

**TUBERCULOSIS PLEURAL, DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SANTANDER 2010-2012.**

OSCAR FERNANDO CÁCERES GUTIERREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
BUCARAMANGA**

2014

**TUBERCULOSIS PLEURAL, DIAGNÓSTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
SANTANDER 2010-2012.**

OSCAR FERNANDO CÁCERES GUTIERREZ

Trabajo de grado para optar al título de especialista en Medicina Interna.

Director Proyecto:

AGUSTIN VEGA VERA

MD. Internista. Infectólogo.

Profesor departamento de Medicina Interna.

Universidad Industrial de Santander.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

BUCARAMANGA

2014

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1 DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	14
1.1 JUSTIFICACIÓN	14
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GENERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	15
3 MARCO TEÓRICO	16
4 METODOLOGIA PROPUESTA	23
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	23
4.2 POBLACION A ESTUDIO	23
4.3 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO	24
5 DESARROLLO DEL PROYECTO	27
5.1 FASE 1. LOGÍSTICA	27
5.2 FASE 2. REVISION DE HISTORIAS CLINICAS Y RECOLECCION DE DATOS	27
5.3 FASE 3. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	28
5.4 FASE 4. GENERACIÓN DE INFORMES Y DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	29
6 ASPECTOS ÉTICOS	30
7 RESULTADOS	31
7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.	31
7.2 FACTORES CLÍNICOS	32
7.2.1 Antecedentes de los pacientes.	32
7.2.2 Síntomas y evolución clínica.	33
7.2.3 PARACLÍNICOS	34
7.3 RADIOLOGÍA	35

7.4	LIQUIDO PLEURAL	37
7.5	HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS	38
8	DISCUSIÓN	44
9	CONCLUSION	48
	BIBLIOGRAFIA	49
	ANEXOS	53

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Relación entre edad y género	32
Tabla 2. Antecedentes Clínicos	32
Tabla 3. Niveles de albúmina sérica	34
Tabla 4. Niveles de hemoglobina	34
Tabla 5. Leucocitos en sangre periférica	35
Tabla 6. Relación entre la Localización del derrame pleural y el tipo de derrame.	37

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Grafica 1. Área de Procedencia.	31
Grafica 2. Co infección VIH - TB Pleural HUS	33
Grafica 3. Sintomatología	33
Grafica 4. Realización de radiografía de tórax.	35
Grafica 5. Lateralidad del derrame	36
Grafica 6. Realización de tomografía de tórax	36
Grafica 7. Reporte Tomográfico.	36
Grafica 8. Características del Líquido Pleural	37
Grafica 9. Baciloscopia de líquido pleural.	38
Grafica 10. Resultados Cultivo de Líquido Pleural.	38
Grafica 11. Resultados Citología en Líquido Pleural.	39
Grafica 12. Resultados de ADA en Líquido Pleural.	39
Grafica 13. Resultado Biopsia Pleural.	40
Grafica 14. Hallazgos histopatológicos en biopsia pleural.	40
Grafica 15. Resultado de BK en Biopsia Pleural.	41
Grafica 16. Resultado de BK esputo seriado en pacientes con TB Pleural.	41
Grafica 17. Resultado del cultivo de Esputo	42

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo B. Cronograma de actividades	54
Anexo C. Formato de recolección de datos	55
Anexo D. Presupuesto	59
Anexo E. Reporte histopatológico de biopsia pleural	60

RESUMEN

TITULO: TUBERCULOSIS PLEURAL, DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER 2010-2012.

AUTOR: Dr Agustin Vega**. Dr Oscar Cáceres*

PALABRAS CLAVES: Tuberculosis, Derrame Pleural, Diagnóstico.

CONTENIDO: La tuberculosis continúa siendo una patología infecciosa de gran importancia por la morbimortalidad que presenta, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. La tuberculosis pleural es la segunda en frecuencia de presentación de las manifestaciones extraparenquimatosas. Por su carácter paucibacilar, el abordaje de esta patología continúa siendo en ocasiones un reto diagnóstico. En el presente estudio se desarrolló una descripción de carácter retrospectiva de los métodos diagnósticos usados para el estudio de la tuberculosis pleural en el Hospital Universitario de Santander. Se hizo diagnóstico de 36 casos en 3 años evaluados, población joven, menores de 45 años, procedencia urbana. La mayoría de los cuadros fueron agudos. El 86% de los casos eran exudados de predominio linfocitario. Lateridad derecha en su mayoría, con adenopatías intratorácicas asociado. Al 70% de los casos se hizo medición de ADA, con valor >40 UI/ml en el 53%. Solo 1 caso presentaba alteración parenquimatosa. El aislamiento de bacilo en líquido pleural solo se encontró en 3 pacientes. A quienes se realizó biopsia pleural, en el 83% de los casos fue compatible con tuberculosis pleural. 7 pacientes presentaban HIV asociado, con conteos linfocitarios bajos en líquido pleural, la biopsia además de la importancia para cultivo y determinar resistencia, fue un buen método de diagnóstico en este grupo. 7 pacientes tenían concomitantemente neoplasia, solo 1 tuvo confirmación histopatológica de tuberculosis pleural, los otros se basaron en resultados bioquímicos y/o amplificación de DNA por PCR. Existen grandes limitaciones por el carácter retrospectivo. Se debe estandarizar el estudio del derrame pleural en el Hospital Universitario de Santander. Las presentaciones extraparenquimatosas de la tuberculosis presentan un amplio campo para realización de futuros estudios .

* Trabajo de Grado

** Facultad de salud, Escuela de Medicina interna, Director: Agustín Vega Vera

ABSTRACT

TITLE: PLEURAL TUBERCULOSIS. DIAGNOSIS IN THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER 2010 - 2012.

AUTHORS: Dr Agustin Vega**. Dr Oscar Cáceres*

PALABRAS CLAVES: Tuberculosis, Derrame Pleural, Diagnóstico.

Tuberculosis remains a major infectious disease and an important source of the morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. Pleural tuberculosis is the second most common presentation of extrapulmonar disease. For its paucibacillary nature, the management of this condition remains a diagnostic challenge. In this study, a retrospective description of diagnostic methods used for the diagnosis of pleural tuberculosis at the University Hospital of Santander. Diagnosis of 36 cases, young people, under 45 years, urban origin predominantly were made in 3 years. Most of the evolutions were sharp. 86% of the cases were predominantly lymphocytic exudates. Right sided mostly, associated with intrathoracic lymphadenopathy. In the 70% of cases ADA measurement was made, with value > 40 mg / ml in 53%. Only 1 case had parenchymal changes. Isolation of bacillus in pleural fluid was found in only 3 patients. To whom pleural biopsy was performed, 83 % of cases was consistent with pleural tuberculosis. 7 patients had HIV associated with low lymphocyte counts in pleural fluid, biopsy and the importance to culture and determine resistance, made this a good method of diagnosis in this group. 7 patients had concomitantly neoplastic disease, only 1 had histopathological confirmation of pleural tuberculosis, other results were based on biochemical and / or amplification of DNA by PCR. There are major limitations for the retrospective evaluation of the cases. Should standardize the study of pleural effusion at the University Hospital of Santander. The extraparenchymal presentations of tuberculosis have a wide field for future studies².

* Work Degree

** Faculty of Health, School of Internal Medicine, Director: Agustín Vega Vera

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances tecnológicos, el mejoramiento de la calidad de vida y el mayor acceso a los servicios de salud, la Tuberculosis continúa siendo un gran problema de salud pública a nivel global, con cerca de 9 millones de casos nuevos y más de un millón y medio de muertos cada año.

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad; de etiología infecciosa, después del SIDA. En 2010, 8,8 millones de casos nuevos de tuberculosis fueron documentados y 1,4 millones de pacientes murieron por esta causa. Casi el 100% de las muertes por tuberculosis ocurren en países de bajos ingresos o en vía de desarrollo. La tuberculosis es una de las principales causas de muerte en personas infectadas por el VIH.

Tanto en Colombia como en el mundo, la coinfección de tuberculosis con el VIH/SIDA, la resistencia a fármacos antituberculosos y en particular, la tuberculosis multidrogorresistente (MDR), no sólo son un obstáculo para el éxito del tratamiento, sino que constituyen un enorme desafío para los sistemas de salud y programas de prevención y control.

La tuberculosis pleural es la segunda forma de presentación de la tuberculosis extra pulmonar después de la TB ganglionar, y en muchos países es considerada la causa más frecuente de derrame pleural. Debido a su comportamiento paucibacilar el abordaje diagnóstico comienza con el estudio citoquímico del líquido pleural, en donde principalmente se detecta exudado linfocitario, además se pueden realizar tinciones especiales como la coloración de Ziehl-Neelsen, detección de ADA, estudios histopatológicos a partir de tejido pleural y estudios inmunológicos (PCR, Interferón Gama) etc.

La presente investigación busca analizar el comportamiento de las diferentes ayudas diagnósticas utilizadas en el HUS en pacientes con diagnóstico de

tuberculosis pleural quienes fueron notificados por ficha epidemiológica de notificación Obligatoria entre los años 2010 a 2012.

1 DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis pleural es la segunda presentación más frecuente la tuberculosis extrapulmonar. Según estadísticas internacionales, Colombia es un país de incidencia intermedia con 33 casos por cada 100.000 habitantes, sin embargo, si se tiene en cuenta la coinfección tuberculosis/HIV el número de casos ha ido en aumento y ubica a nuestro país en una zona de alta incidencia.

En el hospital universitario de Santander HUS se ha observado que el área metropolitana de Bucaramanga, aporta el mayor número de casos de tuberculosis pleural en el departamento.

Teniendo en cuenta las características paucibacilares de esta patología, no se puede realizar un abordaje diagnóstico basado solo en métodos microbiológicos clásicos como el cultivo y la coloración Ziehl-Neelsen en líquido pleural, por lo que es necesaria la realización de pruebas bioquímicas para estudio de líquido pleural como lo son la medición de ADA, PCR para micobacterias y el estudio histopatológico de tejido pleural, hasta la fecha no hay estudios descriptivos en el HUS, ni en Santander, acerca de la utilidad de las mencionadas pruebas diagnósticas en el diagnóstico de la tuberculosis pleural

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron las pruebas diagnósticas bioquímicas, microbiológicas, histopatológicas y moleculares utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis pleural en pacientes del HUS que iniciaron tratamiento antituberculoso entre los años 2010 y 2012?

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el uso de las diferentes pruebas diagnósticas utilizadas en el HUS, en los casos de tuberculosis pleural, que fueron notificados epidemiológicamente y a quienes se les inicio manejo antituberculoso, entre los años 2010 -2012.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características paraclínicas de las pruebas diagnósticas en pacientes con patologías inductoras de inmunosupresión como HIV y neoplasias.
- Correlacionar los resultados entre las pruebas bioquímicas con los resultados de las pruebas microbiológicas e histopatológicas.
- Describir los resultados de estudios histopatológicos más comunes presentes en la biopsia pleural de los pacientes con diagnóstico de TB pleural.
- Identificar la presencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar.
- Cuantificar el tiempo de estudio hasta llegar al diagnóstico definitivo.

3 MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La tuberculosis es la segunda causa mundial de mortalidad, después del SIDA, causada por un agente infeccioso. En 2010, 8,8 millones de casos nuevos de tuberculosis fueron documentados y 1,4 millones murieron por esta causa. Casi el 100% de las muertes por tuberculosis ocurren en países de bajos ingresos o en vía de desarrollo. La tuberculosis es una de las principales causas de muerte en personas infectadas por el VIH. Se ha observado una disminución en el número estimado de personas que enferman de tuberculosis cada año, la tasa de mortalidad por tuberculosis disminuyó un 40% entre 1990 y 2010. Colombia, según datos de la OMS en el 2010, tuvo una incidencia de 34 casos/100.000 habitantes por año y una prevalencia de 48/100.000. Las muertes por TB en pacientes HIV seronegativos, fue de 2,8 y la tasa de tratamiento exitoso (tratamiento finalizado, sin reporte de cura) 2009, 77%. ¹

Fisiopatología

La tuberculosis pleural es la segunda forma en presentación de tuberculosis extra pulmonar después de la TB ganglionar, en muchos países se considera la causa más frecuente de derrame pleural. ^{2,3} La tuberculosis pleural se desarrolla, la mayoría de las veces, a partir de la ruptura de un foco sub pleural, ⁴ ocurre a menudo en la semana 6-12 después de la infección primaria ⁵, tras la liberación de antígenos o micobacterias al espacio pleural, especialmente en niños, o por reactivación que es la forma más común en adultos. ⁶ La llegada de los antígenos o las micobacterias al espacio pleural desencadena una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, mediada por linfocitos T CD4. En estadios tempranos el contenido celular de este derrame va a ser de predominio PMN y macrófagos, hasta el cuarto día ⁷, después de lo cual la mayor representatividad celular va a estar dada por linfocitos TH 1, productores de INF gama,

presentándose así un derrame linfocitario.⁸ Al incrementar la permeabilidad a las proteínas aumenta la producción de líquido, así mismo, la pleuritis linfocítica obstruye el drenaje linfático pleural provocando acumulación de líquido en este espacio.⁹ El curso natural del derrame pleural tuberculoso, es autolimitado, en el 90% de los casos el proceso inflamatorio se resuelve en semanas o pocos meses. Sin embargo el riesgo radica en la posterior reactivación pleuro-pulmonar o extra pulmonar que ocurre en el 40-60% de los pacientes no tratados en un lapso de 5 años. La secuela más frecuente es el engrosamiento pleural local¹⁰.

Clínica.

Las características clínicas usualmente son agudas, en algunas series se describen síntomas de una duración menor de 1 semana en el 35% de los pacientes y menor a 1 mes en el 71%. El dolor torácico, de tipo pleurítico generalmente precede a tos seca. La edad de presentación de la TB pleural es menor que la de los pacientes con TB parenquimatosa. Generalmente se presenta como un derrame pleural unilateral, de tamaño variable. Hasta el 20% de los pacientes presentan compromiso parenquimatoso pulmonar por TB. En pacientes ancianos, la presentación de los síntomas es de evolución crónica, pacientes HIV presentan menos síntomas y pacientes jóvenes inmunocompetentes cuadros más agudos.¹¹

Diagnóstico

El estudio del líquido, en la gran mayoría de los casos se trata de un exudado pleural, con una relación proteínas líquido/séricas ≥ 0.5 , LDH ≥ 0.6 o LDH mayor a los 2/3 del límite superior de niveles séricos.⁹ En el 75% de los derrames los niveles de LDH son mayores a 500 UI/mL. La glucosa y el pH del líquido se encuentran en valores normales, valores de pH menor de 7.3 o la glucosa menor de 40, son más frecuentes en casos deempiemas tuberculosos. En el 60 – 90% de los pacientes el exudado es linfocitario, definido como la presencia de linfocitos en más del 50%, en los otros casos, el predominio es de polimorfonucleares, lo

cual posiblemente se correlaciona con el tiempo de evolución en el cual se examinó el líquido, pues en la primera semana estas son las células más abundantes. En los derrames tuberculosos, es raro que el porcentaje de células mesoteliales sea \geq del 5% y cuando los eosinófilos sobrepasan el 10%, prácticamente excluye el diagnóstico excepto cuando se asocia a hemotórax o neumotórax. El cultivo de líquido pleural, puede ser positivo en el 12-80% de los pacientes, es dependiente de la carga bacilífera y por tal motivo en la mayoría de las series de casos, la positividad no supera el 20-30%, si se adiciona al examen muestra tomada por biopsia pleural, se pueden alcanzar hasta el 90% de positividad.

La prueba cutánea de tuberculina es menos útil en el derrame pleural que en el estudio de TB pulmonar, un resultado positivo puede soportar el diagnóstico en zonas de baja prevalencia y escasa vacunación. Una prueba negativa se observa en el 30-40% de los casos de derrame tuberculoso, se presenta como fenómeno de anergia, evolución temprana del cuadro. La prueba se convierte en positiva después de la 6-8ª semana.¹⁰

Otras pruebas paraclínicas útiles en el diagnóstico son la medición de ADA, lisozima e interferón Gamma. La de mayor utilidad por su accesibilidad es la medición del ADA.⁶ la cual es de gran aplicabilidad en pacientes con sospecha moderada/alta de tuberculosis con cultivo e histología negativos. Según los reportes, con niveles entre 40 y 60 UI/mL se alcanza una sensibilidad 95-97% y especificidad entre el 85-89%. Niveles de ADA menor de 40 UI/mL raramente son compatibles con derrames tuberculosos; en estadios tempranos de la enfermedad puede detectarse niveles bajos de ADA, sin embargo si se examina el líquido posteriormente, eventualmente en todos los casos se evidenciará un aumento de los niveles del ADA. Un metaanálisis realizado por Liang et al, en el que evaluaba la sensibilidad diagnóstica del ADA en derrame tuberculoso, mostró una sensibilidad 92% y especificidad 90% y área bajo curva de 0.96.¹² En pacientes inmunocomprometidos, incluso con bajos niveles de CD4, el ADA sigue siendo

una herramienta útil en el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso ¹³ Otras condiciones no tuberculosas pueden elevar el ADA en líquido pleural, como por ejemplo el derrame reumatoideo, empiema, mesotelioma, cáncer de pulmón, derrame paraneumónico y neoplasias hematolinfoides. Idealmente se debe hacer una determinación de la isoforma ADA 2 que se incrementa en derrames tuberculosos, ya que es producida principalmente por monocitos y macrófagos, aumentando cuando hay infecciones intracelulares como la TB. La isoforma ADA 1 que se incrementa en otras formas de derrames especialmente empiemas. Estudios en los cuales se hace la determinación de isoformas han mostrado un aumento de la sensibilidad, el inconveniente es el costo de la prueba y la poca accesibilidad a la misma ¹⁴. Se ha propuesto asociar a la medición del ADA, la relación neutrófilo/linfocito, si esta es mayor de 0.75 con un nivel elevado de ADA, es mejor que la determinación aislada del ADA. ^{15,16}

La medición de lisozima en líquido pleural, también puede ser útil en el diagnóstico, niveles mayores de 15 mg/dL, se encuentran en más del 80% de los derrames tuberculosos. Concentraciones mayores se pueden evidenciar en empiemas tuberculosos o bacterianos, así mismo, los niveles de lisozima se elevan debido a neoplasias. Se ha determinado que la relación de lisozima pleural/sérica es más útil que los niveles absolutos y algunos estudios reportan sensibilidad de hasta el 100% cuando esta relación es mayor a 1.2, sin embargo en este rango también estarían los empiemas. ^{16,17}.

La determinación de interferón gamma se encuentra comercialmente disponible, se utiliza técnica de ELISA y es una herramienta útil. En estudios de tuberculosis pleural, se han reportado sensibilidad y especificidad de 94 y 92% respectivamente, con niveles ≥ 140 pg/mL. ^{17,19} Otro estudio en el cual se hizo mediciones en pacientes con exudados linfocitario y puntos de corte de 240 pg/mL reportaron una sensibilidad y especificidad del 95 y 96%. ¹⁸

La medición de antígenos y anticuerpos, se ha estudiado sin embargo, se considera que a pesar de elevarse en líquido pleural, los resultados carecen de especificidad. ¹⁵En un estudio que comparó el estudio histopatológico, PCR, ADA y detección de antígenos por método de ELISA, encontró una sensibilidad para este último del 78% y especificidad de 96%, teniendo la mejor especificidad después del estudio histopatológico y la 3ª sensibilidad después de ADA y PCR. ¹⁸

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, es altamente específica (98%) pero muy poco sensible (62%) sobretodo en pacientes HIV negativo. Su utilidad ha sido claramente establecida en diagnóstico rápido, con muestras respiratorias pero faltan estudios más concluyentes para determinar su papel en tejidos o muestras extra pulmonares. Se ha planteado la presencia de algunos inhibidores que disminuyan la sensibilidad de la PCR en el líquido pleural. ¹⁹ Un metanálisis en el 2004 confirmó la alta especificidad 98%, que demuestra la utilidad de la PCR para confirmar el diagnóstico de pleuritis tuberculosa, sin embargo la baja sensibilidad 43-77% no permite la exclusión de esta patología. Hasta el momento no hay pruebas de amplificación autorizadas por la FDA para su utilización en muestras extra pulmonares. ^{20,21}

La biopsia pleural, es un método útil en casos de alta sospecha en los cuales el estudio del líquido no ha sido diagnóstico, también se recomienda para diagnóstico definitivo en el caso de pacientes con hepatopatía ya que el uso de antituberculosos implica alto riesgo. En pacientes con sospecha de micobacterias resistentes a fármacos, este examen es útil para enviar muestra a cultivo y pruebas de sensibilidad. El número de muestras tomadas por este método incrementa la sensibilidad diagnóstica, el estudio histopatológico y cultivo de tejido pleural son el método más sensible alcanzando el diagnóstico en el 60 -95% de los casos. Hay reportes en los cuales el número de muestras es directamente proporcional a la sensibilidad diagnóstica, recomendando mínimo la toma de 6 muestras, en el momento de la biopsia pleural. ²²

La presencia de granulomas caseificantes establece el diagnóstico, ya que basados en los signos, síntomas y asociados a la sospecha clínica en muchos casos no se hace necesaria la demostración de bacilos ácido alcohol resistentes¹⁹. Los granulomas no caseificantes pueden ser vistos en otro tipo de patologías como pleuritis reumatoide, sarcoidosis o infecciones micóticas⁵. La obtención de tejido pleural puede hacerse a través de biopsia con aguja o toracoscopia, en zonas de alta prevalencia la muestra obtenida con aguja puede ser comparable al procedimiento con toracoscopia²².

Al tener diagnóstico de TB pleural, se debe descartar enfermedad parenquimatosa, ya que se pueden encontrar cultivos de esputo positivos en el 20 – 50% de los pacientes con derrame tuberculoso, siendo más probable si hay alteraciones parenquimatosas asociadas.

Por la dificultad en el diagnóstico de TB pleural a partir de un solo tipo de estudio, se han planteado modelos o escalas de predicción diagnóstica; Porcel y Vives, sugieren un modelo que permite diferenciar el derrame por TB de un derrame paraneoplásico, utilizando como variables ADA ≥ 40 (5 puntos), edad ≤ 35 años (2 puntos), temperatura ≥ 37.8 °C (2 puntos) y glóbulos rojos en líquido pleural $\leq 1 \times 10^9$ (1 punto). Con un puntaje mayor de 5 se obtiene una sensibilidad y especificidad de 95 y 94% respectivamente.²³ Villegas y col, propone la combinación de diferentes ayudas, como PCR, ADA e INF gamma, para mejorar la sensibilidad y especificidad.¹⁸ Valdés L et al, propone que en áreas de alta prevalencia, a pacientes menores de 40 años, se puede aplicar una escala de predicción basado en nivel de ADA (≥ 35 U/L), porcentaje de linfocitos ($\geq 31.5\%$) y síntomas (fiebre y tos) con sensibilidad del 99% y especificidad del 95%, y así evitar la realización de biopsia pleural en este grupo poblacional que cumpla estos criterios.²⁴

Las características radiológicas del derrame por TB están dadas por la presencia de derrame pleural unilateral, sin predominio de lateralidad. Generalmente el

parénquima subyacente es difícil de evaluar en Rx simple. Tomográficamente se puede evidenciar compromiso parenquimatoso asociado, lo más característico son infiltrados, nódulos y linfadenopatías perihiliares. En algunos casos se presentan cavernas.²⁵

En pacientes con cáncer, aparecen citados estudios en los cuales se hace evaluación de rendimiento diagnóstico al momento de diferenciar derrames tuberculosos de malignos, se ha encontrado que el ADA puede tener ROC de 0,895 con puntos de corte de 36 U/ml, el 9% de los pacientes con cáncer de pulmón pueden tener ADA positivo.²⁶

4 METODOLOGIA PROPUESTA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal.

4.2 POBLACION A ESTUDIO

El universo corresponde a todos los pacientes mayores de 12 años, con presencia clínica o radiológica de derrame pleural a quienes se les realizaron estudios diagnósticos durante su atención intrahospitalaria en el HUS durante los años 2010 - 2012.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años.
- Hospitalizados en el HUS.
- Presencia de derrame pleural clínica y/o radiológica.
- Diagnóstico confirmado de tuberculosis pleural mediante biopsia pleural o cultivo de líquido pleural positivo. *
- Casos reportados ante vigilancia epidemiológica con ficha de notificación obligatoria diligenciada.

* Definición Operativa de caso:

Tuberculosis pleural confirmada: basado en extendido o cultivo positivo para Mycobacterium tuberculosis de líquido pleural y/o histología mostrando granulomas caseificantes.

Tuberculosis pleural probable: basado en signos y síntomas (tos, fiebre, dolor pleural y exudado pleural) o histología que muestre inflamación crónica sin granulomas caseificantes pero con respuesta al tratamiento, o, cultivo positivo para Mycobacterium tuberculosis de una muestra de esputo en un paciente que curse con derrame pleural.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con sospecha de tuberculosis pleural en quien posteriormente se haga confirmación histopatológica de otra entidad y hayan salido del programa de manejo de tuberculosis.

4.3 DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDADES/ CODIFICACION
Identificación	Número de identificación	Cuantitativa	Continua	números
Edad	Años cumplidos al 2012 a partir de la fecha de nacimiento.	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Manifestación fenotípica del genotipo XX o XY, que se expresa como femenino o masculino.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino=0 Masculino=1
Albumina	Medición en gramos por decilitro de la cantidad de albumina en suero.	Cuantitativa	continua	g/dl
Procedencia	Área de procedencia	Cualitativa	Nominal No Dicotómica	Área metropolitana=1 Barrancabermeja=2 Otra=3
Tiempo de estudio.	Tiempo desde el ingreso al hospital hasta que se realice la prueba diagnóstica con la cual se reportó el diagnóstico de tuberculosis pleural.	Cuantitativa	continua	Días.
Peso.	Medición en kilogramos del peso de los pacientes al momento de la notificación del diagnóstico de tuberculosis pleural.	Cuantitativa.	Continua.	Kilogramos.
Antecedentes.	Factores de riesgo, inductores de inmunosupresión o exposición a bacilos. Cáncer	Cualitativa	Dicotómica	Si =1 No =0

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDADES/ CODIFICACION
	HIV Corticoide o terapia biológica. DM Trabajador de la salud Embarazo. ERC			
Tiempo de evolución.	Tiempo de evolución de síntomas hasta la consulta.	cuantitativa	Dicotómica.	Mayor de 1 semana = 1. Menor de 1 semana = 0
Radiografía de tórax.	Lateralidad del derrame pleural	Cualitativa	Nominal No Dicotómica	Izquierdo=1 Derecho=0
Hallazgos tomográficos	Principales características radiológicas que sugieren el diagnóstico de tuberculosis pleural.	Cualitativa	Nominal	Derrame pleural =0. Infiltrados Micronodulares intersticiales=1. Caverna=2. Adenopatías=3.
Síntomas	Principales indicadores para considerar diagnóstico tuberculosis pleural. Astenia, disnea, dolor pleurítico, tos, pérdida de peso, fiebre	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Tipo de derrame pleural	Características del derrame pleural, exudado o trasudado.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Exudado=1 Trasudado=0.
Porcentaje de linfocitos en el líquido pleural.	Porcentaje de conteo de linfocitos respecto al recuento leucocitario total en el líquido pleural.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje.
Nivel de LDH del líquido pleural.	Determinación en unidades por litro de la concentración de lactato deshidrogenasa en la muestra de líquido pleural obtenida.	Cuantitativa	Continua	UI/L
Baciloscopia de líquido pleural.	Determinación de presencia de bacilos ácido alcohol resistente, mediante la coloración de Ziehl-Neelsen en el líquido pleural.	Cualitativa	Dicotómica.	Positiva=1 Negativa=0
Cultivo para micobacterias del líquido pleural	Crecimiento de micobacterias en el medio de cultivo después de mínimo 8 semanas.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1 Negativo=0

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDADES/ CODIFICACION
Citología del líquido pleural	Caracterización patológica del líquido pleural, basada en hallazgos, celular y tinciones del líquido.	Cualitativa.	Nominal.	Positivo para malignidad=1 Negativo para malignidad=2. Líquido inflamatorio=2 Líquido normal=0
Nivel de ADA del líquido pleural	Determinación de niveles de adenosin deaminasa en líquido pleural.	Cuantitativa.	Continua.	UI/L
PCR para material genético de Mycobacterium Tuberculosis en líquido pleural.	Amplificación de material genético por reacción en cadena de polimerasa.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1 Negativo=0.
Biopsia pleural	Estudio histopatológico a partir de muestra de tejido pleural, obtenido por punción o procedimiento abierto	Cualitativa	Nominal.	Compatible con pleuritis tuberculosa=1. Diagnóstico de pleuritis tuberculosa=1 Negativa para pleuritis tuberculosa=0.
Baciloscopia de biopsia pleural.	Coloración de Ziehl-Neelsen en muestra de tejido obtenido de la biopsia pleural.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1. Negativo=0.
Cultivo de biopsia pleural.	Crecimiento de micobacterias en el medio de cultivo después de mínimo 8 semanas	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1. Negativo=0.
Baciloscopia de esputo	Determinación de presencia de bacilos ácido alcohol resistente, mediante la coloración de Ziehl-Neelsen en muestra de esputo del paciente. En cualquiera de las 3 muestras por protocolo.	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1. Negativo=0.
Cultivo para micobacterias de esputo	Crecimiento de micobacterias en el medio de cultivo después de mínimo 8 semanas	Cualitativa	Dicotómica	Positivo=1. Negativo=0.

5 DESARROLLO DEL PROYECTO

5.1 FASE 1. LOGÍSTICA

Esta fase tuvo una duración de un (2) meses, y se desarrollaron las siguientes actividades:

- Consecución de los recursos de Papelería.
- Revisión de los Formatos de Recolección de Datos.

5.2 FASE 2. REVISION DE HISTORIAS CLINICAS Y RECOLECCION DE DATOS

Esta fase tuvo una duración de seis (6) meses, en donde inicialmente se identificaron los casos a participar de la investigación a partir de las fichas de Notificación Obligatoria entregadas al servicio de epidemiología del HUS, con diagnóstico de Tuberculosis pleural. El residente de medicina interna, obtenía el número de historia clínica. Al revisar las historias se aplicaban los criterios de inclusión y exclusión para identificar la muestra a estudio, teniendo en cuenta que la obtención de los casos se realizó por medio de las ya mencionadas fichas no se diligenció consentimiento informado ya que no se realizó ningún tipo de intervención.

A partir de las historias clínicas se determinaron variables clínicas, datos de la historia natural de la enfermedad en cada caso: tiempo de evolución y tiempo requerido para el diagnóstico. Así mismo se revisaron las variables paraclínicas de interés sobre el estudio de líquido pleural, ayudas radiológicas, inmunológicas, microbiológicas e histopatológicas realizadas en cada paciente. Todos los datos se consignaron en un instrumento previamente estandarizado.

Con lo anterior se obtuvieron 36 casos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural entre el 1 de enero de 2010 y el 31 diciembre de 2012 atendidos en el HUS. Este hospital es un centro de referencia de tercer nivel de atención para la población del departamento de Santander y municipios vecinos de otros departamentos (Cesar, sur de Bolívar, Norte de Santander y Boyacá).

5.2.1 Prueba Piloto. Se planteó una prueba piloto, la cual fue realizada, al aplicarse el instrumento a 10 historias clínicas, se verificó la claridad del instrumento y la forma de medición de las variables.

5.3 FASE 3. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

a. Procesamiento y control de calidad de los datos. Posterior al ingreso, cada caso fue identificado con un código interno comenzando por el 01, se conservaron los números de historia clínica en la variable identificación.

Todos los datos generados se registraron en el instrumento previamente diseñado y estandarizado, el residente de Medicina Interna reviso cada uno para corroborar que estuvieran completos, legibles y presentaran consistencia interna. Todos los errores detectados fueron debidamente corregidos, anotando en los mismos las fechas y las iniciales de la persona que realizaba la edición. Adicional al instrumento de recolección de datos, se diseñó un manual de procedimiento con todas las especificaciones a realizar durante el diligenciamiento del instrumento. Anexo 1.

b. Monitoreo de los datos. Se monitorizó la adecuada recolección de los datos, teniendo en cuenta que la información consignada en los formatos fuese completa y precisa; además se verificó el tiempo de la recolección de los datos, los cuales fueron procesados con los programas EXCEL y STATA 11.0 para el análisis.

5.4 FASE 4. GENERACIÓN DE INFORMES Y DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Esta fase tuvo una duración de dos (2) meses, durante la cual se estructuró un informe al Comité de Postgrado.

Adicionalmente, se trabajó en la redacción de un artículo para ser sometido a una revista nacional indexada y los resultados del proyecto serán expuestos en presentación oral o en poster en congresos nacionales.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo ha sido formulado de acuerdo a la declaración de ética vigente, declaración de Helsinki, reporte de Belmont y pautas de CIOMS. Según la resolución 003480/93 artículo 11, se considera un estudio sin riesgo, de no intervención, motivo por el cual se solicita exención del consentimiento informado al comité de ética de la Universidad Industrial de Santander. Los datos son tomados de forma retrospectiva a partir de las historias clínicas y se derivan del abordaje diagnóstico aplicado durante su hospitalización. No se realizó ninguna intervención ni se modificaron esquemas diagnósticos ni propuestas terapéuticas, por lo que no fue necesario el diligenciamiento del consentimiento informado. Se preservó la confidencialidad de las historias, siendo tabuladas por número de historia clínica.

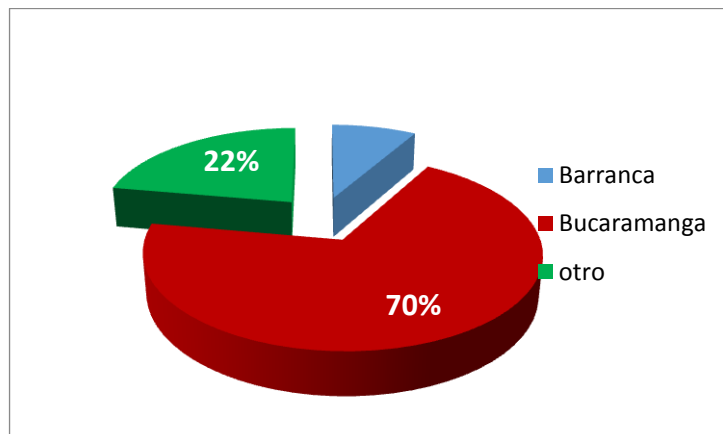
7 RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER.

Los pacientes que ingresaron al estudio reportados con diagnóstico de tuberculosis pleural, fueron 36, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron durante el año 2011 con el 42% de los casos, 2010 33%, y 2012 con el 25%.

En la gráfica 2, se muestra la distribución de pacientes según el área de procedencia.

Gráfica 1. Área de Procedencia.



Fuente: Autor

El 67% de los casos se presentaron en hombres y el 33% en mujeres. . El sitio de mayor procedencia era el área metropolitana de Bucaramanga. La edad promedio de los pacientes fue 43,5 años. La edad promedio en paciente con VIH fue de 48 años. En la tabla 1 se muestra la distribución de pacientes de acuerdo a género y edad.

Tabla 1. Relación entre edad y género

Relación entre Edad y Género. TB pleural HUS.				
Edad en años/ Género	Femenino	Masculino	Frecuencia	Porcentaje
< = 18	0	1	1	2.7
> 18 a < = 25	1	4	5	13.8
> 25 a < = 45	4	8	12	33.3
> 45 a < = 60	6	6	12	33.3
> 60 a < = 75	0	1	1	2.7
> 75	0	5	5	13.8
TOTAL	11	25	36	100%

Fuente: Autor

7.2 FACTORES CLÍNICOS

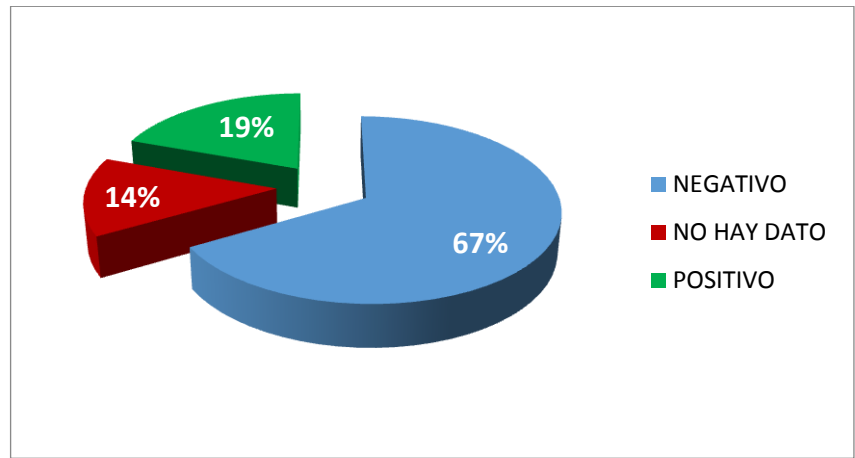
7.2.1 Antecedentes de los pacientes. Como antecedentes más importantes se encontró que el 19,3 % tenía HIV y el 8% tenía neoplasia previamente diagnosticada. Concomitantemente durante el estudio de derrame pleural se identificaron 4 pacientes más con diagnóstico de patología oncológica, conformando el 19% de la población total del estudio.

Tabla 2. Antecedentes Clínicos

ANTECEDENTES	Frecuencia	Porcentaje
CANCER	3	8.3
DM2	2	5.5
EMBARAZO	2	5.5
INMUNOSUPRESOR	1	2.7
SIN ANTECEDENTES	20	55.5
TRAB SALUD	1	2.7
VIH	6	16.6
VIH, ERC	1	2.7
Total general	36	100

Fuente: Autor

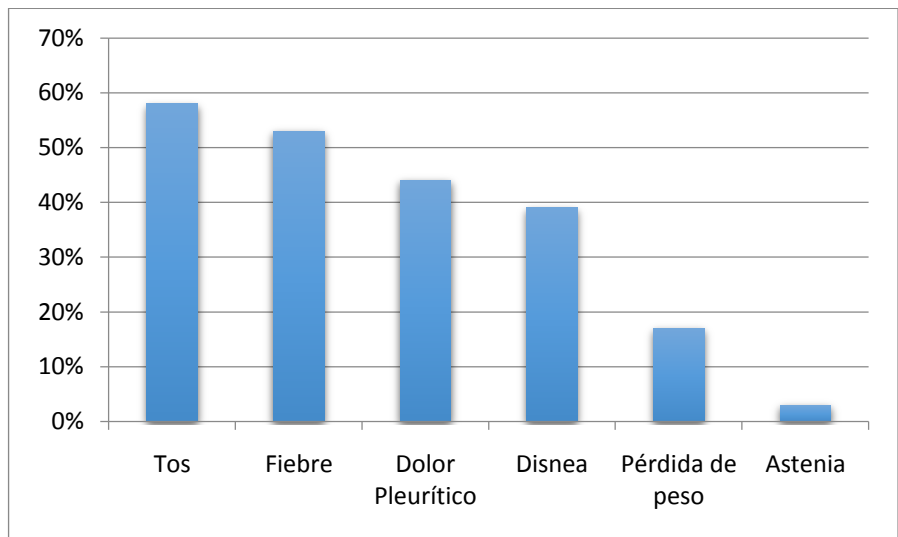
Grafica 2. Co infección VIH - TB Pleural HUS



Fuente: Autor

7.2.2 Síntomas y evolución clínica. Según los datos obtenidos de las historias clínicas, el 69,5% de los pacientes, al momento de ingreso presentaban sintomatología de más de 1 semana de evolución. Los síntomas se describen en la siguiente gráfica.

Grafica 3. Sintomatología



Fuente: Autor

7.2.3 PARACLÍNICOS

Tabla 3. Niveles de albúmina sérica

Niveles de Albumina sérica		
Albumina (mg\dl)	Frecuencia	Porcentaje
< 2.5	6	16.6
2.5 - 3.5	10	27.7
> 3.5	6	16.6
ND	14	38.8
TOTAL	36	100

Fuente: Autor

Según datos obtenidos en historias clínicas, los niveles de albúmina, se encontraron disminuidos en el 44,3% de los pacientes. Se desconoce el momento de la toma de este paraclínico.

Tabla 4. Niveles de hemoglobina

Niveles de Hemoglobina. TB pleural HUS.		
Niveles de Hg	Frecuencia	Porcentaje
< 7 gr/dl	1	3
7 - < 10 gr/ dl	7	19
10 - 12 gr/ dl	14	39
> 12 gr/ dl	14	39
TOTAL	36	100

Fuente: Autor

Tabla 5. Leucocitos en sangre periférica

Leucocitos en sangre periférica. TB Pleural		
HUS		
Valores de WBC	Frecuencia	Porcentaje
< 4.500	5	14
4500 - 10.000	22	61
> 10.000	9	25
TOTAL	36	100

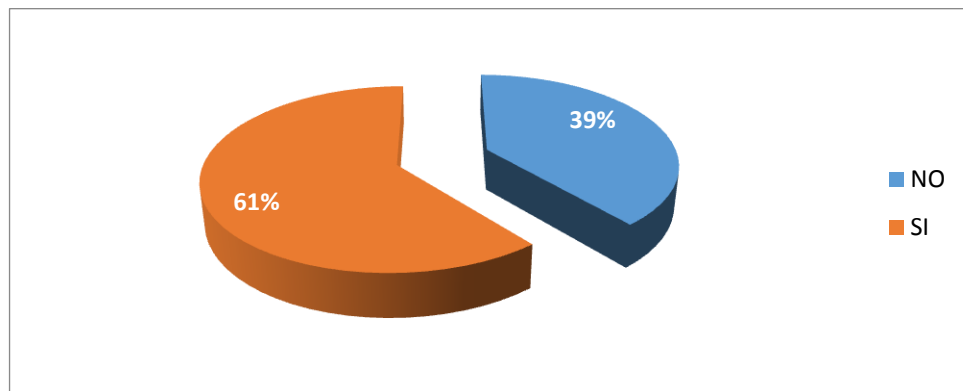
Fuente: Autor

7.3 RADIOLOGÍA

La radiografía de tórax simple mostró predominio del derrame pleural derecho, en el 63 % de los pacientes. Sin embargo no todos los pacientes tenían radiografía de tórax.

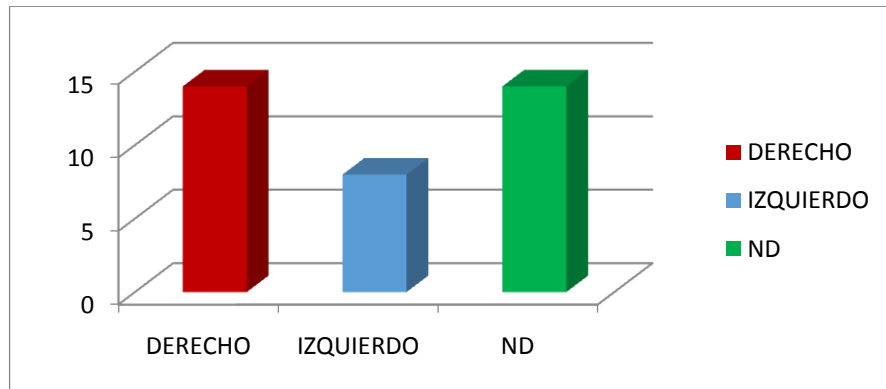
Al 75% de los pacientes se realizó tomografía de tórax. Los hallazgos tomográficos se muestran en la gráfica 6 y 7.

Grafica 4. Realización de radiografía de tórax.



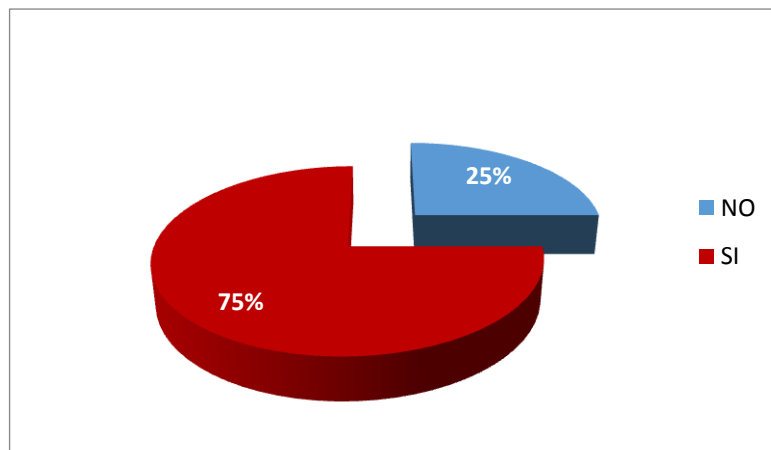
Fuente: Autor

Grafica 5. Lateralidad del derrame



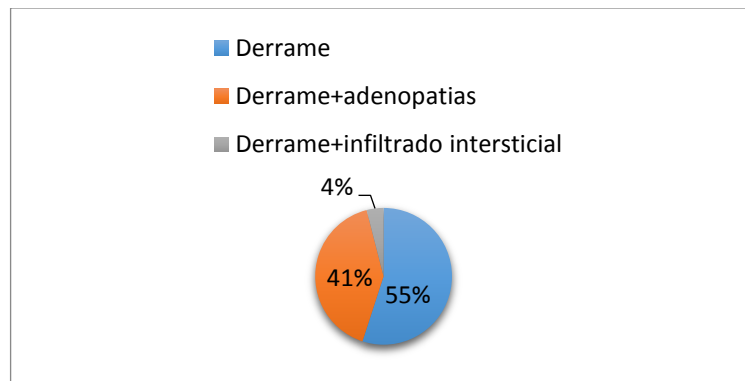
Fuente: Autor

Grafica 6. Realización de tomografía de tórax



Fuente: Autor

Grafica 7. Reporte Tomográfico.

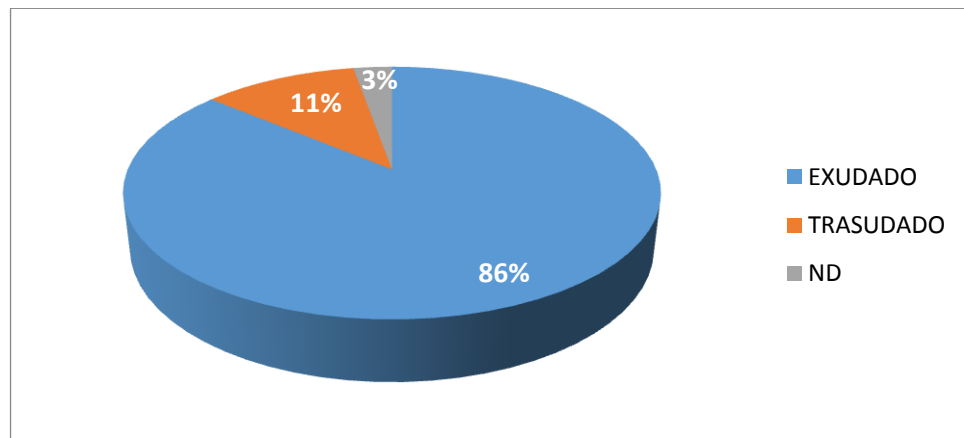


Fuente: Autor

7.4 LIQUIDO PLEURAL

Las características del líquido pleural correspondían a exudado pleural en un 86%. El porcentaje de linfocitos promedio del líquido pleural fue 56% y los niveles de LDH 1060 U/L

Grafica 8. Características del Líquido Pleural



Fuente: Autor

De acuerdo a la lateralidad se encontró que todos los derrames derechos fueron todos exudados.

Tabla 6. Relación entre la Localización del derrame pleural y el tipo de derrame.

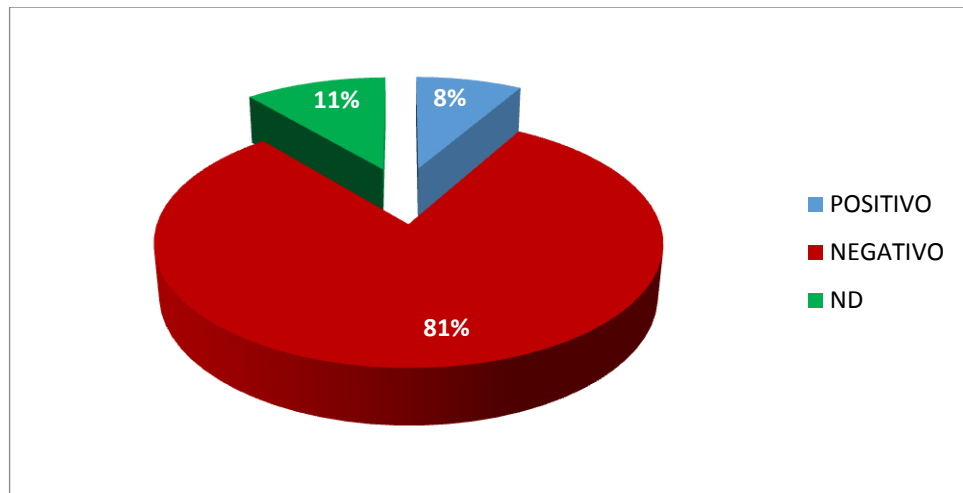
Relación entre la Localización del derrame pleural y el tipo de derrame.			
Localización del Derrame pleural/ derrame	Tipo de	Frecuencia	Porcentaje
DERECHO		14	
EXUDADO		14	100%
IZQUIERDO		8	
EXUDADO		6	75%
TRASUDADO		2	25%

Fuente: Autor

7.5 HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS E HISTOPATOLÓGICOS

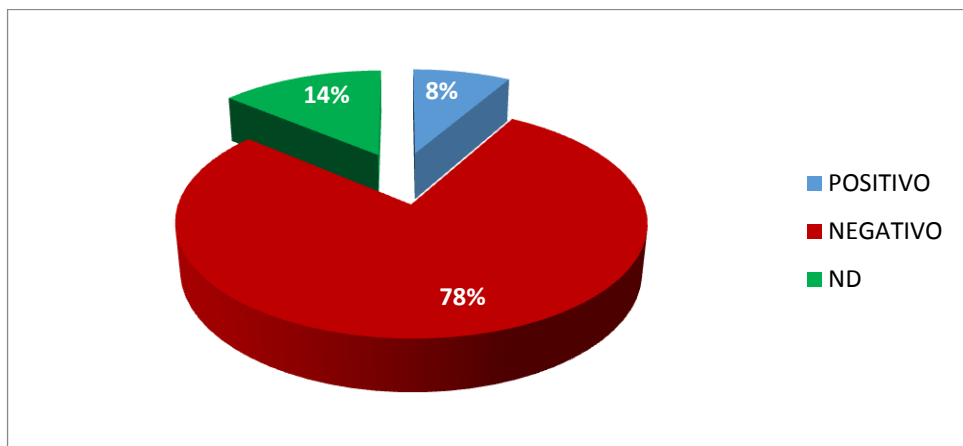
Dentro de los reportes microbiológicos se encontró que el ZN de líquido pleural fue positivo en 3 muestras de 32 procesadas, 2 de estas muestras positivas coincidieron con cultivo positivo. El total de cultivos positivos fueron 3.

Grafica 9. Baciloscopia de líquido pleural.



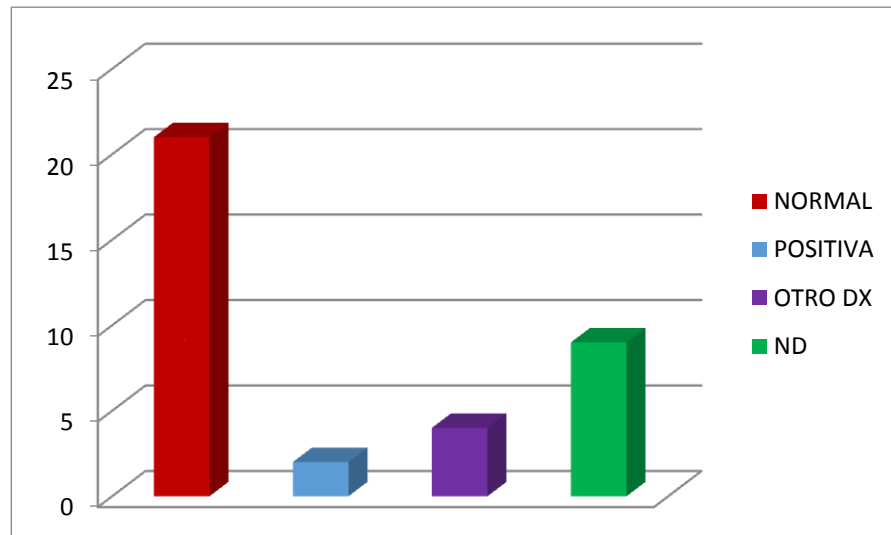
Fuente: Autor

Grafica 10. Resultados Cultivo de Líquido Pleural.



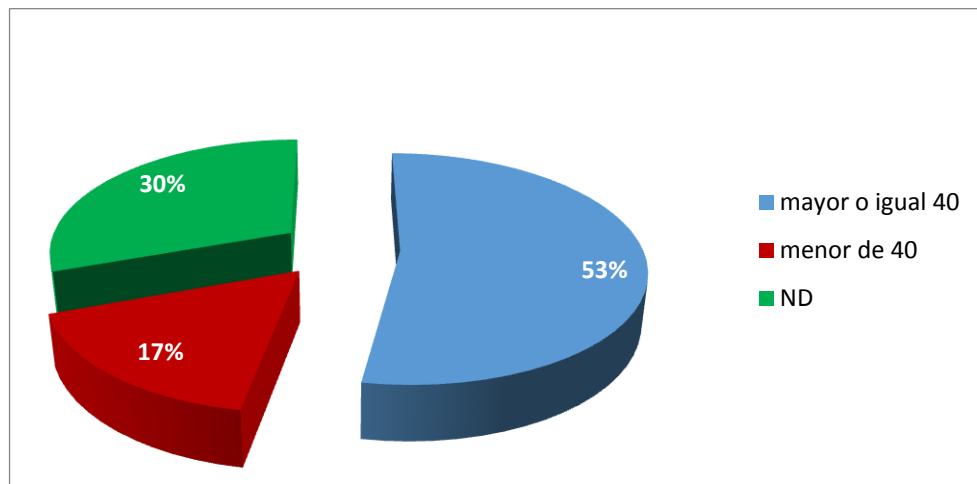
Fuente: Autor

Grafica 11. Resultados Citología en Líquido Pleural.



Fuente: Autor

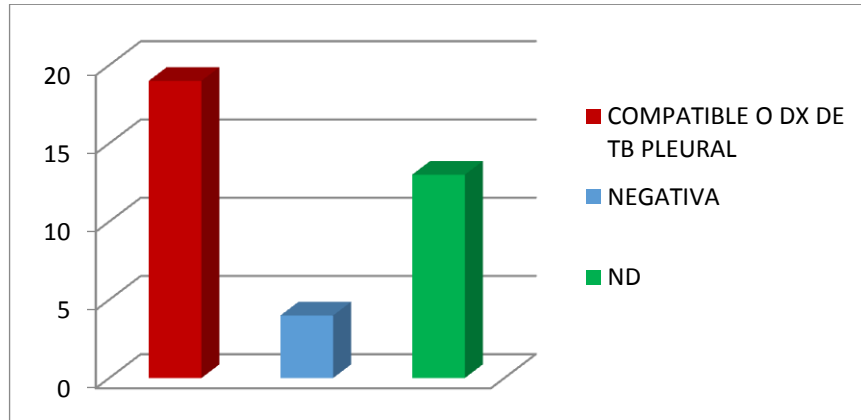
Grafica 12. Resultados de ADA en Líquido Pleural.



Fuente: Autor

Los niveles de ADA fueron positivos (≥ 40 UI/L) en el 53% de los casos. El nivel promedio de ADA fue 94 U/L.

Grafica 13. Resultado Biopsia Pleural.

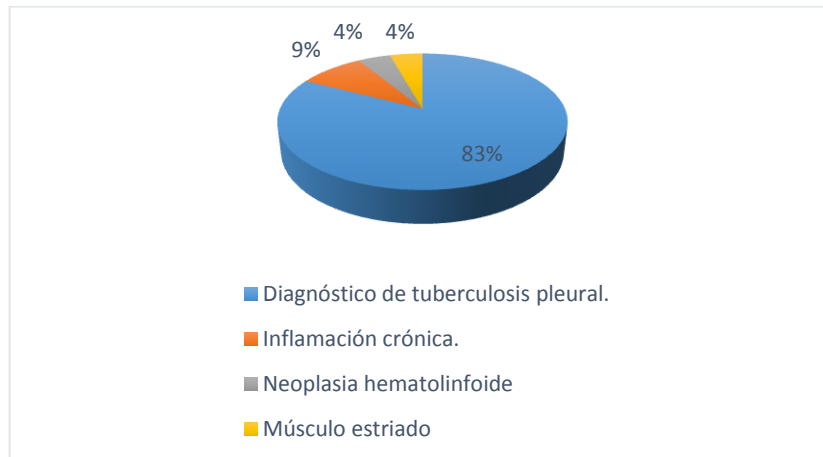


Fuente: Autor

Se obtuvieron datos de 23 pacientes de quienes se envió muestra de tejido pleural para estudio histopatológico. 19 reportes de biopsia fueron diagnósticas de TB pleural, 11 de estos casos reportaron identificación de BAAR en las muestras evaluadas. Se realizó cultivo a 8 muestras, con aislamiento positivo en 2 de estas.

En el anexo 4 se especifica el reporte histopatológico de las biopsias pleurales

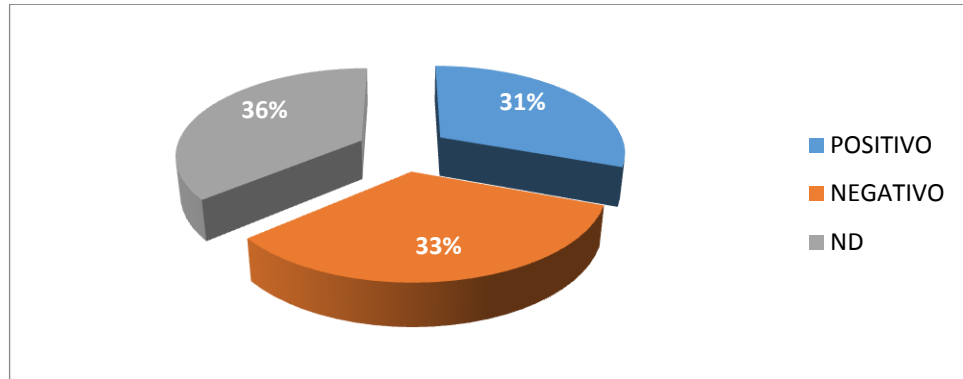
Grafica 14. Hallazgos histopatológicos en biopsia pleural.



Fuente: Autor

El BK realizado al tejido estudiado fue positivo en 31% casos y el cultivo fue positivo en el 25%.

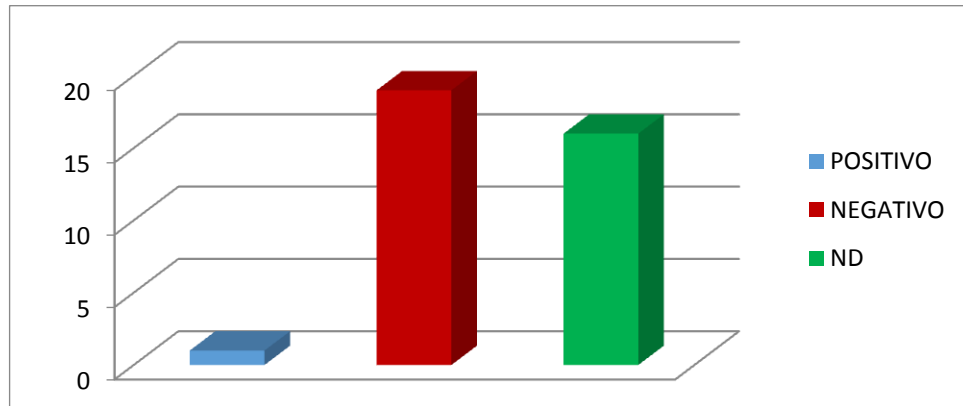
Grafica 15. Resultado de BK en Biopsia Pleural.



Fuente: Autor

El 89% de los pacientes con biopsia positiva tenían un derrame pleural tipo exudado. El porcentaje promedio de linfocitos en líquido pleural de los pacientes con biopsia positiva fue del 68%. El nivel de LDH promedio en este grupo de pacientes fue de 783 U/L. El 42% de los pacientes con biopsia positiva tenían determinación de ADA, siendo 85 U/L el valor promedio. El 72% tenían positividad en alguna prueba microbiológica, ZN de líquido, ZN de tejido, cultivo de tejido o cultivo de esputo.

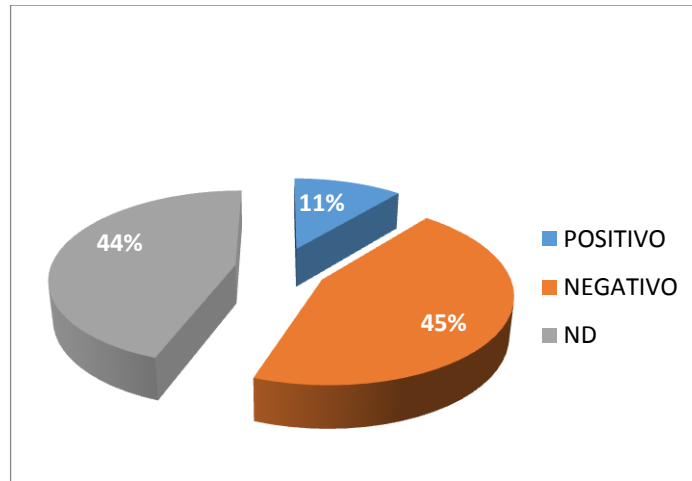
Grafica 16. Resultado de BK esputo seriado en pacientes con TB Pleural.



Fuente: Autor

Se indicó baciloscopia de esputo para descartar infección parenquimatosa pulmonar en 20 pacientes, de estos, 1 (5%) tuvo un BK positivo y se informaron 4 cultivos positivos para Mycobacterium Tuberculosis de estas muestras recogidas.

Grafica 17. Resultado del cultivo de Esputo



Fuente: Autor

De otros parámetros paraclínicos usados para diagnosticar TB pleural se utilizó la amplificación de material genético PCR, se reportaron 12 muestras positivas para M. tuberculosis.

En 7 pacientes se hizo diagnóstico concomitante de neoplasia, según reporte histopatológico y/o radiológico (gamagrafía ósea compatible con metástasis óseas). De este grupo, 1 de los pacientes presentaba cáncer de próstata y la biopsia pleural hizo del diagnóstico de TB pleural, el estudio de líquido de este paciente reportó ADA con valor de 448 U/L, exudado linfocitario y LDH pleural de 476 U/L. En los 6 pacientes restantes con neoplasia, el diagnóstico de TB pleural se hizo basado en el resultado de PCR para Micobacterias en líquido pleural. En este grupo de pacientes la edad promedio fue 69,8 años, si se retira el paciente de menor edad que tenía 22 y cuyo diagnóstico fue linfoma No Hodgkin, la edad promedio en los pacientes con neoplasia es de 77, 8 años. En 5 de estos

pacientes el derrame fue un exudado. El porcentaje de linfocitos en el derrame fue 36 %. Los valores de LDH promedio 1398, encontrándose 2 de los 3 valores más altos del estudio correspondiendo a 3590 y 4290, de pacientes con un adenocarcinoma de pulmón y linfoma no Hodgkin respectivamente. El nivel de ADA promedio fue de 95 U/L, hay un valor extremo de 438 aportado por el paciente con linfoma no Hodgkin, excluyendo este paciente, sería 36 el valor promedio de ADA en pacientes con neoplasia.

7 pacientes que presentaban VIH asociado, a 4 de este grupo se les realizó biopsia pleural, siendo positiva en el 100% de los casos. El tipo de derrame fue exudado en el 85%, el promedio de linfocitos en el líquido pleural fue de 35%, el nivel de LDH en líquido pleural fue de 1676 UI/L. A 4 pacientes se hizo medición de ADA en líquido pleural, con nivel promedio de 50 UI/L

El tiempo promedio de estudio hasta el diagnóstico de TB pleural fue de 12,1 días, esto basado en la fecha de ingreso hasta el diligenciamiento de la ficha de notificación obligatoria.

8 DISCUSIÓN

Colombia es un país con incidencia intermedia para casos de tuberculosis. La presentación pleural es la forma extrapulmonar más común. En el HUS, se reportaron 36 casos de TB pleural del 2010 al 2012.

En nuestro estudio se recolectaron datos de 3 años, solo ingresaron pacientes en quienes se diligencio ficha de notificación obligatoria, con diagnóstico de TB pleural. El 70% de los pacientes eran procedentes del área metropolitana de Bucaramanga, lo cual sugiere que esta patología es de predominio urbano. La mitad de los pacientes eran menores de 40 años, promedio algo inferior a lo encontrado en publicaciones de series en los cuales los pacientes con TB pleural tienen edad promedio de 47 años.³ Los síntomas más comunes fueron tos, fiebre y dolor pleurítico, con un cuadro clínico de evolución aguda, 70% con evolución menor a 1 semana.^{11, 21}, acorde a lo descrito en la mayoría de las series en al cual se establece un cuadro febril agudo, con tos no productiva y dolor pleurítico, que va del 70 al 94% de los pacientes.

La lateralidad del derrame fue de predominio derecho, en el 63% de los casos. De los derrames clasificados como exudados, 15 fueron derechos y 6 izquierdos. Todos los derrames derechos fueron exudados. En otras series también se encuentra predominio derecho, sin embargo la frecuencia es menor, cerca del 55%.²⁷

Dentro de los hallazgos tomográficos después de la presencia de derrame libre (55%), la presencia de adenopatías fue muy común 40%. Lo descrito en la literatura, indica que en el 50 % de los pacientes se identifica enfermedad parenquimatosa, de predominio en lóbulos superiores²⁵. Sin embargo en los datos recolectados en el estudio solo se encontró compromiso parenquimatoso en 1

caso. Mucho menor a lo reportado en la literatura. La ausencia de anomalías radiológicas asociadas puede sugerir primoinfección²⁹.

La TB pleural por su carácter paucibacilar se basa en métodos diagnósticos bioquímicos a partir del estudio de líquido pleural. La mayoría de los derrames, 70-75% de los casos corresponden a exudado linfocitario^{5,9}. En los casos encontrados en este estudio el 86% tenía características de exudado y el 11% de trasudado. Respecto al conteo celular el predominio linfocitario se encuentra en el 60 – 90%,⁵⁻⁹, los líquidos reportados en este estudio mostraron predominio linfocitario en el 56%, con niveles inferiores a los reportados en otros estudios. Los niveles de LDH están elevados en el 75% de los casos, superando valores de 500 UI/L,¹¹ en este estudio se encontraron niveles similares a lo reportado.

La determinación de niveles de adenosin deaminasa en líquido pleural es considerada una herramienta útil en el abordaje diagnóstico de la TB pleural, hasta el momento los puntos de corte no están estandarizados. La guía Colombiana de manejo de tuberculosis, establece que niveles menores a 30 hacen muy poco probable la posibilidad de TB pleural, sin embargo la mayoría de estudios internacionales determinan niveles superiores a 40 UI/L como positiva. Encontramos niveles superiores a 40 UI/L en el 75% de los líquidos estudiados. El nivel promedio de ADA fue 94 U/L. Si se obtienen niveles de ADA, entre 40 y 60 UI/L, alcanzan una sensibilidad mayor del 95% y especificidad del 97%.^{13,14,19} En el 34% de casos notificados no se solicitó la determinación de ADA en líquido pleural. Por encontrarnos en un país de incidencia intermedia para TB, se puede considerar que pacientes con cuadros clínicos compatibles, derrame pleural tipo exudado linfocitario y niveles de ADA \geq 40 UI/L, tiene una alta probabilidad de TB pleural.

El gold estándar continua siendo el estudio histopatológico y el aislamiento microbiológico. Sin embargo ante una biopsia compatible no se requiere la demostración microbiológica para establecer el diagnóstico.¹⁹ El 66,3 % de los de

los BK positivos del líquido pleural coinciden con cultivo positivo. El 100% de las biopsias pleurales no compatibles con TB pleural fueron negativas para el BK. El 57% de las biopsias compatibles tenían BK positivo. La baciloscopia directa de líquido pleural tiene una sensibilidad inferior al 5%, y el cultivo de líquido pleural alcanza hasta un 20%. Si se toma muestra de tejido por toracoscopia la sensibilidad para cultivo aumenta al 70%.²⁷

Hasta el 30% de los pacientes con TB pleural pueden ser bacilíferos. En este estudio no todos los pacientes tenían muestra de esputo. De los BK de esputo tomados, 1 fue positivo y posteriormente se reportaron 4 cultivos de esputo como positivos para micobacterias, lo que corresponde a un 25% de los pacientes con posible compromiso parenquimatoso simultáneo. Esto no se correlaciona con los hallazgos radiológicos, que muestra anomalías pulmonares en menos del 1% de los casos. Se puede sugerir que a pesar no evidenciarse compromiso parenquimatoso radiológico, se debe procurar la toma de muestras de esputo. Sin embargo la aplicación clínica del cultivo de cualquier muestra se ve limitada ya que requiere de hasta 8 semanas para obtener un resultado definitivo.

El diagnóstico basado en estudio histopatológico fue positivo en el 82% de los pacientes en quienes se obtuvo tejido pleural.

La posibilidad de establecer el diagnóstico con el estudio histopatológico permite descartar otras posibilidades. En 7 pacientes se hizo diagnóstico concomitante de neoplasia. En este grupo de pacientes la edad promedio es mucho más alta que en los otros pacientes, retirando un paciente de 22 años con diagnóstico de linfoma No Hodgkin, la edad promedio en los pacientes con neoplasia sería de 77 años. En los pacientes con neoplasia asociada se evidenció un bajo recuento de linfocitos en el líquido con un promedio de 36 % vs 56 % en los otros pacientes. La tendencia respecto a niveles de LDH, son más elevados que en el resto de los pacientes, LDH promedio 1398, con 2 de los 3 valores más altos del estudio correspondiendo a 3590 y 4290, mientras que en el resto del grupo fue de 1000

U/L. Un paciente con diagnóstico de linfoma no Hodgkin aportó valores extremos para edad, ADA y LDH, al retirar su datos encontramos grandes variaciones, la edad promedio en el grupo de pacientes con neoplasia asciende hasta 77 años, el nivel de ADA desciende hasta 39 U/L. en estudios realizados en pacientes con diagnóstico de linfoma, al comparar con derrame tuberculoso, no encontraron diferencias clínicas ni paraclínicas ²⁸, sin embargo en nuestro estudios encontramos, exudados con bajo conteo linfocitario, LDH mayor de 1000 y ADA menor de 40 U/L.

La patología inductora de inmunosupresión más frecuente fue el HIV, el 20% de los pacientes presentaba coinfección con HIV. En este grupo se encontró una edad de presentación mayor a lo descrito en la literatura, siendo 48 años el promedio en nuestros pacientes. Los niveles de ADA a pesar del estado de inmunosupresión de los pacientes, continua siendo una herramienta útil, el valor promedio para el ADA en líquido pleural fue de 82,7 U/L, en pacientes con diagnóstico de HIV, corroborando lo encontrado en otros estudios.¹⁸ El nivel de LDH de líquido pleural, fue mayor en pacientes con HIV que en pacientes sin esta patología. El conteo de linfocitos en el líquido pleural fue bajo, 35%. En los pacientes con muestra de tejido pleural se encontró un reporte de histopatología positivo en el 100% de los casos, mostrando la importancia de obtención de tejido para completar el estudio diagnóstico. No había información suficiente en las historias para determinar estado inmunológico de los pacientes, conteo de CD4, carga viral o tratamiento anti retroviral.

Por ser un estudio descriptivo no podemos hacer asociaciones o determinar causalidad, solo expresamos lo encontrado en los pacientes diagnosticados en el HUS durante el periodo de recolección de datos. Se trató de una evaluación retrospectiva con lo cual tenemos sesgo de información, algunos datos no se encontraban en la historia clínica sistematizada, como la técnica de obtención de tejido pleural si fue por punción, toracoscopia o toracotomía. No había registro de las radiografías iniciales tomadas en sitios de remisión.

9 CONCLUSION

El objetivo principal del presente proyecto era realizar una descripción de las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis pleural en el Hospital Universitario de Santander y describir los hallazgos de estas en el líquido y tejido pleural,

La medición de ADA, LDH y el porcentaje de linfocitos son útiles para la orientación de los casos, a partir de la sospecha clínica. Por lo anterior se sugiere estandarizar el estudio del derrame pleural en nuestra institución, reconocer el comportamiento de variables clínicas y paraclínicas de la tuberculosis pleural en nuestro grupo poblacional, para así establecer un mejor abordaje diagnóstico de los pacientes con derrame pleural.

A pesar de encontrarnos en área de prevalencia intermedia, se debe siempre descartar otras posibilidades no infecciosas como causa de derrame pleural.

Cabe resaltar la importancia de la biopsia de tejido pleural, no solo para el diagnóstico de TB pleural, sino de otras patologías de tipo neoplásico, inflamatorio o infeccioso.

La determinación de material genético por PCR, brinda gran ayuda en esta patología, por su naturaleza paucibacilar, sin embargo debe interpretarse siempre en el contexto clínico, ya que el aislamiento de material genético para micobacterias en una población como la nuestra con prevalencia intermedia de esta patología hace difícil establecer un diagnóstico definitivo.

Se considera este estudio puede ser útil como punto de partida para la realización de posteriores estudios acerca de tuberculosis pleural o derrame pleural en nuestra institución.

BIBLIOGRAFIA

- Antonangelo L, Vargas F S, Genofre E H, et al. Differentiating between tuberculosis related and lymphoma related lymphocytic pleural effusions by measuring clinical and laboratory variables: is it possible?. *J Bras Pneumol*. 2012; 38(2):181-187.
- Antony VB, Repine JE, Harada RN, et al. Inflammatory responses in experimental tuberculosis pleurisy. *Acta Cytol* 1983; 27:355.
- Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, et al. Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1989; 142: 1114–1119.
- Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376.
- Ferrer J, Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942–947.
- Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 22:219–233.
- Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of
- Hooper C, Lee Y C, Maskell N, et al. Investigation of unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.

- J. Andreu, J. Cáceres, E. Pallisa, et al. Radiological manifestations of pulmonary tuberculosis. *European Journal of Radiology* 51 (2004) 139–149.
- Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:367–375
- Liam CK, Lim KH, Wong CM. Causes of pleural exudates in a region with a high incidence of tuberculosis. *Respirology* 2000; 5: 33–38.
- Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wikinson; 1995 154–166.
- Light RW, Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* (2010) 15, 451–458.
- Liang Q, Shing H, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta analysis. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 744–754.
- Ogata Y, Aoe K, Hiraki A, Murakami K, et al. Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis?. *Acta Med Okayama*. 2011 Aug;65(4):259-63.
- Pai M, Flores LL, Hubbard A, et al. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis* 2004; 4:6.
- Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. An up-to-date review presenting all important aspects of tuberculous pleurisy with special attention paid to

diagnosis. A previously developed and validated diagnostic algorithm was proposed. *Lung* 2009; 187:263–270.

- Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003; 9:CR175–CR180.
- Stead WW, Eichenholz A, Stauss H-K. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am. Rev. Tuberc.* 1955; 71: 473–502.
- Trajman A, Pai M, Dheda K, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not?. *Eur Respir J* 2008; 31: 1098–1106.
- Trajman A, Kaisermann C, Luiz R, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 877–884.
- Tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131:880.
- Udwadia Z, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:399–406.
- Valdés L, San José E, Alvarez D, et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *EurRespir J* 1996; 9:747–751.
- Valdés L, San José E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103:458.

- Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118:1355.
- Valdés L, San José M, Pose A. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. *Respiratory Medicine* (2010) 104, 1211e1217.
- Valdes L, Alvarez D, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Int med* 1998;158:2017-2021.
- <http://www.who.int/tb/dots/en>

ANEXOS

Anexo A. Cronograma de actividades

MES FASE	1	2-7	8-10	11-12
1	Logística Sustentación Protocolo			
2		Recolección de la información		
3			Procesamiento de la información y análisis de los datos	
4				Generación de informes y divulgación de resultados

Anexo B. Formato de recolección de datos

IDENTIFICACIÓN:

1. # identificación:
2. Edad:
3. Género:
4. Procedencia
 - 0 otros
 - 1 Área metropolitana
 - 2 Barrancabermeja

FECHA DE INGRESO:

5. DD/MM/AAAA

DATOS CLINICOS:

6. ANTECEDENTES
 - 0: negativo
 - 1: cáncer
 - 2: HIV
 - 3: corticoide o terapia biológica.
 - 4: DM
 - 5: trabajador de la salud
 - 6: Embarazo.
 - 7. ERC
7. Tiempo de evolución:
 - 0: 7 o menos días
 - 1: más de 7 días
- 8 Síntomas:

IMÁGENES.

9.0 Rx de tórax

1. tiene
2. no tiene

9.1. Lateralidad

0. derecho
1. izquierdo

10. TAC de tórax

0. no
1. si

10.1. Hallazgos tomográficos.

0. derrame pleural
1. Infiltrados micronodulares intersticiales
2. caverna
3. adenopatías.

LABORATORIOS

11. hemoglobina sérica:

12. leucocitos periféricos:

LIQUIDO PLEURAL

13. liquido pleural:

0. transudado
1. exudado
2. no tiene.

14. porcentaje de linfocitos en líquido pleural:

15. LDH en líquido pleural:

16. BK de líquido pleural

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

17 cultivo de líquido pleural

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

18. citología de líquido pleural

0. normal

1. positiva TB

2. otro diagnóstico

3. no tiene

19. ADA

0. menor de 32

1. mayor o igual 32

2. no tiene.

19.1. Nivel de ADA:

20. PCR para micobacterias líquido pleural.

0: negativa

1: positiva

2: no tiene.

21. biopsia pleural

0. negativa para TB

1. compatible o diagnóstica TB.

2. no tiene.

MICROBIOLOGIA.

21.1. BK de biopsia

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

22. cultivo de biopsia pleural

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

23. Bk de esputo

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

24. Cultivo de esputo

0. negativo

1. positivo

2. no tiene

Anexo C. Presupuesto

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.							
Ítem	RUBRO	FINANCIACIÓN	UIS		OTRA(S) INSTITUCIÓN(ES)		TOTAL
		VIE	Especie	Efectivo	Especie	Efectivo	
1	PERSONAL	\$ -	\$ 20.640.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 20.640.000
2	COMPRA DE EQUIPOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
3	COMPRA DE LIBROS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
4	LICENCIA DE SOFTWARE	\$ -	\$ 200.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 200.000
5	MATERIALES Y REACTIVOS QUÍMICOS	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
6	SERVICIOS TÉCNICOS	\$ -	\$ 500.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 500.000
7	SALIDAS DE CAMPO	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
8	VIAJES	\$ -	\$ 1.000.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.000.000
9	PAPELERÍA	\$ -	\$ 20.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 20.000
10	ALQUILER DE EQUIPOS	\$ -	\$ 1.000.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 1.000.000
11	PUBLICACIÓN Y DIVULGACIÓN	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
12	OTROS	No financiable	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
TOTAL		\$ -	\$ 23.360.000	\$ -	\$ -	\$ -	\$ 23.360.000

Anexo D. Reporte histopatológico de biopsia pleural

Hallazgos de Patología de la Biopsia Pleural. TB Pleural HUS.	
Hallazgos en Patología de Biopsia pleural.	Frecuencia
Granulomas confluentes, caseificación central. ZN negativo,	1
Infiltrado inflamatorio PMN y colonias de bacterias. ZN negativo.	1
Inflamación crónica severa, granulomas caseificantes y células gigantes. ZN negativo.	1
Inflamación crónica activa con necrosis caseificante central. ZN positivo.	1
Inflamación crónica activa moderada, infiltrado mononuclear. ZN negativo.	1
Inflamación crónica granulomatosa, granulomas con necrosis caseificante central. ZN positivo.	1
Inflamación crónica severa, fibrosis angiogénesis, necrosis licuefactiva. ZN negativo	1
Inflamación crónica, granulomas rodeados por fibrosis. ZN negativo.	1
Inflamación granulomatosa con necrosis central, ZN positivo.	1
Inflamación granulomatosa crónica.	1
Inflamación granulomatosa crónica caseificante, células gigantes. ZN negativo.	1
Inflamación granulomatosa crónica severa, necrosis caseificante central. ZN negativo.	1
Inflamación granulomatosa crónica, con escasa necrosis caseosa. ZN positivo.	1
Inflamación granulomatosa crónica, granulomas con necrosis caseificante central.	1
Inflamación granulomatosa crónica, necrosis caseificante central, ZN positivo.	1
Inflamación granulomatosa crónica, necrosis caseificante. ZN positivo.	2
Inflamación granulomatosa crónica. TB	1
Lesión maligna de origen hematolinfoide	1
Músculo estriado. ZN negativo.	1
ND	13
Pleuritis granulomatosa crónica	1
Pleuritis tuberculosa.	2
Total general	36