	12
1.3.1. Objetivo General.....	12
1.3.2. Objetivos Específicos.....	12
1.4. Justificación.....	12

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.....	14
2.2. Bases Teóricas.....	15
2.3. Términos básicos.....	25
2.4. Hipótesis.....	26

CAPÍTULO III: MÉTODO

3.1. Diseño del Estudio.....	27
3.2. Población.....	27
3.2.1. Criterios de Inclusión.....	27
3.2.2. Criterios de Exclusión.....	27
3.3. Muestra.....	27
3.4. Operacionalización de Variables.....	28
3.5. Recolección de datos y descripción de los instrumentos.....	28
3.6. Procedimientos, materiales y equipos.....	29
3.7. Análisis de Datos.....	29
3.8. Aspectos éticos.....	30

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

4.1. Resultados	31
4.2. Discusiones.....	34

CONCLUSIONES.....	37
--------------------------	-----------

RECOMENDACIONES.....	38
-----------------------------	-----------

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
--	-----------

ANEXOS.....	44
--------------------	-----------

RESUMEN

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria que causa una de las enfermedades más prevalentes e incidentes en el Perú, debido a eso es considerado un problema de salud pública y se han hecho esfuerzo para la detección temprana de la enfermedad y promover la adherencia al tratamiento. Por eso, es importante en laboratorio, elegir el método que ayude mejor al diagnóstico de la enfermedad considerando la sensibilidad y especificidad.

Objetivo: En este estudio se determinó el nivel de asociación entre las coloraciones de Ziehl-Neelsen (ZN) y Auramina - O (AU) para la detección de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

Materiales y Métodos: El presente trabajo de investigación es un estudio analítico, retrospectivo de corte transversal. Para ello se recolectó 73 resultados de biopsias coloreadas con ZN y AU. Se usó el programa estadístico de acceso libre EpiInfo para el análisis de asociación de acuerdo a la prueba exacta de Fisher con una significancia del 5%.

Resultados: De acuerdo a la coloración ZN, la prevalencia de positivos a tuberculosis de 13.7% y según la coloración AU, 50.7%. Y según la prueba exacta de Fisher se obtuvo un $p > 0.05$ que indica que NO existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados de ZN y AU. La sensibilidad de la prueba de auramina es de 50% y la especificidad es de 49.2% con respecto a Ziehl-Neelsen como prueba estándar.

PALABRAS CLAVE: TUBERCULOSIS, ZIEHL-NEELEN, AURAMINA, SENSIBILIDAD

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis is a bacterium that causes one of the most prevalent diseases and incidents in Peru, because it is considered a public health problem and efforts have been made to detect the disease early and promote adherence to treatment. Therefore, it is important in the laboratory to choose the method that best helps the diagnosis of the disease considering the sensitivity and specificity.

Objective: In this study the level of association between Ziehl-Neelsen (ZN) and Auramine –O (AU) colorations was determined for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* bacteria in biopsies of the Dos de Mayo National Hospital between January and August 2015.

Materials and Methods: The present research work is an analytical, retrospective, cross-sectional study. For this, 73 results of biopsies colored with ZN and AU were collected. The free access statistical program EpiInfo was used for the association analysis according to Fisher's exact test with a significance of 5%.

Results: According to the ZN coloration, the prevalence of positive to tuberculosis of 13.7% and according to the coloration AU 50.7%. And according to Fisher's exact test, a $p > 0.05$ was obtained indicating that there is no statistically significant association between the results of ZN and AU. The sensitivity of the auramine test is 50% and the specificity is 49.2% with respect to Ziehl-Neelsen as a standard test.

KEY WORDS: TUBERCULOSIS, ZIEHL-NEELEN, AURAMINE, SENSITIVITY

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad prevenible y curable, sin embargo, se ha convertido en un importante problema de salud global debido a la resistencia que adquiere la bacteria causante a los medicamentos de primera línea. En nuestro país, se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y se concentra principalmente en los sectores socioeconómicos bajos de los departamentos de la costa central y la selva (MINSa, 2012).

Las medidas de control en nuestro país, es notificar los casos identificados y brindar el tratamiento de forma gratuita. Por eso, dentro del esquema de diagnóstico de tratamiento, además de los síntomas, están las pruebas de laboratorio. Las pruebas de tamizaje como la baciloscopía identifican por medio de una lámina coloreada la presencia de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Luego, viene las pruebas de confirmación como el cultivo, prueba MODS y la prueba de PCR. (MINSa, 2006).

La coloración convencional en baciloscopía es la Ziehl-Neelsen, sin embargo, la interpretación de este método requiere la lectura de varios campos en la lámina, por eso la OMS recomienda el uso de técnicas fluorescentes como Auramina en laboratorios que manejan más de 50 muestras diarias. Sin embargo, la técnica de Auramina no está muy bien difundida en los laboratorios nacionales. Puede deberse a la difusión de otras técnicas más sensibles. En este estudio se determinó el nivel de asociación entre las coloraciones de Ziehl-Neelsen (ZN) y Auramina - O (AU) para la detección de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

CAPÍTULO I. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

A nivel mundial se reportó en el 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis (TBC) y 1.7 millones murieron por esta enfermedad. De estas muertes, el 95% se producen en países de ingresos bajos y medianos como Perú (OMS, 2017). La TBC en nuestro país ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte (MINSA, 2014) y anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa, por lo que somos uno de los países con mayor cantidad de casos de TBC en las Américas (Centro Nacional de Epidemiología-MINSA, 2017).

La TBC, a pesar que es una enfermedad prevenible y curable, es considerado un problema de salud pública debido a la resistencia que adquiere la bacteria a los medicamentos convencionales. La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y extensamente resistente (TB XDR) son problemas emergentes un problema emergente que se han convertido en una amenaza para la seguridad sanitaria, pues el esquema de tratamiento se prolonga y aumenta el número de antibióticos que debe consumir el paciente. (MINSA, 2016).

TBC en Perú está sujeta a vigilancia epidemiológica y de notificación obligatoria aprobada con Resolución Ministerial N° 948- 2012/MINSA, que establece los procesos para evaluar el impacto de estrategias de prevención y control, así como generar evidencias que permitan optimizar la toma de decisiones (Alarcón y col., 2017). Dentro del esquema de confirmación de diagnóstico de TBC, se encuentran las pruebas de laboratorio como la baciloscopia (búsqueda de *Mycobacterium tuberculosis*).

La baciloscopia es una prueba rutinaria para el diagnóstico y para el seguimiento del tratamiento que consiste en la lectura de láminas coloreadas; sin embargo, el cultivo es más sensible y específico para detectar la presencia de bacteria (aumenta el 20 a 25% de los casos positivos comparado con baciloscopia) (MINSA, 2006). De acuerdo a las recomendaciones de la OMS y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), consideran que la coloración de Ziehl-Neelsen es la técnica recomendada para baciloscopia en América Latina, por ser reproducible y económica (OPS, 2008).

Estas organizaciones también hacen hincapié que en aquellos laboratorios que reciben más de 50 muestras diarias, se debe utilizar técnicas de fluorescencia como Auramina que agiliza el trabajo pues así se asegura la calidad de las lecturas. Esto se debe a que la coloración Ziehl-Neelsen puede tener baja sensibilidad por la tediosa labor de la lectura de las láminas; mientras que la coloración de Auramina requiere menos campos de

lectura (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008).

Por lo expuesto, se ha llevado a cabo esfuerzos encaminados a la detección temprana de la enfermedad y en estimular a los pacientes a concluir su tratamiento. Debido a ello, este estudio se considera relevante para evaluar las mejores metodologías para la detección de la bacteria causante de la enfermedad.

1.2 Formulación del problema

Pregunta general

¿Cuál es el nivel de asociación entre las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Auramina para la detección de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2017?

Preguntas específicas

- ¿Cuál es la prevalencia de tuberculosis positiva de acuerdo a la coloración de Ziehl-Neelsen?
- ¿Cuál es la prevalencia de tuberculosis positiva de acuerdo a la coloración de Auramina?
- ¿Cuál es la sensibilidad y especificidad de la prueba Auramina con respecto a la prueba de Ziehl-Neelsen?

1.3 Objetivos

Objetivo General

Determinar el nivel de asociación entre las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Auramina para la detección de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

Objetivos Específicos

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba Auramina con respecto a la prueba de Ziehl-Neelsen.
- Determinar la prevalencia de tuberculosis positiva de acuerdo a la coloración de Ziehl-Neelsen.
- Determinar la prevalencia de tuberculosis positiva de acuerdo a la coloración de Auramina.

1.4 Justificación

En nuestro país, la tuberculosis es una enfermedad con alta prevalencia e incidencia debido a la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento y convirtiéndose en un foco infeccioso a otras personas de su entorno. La bacteria causante de la enfermedad tiene la característica de adquirir resistencia a la primera línea de medicamentos, por ello, esta enfermedad es considerada un problema de salud pública pues se extiende el tratamiento y costos.

En el esquema diagnóstico para la TBC, están las pruebas de laboratorio. La prueba rutinaria es la baciloscopia que consiste en la coloración de muestras sobre una lámina, siendo la coloración convencional Zielh-Neelsen en los laboratorios nacionales. Sin embargo, también en la literatura se ha encontrado la coloración fluorescente como la Auramina mostrando sus ventajas como su mayor sensibilidad y rapidez en la interpretación por el uso de menor cantidad de campos y por tanto un menor cansancio del microscopista.

Lastimosamente, en nuestro país no existen muchos estudios sobre comparación de estas dos técnicas ya que desde hace mucho tiempo se ha asumido que Zielh-Neelsen es la mejor en las prueba rutinaria de diagnóstico de TBC. Si bien es cierto que la primera es más económica por no requerir un microscopio de fluorescencia, es necesario sustentar la necesidad de las técnicas necesarias para mejorar la sensibilidad del diagnóstico para tuberculosis.

Por eso, este estudio es muy importante para sentar precedente en la evaluación de las dos técnicas que pueden complementarse a nivel nacional, por el bien del diagnóstico oportuno del paciente y hacer seguimiento a su tratamiento.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Martínez y col., (2014) implementaron el protocolo de la tinción de auramina-rodamina para uso rutinario del diagnóstico microscópico de. Para esto, hicieron un análisis de concordancia con 222 muestras mediante la comparación de la técnica de Ziehl-Neelsen y Auramina Rodamina utilizando como referencia el cultivo en medio Löwenstein Jensen. Encontraron una mayor sensibilidad con auramina de 91.95% vs 81.57% y con una ligera mayor especificidad de 97.86% vs 95.71%.

Montenegro y col., (2015) evaluaron la eficacia de la técnica de PCR para la detección de tuberculosis en tejidos y compararon esos resultados con la baciloscopía y la histología del granuloma. Se analizaron 444 biopsias de diferentes tejidos (ganglios, piel, pleura, pulmón, intestino, y otros) de 5 distintos tipos de granulomas. Los resultados conseguidos demuestran que PCR fue superior a baciloscopía. G1: PCR 69,6%, baciloscopía 31,3%; G2: PCR 26,8%, baciloscopía 6,1%; G3: PCR 16,7%, baciloscopía 6,7%; G4: PCR 7%, baciloscopía 4%; G5: PCR 6,7%, baciloscopía 0%. Se concluyó que el diagnóstico molecular de tuberculosis adaptado a tejidos fijados es más eficaz, rápido, sensible y contribuye a la precisión del diagnóstico diferencial de granulomas.

Neves I., (2017) evaluó el costo promedio la actividad del diagnóstico de laboratorio de la TB a través de técnicas convencionales y de la prueba molecular en un Hospital General de alta complejidad de la red pública de salud. El estudio del costo fue realizado por medio de datos primarios, recogidos en el Laboratorio de Investigación en Micobacterias de la Facultad de Medicina de la Universidad Federal de Minas Gerais (LPM / FM / UFMG) en el año 2013. Los resultados del costo promedio fueron de R \$ 23,50 / R \$ 13,13 para baciloscopia por Ziehl-Neelsen (ZN) y Auramina (AU) respectivamente. Este resultado servirá para la toma de decisiones del Hospital para la ayuda diagnóstica de la enfermedad.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Tuberculosis

Es una enfermedad multisistémica infecciosa principalmente pulmonar causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. (Santalla y col., 2012). A pesar de que el diagnóstico y tratamiento temprano lograría la curación en un gran porcentaje de los pacientes, los abandonos de tratamiento, falta de diagnóstico de los casos y la resistencia a fármacos convencionales, generan que la tuberculosis en la actualidad siga siendo un gran problema de salud pública.

La tuberculosis causa principal de muerte en el mundo, pues mata a unos 1.5 millones de personas cada año; alrededor de un tercio de la población mundial está infectada por el microorganismo causante (Kindt, 2007).

Según la OMS en el 2016, 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis (TBC) y 1.7 millones fallecieron debido a esta enfermedad (OMS, 2017). Las personas VIH positivas tienen prevalencia de contraer tuberculosis reactivada o primaria además de un episodio de reinfección exógena. En pacientes con tuberculosis coinfectados con VIH tienen un riesgo de 8% anual, comparado con el riesgo del 8 al 10% de por vida en las personas que son VIH negativas. (Mendoza A & Iglesias D, 2008)

2.2.2 Mycobacterium tuberculosis

Su principal característica es ser bacterias ácido alcohol resistente, por la presencia de lípidos en su pared celular. Son bacilos gram positivos, de 0.2 – 0.7 x 1-10 micras, curvados (ligeramente), aerobios e inmóviles no esporulados, lo que hace que su superficie sea hidrofóbica y confiere a las micobacterias resistencia frente a muchos decolorantes y frente a las tinciones rutinarias como la coloración GRAM (Jawetz y col., 2013).

Debido a la complejidad de su pared celular, las micobacterias crecen lentamente, ya que son muy exigentes desde el punto de vista nutricional, y se dividen cada 12 a 24 horas. Para un aislamiento puede necesitar entre 3 a 8 semanas de incubación. Su pared celular también es responsable de su resistencia a detergentes, antibióticos

antibacterianos frecuentes, antigenicidad, formación de agregados) (Ministerio de Salud de Argentina, 2014)

Las micobacterias continúan siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en los países con recursos sanitarios limitados en regiones de pobreza. Las siguientes especies son las causantes de infecciones en el ser humano: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, complejo *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. (Jawetz y col., 2013).

2.2.3 Patogénesis

Las micobacterias son expulsadas en gotas que tienen menos de 25 µm de diámetro cuando una persona infectada tose, estornuda o habla, estas gotas se evaporan y dejan microorganismos que por su pequeño tamaño después de inhalados pueden ser depositados en los alvéolos (Jawetz y col., 2013). Una vez en el interior de ellos, el sistema inmune reacciona con la liberación de citosinas y linfocinas que estimulan a monocitos y macrófagos.

Los bacilos empiezan a multiplicarse dentro de los macrófagos y unos de ellos, por tener una mayor capacidad de destruir el microorganismo, sin embargo algunos pueden ser destruidos. La eficacia de la destrucción bacteriana depende del tamaño

del foco de infección. Los granulomas que son un conjunto localizado de macrófagos activados evitan la diseminación de las bacterias. Estos macrófagos pueden penetrar granulomas pequeños (menores de 3 mm) y destruir los microorganismos encontrados en su interior. (Murray y col., 2009)

Los linfocitos activadores de macrófagos se sitúan rodeando e intentando destruir los bacilos dando lugar al granuloma tuberculoso. En la mayoría de casos, este sistema defensivo controla la infección y se reabsorbe dejando tan sólo una pequeña cicatriz fibrosa la cual, posteriormente se calcifica. En estas circunstancias es posible que la primera infección haya sido asintomática; lo que queda es la memoria inmunológica la cual es manifestada con la prueba de la tuberculina lo cual diferencia individuos infectados (tuberculina positiva) de los no infectados (tuberculina negativos) (Lozano, 2002).

Sin embargo, los granulomas de mayor tamaño son encapsulados con fibrina y protegen adecuadamente a las bacterias de la eliminación producida por los macrófagos. Los bacilos pueden permanecer ocultos en esta fase o se pueden reactivar algunos años más tarde, en el momento en que disminuye la respuesta inmunitaria del paciente como consecuencia de alguna enfermedad o tratamiento inmunosupresor o la edad (Murray y col., 2009).

Dos meses después de la exposición, aparecen en los pulmones las lesiones patógenas propias de la infección; pueden surgir dos tipos de lesiones, que se describirán en Histopatología: la lesión de tipo exudativa, en la cual están presentes polimorfonucleares y monocitos alrededor de los bacilos tuberculosos; y la tipo productiva, donde se desarrolla un granuloma crónico (Jawetz y col., 2013).

Un aproximado del 5% desarrolla la enfermedad en el primer año, mientras que otro 5% lo hará como reactivación de los bacilos persistentes dentro del foco de infección (Rodríguez, 2006).

2.2.4 Epidemiología

Un tercio de la población mundial está infectada con tuberculosis, alrededor de 15 millones desarrollen la enfermedad activa durante un periodo determinado. En el 2011, aproximadamente 8.7 millones de nuevos casos de tuberculosis en el mundo. Alrededor de 5.1 millones de estos casos ocurrieron en Asia, 2.2 millones, en África. Esta incidencia varía según la etnia, sexo, edad, país y nivel socioeconómico. Los países que informaron mayor número de casos fueron India y China, sin embargo, Sudáfrica tiene la incidencia máxima: 993/100.000 (Tierney D & Nardell E, 2018).

A nivel mundial, la tasa de incidencia de tuberculosis varía ampliamente entre los países (Ver ANEXO 1). El mayor porcentaje de nuevos casos se reportaron en los

países de las regiones de AsiaSudoriental - Pacífico Occidental (58%) y África (28%). En 2016, al igual que en 2015, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis la cual sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo de un único agente infeccioso. En 2016, 490 000 tenían tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB-MDR) de 480,000 en 2015. Al menos la mitad (47%) de estos casos se registraron en la India, China y la Federación de Rusia (WHO, 2017).

2.2.5 Epidemiología en Perú

La tuberculosis ocupa el décimo quinto lugar de las causas de muerte en el Perú (Alarcón y col., 2017). Para el año 2012 en la región de América y el Caribe se estimó una incidencia de tuberculosis de 29 casos por 100 mil habitantes, la tercera parte de nuevos casos fueron en la región andina de Sudamérica. Además el 60% de los casos nuevos se enfocaron en los siguientes países: Bolivia, Haití, Guayana y Perú, estos fueron los países donde se reportó las más altas tasas de incidencia en toda la región de las Américas y el Caribe (MINSA, 2016) .

Para el año 2015, se estimó un total de 37 mil casos de tuberculosis, con una tasa de incidencia de 119 casos por 100 mil habitantes y 2500 fallecidos por esta enfermedad. En la siguiente tabla se presenta la población, número de casos e indicadores epidemiológicos de tuberculosis según regiones de salud para el año

2015 (ver ANEXO 2), donde Lima Metropolitana y la Región Callao notificaron el 59,3% de todos los casos de TB a nivel nacional en el año 2015 (Alarcón y col., 2017).

2.2.6 Signos y síntomas

Inicialmente son poco expresivos, en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varias semanas, incluso meses. Si bien la tuberculosis se produce en el pulmón, el cual es llamado Tuberculosis pulmonar, también puede ocurrir en otros órganos, en este caso recibe el nombre de Tuberculosis Extrapulmonar.

Los síntomas más frecuentes en la Tuberculosis Pulmonar son la tos con expectoración por 15 días o más (en algunas ocasiones con sangre). Entre algunos otros síntomas encontramos la pérdida del apetito, cansancio, sudoración y calentura en las noches, dolores torácicos, fiebre prolongada en algunos casos (CDC, 2018a).

2.3 Métodos de diagnóstico

a. DIAGNÓSTICO DE INFECCION TUBERCULOSA

La prueba cutánea con tuberculina (PPD) es utilizada para la detección de infección latente por *M. tuberculosis*. Tiene sensibilidad y especificidad baja, solo es utilizado para para diferenciar entre infección activa y latente. Resultados falsos negativos son comunes en pacientes inmunodeprimidos. También hay falsos positivos en vacunados o personas con infecciones por

micobacterias no tuberculosas. Cabe recalcar que la prueba de tuberculina positiva no es sinónimo de enfermedad tuberculosa, sólo indica contacto previo con el bacilo tuberculoso (CDC, 2018b).

b. COLORACION ZIEHL NEELSEN

Es una técnica de tinción diferencial rápida y económica, usada para la identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR), como *M. tuberculosis*. Descrita inicialmente por los siguientes médicos alemanes: Franz Ziehl, bacteriólogo, y Friedrich Neelsen, patólogo (Murray y col., 2009).

La coloración Ziehl-Neelsen requiere calor par que el colorante atraviese la pared bacteriana. Al eliminar calor y enfriar con agua, provoca un nuevo sólido de los ácidos grasos de modo que el colorante ya no puede salir de las bacterias. (MINSA, 2006)

En tejidos, *Mycobacterium tuberculosis* son delgadas estructuras cilíndricas y rectas, los cuales se caracterizan por su capacidad de decoloración, el alcohol ácido decolora rápidamente todas las bacterias, excepto las micobacterias. Tal resistencia es gracias a su pared celular. La técnica de Ziehl-Neelsen se emplea para la tinción y la identificación de las bacterias acidorresistentes (Jawetz y col., 2013).

Variante histológica

Los reactivos necesarios para el procedimiento son los siguientes: ácido peryódico, fucsina fenicada. Durante el procedimiento se desparafina e hidrata los cortes, ácido periódico 5%, durante 10 min, luego se procede a lavar con agua destilada. Como paso siguiente se agrega fucsina fenicada por 15 min, al finalizar se procede con decolorar en alcohol ácido al 50%, lavar con agua destilada, colorear con hematoxilina por 10 min. Los resultados son Bacilos Acido Alcohol Resistente rojo (Universidad de Vigo, 2018).

c. COLORACION CON AURAMINA (Tinción con fluorocromo)

En la tinción con fluorocromos, entre estos tenemos al colorante auramina, la rodamina o la mezcla de ambas (auramina-rodamina). Las coloraciones con auramina O y auramina-rodamina resultan de la unión fisicoquímica entre el colorante primario y la pared micobacteriana. De estas coloraciones los BAAR se observan fluorescentes de color amarillo a naranja con auramina, sobre un fondo negro-verdoso al utilizar permanganato de potasio como colorante de contraste (Merck, 2016; Pérez y col., 2002).

La gran ventaja del uso de fluorocromos es que permiten la detección de BAAR en menos tiempo comparado con la técnica convencional (Ziehl-

Neelsen), por los objetivos de bajo poder que pueden ser usados, ya sea 20X o 40X incluso 10X, para luego confirmar con objetivo de inmersión (100X). (OPS, 2008).

En los laboratorios grandes donde la carga diaria de frotices es abundante, se recomienda el uso de la microscopía de fluorescencia. La gran desventaja es el costo, ya que este método utiliza microscopio de fluorescencia y sus reactivos comparados con los de Zeelh-Neelsen, son de precio elevado (Pérez y col., 2002).

d. CULTIVO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Es el método gold estándar para la detección de esta bacteria, ya que la recuperación del microorganismo a partir del cultivo es esencial para el establecimiento del diagnóstico concreto de la enfermedad. La sensibilidad del cultivo no es total, ya que estas micobacterias pueden no liberarse o morir por acción del decontaminante. Se recomienda cultivar todas las, porque permite detectar 10 micobacterias/ml y la posterior identificación de la bacteria así como pruebas de susceptibilidad a drogas (Pérez et al., 2002)

Los medios de cultivo utilizados para el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* pueden ser sólidos o líquidos, incubados a 37°C con un 10% de CO₂. La desventaja principal es que requieren de hasta 8 semanas de

incubación para obtener un aislamiento. A partir del cultivo es posible evaluar la apariencia de las colonias y realizar pruebas bioquímicas (Positividad de niacina, reducción de nitratos a nitritos, catalasa débil) (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008).

e. REACCION EN CADENA POLIMERASA (PCR)

Es la técnica para detección rápida y directa de *M. tuberculosis*; su sensibilidad global es de 55 a 90%, y su especificidad se acerca a 99%. Tiene su sensibilidad máxima cuando se aplica a muestras en que se detectaron con certeza bacilos acidorresistentes en las extensiones (Pérez et al., 2002).

2.4. Definición de términos básicos

- **SENSIBILIDAD:** Es la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos.
- **ESPECIFICIDAD:** Es la capacidad de la prueba para dar como casos negativos los casos realmente sano.
- **PRUEBA DE TAMIZAJE:** o también conocido como cribado, despistaje, detección sistemática, examen colectivo y screening (anglicismo) para referirse a estrategia aplicada para detectar una enfermedad en individuos sin signos o síntomas de una enfermedad.
- **PRUEBA CONFIRMATORIA:** es aquella que con seguridad logra identificar la enfermedad, tiene mayor capacidad de especificidad.

2.5. Hipótesis

- **Hipótesis alterna:** Las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Auramina tienen asociación estadísticamente significativa para la detección de Mycobacterium tuberculosis en muestras clínicas del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.
- **Hipótesis nula:** Las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Auramina NO tienen asociación estadísticamente significativa para la detección de Mycobacterium tuberculosis en muestras clínicas del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

CAPÍTULO III MÉTODO

3.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio analítico, retrospectivo de corte transversal y diseño no experimental.

3.2. Población

Muestras de biopsias fijadas en formol y embebidas en parafina coloreadas con Ziehl-Neelsen y Auramina para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

- Criterios de inclusión: biopsias que fueron coloreadas Ziehl-Neelsen y Auramina.
- Criterios de exclusión: Ninguno

3.3. Muestra

No existe tamaño muestral en este estudio, pues se consideraran todas las biopsias fijadas en formol y embebidas en parafina que llegaron al laboratorio para la detección de tuberculosis entre enero y agosto del 2015.

3.4. Variables y operacionalización

Variable	Fuente	Tipo	Indicador
Variable principal: Resultado de Auramina O	Registros de laboratorio	Nominal dicotómico	Positivo/Negativo
Variable principal: Resultado de Zeihl Neelsen	Registros de laboratorio	Nominal dicotómico	Positivo/Negativo
Variable dependiente: Sensibilidad y especificidad de Auramina	De acuerdo al análisis de los resultados de Auramina y Ziehl-Neelsen	Cuantitativo continuo	%

3.5. Recolección de datos e instrumento

Se recolectaron resultados de las muestras coloreadas con Ziehl-Neelsen y Auramina para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en el Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015. Para ello, la fuente de los datos fue el registro de resultados de laboratorio y se utilizó un formato de recolección de datos simple que no necesitó ser validado (ver ANEXO 3).

3.6.Procedimientos, Materiales y equipos

Se recibió la aprobación del comité de ética de la Universidad Nacional Federico Villarreal y la aprobación del laboratorio del Hospital Dos de Mayo para recolectar los datos en el área de Patología. De acuerdo a los registros del laboratorio, se recolectaron 73 resultados de muestras a quienes les solicitaban la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en lámina y fueron coloreadas con Ziehl-Neelsen y Auramina.

Se anotaron los resultados con las dos coloraciones en cada paciente. La coloración de Auramina estaba en etapa de prueba pues el resultado final era dado por Ziehl-Neelsen, por eso solo existe 73 resultados entre enero y agosto del 2015.

3.7.Análisis de datos

Luego de terminar con la recolección de los datos, estos fueron transcritos en una hoja Excel por duplicado y con el control de consistencia y depuración, para evitar errores inherentes del procedimiento, teniendo en cuenta que la columna de códigos del paciente no se ingresa al Excel. Después, los datos fueron codificados e ingresados al programa estadístico de acceso libre EpiInfo v2.7 para el análisis de frecuencias, asociación según Fisher con una significancia del 5%.

También se hizo el cálculo de la sensibilidad y especificidad, usando la siguiente fórmula:

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$\text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP} \times 100$$

Para ello, el método de comparación es la coloración Auramina y el método estándar es Ziehl-Neelsen.

3.8.Aspectos éticos

El presente estudio se categorizó como exento de revisión debido a que no se consideró identificadores personales del paciente en el análisis de los datos. Además todos los formatos de recolección se resguardaron en un escritorio de uso exclusivo para estudio; mientras que los documentos virtuales se guardaron en una computadora con contraseña de acceso restringido solo al investigador principal, para mantener la confidencialidad del caso.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

4.1 Resultados:

De un total de 73 muestras de biopsias, coloreadas con Ziehl Neelsen y Auramina, se encontró lo siguiente: 10 muestras resultaron positivas con Ziehl Neelsen, correspondiendo a un 13.7% de prevalencia de TBC del total de muestras; mientras que 37 muestras resultaron positivas a Auramina dando una prevalencia del 50.7% a TBC. Estos resultados se observan en el siguiente gráfico. (Gráfico N°1)

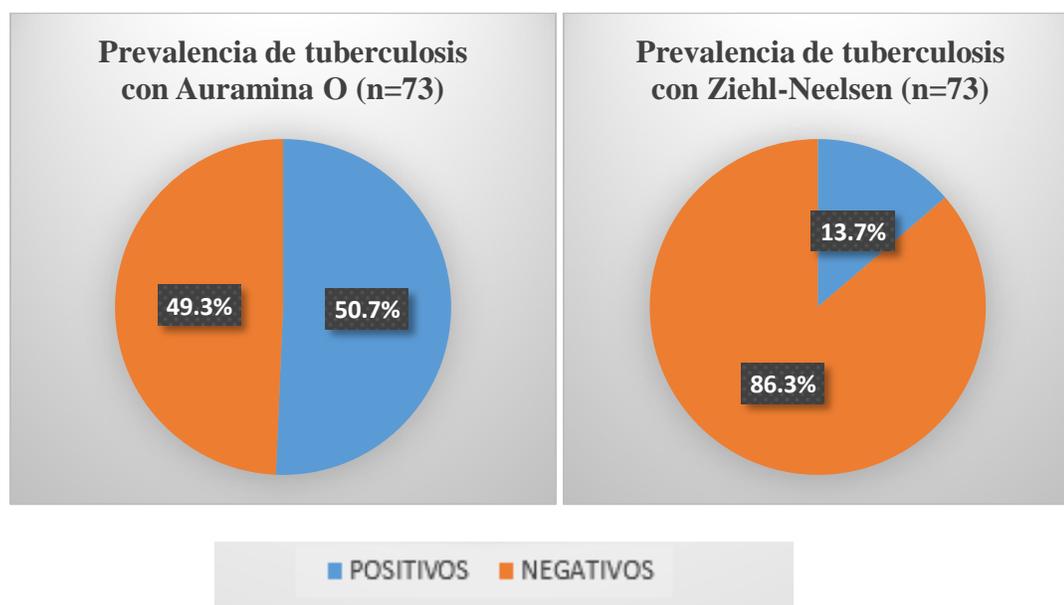
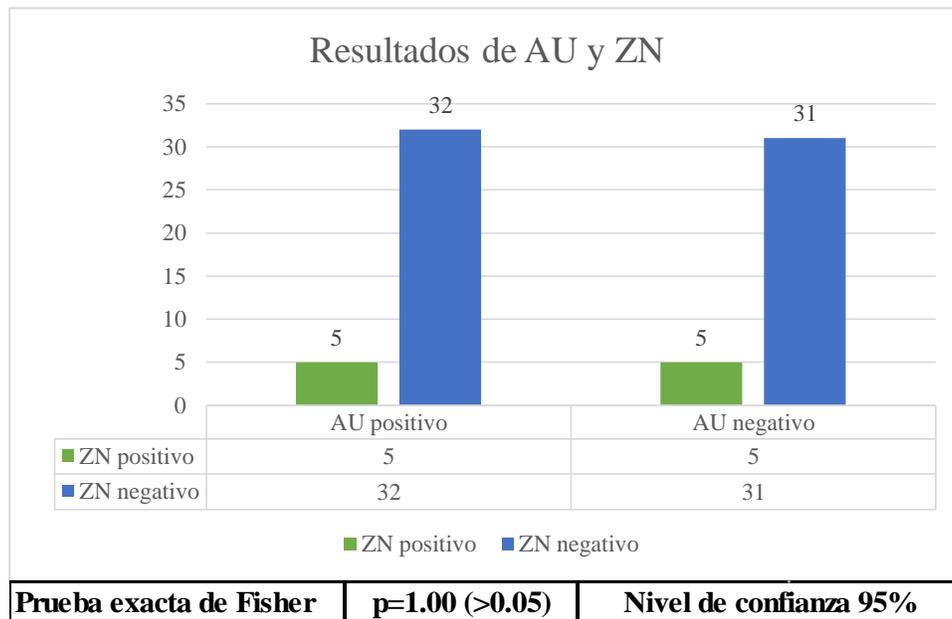


GRÁFICO N°1: PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS SEGÚN LAS TÉCNICAS DE COLORACIÓN ENTRE ENERO Y AGOSTO DEL 2015 EN EL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO

Las muestras positivas a Auramina fueron 37, sólo 5 de estas tienen resultado positivo a Ziehl Neelsen y 32, resultado negativo. Con respecto a las muestras con resultado negativo a Auramina, 31 coinciden con la coloración ZN, mientras que 5 resultaron positivas a ZN tal como se observa en el **Gráfico N°2**.

De acuerdo a la prueba exacta de Fisher realizado por en el programa estadístico EpiInfo, se obtuvo un $p > 0.05$ que indica que NO existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados de Ziehl Neelsen y Auramina.



**GRÁFICO N°2: NIVEL DE ASOCIACIÓN DE LA
COLORACIÓN ZIEHL-NEELSEN (ZN) Y AURAMINA (AU)**

Considerando a Ziehl Neelsen como prueba estándar hubo 32 Falsos positivo (FP), 5 Verdaderos positivo (VP), 5 Falsos negativo (FN) y 31 Verdaderos negativo (VN) para Auramina.

Se encontró que la sensibilidad de la prueba de Auramina es de 50% y la especificidad es de 49.2% tal como se observa en la **Tabla N°2**.

**TABLA N°2: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE AURAMINA
RESPECTO A ZIEHL-NEELSEN**

Resultados	ZN positivo	ZN negativo	Total
AU positivo	5 (VP)	32 (FP)	37
AU negativo	5 (FN)	31 (VN)	36
Total	10	63	73
VP: Verdadero positivo		Sensibilidad:	50.0%
FN: Falso negativo		Especificidad:	49.2%
FP: Falso positivo			
VN: Verdadero negativo			

4.2 Discusiones:

El presente estudio nos ha permitido conocer el nivel de asociación existente entre las coloraciones de Ziehl-Neelsen y Auramina para la detección de la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*. Para ello, se recolectaron resultados de biopsias fijadas en formol y embebidas en parafina coloreadas con las dos técnicas del Hospital Nacional Dos de Mayo entre enero y agosto del 2015.

La evaluación inicial consistió en conocer la población a quienes se les solicita descartar de tuberculosis mediante sus biopsias, ver detalle en ANEXO 4. De los 73 pacientes, 56.2% son del sexo femenino. Sin embargo, se ha evidenciado que la prevalencia mayor está en los varones con alrededor de 60% (Alarcón y col., 2017), mientras que en este estudio está casi equiparada. Puede deberse a la poca cantidad de muestras que se ha considerado comparando con otros estudios.

Con respecto a las muestras provenientes de los pacientes, el 20.5% y 15.1% correspondieron a biopsia pleural y de ganglios, respectivamente; por ende es evidente que los servicios que solicitan con mayor frecuencia estas pruebas son infectología (25%), neumología (20.8%) y cabeza y cuello (15.3%). Esta frecuencia es similar a un estudio en Perú que indica que los tejidos más frecuentes analizados fueron ganglios linfáticos (33%), piel (13%), pleura (11%) y pulmón (10%), ver ANEXO 5 (Montenegro y col., 2014).

En cuanto a las edades, en este estudio el promedio es 35.5 +/- 15.4 (de 8 a 82 años) y no hubo diferencia significativa entre ambos sexos. Esta edad si coincide con otros estudios que indican que alrededor del 80% de las personas con TBC son económicamente activas (15-35) (Alarcón y col., 2017; Bonilla, 2008). Por tanto, es importante poner esfuerzos en este grupo tanto para el diagnóstico oportuno y el seguimiento a su tratamiento por tener un impacto económico a nivel nacional.

De acuerdo a la coloración Ziehl-Neelsen (ZN), la prevalencia de positivos a tuberculosis entre enero y agosto del 2015 en el HNDM fue de 13.7% y según la coloración Auramina (AU) 50.7%. Se evidencia una gran diferencia en la detección de los pacientes positivos de ambas técnicas. Sin embargo, para este estudio, nuestra prueba de referencia es ZN y por tanto, AU tiene elevado número de falsos positivos. Esto contradice los antecedentes que comparan estos métodos, pues indican que AU es más sensible y sus resultados son más cercano a PCR (Barrón y col., 2006; Trusov y col., 2009).

A pesar de la evidente diferencia en los resultados de AU y ZN, se aplicó la prueba estadística exacta de Fisher y se obtuvo un $p > 0.05$, por lo que indicaría que NO existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados de las dos técnicas. Esto se debe principalmente a que AU tiene más resultados positivos a TBC que ZN y según otros estudios, esto se puede deber a que ZN tiene muy baja sensibilidad, especialmente en muestras histológicas embebidas en parafina (Barrón y col., 2006; Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2008).

En cuanto a la sensibilidad, al no contar con una prueba gold estándar como PCR, se tuvo como referencia la técnica de ZN para determinar la sensibilidad y especificidad de AU. En este estudio, AU tiene una sensibilidad de 50% y la especificidad es de 49.2%. En otros estudios se encontró variabilidad de AU de acuerdo a la prueba con la que se compara; cuando se compara con ZN tiene sensibilidad de 80% (Kirwan y col., 2016) y con MODS de 36% (Lawrence y col., 2016), pero en ambos se concluye que tiene mayor sensibilidad que ZN.

De acuerdo a la literatura donde indican que ZN es más sensible que AU, podríamos interpretar para este estudio que los falsos positivos de AU (pacientes con resultados positivos sin tener enfermedad) según ZN, en verdad serían verdaderos positivos (pacientes con enfermedad). Por lo tanto, existiría un gran número de falsos negativos (pacientes con resultados negativos teniendo la enfermedad) en la prueba de ZN (32/75).

Por todo lo expuesto, no se puede aceptar nuestra hipótesis, pues se ha demostrado que ambas técnicas no están asociadas. Pero, si confiamos en que AU debe ser considerada para futuras evaluaciones con un método de referencia mejor que ZN. Ambas técnicas tienen el mismo principio y son rápidas, pero ZN es más barata por no necesitar de un microscopio de fluorescencia. A pesar de eso, se debe sopesar la prioridad del estado peruano con respecto a la ayuda diagnóstica de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- No existe asociación estadísticamente significativa entre los resultados de Ziehl-Neelsen y Auramina.
- La prevalencia de positivos a tuberculosis, según la coloración Ziehl - Neelsen fue de 13.7% entre enero y agosto del 2015 en el HNDM.
- La prevalencia de positivos a tuberculosis, según la coloración Auramina fue de 50.7% entre enero y agosto del 2015 en el HNDM.
- La sensibilidad de la prueba de auramina es de 50% y la especificidad es de 49.2% con respecto a Ziehl-Neelsen como prueba estándar.

RECOMENDACIONES

- ❖ La investigación y vigilancia epidemiológica de enfermedades como la tuberculosis son muy importantes y necesarias. Por eso, se recomienda mayores estudios con este tema, sobretodo de intervención.
- ❖ Se debe promover el financiamiento a más estudios de investigación, pues este estudio se limitó a comparar dos pruebas, debido a que una tercera como el PCR para comparar resulta muy costosa.
- ❖ Es recomendable realizar estudios con más población, pues de esta forma se puede contribuir a la epidemiología nacional y contribuir al éxito de estudios de intervención.
- ❖ Es importante comparar y buscar nuevos métodos de tamizaje y confirmación para mejorar la calidad de los resultados en favor de los pacientes y la salud pública

CAPÍTULO V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón, V., Alarcón, E., Figueroa, C., & Mendoza-Ticona, A. (2017). Tuberculosis en el Perú: situación epidemiológica, avances y desafíos para su control. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(2), 299-310. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2384>
2. Barrón, H., Monteghirfo, M., & River, N. (2006). Diagnóstico molecular de *Mycobacterium tuberculosis* en biopsias pleurales embebidas en parafina. *Anales de la Facultad de Medicina*, 67(1), 11-18. <https://doi.org/10.15381/anales.v67i1.1261>
3. Bonilla, C. (2008). Situación de la tuberculosis en el Perú: current status. *Acta Médica Peruana*, 25(3), 163-170.
4. CDC. (2018a). Diagnóstico de la infección de tuberculosis latente y de la tuberculosis activa. Recuperado 30 de agosto de 2018, de https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/diagnosis_es.htm
5. CDC. (2018b). Prueba cutánea de la tuberculina. Recuperado 31 de agosto de 2018, de https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/factsheets/testing/skintesting_es.htm
6. Centro Nacional de Epidemiología-MINSA. (2017). Vigilancia de Tuberculosis. Recuperado 30 de agosto de 2018, de http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=420&Itemid=358
7. Hansen, A. (1880). *Bacillus leprae*. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*, 79(1), 32-42. <https://doi.org/10.1007/BF01877571>

8. Jawetz, E., Brooks, G. F., Adelberg, E. A., & Melnick, J. L. (2013). *Microbiología médica* (26.^a ed., Vol. 1). EEUU: McGrawHill.
9. Kindt, T. J. (2007). *Inmunología de Kuby* (6ta ed., Vol. 1). EEUU: McGraw-Hill.
Recuperado de <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/inmunologia.pdf>
10. Kirwan, D. E., Ugarte-Gil, C., Gilman, R. H., Caviedes, L., Rizvi, H., Ticona, E., ... Friedland, J. S. (2016). Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay for Rapid Diagnosis of Lymph Node Tuberculosis and Detection of Drug Resistance. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(1), 185-189.
<https://doi.org/10.1128/JCM.02227-15>
11. Lawrence M, Surinder K, Ashwani K, & Joseph S. (2016). Comparative Evaluation of Fluorescent Staining with Ziehl-Neelsen and Kinyoun Staining in the Diagnosis of Clinically Suspected Cases of Pulmonary Tuberculosis. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 3(7), 1970-1974.
12. Lozano, J. (2002). Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Offarm*, 21(8), 102-110.
13. Martínez Morales, L. L., Domínguez García, & Barrera Toledo, J. C. (2014). *Diseño e implementación del protocolo de la tinción de auramina-rodamina para uso rutinario del diagnóstico microscópico de micobacterias*. (other). Universidad de San Carlos de Guatemala. Recuperado de <http://www.repositorio.usac.edu.gt/1627/>
14. Mendoza, A., & Iglesias, D. (2008). Tuberculosis en pacientes con VIH/SIDA. *Acta Médica Peruana*, 25(4), 247-254.
15. Merck. (2016). Auramina O. Recuperado de http://www.merckmillipore.com/INTERSHOP/web/WFS/Merck-MX-Site/es_ES/-/MXN/ShowDocument-File?ProductSKU=MDA_CHEM-

101301&DocumentId=200703.175.ProNet&DocumentUID=13448&DocumentType=PI&Language=ES&Country=NF&Origin=PDP

16. Ministerio de Salud de Argentina. (2014). *Diagnóstico de Tuberculosis: Guía para el equipo de salud* (2.^a ed., Vol. 3). Argentina. Recuperado de http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000049cnt-guia_de_diagnostico_tratamiento_y_preencion_de_la_tuberculosis_2015.pdf
17. MINSA. (2006). Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis. Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Recuperado de <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dgsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/NTSTBC.pdf>
18. MINSA. (2012). Impacto socioeconómico de la tuberculosis en el Perú. Dirección General de Salud de las Personas. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis (ESN-PCTB). Recuperado de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>
19. MINSA. (2014). Principales causas de mortalidad por sexo en Perú. Recuperado 30 de agosto de 2018, de <http://www.minsa.gob.pe/estadisticas/estadisticas/mortalidad/macros.asp?00>
20. MINSA. (2016). Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Peru. Recuperado de [http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/693981DC3C9D9765052580D6005AC863/\\$FILE/1__asistbc.pdf](http://www2.congreso.gob.pe/sicr/cendocbib/con4_uibd.nsf/693981DC3C9D9765052580D6005AC863/$FILE/1__asistbc.pdf)
21. Montenegro, S., Delgado, C., Pineda, S., Reyes, C., de la Barra, T., Cabezas, C., ... Mucientes, F. (2015). Diagnóstico diferencial de tuberculosis en base a PCR en

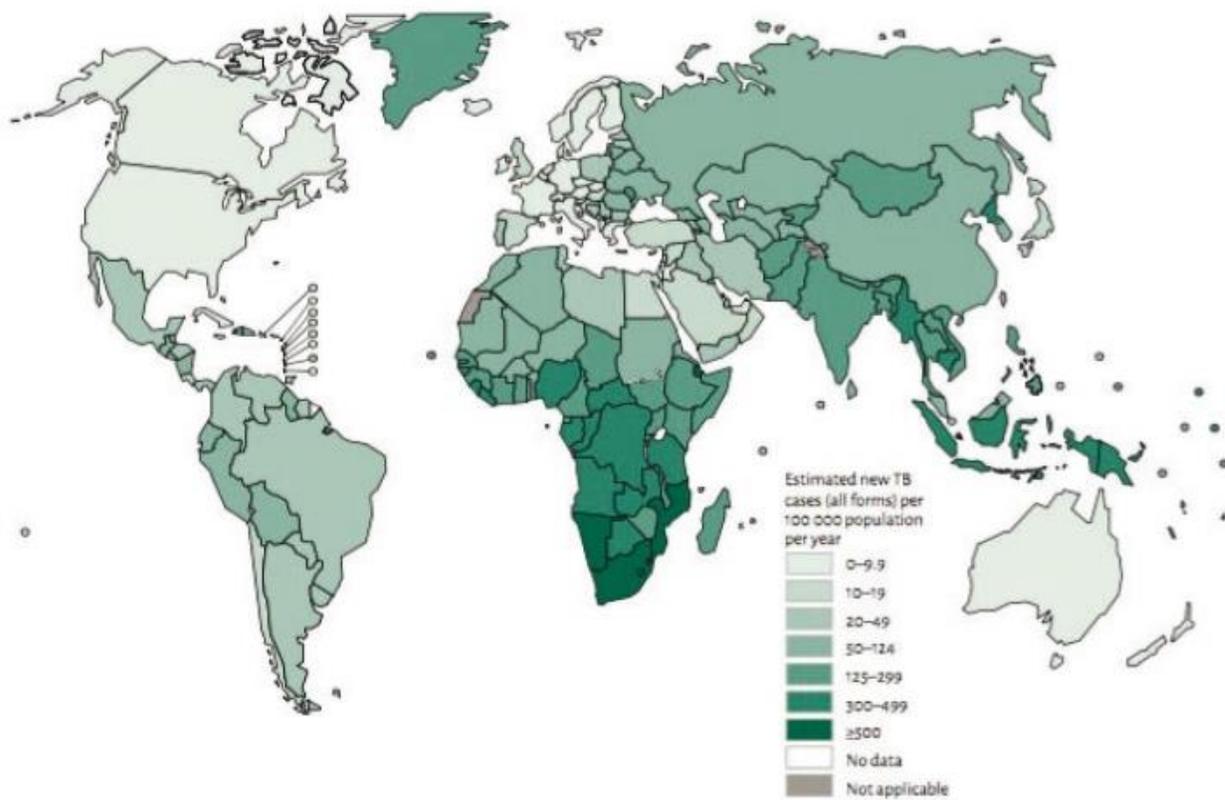
- lesiones granulomatosas clasificadas histopatológicamente. *Revista Española de Patología*, 48(3), 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2014.12.007>
22. Montenegro, Sonia, Delgado, C., Pineda, S., Reyes, C., de la Barra, T., Cabezas, C., ... Mucientes, F. (2014). Eficacia del diagnóstico diferencial de tuberculosis mediante reacción de polimerasa en cadena en lesiones granulomatosas de tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina. *Revista chilena de infectología*, 31(6), 676-681. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600006>
23. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2009). *Microbiología médica* (6a ed.). España: Elsevier España. Recuperado de https://parabolasdocotidiano.files.wordpress.com/2011/10/microbiologia_murray.pdf
24. Neves I. (2017). *Análise do custo do diagnóstico laboratorial da tuberculose pulmonar e investigação do Mycobacterium tuberculosis da sublinhagem RDRio no estado de Minas Gerais* (Tesis Ph.D.). Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. Recuperado de <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-ARVJWS>
25. OMS. (2017). Informe mundial sobre la tuberculosis. Recuperado 30 de agosto de 2018, de http://www.who.int/tb/publications/global_report/es/
26. OPS. (2008). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y Guía Técnica. Parte I Baciloscopia. *USI.I*, (1), 66.
27. Pérez, M., Tuñez, V., García, M., & Lado, F. (2002). Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Medicina Integral*, 39(5), 207-215.

28. Rodriguez G. (2006). Mycobacterias. En *Temas de bacteriología y virología médica* (2da ed., pp. 381-399). Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR. Recuperado de <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/micobacterias.pdf>
29. Santalla M, Perez V, Marnotes J, & Barbeyto L. (2012). Tuberculosis. Recuperado de <http://www.librodopeto.com/7-enfermedades-infecciosas/75-tuberculosis/>
30. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (2008). Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC. Recuperado de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia9a.pdf>
31. Tierney D, & Nardell E. (2018). Tuberculosis (TBC) - Enfermedades infecciosas. Recuperado 31 de agosto de 2018, de <https://www.msmanuals.com/es-pe/professional/enfermedades-infecciosas/micobacterias/tuberculosis-tbc>
32. Trusov A, Bumgarner R, Valijev R, Chestnova R, Talevski S, Vragoterova C, & Neeley E. (2009). Comparison of LuminTM LED fluorescent attachment, fluorescent microscopy and Ziehl-Neelsen for AFB diagnosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 13(7), 836-841.
33. Universidad de Vigo. (2018). Técnicas Hitológicas. Recuperado 31 de agosto de 2018, de <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/5-general.php>
34. WHO. (2017). *Global Tuberculosis Report 2017*. WHO. Recuperado de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js23360en/>

ANEXOS

ANEXO 1

TASAS DE INCIDENCIA DE TBC ESTIMADA POR PAISES 2014



Fuente: WHO. Reporte Global de Tuberculosis, 2015

ANEXO 2

TASAS DE INCIDENCIA DE TBC SEGÚN REGIONES DE SALUD EN PERÚ, 2015

Tabla 1. Casos y tasas poblacionales 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

Fuente: ESNPCT – MINSA, orden descendente de acuerdo a tasas de incidencia

ANEXO 3

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS					
Elaborado por:			Ivan Posso		
Responsable de Laboratorio:					
Fecha de recolección:					
N°	Codigo de paciente	Tipo de especimen	Edad	Sexo	Servicio de procedencia
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
			Firma del investigador		

ANEXO N°4

Características de los pacientes (n=73)		
Sexo		
Sexo	Frecuencia	%
Femenino	41	56.2%
Masculino	32	43.8%
Edad (años)		
Media +/- DS	Femenino	Masculino
35.5 +/- 15.4	34.9 +/- 16.2	36.2 +/- 14.4
Especímenes		
Muestra	Frecuencia	%
Biopsia Pleural	15	20.50%
Biopsia de ganglios	11	15.10%
Biopsia de mama	6	8.20%
Biopsia gástrica	5	6.80%
Biopsia de piel	5	6.80%
Tumor	4	5.50%
Biopsia de Pulmón	2	2.70%
Biopsia endobronquial	2	2.70%
Biopsia de cuerdas vocales	2	2.70%
Otros	23	31.5%
Servicio de procedencia		
Servicio	Frecuencia	%
Infectología	18	25.0%
Neumología	15	20.8%
Cabeza y cuello	11	15.3%
Ambulatorio	7	9.7%
Oncología	4	5.6%
Gastroenterología	3	4.2%
Dermatología	3	4.2%
Ginecología	3	4.2%
Otros	9	11.0%

ANEXO N° 5

FRECUENCIA DE BIOPSIAS POSITIVAS A TUBERCULOSIS SEGÚN TIPO DE TEJIDO Y DE LESIÓN GRANULOMATOSA

Tipo tejido	n (%)		Baciloscopia positiva		RPC positiva		Granuloma predominante	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ganglio	126	(33,2)	20	(15,9)	65	(51,6)	G1: 83	(65,9)
Piel	49	(12,9)	2	(4,1)	12	(24,5)	G1: 20	(40,8)
Pleura	43	(11,3)	16	(37,2)	31	(72,1)	G1: 37	(86,0)
Pulmón	39	(10,3)	7	(17,9)	22	(56,4)	G1: 24	(61,5)
Intestino	31	(8,2)	8	(25,8)	12	(38,7)	G2: 14	(45,2)
Tejido óseo	17	(4,5)	3	(17,6)	7	(41,2)	G5: 7	(41,2)
Mama	22	(5,8)	0		3	(13,6)	G2: 13	(59,0)
Otros Tejidos	53	(13,9)	9	(17)	23	(43,4)	G1: 23	(43,4)
Total	380	(100)	65	(17,1)	175	(46,1)	G1: 201	(52,8)