



UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en muestras extrapulmonares en
pacientes pediátricos con tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito
Unanue de enero del 2019 a diciembre del 2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Patología Clínica

AUTORA

Callupe Ore, Nuria Nelly

(0009-0007-0589-0259)

ASESORA

Saldarriaga Lecaros, Claudia Alejandra

(0000-0001-5871-6341)

Lima, Perú

2024

Metadatos Complementarios

Datos de la autora

Callupe Ore, Nuria Nelly

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 70148935

Datos de la asesora

Saldarriaga Lecaros, Claudia Alejandra

Tipo de documento de identidad de la ASESORA: DNI

Número de documento de identidad de la ASESORA: 45461907

Datos del Comité de la Especialidad

PRESIDENTE: Chunga Chunga, Ausberto.

DNI: 08491003

ORCID: 0000-0003-1259-3299

SECRETARIO: Cruzado Villanueva, Magda Yuliana.

DNI: 00514914

ORCID: 0000-0003-1964-460X

VOCAL: Barbieri Grieve, Rosanna Mirella

DNI: 07210839

ORCID: 0000-0002-8358-6654

Datos de la investigación

Campo del conocimiento OCDE: 3.00.00

Código del Programa: 912829

ANEXO N°1

DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, CALLUPE ORE NURIA NELLY, con código de estudiante N° 202020932, con DNI N° 70148935, con domicilio en Portales de Javier Prado, Calle Suecia 151, distrito Ate Vitarte, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médica Cirujana de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: "SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BACILOSCOPIA EN MUESTRAS EXTRAPULMONARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DE ENERO DEL 2019 A DICIEMBRE DEL 2021" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente SALDARRIAGA LECAROS, CLAUDIA ALEJANDRA, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc.; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 10% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 22 de JUNIO de 2024



Firma

NURIA NELLY CALLUPE ORE

DNI N° 70148935

Sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en muestras extrapulmonares en pacientes pediátricos con tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero del 2019 a diciembre del 2021

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	hdl.handle.net Fuente de Internet	1%
2	Submitted to Universidad del Sinú Trabajo del estudiante	1%
3	www.cochranelibrary.com Fuente de Internet	1%
4	repositorio.unap.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	repositorio.urp.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	www.analesdepediatria.org Fuente de Internet	1%
7	www.worldgastroenterology.org Fuente de Internet	1%
8	"Tuberculosis ganglionar periférica en pediatría: 16 años de experiencia en un	1%

centro pediátrico de tercer nivel de Buenos Aires, Argentina", Archivos Argentinos de Pediatría, 2018

Publicación

9	1library.co Fuente de Internet	<1 %
10	Submitted to Universidad Santiago de Cali Trabajo del estudiante	<1 %
11	repositorio.upsc.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
12	repositorio.uoosevelt.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
13	www.ramr.org Fuente de Internet	<1 %
14	repositorio.uigv.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
15	www.elsevier.es Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 20 words

Excluir bibliografía

Activo

INDICE

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la realidad problemática:	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Delimitaciones	7
1.6 Viabilidad	7
II. MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes de la investigación	8
2.2 Bases teóricas	16
2.3 Definiciones conceptuales	19
2.4 Hipótesis	19
III. METODOLOGÍA	20
3.1 Diseño	20
3.2 Población y muestra	20
3.3 Operacionalización de variables	22
3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos	23
3.5 Técnicas para el procesamiento de la información	23
3.6 Aspectos éticos	23
IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA	24
4.1 Recursos	24
4.2 Cronograma	24
4.3 Presupuesto	25
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	26
ANEXO	34

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la realidad problemática:

La Organización Mundial de la Salud realizó una estimación de un millón de nuevos casos de tuberculosis pediátrica en el 2017 y 194.000 deceso a causa de dicha problemática en población infantil. (1)

Según el informe operacional-manual de la situación de tuberculosis en niños y adolescentes en Perú, el porcentaje de casos registrados de niños en el año 2019, 2020 y 2021; fue de 8.2%, 7.9% y 7.5% respectivamente. Donde evidentemente su valor fue perjudicado por el impacto de la crisis sanitaria del COVID-19. (2)

A nivel mundial antes de la pandemia de coronavirus, la tuberculosis fue causa de mortalidad en un 14% en niños menores de 15 años, quienes no tuvieron un diagnóstico oportuno, debido a que existen dificultades en su diagnóstico lo cual es un gran reto en la salud pública. (3)

En Perú, los programas nacionales de tuberculosis, solo logran notificar el diagnóstico de al menos 50% de los niños afectados y las razones de esta brecha informativa es debido a las condiciones preanalíticas de la muestra en estudio y condiciones fisiológicas del paciente que obstaculizan el diagnóstico. (2)

Usualmente un frotis positivo requiere por lo menos 5000 a 10000 bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por μL de muestra de esputo. Sin embargo, la condición paucibacilar que posee la población pediátrica es debido a la localización extrapulmonar de tuberculosis más frecuente es linfonodal y cerebroespinal. (4,5)

La forma de presentación extrapulmonar se constituyó la segunda en frecuencia luego de la pleural; sin embargo, fue reportada por otros estudios

como la primera forma clínica de tuberculosis extrapulmonar en otros países. Es por ello que poseen un mayor riesgo de propagación linfohematógena. (6,7)

Los estudios de vigilancia realizados en la Unión Europea y Berlín han demostrado que la tuberculosis linfática se observa con mayor frecuencia en niños <15 años. (8)

Los niños menores de 5 años además de dicha condición paucibacilar, poseen también una dificultad para poder expectorar debido a no poseer la fuerza de torsión o la coordinación oromotora para producir una muestra de esputo de adecuada calidad. (9)

Debido a esas condiciones poco favorables para la obtención de esputo se desea estudiar la utilización de las muestras de tipo extrapulmonares como heces, orina y aspirado gástrico para conocer el diagnóstico de tuberculosis, conocer su sensibilidad y frecuencia diagnóstica.

Así mismo es importante recalcar que el diagnóstico de tuberculosis se realiza de forma individual, concertando la anamnesis, epidemiología, exámenes laboratoriales, imágenes radiológicas e incluso si se contara con estudios moleculares y genómicos. (10)

Diagnosticar tuberculosis en pacientes pediátricos es todo un desafío, por lo cual hay una necesidad de incorporar, definir algoritmos diagnósticos. En el Perú es limitada la información estadística del diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos mediante baciloscopia positiva en muestras extrapulmonares.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en muestras extrapulmonares en pacientes pediátricos con tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero del 2019 a diciembre del 2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Identificar la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en muestras extrapulmonares en pacientes pediátricos con tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero del 2019 a diciembre del 2021

1.3.2 Objetivos específicos

1. Conocer el tipo de muestra extrapulmonar con el mayor número de muestras positivas para tuberculosis mediante baciloscopia.
2. Conocer el tipo de muestra extrapulmonar más frecuente con baciloscopia negativa, pero con cultivo positivo.
3. Conocer el tipo de muestra extrapulmonar positiva en ausencia de antecedentes personales, familiares ni epidemiológicos.
4. Conocer el tipo de muestra extrapulmonar positiva más frecuente en pacientes pediátricos con recaída.
5. Conocer el número total de pacientes pediátricos con muestras de aspirado gástrico positivo.
6. Conocer el porcentaje total de pacientes pediátricos con muestras de aspirado gástrico negativo.
7. Conocer el tipo de muestra extrapulmonar más frecuente en pacientes pediátricos que es solicitado por los médicos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

1.4 Justificación

Desde hace muchos años las infecciones respiratorias representan un desafío trascendental en la salud pública, debido a su rápida propagación en especial en cuanto a infecciones respiratorias. En el caso de la tuberculosis era el trascendental origen de deceso por enfermedad infecciosa a nivel global, antes de la pandemia del COVID 19. Es por lo que hubo una disminución de casos nuevos de tuberculosis, disminuyendo de 7.1 millones en 2019 a 5.8 millones en 2020 pero se observó un incremento del número absoluto de muertes por el mismo en el 2020. (11)

Los bebés y los niños pequeños menores de 4 años poseen la tasa más elevada de progresión de la infección tuberculosa. El riesgo de progresión en bebés menores de 12 meses con tuberculosis latente es de 40 al 50%, mientras que los adolescentes corren mayor riesgo de progresión. (12)

A partir de 2020, las pruebas de baciloscopia de esputo se han sustituido por las siguientes pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) que incluye las pruebas de diagnóstico rápido (WRD) recomendadas por la OMS: Kit de detección Loopamp MTBC [amplificación isotérmica mediada por bucle de tuberculosis (TB-LAMP); Eiken Chemical Company Ltd], el ensayo Xpert MTB/RIF, el ensayo Xpert MTB/RIF Ultra más nuevo (Cepheid) y los ensayos Truenat. (13)

Las pruebas mencionadas son costosas, el coste de GeneXpert es aproximadamente 14 veces mayor que el de la baciloscopia por paciente en el sector hospitalario, y dado que la tuberculosis es endémica en nuestro país, con una alta incidencia a nivel nacional, puede ser difícil lograr una cobertura completa de detección de casos de tuberculosis utilizando estas pruebas. No obstante, el diagnóstico temprano podría interrumpir la cadena de transmisión en la familia y la comunidad. Es por ello por lo que nos

enfocaremos en valorar la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia. (14,15)

Por otro lado, los niños no producen esputo de calidad y, por lo tanto, requieren procedimientos invasivos para recolectar el esputo inducido y la aspiración gástrica. Estos procedimientos invasivos tienen un bajo rendimiento diagnóstico y pueden ser inaccesibles en entornos de bajos recursos. (16)

Se ha documentado que incluso cuando los niños mayores pueden producir esputo, con poca frecuencia es positivo y rara vez son transmisores de tuberculosis. Su positividad intermitente y enfermedad paucibacilar requiere la obtención de múltiples muestras. (17,18)

A pesar de la complejidad de adquisición de la muestra de aspirado gástrico se debe tener en cuenta que dicha muestra puede considerarse un procedimiento de bajo riesgo para la transmisión de la tuberculosis y puede realizarse de manera segura ya que generalmente no produce aerosoles. (19)

Es por ese motivo que se realiza la recolección alternativa de muestras como el aspirado gástrico, heces y orina, para la búsqueda de tuberculosis mediante baciloscopia. Dichas muestras suelen solicitarse en la práctica médica diaria ante la sospecha de tuberculosis. Debido a que los niños tragan esputo, la muestra de heces es una alternativa potencial. Las micobacterias presentes en el esputo pueden atravesar el tracto gastrointestinal. (16)

La utilización de las heces sería beneficioso para reducir los retrasos en el diagnóstico y los procedimientos invasivos, especialmente entre los niños ambulatorios remitidos desde centros de salud periféricos. (20)

La orina se puede obtener con relativa facilidad de los niños y, por lo tanto, es una muestra atractiva para las pruebas de tuberculosis.

Además de ser más seguro de manipular, la producción normal de orina produce cantidades frecuentes y en mayor cantidad lo que hace que las muestras de orina sean cómodas de obtener y más fáciles de analizar en comparación con el esputo. (21)

El frotis de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) en muestras de orina requiere de 5×10^3 a 1×10^4 bacilos/ml de muestra para producir un resultado positivo. Además del precario límite de detección, la naturaleza no viscosa de la orina contribuye de carácter significativo a debilitar la fijación de los bacilos en el frotis, reduciendo así la tasa de positividad del frotis de BAAR en muestras de orina. (22)

Otra restricción del frotis de los bacilos es la posible presencia de micobacterias no tuberculosas dando lugar a un falso positivo. Sin embargo, la prueba de frotis continúa siendo una herramienta de detección rentable para la tuberculosis extrapulmonar, especialmente en entornos de salud con una alta prevalencia de tuberculosis. (23)

Por otro lado la sobreexposición al ambiente considerablemente alcalino de los bacilos tuberculosos en las muestras de orina, que es responsable de inactivar un porcentaje de la micobacteria tuberculosa, lo que resulta en una disminución de la tasa de recuperación mediante el método de cultivo convencional. (24)

Actualmente no se dispone de información precisa sobre el uso óptimo y la validación de muestras extrapulmonares para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos. La selección de estas muestras para este proyecto

se debe a la complejidad en la obtención de muestras, incluida la dificultad de obtener esputo debido a la incapacidad de expectorar en algunos niños. Por ello, se investigará el uso de muestras como el aspirado gástrico, las heces y la orina, que son menos invasivas y menor coste. El objetivo es determinar la sensibilidad diagnóstica de estas muestras extrapulmonares para el diagnóstico de tuberculosis en la población pediátrica.

1.5 Delimitaciones

La investigación se realizará en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis mediante baciloscopia positiva de muestras extrapulmonares evaluadas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, entre enero del 2019 – diciembre del 2021.

1.6 Viabilidad

El presente trabajo de investigación se realizará en un plazo no mayor de 3 meses aproximadamente. Se realizará la recopilación de datos previa autorización del Centro de Excelencia (CENEX) para el control de enfermedades infecciosas: Tuberculosis (TBC). Asimismo, será financiado con propios recursos del investigador, por lo cual no se requiere un financiamiento externo o auspicio. Se accederá al archivo digital de datos descriptivos y estadísticos de pacientes de interés.

II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Bart IY, et al. En “La inducción de esputo en niños es factible y útil en una práctica hospitalaria general ajetreada” encontró que en el 91% pacientes (89/98) se obtuvo una muestra de esputo de óptima calidad. Después del procedimiento de la inducción sólo 4 pacientes no pudieron producir esputo; 5 muestras no fueron procesadas por encontrarse en mala calidad. Concluyendo que dichas muestras de esputo podrían obtenerse mediante un procedimiento de recolección de esputo inducido en nuestro ajetreado entorno hospitalario. (25)

Gibson PG, et al. En el artículo “Inducción de esputo en niños” mencionó que la monitorización de la función pulmonar se considera fundamental para avalar la seguridad de la inducción del esputo. Este procedimiento debe ser realizado por personal capacitado con experiencia en la medición de la función pulmonar en niños y en la identificación y manejo de efectos adversos en niños. Algunos puntos importantes es tener en cuenta son la contaminación salival, reflejado en los recuentos de células escamosas. Lo cual podría reflejar la complejidad de la adquisición de este tipo de muestra lo cual resultaría ser una desventaja en países con alta prevalencia de tuberculosis. (26)

Kunkel A, et al. Realizó una revisión sistemática y metaanálisis sobre “Baciloscopia positiva en tuberculosis pediátrica y adulta”. Donde mencionó que la sensibilidad de la baciloscopia oscila entre el 0% al 10% en niños. Estimaron que el 6.8% de los casos de tuberculosis pediátrica poseen baciloscopia de esputo positiva, en comparación con el 52,0 % de los adultos. Respecto a la población pediátrica el porcentaje varía acorde a la

edad de los niños, con un porcentaje de citología positiva de solo el 0,5 % entre los niños de 0 a 4 años, en comparación con el 14,0 % entre los niños de 5 a 14 años. (27)

Baquero-Artigao F, et al. En el artículo de “Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis”, mencionó que la baciloscopia posee una sensibilidad inferior al 15% en niños con primoinfección tuberculosa, siendo más eminente en la tuberculosis congénita y las formas cavitadas de los adolescentes. La tinción directa es menos específica en situaciones donde son frecuentes las infecciones por Micobacterias no tuberculosas, posiblemente presentes en algunas patologías como la fibrosis quística, bronquiectasias, adenitis o pacientes inmunodeprimidos. (28)

Banaei-Esfahani A. et al. Mencionó en la publicación “Enfoques de proteómica de sistemas para estudiar patógenos bacterianos: aplicación a *Mycobacterium tuberculosis*”, si bien el cultivo y GeneXpert poseen alta sensibilidad y especificidad en los casos con baciloscopia positiva, han disminuido la precisión diagnóstica en personas con enfermedad con baciloscopia negativa, personas que viven con VIH (PLWH), niños y tuberculosis extrapulmonar (EPTB). (29)

Osei Sekyere J, et al. En la publicación “Una evaluación comparativa del nuevo Genexpert MTB/RIF Ultra y otros ensayos de diagnóstico rápido para detectar tuberculosis en muestras pulmonares y extrapulmonares”, menciona que a pesar que la organización mundial de la salud (OMS) recomienda tanto GeneXpert MTB/RIF como GeneXpert MTB/RIF Ultra para el diagnóstico de tuberculosis, debido a su óptima sensibilidad combinada en muestras con frotis positivo (98%), la detección de tuberculosis es baja en muestras paucibacilares (68%), particularmente en personas que viven con el VIH (80%), niños (66%) y en muestras extrapulmonares (79%). (30)

Arora A. et al. En el artículo “Estudio prospectivo para conocer el papel del examen de aspirado gástrico mediante tinción de Ziehl-Neelsen y la prueba de amplificación de ácido nucleico basada en cartucho (CB-NAAT) como método de diagnóstico en la tuberculosis infantil”, se realizó un estudio en 100 pacientes pediátricos menores de 12 años de ambos sexos, hallaron que la sensibilidad y especificidad de la tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido alcohol resistentes en muestras de aspirado gástrico fueron de 47,6%, 98,77%, 90,9% y 87,6%, en comparación del cultivo como prueba estándar. (31)

Piccini P. et al. En su estudio “Peculiaridades clínicas de la tuberculosis” demostró que la recolección de tres muestras consecutivas de aspirado gástrico temprano en la mañana se utiliza ampliamente con el objetivo de recuperar el esputo deglutido para su confirmación microbiológica en niños. (4)

Cruz AT, et al. en el artículo “Rendimiento del aspirado gástrico para niños con sospecha de tuberculosis pulmonar”, describió el estudio de 280 niños de entre 3 a 17 años, descubrieron que sólo 3 niños con cultivos positivos para tuberculosis tuvieron baciloscopia positiva; 1 niño con *Mycobacterium kansasii* también resultó positivo en la baciloscopia BAAR. De los 3 niños: una niña de 3 meses con enfermedad miliar tuvo frotis y cultivo positivos en los 3 aspirados gástricos. Los otros 2 niños recibieron 2 aspirados gástricos en total y el segundo resultó negativo; 1 era un niño de 7 meses con tuberculosis pleural y pulmonar y el otro era un niño de 8 años con tuberculosis pulmonar. Ningún niño con baciloscopia BAAR positiva tuvo cultivos negativos. Esta cohorte pediátrica, que puede ser un reflejo de un área de baja prevalencia por ello que las tasas de positividad de los frotis y cultivos fueron bastante bajas. (18)

Pierre-Louis MH, et al. En el artículo “Diagnóstico de tuberculosis mediante aspirados gástricos en pacientes pediátricos en Haití” describió 187 niños diagnosticados clínicamente de tuberculosis, de los cuales se logró esclarecer un diagnóstico microbiológico en 40 niños (21%). Los cultivos, el Xpert y el frotis fueron positivos en 30(19%), 28(17%) y 3 (1,6%) respectivamente es decir la baciloscopia no contribuyó únicamente al diagnóstico de tuberculosis en ningún niño. (32)

López J. et al. En el estudio “Jugo gástrico versus esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños”, reveló que la rentabilidad diagnóstica del jugo gástrico supera el esputo inducido en más de un 20%. Sin embargo, mencionan que dicha discrepancia respecto a la literatura podría deberse a la variabilidad en el proceso preanalítico de recogida y a la mayor dificultad para adquirir un esputo inducido óptimo. (33)

Song R. et al. En el estudio “Estrategias de prueba y recolección de muestras sensibles y factibles para diagnosticar la tuberculosis en niños pequeños”, mencionó que las muestras de aspirado nasogástrico por duplicado o en combinación con muestras de heces u orina, tuvo un rendimiento diagnóstico comparable con las muestras estándar de referencia. La unión de estas técnicas podría potenciar el diagnóstico de tuberculosis entre niños en áreas con recursos limitados. La combinación de aspirado gástrico y aspirado nasogástrico mostró una eficacia superior a la de los métodos de referencia actuales, lo que sugiere su utilidad en determinados contextos clínicos y de investigación. El rendimiento de las muestras de heces fue menor, con un promedio de 14 de 31 con resultados positivos, obtuvo una sensibilidad de 45% y en las muestras de orina 4 de 31 con resultados positivos y una sensibilidad del 13%. (34)

Kabir S et al. En el estudio “Ensayo Xpert Ultra en heces para diagnosticar tuberculosis pulmonar en niños” describió el estudio de involucró a 70 pacientes pediátricos entre 0 a 18 años que tuvieron un seguimiento continuo entre los años 2008 y 2017. Los resultados que se obtuvieron de la positividad del bacilo se encontraron en un 20,6% (14/68) en diversos fluidos corporales y muestras de tejido. De los cuales 2/8 fueron positivos en esputo, 1/13 en jugo gástrico en ayunas, 2/5 en líquido cefalorraquídeo (LCR), 3/36 en biopsias y 6/6 en muestras de orina. Mientras la positividad del cultivo fue de 1/8 en esputo, 1/13 en acido gástrico, 2/5 en líquido cefalorraquídeo (LCR), 9/14 en biopsias y 2/6 en muestras de orina. (20)

MacLean E. et al. En el metaanálisis “Precisión diagnóstica de heces Xpert MTB/RIF para la detección de tuberculosis pulmonar en niños”, hallaron que la precisión de la prueba Xpert MTB/RIF de heces de niños con presunta tuberculosis mostró una sensibilidad combinada del 67 % y una especificidad del 99 % en comparación con un estándar de referencia microbiológico. (35)

Sultana S, et al. En el artículo “Muestra de heces para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en adultos: una revisión sistemática.”. menciona que, si bien existen publicados varios estudios sobre el uso de muestras de heces para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en adultos, aún no se ha evaluado su utilidad en la población adulta mediante un análisis sistemático. Dentro de sus hallazgos la sensibilidad informada de la microscopía en frotis de heces fue relativamente baja, fluctuando entre 12,1% y 53,9% en los 6 estudios. Sin embargo, la especificidad fue uniformemente alta en la mayoría de los estudios, oscilando entre el 79,5% y el 100%. (36)

Kay AW, Et al. En el artículo “Ensayos Xpert MTB/RIF y Xpert MTB/RIF Ultra para tuberculosis activa y resistencia a rifampicina en niños”.

Mencionó que la sensibilidad de Xpert MTB/RIF varía según el tipo de muestra: las muestras de aspirado gástrico tienen la sensibilidad más alta seguidas del esputo y las heces, y las muestras nasofaríngeas las más bajas; la especificidad en todas las muestras fue $> 98\%$. En el caso de los niños pequeños que no poseen capacidad de expectoración, suele obtenerse la muestra a través de aspirado gástrico o esputo inducido, y se ha observado un aumento en el uso de muestras de heces. (37)

Banada PP, et al. En el estudio “Un nuevo método de procesamiento de muestras para la detección rápida de tuberculosis en las heces de pacientes pediátricos mediante el ensayo Xpert MTB/RIF”, mencionó sobre el rendimiento incremental de una segunda prueba de heces probablemente se explique por la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis pediátrica, donde, de igual forma que con muestras respiratorias, que al incrementar el número de pruebas incrementaría el rendimiento diagnóstico. (16)

Kesarwani V, et al. En la revisión “Detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras de heces mediante PCR en pacientes con tuberculosis pulmonar” describió positividad de bacilos mediante la tinción con Ziehl Neelsen en 42 (27,5%) de las 240 muestras. Las muestras de esputo mostraron la mayor positividad de bacilos: 30 (33,3%) muestras, seguidas del lavado gástrico: 9 (30%) y las muestras de heces 3 (2,5%). Mediante el aislamiento por cultivo se aisló en 39 de 240 (16,25%) muestras. La muestra de esputo presentó la mayor positividad 28 (31,1%), seguida del lavado gástrico 5 (16,66%) y la muestra de heces 6 (5%). (38)

Pang Y, et al. En el artículo “Ensayo GeneXpert MTB/RIF en el diagnóstico de tuberculosis urinaria a partir de muestras de orina”, describió que en comparación con el cultivo de Lowenstein Jensen de muestras de orina, la sensibilidad de la microscopía de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR)

y GeneXpert fue del 40,5 % (15/37, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 24,7–56,4 %) y del 94,6 % (35/37, 95 % IC: 87,3-100,0%), respectivamente. El análisis estadístico reveló que la sensibilidad de GeneXpert fue significativamente mayor que la de la microscopía AFB ($P < 0,001$). (14)

López AL, et al. En su publicación “Xpert MTB/RIF en orina para el diagnóstico de la tuberculosis infantil”, mencionó que en la recolección de muestras de orina de 182 casos de niños ambulatorios de 0 a 14 años, el Xpert en orina no proporcionó utilidad diagnóstica adicional para la tuberculosis pulmonar infantil y que sólo cinco fueron confirmados bacteriológicamente mediante esputo o aspirado nasofaríngeo. (39)

Concepción N. et al. En el artículo “Interpretación radiográfica estandarizada de la tuberculosis torácica en niños”, refiere que la radiografía de tórax es insensible y no específico para la tuberculosis y tiene un acuerdo interobservador deficiente. (10)

Sodhi KS. et al. Menciona en su artículo, “Imágenes de la tuberculosis torácica en niños: Direcciones actuales y futuras”, que solo el 15% de pacientes con tuberculosis demostrada pueden tener resultados normales en la radiografía de tórax. Incluso refiere que la ecografía mediastínica, especialmente en países de escasos recursos, puede ser mejor que la radiografía de tórax para la detección de ganglios linfáticos agrandados, aunque de igual manera es limitada por su dependencia del operador. (40)

Pillay T. et al. en el artículo “Imágenes de tórax en la tuberculosis pulmonar pediátrica”, califica la tomografía de tórax como estándar de oro para la

detección de linfadenopatía y sus complicaciones en pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis. (41)

Schumacher SG. et al. en el estudio "Precisión de las pruebas diagnósticas en la tuberculosis pulmonar infantil: un análisis de clases latentes bayesianas", hallaron que individuos menores de 15 años que presentaban signos sugestivos para tuberculosis pulmonar mostraron diferentes resultados de sensibilidad a los síntomas, la baciloscopia y el cultivo presentaron valores de 22% y 60% respectivamente, mientras que la radiografía pulmonar y la tomografía torácica fue del 64% y de 75% respectivamente. Respecto a la especificidad, la baciloscopia y el cultivo obtuvieron un valor cercano al 100% mientras que la radiografía de tórax y la tomografía torácica fueron de 78% y 69% respectivamente. (42)

Rasheed W. et al. en el artículo "Precisión diagnóstica de la tomografía computarizada de tórax de alta resolución en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar con la baciloscopia de esputo positiva y negativa", Hallaron que la tomografía de tórax posee una alta sensibilidad en el diagnóstico de tuberculosis con baciloscopia de esputo positiva y negativa. Respecto a la especificidad de la tomografía torácica fue alta en pacientes con baciloscopia de esputo positiva y ligeramente baja en baciloscopia de esputo negativas. (43)

Le V. et al. en el estudio "Un estudio transversal de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y radiografía de tórax normales: ¿Qué características se asociaron con la positividad del cultivo de esputo?", menciona que el número de bacilos ácido alcohol resistentes están estrechamente relacionados con el grado de consolidación, ya que el material necrótico contiene bacilos y drenajes de las vías respiratorias. A pesar de ello

refiere que ni las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) ni la tomografía computarizada descartan el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y el valor del cultivo continúa prevaleciendo. (44)

Rodrigues C. et al. En el artículo “¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico de la tuberculosis infantil?”, Menciona los diversos métodos moleculares entre ensayos con sondas de nueva línea, pirosecuenciación, secuenciación del genoma completo o secuencia dirigida, cabe mencionar que son aportes diagnósticos prometedores, pero no se encuentran disponibles comercialmente en la actualidad. Existe una prueba cutánea C-Tb es una alternativa aceptable a la prueba de cutánea de tuberculina y a los ensayos de liberación de interferón gamma para el diagnóstico de tuberculosis latente. (45)

2.2 Bases teóricas

La tuberculosis es una enfermedad principalmente respiratoria que es provocada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que es el agente causal. Su afección principal es en los pulmones, siendo el tracto respiratorio el punto de entrada. Entre otros sistemas de órganos afectados suelen encontrarse: el sistema gastrointestinal, el sistema linfático, el sistema nervioso central, el sistema musculoesquelético, entre otros.

El *Mycobacterium tuberculosis*, es un bacilo alcohol-acidorresistente, es una bacteria intracelular facultativa, aeróbica obligada, forma parte de un complejo junto a otros miembros: *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium microti*.

La presencia lipídica en la pared celular, incluido el ácido micólico, contribuye a conferirle ciertas propiedades de la infección:

Resistencia a varios antibióticos, a condiciones extremas como acidez o alcalinidad extrema, poco oxígeno y supervivencia intracelular.

La tinción de Ziehl-Neelsen es la más utilizada para el diagnóstico de tuberculosis, mediante la baciloscopia. En este procedimiento, la muestra se tiñe inicialmente con carbol fucsina, lo que le otorga un color rosa distintivo. Posteriormente, se somete a un proceso de decoloración con ácido-alcohol, seguido de una contra tinción con azul de metileno. Se designa positiva cuando la muestra contenga bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), presenten un tinte rosado característico. (46)

De forma tradicional, el diagnóstico de la tuberculosis se ha basado en la detección de la presencia de bacilos anteriormente mencionados, un método desarrollado hace más de un siglo por Robert Koch. Este enfoque diagnóstico, junto con técnicas como el cultivo de tuberculosis y pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de nueva generación, son fundamentales en la actualidad.

La transmisión de los bacilos es a través de la inhalación de pequeñas partículas, con un tamaño que oscila entre 1 a 5 μm . La población inmunocompetente puede eliminar eficazmente el bacilo post exposición, aun así, existe una proporción que puede desarrollar una infección latente o progresar a una enfermedad activa. (47)

Los bacilos son altamente antigénicos y desencadenan una respuesta inmune firme. Después de la inhalación, los bacilos ingresan a los macrófagos alveolares y evitan la degradación, liberándose y infectando células epiteliales alveolares o migrando a través del tejido pulmonar. Los linfocitos CD4⁺ activan macrófagos, formando granulomas. Los granulomas son estructuras complejas que pueden albergar bacilos en un estado latente, no solo favorece la contención de la infección, sino también puede permitir la

diseminación. Los macrófagos infectados pueden sufrir apoptosis o necrosis, y las micobacterias liberadas pueden infectar nuevos macrófagos. (48)

Cuando el bacilo ingresa por primera vez al organismo puede provocar lo que se conoce como tuberculosis primaria manifestándose como el foco de Ghon, la cual entra en un estado de latencia en la mayoría de los casos conocido como tuberculosis latente.

La tuberculosis latente puede volver a activarse en el futuro, especialmente en población más vulnerable como en niños, personas desnutridas, individuos inmunosuprimidos y aquellos que toman esteroides a largo plazo. (45)

Los lactantes poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad progresiva, que disminuye gradualmente hasta los 5 años. La infección durante la niñez a menudo conlleva a una progresión local y que posteriormente se disemina, como la enfermedad miliar-meníngea. Desde los 5 años hasta la pubertad, hay un período de relativa resistencia a la enfermedad progresiva, a pesar de que siga presente la susceptibilidad de la infección.

La tuberculosis pulmonar en adolescentes y adultos jóvenes se debe a una enfermedad inicial reciente y poseen un alto riesgo de recaída en la tuberculosis cavitaria crónica. Mientras que en la infección infantil es causado por una progresión tardía de la enfermedad. (49)

Pruebas de confirmación y diagnóstico:

Se recomienda realizar una radiografía de tórax para evaluar la presencia de enfermedad activa, pero la tinción acida rápida de Ziehl-Neelsen, el cultivo y las pruebas de amplificación nuclear y basada en genes representan una nueva generación de herramientas diagnósticas.

La confirmación de la tuberculosis puede lograrse por métodos tradicionales como el cultivo, pero puede lograrse en menor tiempo con la utilización de

técnicas moleculares que principalmente beneficiarían a pacientes inmunocomprometidos, donde los falsos positivos suelen ser frecuentes.

La mayoría de los pacientes diagnosticados suele tener un pronóstico favorable, en gran medida del tratamiento efectivo. Sin embargo, sin un tratamiento, la tasa de mortalidad puede superar el 50%

Los pacientes más vulnerables y de mayor riesgo son los extremos de la vida, ancianos, lactantes, niños pequeños, inmunosuprimidos y en pacientes multidrogoresistentes. (46)

2.3 Definiciones conceptuales

- Sensibilidad: Capacidad de una prueba de identificar correctamente los casos positivos de una enfermedad.
- Baciloscopia: Método diagnóstico que busca la presencia del *Mycobacterium tuberculosis*.
- Extrapulmonar: Espécimen biológico tomado en áreas fuera de los pulmones
- Recaída: Presencia de *Mycobacterium tuberculosis* después de tratamiento inicial de aparente curación o mejoría.
- Tuberculosis: Enfermedad causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*.

2.4 Hipótesis

La baciloscopia en muestras extrapulmonares es útil para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos evaluados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

III. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Es retrospectivo debido a que se tomará datos del año 2019 al 2021; observacional porque no se manipula ni se interviene en las variables; descriptivo porque no incluye grupos de control y no se analiza comparativamente; y es de estadística inferencial, ya que utilizará la prueba de chi-cuadrado, OR y curvas ROC.

3.2 Población y muestra

Pacientes desde su nacimiento hasta terminada la adolescencia, que comprende desde 0 hasta 17 años, 11 meses, 29 días, con diagnóstico de tuberculosis mediante baciloscopia positiva en muestras extrapulmonares evaluados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo de enero 2019 al diciembre 2021.

Criterios de inclusión:

Pacientes menores de 18 años con tuberculosis.

Pacientes menores de 18 años con recaída por tuberculosis.

Pacientes menores de 18 años atendido en el Hospital Nacional Hipólito Unanue en el periodo de enero 2019 a diciembre 2021.

Criterios de exclusión:

Pacientes con edad de 18 años a más.

Pacientes menores de 18 años sin tuberculosis.

Muestras extrapulmonares con baciloscopia negativa.

Muestras extrapulmonares insuficientes o inadecuadas.

Tamaño de la muestra:

Se estima un valor de 385.

Se calcula de acuerdo con el nivel de confianza y el margen de error o precisión. Generalmente, son 95% y 5%, respectivamente.

Se realizará el tipo de selección no probabilístico.

$$n = \frac{[p * (100 - p)] * (Z_{95\%})^2}{\Delta^2}$$

3.3 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE RELACION Y NATURALEZA	CATEGORÍA O UNIDAD
Presencia de tuberculosis	Enfermedad causada por la bacteria Mycobacterium tuberculosis	Resultado positivo en cultivos de micobacterias.	Nominal	Dependiente Cualitativa	0: Ausencia de tuberculosis. 1: Presencia de tuberculosis.
Tipo de baciloscopia	Método diagnóstico que busca la presencia del Mycobacterium tuberculosis.	Presencia de bacilos acidorresistentes observados en el microscopio.	Nominal	Independiente cualitativa	Positiva: Presencia de bacilos. Negativo: Ausencia de bacilos.
Tipo de muestras extrapulmonares	Espécimen biológico tomado en áreas fuera de los pulmones	Muestra obtenida mediante procedimientos específicos, según ubicación anatómica	Nominal	Independiente Cualitativo	0: Orina 1: Heces 2: Acido gástrico 4: LCR
Recaída	Presencia de Mycobacterium tuberculosis después de tratamiento inicial	Resultado positivo en cultivos de micobacterias, posterior al completar tratamiento previo	Nominal	Independiente Cualitativo	0: Recaída temprana 1: Recaída tardía
Edad	Número de años del paciente al momento del estudio.	Número de años indicado en la solicitud del laboratorio.	Razón Discreta	Independiente Cuantitativa	0: Recién nacido 1: Lactante 2: Niño pequeño 3: Niño preescolar 4: Adolescente
Sexo	Género orgánico	Género señalado en la solicitud del laboratorio	Nominal	Independiente Cualitativa	0: Femenino 1: Masculino

3.4 Técnicas de recolección de datos. Instrumentos

La información obtenida será registrada en un formulario diseñado por el autor para la investigación. En este formulario se recabarán datos sobre la solicitud médica del paciente, así mismo como la edad, el sexo, servicio proveniente, tipo de muestra para el estudio, positividad de baciloscopia y cultivo, además de positividad de recaída de la enfermedad. De esta manera se realizará la recolección de datos necesarios para el estudio en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.

3.5 Técnicas para el procesamiento de la información

Para el análisis estadístico se empleará el software Epidat.

En la fase descriptiva se incluirá las medidas de tendencia central y dispersión, como la mediana y el rango intercuartílico, para variables cuantitativas. Para las variables cualitativas categóricas, se realizará el uso de las frecuencias y porcentajes. Además, se creará tablas de doble entrada para la presentación de los datos.

3.6 Aspectos éticos

En este proyecto de investigación no será necesario la aplicación del consentimiento informado dado que se recabará información de las solicitudes médicas, asegurando la confidencialidad de los datos personales. De igual manera será necesario la conformidad del comité de ética de la institución para dicha revisión.

IV. RECURSOS Y CRONOGRAMA

4.1 Recursos

Participantes	Actividades	Horas
Investigador	Planificación, elaboración, recolección, procesamiento, presentación, análisis, interpretación y elaboración de informe.	250
Asesor	Planificación, elaboración, análisis e interpretación	50
Estadístico	Procesamiento de datos	8

4.2 Cronograma

ETAPAS	2023					2024				
	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Elaboración del proyecto	X	X	X							
Presentación del proyecto			X	X	X					
Revisión bibliográfica			X	X	X					
Trabajo de campo y captación de información					X	X	X			
Procesamiento de datos							X	X	X	
Análisis e interpretación de datos								X	X	X
Elaboración del informe									X	X
Presentación del informe										X

4.3 Presupuesto

DESCRIPCIÓN	UNIDAD	CANTIDAD	COSTO (S/)
			TOTAL
BIENES			
Papel bond A-4	Unidad	200	100
Lapiceros	Unidad	10	20
Corrector	Unidad	01	3
Resaltador	Unidad	02	10
Perforador	Unidad	01	10
Engrapador	Unidad	01	10
Grapas	Caja	01	5
CD - USB	Unidad	01	30
Espiralado	Unidad	06	36
Internet	Mensual	03	270
Fotocopias	Unidad	140	28
Movilidad	Viajes	20	200
COSTO TOTAL			722

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la tuberculosis. 2018. https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Global+Tuberculosis+Report&publication_year=2018&
2. Organización Mundial de la Salud. (2022), Directrices consolidadas de la OMS sobre tuberculosis, Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en niños y adolescentes.
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57408/9789275326541_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Organización Mundial de la Salud, Departamento de Epidemiología. (2022). Informe mundial sobre la tuberculosis 2022. Ginebra <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
4. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. BMC Infectious Diseases [Internet]. 2014 [cited 2019 Jul 27];14(Suppl 1):S4. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-S1-S4>
5. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen A, et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. 2015 Oct 15;61(suppl 3):S179–87.
6. Kaba Ö, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. 2019 Jul 11;54(2):86–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6666364/#:~:text=Extrapulmonary%20tuberculosis%20is%20observed%20more>

7. Chu P, Chang Y, Zhang X, Han S, Jin Y, Yu Y, et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis among pediatric inpatients in mainland China: a descriptive, multicenter study. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022 [citado el 26 de febrero de 2024];11(1):1090–102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2022.2054367>
8. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011. *Euro Surveill* [Internet]. 2013 [citado el 27 de febrero de 2024];18(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23557943/>
9. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatric Clinics of North America*. 2017 Aug;64(4):893–909. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555046/>
10. Concepcion, N. D. P., Laya, B. F., Andronikou, S., Daltro, P. A. N., Sanchez, M. O., Uy, J. A. U., & Lim, T. R. U. (2017). Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. *Pediatric Radiology*, 47(10), 1237–1248. <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3868-z>
11. Huang and Zhao. Global Control of Tuberculosis: Current Status and Future Prospects [Internet]. *Zoonoses Journal*. 2022 [cited 2024 Feb 6]. Available from: <https://zoonoses-journal.org/index.php/2022/03/24/global-control-of-tuberculosis-current-status-and-future-prospects/>
12. Nolt D, Starke JR, Committee On Infectious Diseases. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics* [Internet]. 2021 Dec 1;148(6):e2021054663. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/148/6/e2021054663/183445/Tuberculosis-Infection-in-Children-and-Adolescents>
13. Hong JM, Lee H, Menon NV, Lim CT, Lee LP, Ong CWM. Point-of-care diagnostic tests for tuberculosis disease. *Sci Transl Med* [Internet]. 2022;14(639). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.abj4124>

14. Pang Y, Shang Y, Lu J, Liang Q, Dong L, Li Y, et al. GeneXpert MTB/RIF assay in the diagnosis of urinary tuberculosis from urine specimens. *Scientific Reports*. 2017 Jul 21;7(1).
15. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas, Informe Regional 2014. Washington, DC. 2016. Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es
16. Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, Karim F, Flynn JL, O'Malley M, et al. A novel sample processing method for rapid detection of tuberculosis in the stool of pediatric patients using the Xpert MTB/RIF assay. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(3):e0151980. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0151980>
17. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *Clinical Infectious Diseases*. 2010 May 15;50(s3):S184–94.
18. Cruz AT, Revell PA, Starke JR. Gastric Aspirate Yield For Children With Suspected Pulmonary Tuberculosis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2012 Sep 19;2(2):171–4.
19. Procedures for obtaining clinical samples for smear microscopy [Internet]. www.ncbi.nlm.nih.gov. World Health Organization; 2014 [cited 2024 Mar 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214438/#:~:text=Gastric%20aspiration%20is%20generally%20not>
20. Kabir S, Rahman SMM, Ahmed S, Islam MS, Banu RS, Shewade HD, et al. Xpert Ultra assay on stool to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 20 de febrero de 2024];73(2):226–34. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/73/2/226/5839814>

21. Marangu D, Devine B, John-Stewart G. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests in urine for pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2015;19(11):1339–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.15.0209>
22. Lipsky BA, Gates JD, Tenover FC, Plorde JJ. Factors Affecting the Clinical Value of Microscopy for Acid-Fast Bacilli. 1984 Mar 1;6(2):214–22.
23. Pai M, Schito M. Tuberculosis Diagnostics in 2015: Landscape, Priorities, Needs, and Prospects. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015 Mar 10;211(suppl_2):S21–8.
24. Pang Y, Wang Y, Zhao S, Liu J, Zhao Y, Li H. Evaluation of the Xpert MTB/RIF Assay in Gastric Lavage Aspirates for Diagnosis of Smear-negative Childhood Pulmonary Tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Oct;33(10):1047–51.
25. Bart IY, et al. Sputum Induction in Children Is Feasible and Useful in a Bustling General Hospital Practice. *Global Pediatric Health*. 2016 Mar 4;3(27336008). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905149/>
26. Gibson PG, et al. Sputum induction in children. *European Respiratory Journal*. 2002 Jul 1;20(37 suppl):44s46s. Available from: https://erj.ersjournals.com/content/20/37_suppl/44s.long
27. Kunkel A, Abel zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016 Jun 13;16(1). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-016-1617-9>
28. Baquero-Artigao F, del Rosal T, Falcón-Neyra L, Ferreras-Antolín L, Gómez-Pastrana D, Hernanz-Lobo A, et al. Actualización del diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2023 Apr

- 22;98(6). Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540332300080>
- 29.**Banaei-Esfahani A, Nicod C, Aebersold R, Collins BC. Systems proteomics approaches to study bacterial pathogens: application to *Mycobacterium tuberculosis*. *Current Opinion in Microbiology*. 2017 Oct;39:64–72. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136952741730101>
- 30.**Osei Sekyere J, Maphalala N, Malinga LA, Mbelle NM, Maningi NE. A Comparative Evaluation of the New Genexpert MTB/RIF Ultra and other Rapid Diagnostic Assays for Detecting Tuberculosis in Pulmonary and Extra Pulmonary Specimens. *Scientific Reports*. 2019 Nov 12;9(1). Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6851384/>
- 31.**Arora A, Jain A, Karnawat BS, Kumawat R. Prospective study to find out the role of gastric aspirate examination by Ziehl-Neelsen staining (ZN staining) and cartridge based nucleic acid amplification test (CB-NAAT) as a diagnostic method in childhood tuberculosis. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2018 Jun 22;5(4):1609.
- 32.**Pierre-Louis MH, Rouzier V, Rivera V, Systrom HK, Julma P, Jean E, et al. Diagnosis of Tuberculosis Using Gastric Aspirates in Pediatric Patients in Haiti. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020 Feb 24;10(1):22–6.
- 33.**López J, Penín M, Retamosa M, Casado J. Jugo gástrico versus esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]*. 2012;30(3):165–6. Disponible en:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.10.001>
- 34.**Song. R, Click ES, McCarthy KD, Heilig CM, Mchembere W, Smith JP, et al. Sensitive and Feasible Specimen Collection and Testing Strategies for Diagnosing Tuberculosis in Young Children. *JAMA Pediatrics*

- [Internet]. 2021 May 3 [cited 2023 Apr 7];175(5):e206069. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7900937/>
- 35.**MacLean E, Sulis G, Denkinger CM, Johnston JC, Pai M, Ahmad Khan F. Diagnostic Accuracy of Stool Xpert MTB/RIF for Detection of Pulmonary Tuberculosis in Children: a Systematic Review and Meta-analysis. Burnham CAD, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2019 Jun;57(6).
- 36.**Sultana S, Afrin S, Hasan M, Ansar A, Saif-Ur-Rahman KM. Stool specimen for diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults: a systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Mar 1];13(4):e062135. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/13/4/e062135>
- 37.**Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Aug 27; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8078611/>
- 38.**Kesarwani V, Singh N, Kashyap B, Kumar A. Detection of Mycobacterium tuberculosis on stool specimens by PCR among patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022;11(1):97. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8930129/>
- 39.**Lopez AL, Aldaba JG, Morales-Dizon M, Saro JN, Daag JV, Ama MaC, et al. Urine Xpert MTB/RIF for the diagnosis of childhood tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 Feb;79:44–6.
- 40.**Sodhi KS, Bhalla AS, Mahomed N, Laya BF. Imaging of thoracic tuberculosis in children: current and future directions. *Pediatr Radiol*

- [Internet]. 2017 [citado el 30 de mayo de 2024];47(10):1260–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29052772/>
- 41.** Pillay T, Andronikou S, Zar HJ. Chest imaging in paediatric pulmonary TB. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2020 [citado el 30 de mayo de 2024];36:65–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160839/>
- 42.** Schumacher SG, van Smeden M, Dendukuri N, Joseph L, Nicol MP, Pai M, et al. Diagnostic test accuracy in childhood pulmonary tuberculosis: A Bayesian latent class analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2016 [citado el 31 de mayo de 2024];184(9):690–700. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27737841/>
- 43.** Rasheed W, Qureshi R, Jabeen N, Shah HA, Naseem Khan R. Diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography of chest in diagnosing sputum smear positive and sputum smear negative pulmonary tuberculosis. *Cureus* [Internet]. 2020 [citado el 31 de mayo de 2024];12(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8467>
- 44.** Le V, Pascopella L, Westenhouse J, Barry P. A cross-sectional study of patients with extrapulmonary tuberculosis and normal chest radiographs — what characteristics were associated with sputum culture positivity? *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 [citado el 31 de mayo de 2024];75(12):2113–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/75/12/2113/6581570?login=false>
- 45.** Rodrigues C, Singhal T. What is New in the Diagnosis of Childhood Tuberculosis? *Indian J Pediatr* [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-023-04992-0>
- 46.** Adigun R, Singh R. Tuberculosis [Internet]. National Library of Medicine. StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441916/>

- 47.**Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe* [Internet]. 2021 Sep;17(3):210079. Available from: <https://breathe.ersjournals.com/content/breathe/17/3/210079.full.pdf>
- 48.**Syeda S. Tuberculosis (TB): Practice Essentials, Background, Pathophysiology. *eMedicine* [Internet]. 2023 Jul 5; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview?form=fpf#a4>
- 49.**Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases: 2-Volume set. 9a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2019.

ANEXO
N.º 01 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	DISEÑO METODOLÓGICO	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICA E INSTRUMENTOS	PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS
A pesar de la utilización frecuente de las muestras extrapulmonares para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos, es limitada la información en el Perú sobre la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en este tipo de muestras.	Identificar la sensibilidad diagnóstica de la baciloscopia en muestras extrapulmonares en pacientes pediátricos con tuberculosis del Hospital Nacional Hipólito Unanue de enero del 2019 a diciembre del 2021	La baciloscopia en muestras extrapulmonares es útil para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos evaluados en el Hospital Nacional Hipólito Unanue.	Presencia de tuberculosis Tipo de baciloscopia Tipo de muestra extrapulmonar Edad Sexo	Retrospectivo Observacional descriptivo	Pacientes desde su nacimiento hasta terminada la adolescencia (Desde 0 hasta 17 años, 11 meses, 29 días) con diagnóstico de tuberculosis mediante baciloscopia positiva en muestras extrapulmonares. Tamaño de la muestra: Se estima un valor de 385 pacientes.	Recabando información mediante el uso de la ficha de recolección de datos.	Análisis estadístico: software Epidat. Variable cuantitativa: medidas de tendencia central y dispersión Variable cualitativa: frecuencias y porcentajes

ANEXO N.º 02 FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FECHA:.....

I. DATOS GENERALES:

1.1 Numero de solicitud de examen:

1.2 Edad:.....años

1.3 Sexo: Femenino () Masculino ()

1.4 Servicio: Hospitalización (), Emergencia ()

1.5 Tipo de muestra (diagnóstico inicial):

Aspirado gástrico (), orina (), Heces (), LCR ().

1.6 Baciloscopia positiva: SI (), NO ()

1.7 Cultivo positivo: SI (), NO ()

1.8 Recaída: SI (), NO ()

I.81. Tipo de muestra:

Aspirado gástrico (), orina (), Heces (), LCR ().

ANEXO N.º 03 SOLICITUD PARA AUTORIZACION PARA RECOPIACION DE DATOS DE LOS PACIENTES.

Solicitud de Evaluación por comité de ética
para proyecto de investigación

SEÑOR DIRECTOR DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE

S.R.

Yo, Nuria Nelly Callupe Oré, con código N ° 202020932

Domiciliado en Portales de Javier Prado 2da etapa, Ate; correo electrónico nurianellycallupeore@gmail.com.

Solicito a usted la autorización para la recopilación de información de pacientes atendidos en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, pido se me otorgue el acceso para el desarrollo del proyecto de investigación el cual lleva por título **“SENSIBILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BACILOSCOPIA EN MUESTRAS EXTRAPULMONARES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE DE ENERO DEL 2019 A DICIEMBRE DEL 2021”**.

Por lo expuesto a usted, ruego se sirva acceder a mi petición por ser de justicia

Lima, de del 2024

FIRMA