

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
MANUEL HUAMÁN GUERRERO



**“FACTORES ASOCIADOS A DERRAME PLEURAL EN PACIENTES DEL
PROGRAMA DE CONTROL DE TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL
NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO JULIO 2015 - JUNIO 2016”**

PRESENTADO POR EL BACHILLER

Miguel Angel Lamas Ramirez

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

Dr. Luis Alberto Cano Cárdenas

ASESOR DE TESIS

LIMA – PERÚ

- 2018 –

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios, por la vida y la salud.

Gracias a mi familia por el apoyo incondicional que siempre me brindan y ser mi fortaleza.

Gracias al Hospital Nacional Dos de Mayo y los doctores de su institución, por las enseñanzas y experiencias compartidas, que hoy me hacen mejor persona y profesional.

Gracias a mis grandes maestros: Dr. Gino Patrón Ordoñez, Dr. Luis Alberto Cano Cárdenas y Dr. Jhony De La Cruz Vargas, por las enseñanzas, por la confianza y asesoría para realizar el presente proyecto de tesis.

DEDICATORIA

A mis padres Flor de María Ramirez Aponte y Miguel Angel Lamas Borja, por su gran esfuerzo y sacrificio, que me permitió lograr culminar mis estudios de medicina y por ser siempre mis guías en todos los momentos de mi vida . Y en especial a mi hermano, Diego Sebastián Lamas Ramirez, por ese cariño especial y su apoyo incondicional en todo momento.

RESUMEN

Introducción: El derrame pleural tuberculoso constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente de la tuberculosis (TB) en nuestro país. En el Perú, entre los años 2013 y 2014, se reportaron casi un 18% de casos de tuberculosis extrapulmonar. Del total de casos notificados como TB extrapulmonar, el mayor porcentaje (54%) tuvieron localización pleural, seguida de ganglionar (11.1%) y del sistema nervioso (9%). Siendo la Tuberculosis Pleural la localización extrapulmonar más frecuente de la tuberculosis, actualmente no existen estudios que hayan determinado los factores asociados al desarrollo de TB pleural (derrame pleural tuberculoso) en el Perú. Por lo tanto, se plantea la necesidad de determinar los factores asociados a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Ministerio de Salud (MINSA) del Hospital Nacional Dos de Mayo. **Objetivo:** Determinar los factores asociados a derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, transversal, censal. Se contó con una población de 611 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, de los cuales 110 pacientes tuvieron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso y 501 alguna forma de tuberculosis de distinta localización a la pleural (pulmonar o extrapulmonar) **Resultados:** La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) demostró estar asociada al derrame pleural tuberculoso ($p=0.004$; $OR=1.89$; $IC95\% 1.22-2.93$), mientras que el sexo ($p=0.74$; $OR=0.74$ $IC95\% 0.69-1.68$), la edad ($p=0.18$; $OR=1.32$ $IC95\% 0.87-2.00$) y la diabetes mellitus ($p=0.75$; $OR=1.10$ $IC95\% 0.58-2.11$) no fueron factores asociados a la presencia del mismo. **Conclusión:** La coinfección con el VIH es un factor de riesgo asociado a derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016. **Palabras clave:** derrame pleural tuberculoso, tuberculosis extrapulmonar, (Fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Tuberculous pleural effusion is the most frequent extrapulmonary manifestation of tuberculosis in our country. In Peru, between 2013 and 2014, almost 18% of cases of extrapulmonary tuberculosis were reported. Of the total cases reported as extrapulmonary TB, the highest percentage (54%) had pleural localization, followed by ganglion (11.1%) and nervous system (9%). Since Pleural Tuberculosis is the most frequent extrapulmonary location of Tuberculosis, there are currently no studies that have determined the factors associated with the development of pleural TB (tuberculous pleural effusion) in Peru. Therefore, there is a need to determine the factors associated with Tuberculous Pleural Effusion in patients of the Tuberculosis Control Program (PCT) of the Ministry of Health (MINSA) of the National Hospital Dos de Mayo. **Objective:** To determine the factors associated with tuberculous pleural effusion in patients of the Tuberculosis Control Program of the National Hospital Dos de Mayo in the period July 2015-June 2016. **Methodology:** A retrospective, observational, analytical, cross-sectional, census study was conducted. We counted on a population of 611 patients with a diagnosis of tuberculosis, of which 110 patients had the diagnosis of tuberculous pleural effusion and 501 some form of tuberculosis of different location to the pleural (pulmonary or extrapulmonary). **Results:** The coinfection with the virus of Human immunodeficiency (HIV) was shown to be associated with tuberculous pleural effusion ($p = 0.004$, OR = 1.89, 95% CI 1.22-2.93), while sex ($p = 0.74$, OR = 0.74 IC95% 0.69-1.68), age ($p = 0.18$, OR = 1.32 IC95% 0.87-2.00 and diabetes mellitus ($p = 0.75$, OR = 1.10 IC95% 0.58-2.11) were not factors. **Conclusion:** Coinfection with HIV is a risk factor associated with tuberculous pleural effusion in patients of the Tuberculosis Control Program of the National Hospital Dos de Mayo in the period July 2015-June 2016.

Keywords: tuberculous pleural effusion, extrapulmonary tuberculosis, (Source: MESH, BIREME)

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural tuberculoso constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente de la tuberculosis en nuestro país¹.

La tuberculosis extrapulmonar presenta manifestaciones clínicas variables y cuadros atípicos de la enfermedad según la localización y, por tanto, constituye un reto diagnóstico y terapéutico. Incluso, la confirmación bacteriológica suele ser difícil debido a que la mayoría de muestras son paucibacilares². El derrame pleural tuberculoso puede ser la manifestación de una infección primaria o de una reactivación, siendo ésta última la que predomina en la población adulta de los países desarrollados. El diagnóstico de certeza del derrame pleural tuberculoso requiere la demostración de bacilos tuberculosos en el esputo, en el líquido pleural o en las muestras de biopsia pleural. El diagnóstico presuntivo puede establecerse demostrando la presencia de granulomas en la pleura parietal o con elevadas concentraciones de adenosina deaminasa (ADA) o interferón- γ en el líquido pleural en un contexto clínico adecuado³.

Debido al impacto clínico de la tuberculosis extrapulmonar y en específico del derrame pleural tuberculoso, se decidió estudiar acerca de los factores asociados a la presencia del derrame pleural tuberculoso en un Hospital con alta morbilidad por tuberculosis en nuestro país².

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	8
1.1.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	8
1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	11
1.3.JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	11
1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: Línea de Investigación.....	13
1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	15
2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	15
2.2. BASES TEÓRICAS.....	23
2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES	39
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....	42
3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	42
3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN.....	43
CAPITULO IV: METODOLOGÍA.....	44
4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	44
4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	44
4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	45
4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.....	46
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
5.1. RESULTADOS.....	47
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	62
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	68
CONCLUSIONES	68
RECOMENDACIONES.....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	80

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: GENERAL Y ESPECÍFICOS

La Tuberculosis (TB) ha existido desde hace milenios y continúa siendo un importante problema de salud mundial y nacional. Afecta a millones de personas y en el año 2015 se ubicó dentro de las 10 principales causas de muerte infecciosa a nivel mundial, situándose por encima del Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA). Se ha extendido, a pesar de que con un tratamiento y diagnóstico oportuno la mayoría de personas pueden ser curadas¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica un reporte mundial sobre la Tuberculosis anualmente desde el año 1997 donde brinda información actualizada acerca de la epidemia, el progreso en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad a nivel mundial, regional y nacional. Según el Informe Mundial sobre la Tuberculosis 2016 de la OMS, la epidemia de la TB fue mayor de lo que se estimaba anteriormente, debido a un incremento de nuevos datos de encuestas provenientes de la India; sin embargo, el número de muertes por TB y la tasa de incidencia de la enfermedad están disminuyendo a nivel mundial¹.

En el año 2015 el número estimado de muertes por TB fue de 1,4 millones, más otros 0,4 millones de muertes por TB en personas VIH positivas. La incidencia mundial (número de casos nuevos) de TB fue de 10,4 millones, de los cuales 5,9 millones (56%) fueron en hombres, 3,5 millones (34%) en mujeres y 1,0 millón (10%) en niños. El número de VIH seropositivos representó 1,2 millones (11%) de todos los casos nuevos de TB¹. El aumento progresivo de la incidencia de TB se debe principalmente a un incremento de la densidad poblacional, al tratamiento subóptimo de los pacientes, al deterioro de las condiciones socioeconómicas, a la

coinfección con el virus VIH y a la resistencia de los fármacos antituberculosos². Cerca del 95% de los casos nuevos y 98% de muertes por TB ocurren en países subdesarrollados³.

Contrariamente a la tendencia de disminución de la tasa de TB pulmonar a nivel mundial, existe un incremento de la tasa de TB extrapulmonar (TBEP), con un incremento proporcional de 7.8% en 1964 hasta 20% en el 2001. Cambios demográficos, la epidemia del VIH y el número de inmigraciones han sido responsable del aumento de la TB extrapulmonar, sobre todo en países desarrollados⁴.

La TB extrapulmonar presenta manifestaciones clínicas variables y cuadros atípicos de la enfermedad según la localización y, por tanto, constituye un reto diagnóstico y terapéutico. La confirmación bacteriológica suele ser difícil debido a que la mayoría de muestras son paucibacilares².

A nivel mundial, la estimación de la incidencia de TBEP abarca el 14% de nuevos casos reportados y está obstaculizada por reportes incompletos y criterios diagnósticos imprecisos¹. Según el Informe Regional de Tuberculosis de las Américas del 2013, de los 207 000 nuevos casos de TB notificados, cerca de 172 900 (83%) fueron casos de TB pulmonar y 34 300 (17%) fueron casos de tuberculosis extrapulmonar³.

A nivel internacional, la proporción de nuevos casos de TBEP varía entre 2.5% y 31% y esta amplia brecha podría deberse por diferencias en cuando a la definición de casos o en la capacidad de diagnóstico de la TBEP, sin embargo las causas reales no son claras por el momento⁵.

En el Perú, entre los años 2013 y 2014, se reportaron casi un 18% de casos de tuberculosis extrapulmonar². Para el año 2015 la tasa de nuevos casos y recaídas por tuberculosis extrapulmonar fue de 15%¹. Del total de casos notificados como TB

extrapulmonar, el mayor porcentaje (54%) tuvieron localización pleural, seguida de ganglionar (11.1%) y del sistema nervioso (9%), pero también se reportaron casos de localización gastrointestinal, en mamas, urogenital, osteo-articular y de piel, pero en menor porcentaje².

En los últimos 2 años cinco departamentos (Madre de Dios, Ucayali, Loreto, Lima, e Ica) presentaron incidencia de TB y TBEP por encima del nivel nacional. Lima concentra la mayor cantidad de casos de tuberculosis en nuestro país (60%) y es el departamento con la incidencia más alta, siendo los distritos de San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, Santa Anita y Barranco los que poseen la mayor cantidad de casos².

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar son la edad, el sexo, la coinfección con VIH, la raza, alcoholismo, tabaquismo, contacto con pacientes con TB pulmonar, la vacunación previa con BCG^{6,7}.

En el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo, se estima que entre el Enero del 2010 y Diciembre del 2015, existieron un total de 1494 (59.3%) casos de Tuberculosis Pulmonar (TBP) y 1024 (40.6%) casos de Tuberculosis Extrapulmonar (TBEP), evidenciando mayor proporción de casos en TBP en cada año⁸.

Siendo la Tuberculosis Pleural la localización extrapulmonar más frecuente de la Tuberculosis, actualmente no existen estudios que hayan determinado los factores asociados al desarrollo de TB pleural (derrame pleural tuberculoso) en el Perú². Por lo tanto, se plantea la necesidad de determinar los factores asociados a derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

Ante todo lo mencionado anteriormente, se plantea la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuáles son los factores asociados a derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Respecto a la mortalidad por tuberculosis en la región de las Américas para el año 2015, se estimó una tasa mortalidad por TB cercana a 2 por 100 mil habitantes, además desde el año 1990 la mortalidad ha disminuido de forma continua en todas las subregiones y, esta tendencia ha sido bastante marcada en el área andina de América del Sur².

La Tuberculosis Pleural o Derrame Pleural Tuberculoso es una de las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la tuberculosis¹⁻³.

Los costos por paciente tratado suelen oscilar entre US\$ 100 y US\$ 1000 para la TB farmacosensible y entre US\$ 2000 y US\$ 20 000 para la TB-MR¹.

De acuerdo al documento técnico Impacto socioeconómico de la tuberculosis del 2010, el costo económico de la tuberculosis en el Perú para el año 2010 ascendió a 80 millones de US\$ y consta de 2 fuentes: directas (provenientes del gasto propios del Estado y del bolsillo de las familias de las personas afectadas) e indirectas (resultado de la pérdida de productividad del paciente y los costos para la sociedad)^{2,9}.

Se ha demostrado que, sin tratamiento, las tasas de mortalidad de la TB son altas; por lo tanto el éxito del tratamiento antituberculosis es un objetivo importante en el control de la TB².

El diagnóstico de tuberculosis pleural o derrame pleural tuberculoso usualmente presenta la dificultad característica de demostrar la infección por *Mycobacterium*

tuberculosis mediante confirmación directa en tinciones y cultivos, lo que ha impulsado el establecimiento de nuevos criterios y el desarrollo de intervenciones dirigidas a mejorar la sensibilidad de los métodos diagnósticos¹⁰.

La población bacilar descrita en la pleuritis tuberculosa es pequeña, incluso la respuesta cutánea al derivado proteínico purificado (PPD) puede ser negativa en el 30% de los pacientes con derrame pleural tuberculoso¹¹. Existen marcadores como la ADA o interferón gama en líquido pleural como diagnóstico de tuberculosis pleural que implican altos costos para la salud¹⁰.

Siendo el Hospital Nacional Dos de Mayo un centro de salud ubicado entre los 5 distritos con mayor prevalencia de tuberculosis en nuestro país y teniendo en consideración que existen muy pocos estudios sobre los factores asociados al desarrollo de derrame pleural tuberculoso a nivel internacional y que en nuestro medio no ha sido estudiado, se enfatiza en la necesidad de determinar los factores asociados al derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Una vez obtenido los resultados de este estudio se dará a conocer esta información obtenida al jefe de departamento de Neumología y de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESN-PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo para poder incentivar la realización de otros estudios, esperándose lograr mediante la identificación de estos factores la implementación de medidas de control y diagnóstico oportuno del derrame pleural tuberculoso.

1.4. DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA: LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Este estudio de investigación incluye a pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud del Hospital Nacional Dos de Mayo con diagnóstico de tuberculosis en cualquiera de sus formas clínicas: pulmonar o extrapulmonar, incluyendo a aquellos que se encuentren sin tratamiento, en recaída o abandono y a los curados en el periodo comprendido entre los meses de Julio 2015- Junio 2016.

Línea de investigación: Enfermedades Transmisibles.

Según el Informe Ejecutivo de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica del Instituto Nacional de Salud, la tuberculosis se encuentra en el 4to lugar de la lista de problemas sanitarios con prioridades de investigación a nivel nacional.

Lugar de investigación: Hospital Nacional Dos de Mayo, MINSA. Lima, Perú.

El Hospital Nacional Dos de Mayo es el primer centro hospitalario público peruano administrado por el Ministerio de Salud del Perú, considerado como el primer hospital del Perú y de América. Fue fundado a iniciativa del cabildo de Lima en 1538 con el nombre de Nuestra Señora de la Concepción. En el año 1553 cambió de nominación a Hospital Real de San Andrés. En 1875 fue trasladado a una nueva sede modernizada y adoptó el nombre de Hospital Nacional Dos de Mayo.

1.5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

- Determinar los factores asociados a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido entre Julio 2015-Junio 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia del Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis según sus características sociodemográficas y de presentación clínica (sexo, edad, lugar de referencia, hemitórax comprometido, baciloscopía inicial, método diagnóstico).
- Determinar la frecuencia de Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis según sus antecedentes patológicos personales (coinfección con VIH, comorbilidad con diabetes mellitus).
- Determinar la asociación entre el sexo y el Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Determinar la asociación entre la edad y el Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Determinar la asociación entre la Co-infección por VIH y el Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- Determinar la asociación entre Diabetes Mellitus y el Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

- **Paz Cuéllar Katherine¹² en su estudio analítico retrospectivo “Factores asociados a Tuberculosis Extrapulmonar en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo”** la tuberculosis extrapulmonar abarcó el 44.72% (=89) de los casos nuevos de tuberculosis (n=199). La edad en promedio fue de 42 años y el sexo masculino fue el más frecuente con 76,4%. La localización extrapulmonar más frecuente fue la del sistema nervioso central (38,4%) seguida de la localización pleural (24,4%). Además la diabetes mellitus y la enfermedad hepática crónica fueron las más frecuentes con 6,7% y 5,6% de casos, respectivamente. La comorbilidad fue un factor asociado a tuberculosis extrapulmonar ($p= 0.004$ OR=0.349 IC=0.168-0.723) y la coinfección con VIH demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar del sistema nervioso central ($p= 0.037$ OR=2.870 IC=1.317-6.257), mientras que la edad, el sexo, la infección VIH, el tabaquismo, el alcoholismo y la drogadicción demostraron ser factores estadísticamente independientes a la tuberculosis extrapulmonar¹².
- **Ruelas¹³ realizó un estudio observacional, transversal y analítico, titulado “TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR: INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL GOYENECHÉ, AREQUIPA 2009-2013”**, y determinó que el 9% de pacientes de su muestra tenían tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. La tuberculosis pleural fue la más frecuente (69.8%), seguida muy distante de la gastrointestinal, renal, miliar. Al asociar las características de los pacientes con la localización del paciente encontramos que hubo una relación estadísticamente significativa con la ocupación del paciente y el grupo etario ($p<0,05$)¹³.

- **Arciniegas¹¹ y cols en su estudio titulado “Tuberculosis Pleural”**, realizado en Colombia en el 2005, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia y las complicaciones principales de la tuberculosis pleural, 47 casos, entre 6 y 75 años de edad, con un promedio de 36.1 años, 70% fueron hombres, se encontró que el lado derecho y el izquierdo se comprometieron por igual y sólo existió un caso de derrame pleural tuberculoso bilateral. Además el diagnóstico se realizó por biopsia pleural en 41 pacientes (93.1%) y baciloscopía directa a 42 pacientes con resultado positivo ++. Se solicitó además el cultivo de bk a 31 pacientes con positividad en 8 de los mismos (25.8%)¹¹.
- **Según Machado¹⁴ y cols en un estudio realizado en Roraima-Brasil**, cuyo objetivo fue evaluar la calidad de diagnóstico así como el perfil epidemiológico de los pacientes con tuberculosis pleural en dicho lugar, entre los 1395 casos de tuberculosis reportados durante el periodo de 2005-2013, 116 (8.3%) fueron casos de tuberculosis pleural, representando el 38.9% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar. La prevalencia de casos con alta calidad de diagnóstico (confirmación bacteriológica o histopatológica) fue de 28.5% (95% CI: 20.4-37.6%). En el análisis univariado, ninguna de las características clínicas o demográficas recolectadas de la base de datos (edad, sexo, raza, lugar de residencia) tuvieron un impacto significativo en el resultado (como variables explicativas). El estudio concluye en que la calidad de diagnóstico fue insatisfactorio. Un limitado acceso a métodos de diagnóstico específicos¹⁴.
- **En un estudio realizado en Bogotá-Colombia, Fuentes¹⁵** se analizaron 3687 registros, con regresión logística, encontrándose que la TB Extrapulmonar tiene mayor asociación con los factores grupo de edad de 26 a 50 años, (RP=2,68, IC95% 1,25 –5.78, p= 0,011), sexo masculino, (RP=1,27 IC95% 1,09 –1,48, p=0,002), coinfección VIH, (RP=2,01 IC95% 1,60 –2.53 p=0,000) condición final muerte, (RP=2,05 IC95% 1,34 –3,14 p=0,001) y pacientes de origen fuera de Bogotá (RP= 1,25 IC95% 1,01 –1,53, p= 0,034), se observó una menor

asociación entre TB Extrapulmonar y la institución notificadora de índole público, (RP= 0,55 IC95% 0,46 –0,64, p= 0,000). En el presente estudio la incidencia encontrada, en Bogotá, de TBE para el año 2005 fue 4.5, 2006 fue de 3.7, 2007 3.3 y 2008 4.6 por cada 100000¹⁵.

- **García-Silvera¹⁶** en su estudio **“Comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico durante el quinquenio 1999-2003”** encontró que de un total de 353 enfermos egresados con el diagnóstico de tuberculosis, 14 % correspondía a tuberculosis extrapulmonar, de los cuales el 58 % estaba incluido en el grupo de edad de 35 a 54 años. La tuberculosis pleural fue la localización más frecuente (81 %), seguida por la tuberculosis ganglionar (15 %). En 61 % de los casos el diagnóstico se realizó sobre bases clínicas. En algunos pocos, cerca del 8 % de los enfermos se logró realizar el diagnóstico por aislamiento del bacilo tuberculoso en medio de cultivo de Lowestein-Jensen¹⁶.
- **Baumann¹⁷ et al** en su estudio transversal retrospectivo **“Pleural tuberculosis in the United States”** cuya finalidad fue comparar los datos estadísticos entre la tuberculosis pleural y pulmonar obtenidos a través del Sistema Nacional de vigilancia de Tuberculosis desde 1994 hasta el 2003, reportaron 7,548 casos de tuberculosis pleural y 156,779 casos de tuberculosis pulmonar. La proporción anual de tuberculosis pleural fue relativamente estable (con una tasa media de 3.6%; rango 3.3 a 4.0%) en comparación con la tuberculosis pulmonar cuya proporción anual disminuyó (promedio de disminución anual, 0,9%; p < 0.01). La edad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a tuberculosis pleural, pues se determinó que la tuberculosis pleural ocurría significativamente más que la tuberculosis pulmonar en personas mayores de 65 años (30.4% vs 23.3%, respectivamente; p < 0.01) y ocurría significativamente menos entre niños menores de 15 años (1.8% vs 6.1%, respectivamente; p < 0.01) y entre personas de 45 y 64 años (22.9% vs 27.9%, respectivamente; p < 0.01), lo que induce a que

probablemente la edad sea un factor de riesgo asociado al desarrollo de tuberculosis pleural en determinados pacientes¹⁷.

- **Relkin¹⁸ et al en su estudio “Pleural Tuberculosis and VIH infection”, estudiaron retrospectivamente la tuberculosis pleural en pacientes con VIH-positivo en un periodo de 5 años**, identificaron 70 pacientes con tuberculosis pleural con cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* positivo en líquido pleural y/o tejido pleural, de los cuales 43 fueron VIH-positivos y 27 VIH-negativos. Los primeros fueron significativamente jóvenes (edad promedio, 38 ± 1 años en los VIH-positivos vs 52 ± 3 años en los VIH-negativos, $p < 0.01$). En ambos grupos el líquido pleural fue similar, pero el ser VIH-positivo se asoció fuertemente a presencia de bacilos ácidos en tejido pleural (69% vs 21%, $p < 0.02$). Asimismo se encontraron pocos linfocitos en el líquido pleural de los pacientes VIH-positivos con respecto a los VIH-negativos (en promedio, $57 \pm 7\%$ en los VIH-positivo vs $68 \pm 6\%$ en los VIH-negativo) y más neutrófilos (en promedio, $35 \pm 6\%$ en los VIH-positivo vs $22 \pm 6\%$ en los VIH-negativo) sin embargo estos hallazgos no fueron estadísticamente significativo. Según este estudio, la condición VIH cambia la presentación clínica de la tuberculosis con cambios radiográficos atípicos y mayor compromiso extrapulmonar¹⁸.
- **Lin¹⁹ et col en su estudio “Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis”** de un total de 766 pacientes con tuberculosis, 102 (13,3%) tuvieron tuberculosis extrapulmonar y 664 (86,7%) tuberculosis pulmonar. Del total de pacientes, 3% de los pacientes con tuberculosis pulmonar tuvieron tuberculosis extrapulmonar, mientras que el 19,6% de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar tuvieron también tuberculosis pulmonar. El sitio más frecuente según este estudio fueron los huesos y articulaciones (24,5%). La incidencia de tuberculosis extrapulmonar vs la tuberculosis pulmonar disminuía significativamente por cada década aumentada en la edad del paciente. El análisis multivariado de regresión logística mostró que el ser de sexo femenino, no ser diabético, tener enfermedad

renal crónica y no fumar fueron factores de riesgo independientes para tuberculosis extrapulmonar¹⁹.

- **En un estudio titulado “Risk Factors for Development of Paradoxical Response during Anti-Tuberculosis Treatment in HIV-negative Patients with Pleural Tuberculosis” en pacientes diagnosticados de tuberculosis pleural entre 2003 y 2008 en el Hospital Universitario Chung-Ang y el Hospital Yong-San en Seoul-Korea; Woo²⁰ et col**, estudiaron la denominada “respuesta paradójica” definida como la expansión inusual o nueva formación de lesiones tuberculosas durante el tratamiento para tuberculosis, siendo la tuberculosis pleural la segunda localización extrapulmonar más frecuente y con importancia clínica debido a que se da en un espacio restringido. Del total de pacientes con tuberculosis pleural (n=139), 80 fueron del sexo masculino, la edad promedio fue de 46.6 años, 18 pacientes (12,9%) tuvieron historia previa de tuberculosis, 12 pacientes (8.6%) sufrían de diabetes mellitus y 7 fueron alcohólicos crónicos. Además determinaron que los factores de riesgo para respuesta paradójica en aquellos pacientes con tuberculosis pleural fueron la edad joven, el nivel de albúmina alto, la baja proporción de linfocitos y la alta proporción de polimorfonucleares en el líquido pleural ($p < 0.05$). Especialmente, los factores para la respuesta paradójica fueron la proporción de linfocitos en líquido pleural $\leq 90\%$ ($p=0.021$; OR= 2.639, CI95%: 1.157-6.019) y la proporción de polimorfonucleares $\geq 15\%$ ($p=0.008$)²⁰.
- **Marjani²¹ et col en su estudio “Impact of HIV infection on tuberculosis pleurisy”**, del total de pacientes con pleuritis tuberculosa, 42 pacientes fueron VIH-positivo y 132 fueron VIH-negativo. La efusión pleural bilateral fue estadísticamente más común en pacientes del grupo VIH-positivo ($p=0.004$, OR=3.81, 95% CI: 1.46-9.94) sin ninguna correlación con el recuento de CD4. Los estudio mycobacteriológicos permitieron el diagnóstico de tuberculosis en 66.6% de personas con VIH y 49.2% de pacientes sin VIH. En el análisis bivariado el 52,3% de personas con la historia de tabaquismo tuvieron cultivo de

líquido pleural positivo ($p=0.060$), el 52,3% de personas con historia de consumo de opiáceos tuvieron cultivo positivo en líquido pleural ($p=0.004$) y 47.7% de personas con VIH tuvieron cultivo positivo en líquido pleural ($p=0.001$). Además en el análisis multivariado el VIH se asoció de forma independiente y significativamente con cultivos positivos de líquido pleural (OR=4.9, CI95%: 2-12.34). Se concluye en el estudio que el diagnóstico mycobacteriológico suele ser positivo en la gran mayoría de pacientes con VIH y ello podría ayudar a reducir la necesidad de realizar procedimientos invasivos como la biopsia pleural²¹.

- **En un estudio realizado en Berlín (Alemania), titulado “Asociación de la tuberculosis extrapulmonar con la edad, sexo y la estación del año según el órgano afectado”**, cuyo objetivo fue examinar la distribución de la edad, sexo, lugar de nacimiento, temporada y recurrencia de la tuberculosis en diferentes órganos, con especial énfasis en la tuberculosis ganglionar y pleural. Los resultados muestran diferencias significativas cuando se analizaron los números de infecciones primarias tuberculosis ganglionar y de tuberculosis pleural en otoño vs invierno, observando una diferencia en relación a la estación del año entre dichos órganos extrapulmonares. Mientras que el número de tuberculosis pulmonar fue mayor entre los pacientes masculinos, algunas formas de tuberculosis extrapulmonar fueron más frecuentes entre las pacientes del sexo femenino. Se determinó además que tener una edad entre 45 y 65 años era un factor asociado tanto a tuberculosis primaria OR=0.389, IC95%: 0.193-0.78), como secundaria (OR=0.307, IC95%: 0.145-0.65). La existencia de diferencias considerables de localización, que se asocian con la estación, el sexo y la edad, indican una posible diversidad de los mecanismos fisiopatológicos en la progresión hacia la enfermedad tuberculosa²².

- **Así mismo, un estudio realizado en Nepal por Sreeramareddy²³ y cols “Estudio retrospectivo comparativo de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en un hospital de Nepal”,** la edad de distribución de la tuberculosis tuvo una distribución bimodal. La razón entre hombres y mujeres para tuberculosis pulmonar fue de 2.29. La tuberculosis extrapulmonar fue más común entre edades jóvenes (<25 años) y en mujeres. Los sitios más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar fueron: ganglios linfáticos (42.6%) y el peritoneo y/o los intestinos (14.8%). Por un análisis de regresión logística, la edad menor de 25 años (OR 2.11 95% CI 1.12-3.68) y el género femenino (OR=1.69, 95% CI 1.12-2.56) estuvieron asociados con tuberculosis extrapulmonar. El fumar, uso de drogas inmunosupresoras/esteroides, diabetes y el antecedente de tuberculosis estuvieron más asociados con tuberculosis pulmonar²³.
- **Wang²⁴ y cols en su estudio “Perspectiva epidemiológica y factores de riesgo asociados a tuberculosis extrapulmonar en Taijin-China durante los años 2005-2011”** analizaron los datos de vigilancia de tuberculosis en dicho país. Del total de 14,561 pacientes con tuberculosis, 1512 tuvieron tuberculosis extrapulmonar, de los cuales, cerca de dos tercios fueron tuberculosis pleural. Existieron diferencias significativas en relación a la edad, ocupación y el lugar de residencia entre los grupos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar ($p < 0,05$). Los factores de riesgo asociados a tuberculosis extrapulmonar en este estudio fueron: tener una edad de 65 años o más (aOR= 1.22, 95% CI: 1.02-1.46), estar retirado (aOR=1.37, 95% CI: 1.08-1.75) y vivir en áreas urbanas (aOR=1.38, 95% CI: 1.22-1.55)²⁴.
- **Garcia-Rodriguez⁷ y cols en su estudio realizado en España,** del total de 2161 casos de tuberculosis, 705 fueron extrapulmonar. Ellos mostraron que el número de casos de tuberculosis extrapulmonar disminuyó de forma más lenta que la de tuberculosis pulmonar. La proporción de tuberculosis extrapulmonar aumentó desde un 30,6% de los casos en 1991-1996 hasta un 37,6% en 2003-2008 (la localización ganglionar aumentó un 27%). Los factores asociados a

tuberculosis extrapulmonar fueron: ser mujer (OR 2,04; IC 95%: 1,56-2,66) y la edad (OR 1,02; IC 95%: 1,01-1,022), mientras que el alcoholismo (OR 0,33; IC 95%: 0,22-0,52), el tabaquismo (OR 0,45; IC 95%: 0,34-0,59), el contacto con pacientes con tuberculosis pulmonar (OR=0,57; IC 95%: 0,44-0,76) y la vacunación con BCG (OR 0,64; IC 95%: 0,44-0,92) tuvieron un efecto protector⁷.

- **Peto²⁵ y cols en su estudio “Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006”**, de un total de 253,299 casos de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, 73.6% fueron tuberculosis pulmonar y 18.7% tuberculosis extrapulmonar, donde se incluyeron las formas linfática (40%), pleural (19.8%), articular y/o ósea (11.3%), genitourinaria (6.5%), meníngea (5.4%), peritoneal (4.9%) y casos no clasificados (11.8%). Comparado con la tuberculosis pulmonar, la tuberculosis extrapulmonar estuvo asociada con el sexo femenino (OR=1.7; IC95% 1.7-1.8), con la coinfección por VIH (OR=1.1; IC95% 1.1-1.1) e incluso con la condición de extranjero (OR=1.5; IC95% 1.5-1.6). Además se describe que el descenso lento de los casos anuales de tuberculosis extrapulmonar en comparación al descenso de los casos de tuberculosis pulmonar, explicaría el incremento relativo de éstos últimos desde un 15.7% en 1993 hasta un 21.0% en 2006²⁵.
- **Porcel²⁶ y cols en su estudio “Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3000 toracocentesis consecutivas**, realizado en España en el 2014, se determinó que las principales causas de derrame pleural en los 3077 pacientes estudiados fueron el cáncer (27%), la falla cardíaca (21%), neumonía (19%) y la tuberculosis (9%). El diagnóstico del derrame pleural tuberculoso fue clínico en el 65% de pacientes, se aisló el micobacterium tuberculosis en 44 (18.5%) de 237 muestras de líquido pleural en medios sólidos (Lowenstein-Jensen). En 15 pacientes con líquido pleural negativo, se encontró que 13 de ellos tenían granulomas caseificantes en las biopsias pleurales. Un 12.6% (17/135) estaban coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana²⁶.

2.2. BASES TEÓRICAS

SITUACION EPIDEMIOLOGICA DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Según el Reporte Mundial de la Tuberculosis 2016, la tuberculosis extrapulmonar representó el 15% de los 6.1 millones de casos que fueron notificados, desde un rango de 8% en la Región de la OMS del Pacífico Oeste hasta un 23% en la Región del Mediterráneo Este¹. (TABLA N°1)

TABLA N° 1. Casos notificados de Tuberculosis, Tuberculosis/VIH y MDR-RR a nivel mundial y por regiones de la OMS en el año 2015

	TOTAL NOTIFIED	NEW AND RELAPSE*	PULMONARY NEW AND RELAPSE		EXTRAPULMONARY NEW AND RELAPSE (%)	HIV-POSITIVE NEW AND RELAPSE	MDR/RR-TB	XDR-TB
			NUMBER	OF WHICH BACTERIOLOGICALLY CONFIRMED (%)				
Africa	1 333 504	1 296 122	1 084 280	64%	16%	380 032	26 929	1 100
The Americas	230 519	217 081	184 081	77%	15%	21 885	4 489	122
Eastern Mediterranean	484 733	472 587	362 935	56%	23%	1 456	4 081	117
Europe	297 448	250 459	215 751	61%	14%	16 137	42 646	2 691
South-East Asia	2 656 560	2 563 325	2 137 433	63%	17%	64 238	35 953	3 099
Western Pacific	1 361 430	1 336 747	1 233 132	38%	8%	16 816	18 022	450
Global	6 364 194	6 136 321	5 217 612	57%	15%	500 564	132 120	7 579

* *New and relapse* includes cases for which the treatment history is unknown. It excludes cases that have been re-registered as *treatment after failure*, as *treatment after lost to follow up* or as *other previously treated* (whose outcome after the most recent course of treatment is unknown or undocumented).

Fuente: Reporte Mundial de Tuberculosis 2016.

Asimismo, el Reporte Regional de Tuberculosis en la Región de las Americas, determinó que de los 207100 nuevos casos notificados de tuberculosis, cerca de 172900 (83%) fueron tuberculosis pulmonar (PTB) y 34300 (17%) fueron tuberculosis extrapulmonar (EPTB). A nivel internacional, la proporción de tuberculosis extrapulmonar entre los nuevos casos varía entre 2.5% y 31%

(GRÁFICO N°1). Esta alta variación en la proporción de casos de tuberculosis extrapulmonar en diferentes países podría explicarse debido a diferencias en cuanto a la definición de casos o en la capacidad de diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar de cada nación³.

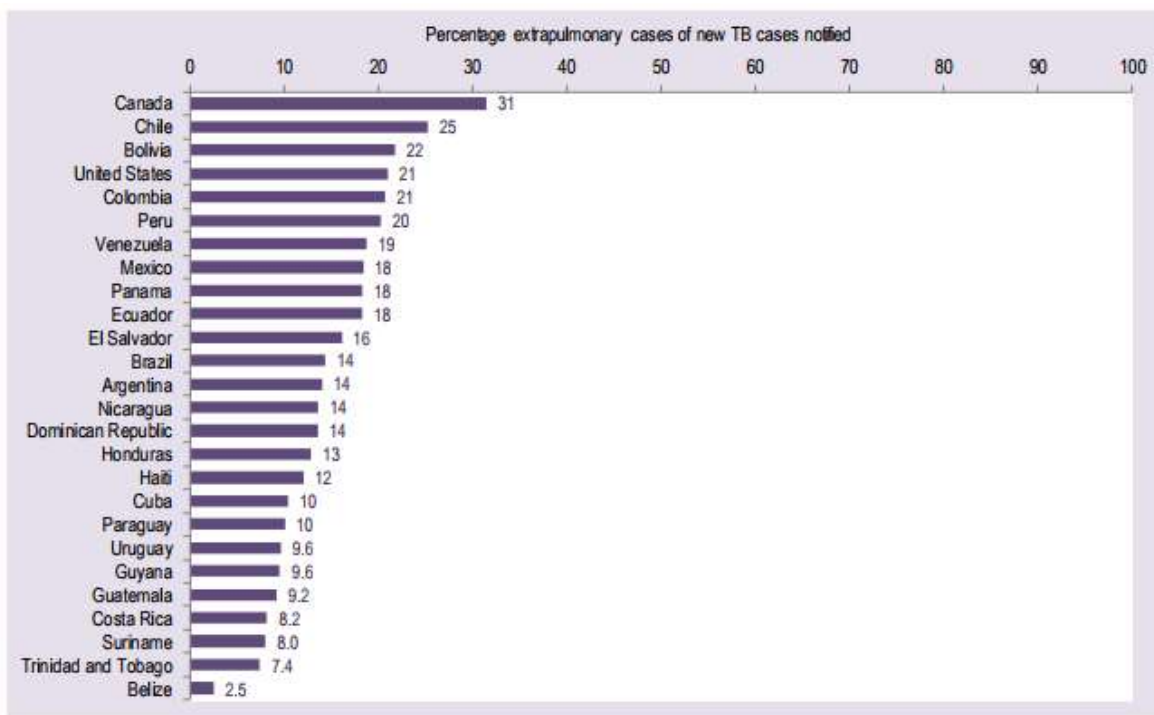


GRÁFICO N° 1. Porcentaje de casos nuevos notificados de Tuberculosis extrapulmonar en la Región de las Américas, 2013.

Fuente: Reporte Regional de Tuberculosis en la Región de las Americas 2014

Según el documento de Análisis de la Situación Epidemiológica de la tuberculosis en el Perú del Ministerio de Salud, aunque la TB afecta en mayor proporción a los pulmones, se ha reportado a nivel mundial que entre un 10 a 20% del total de casos afectan a otros órganos, siendo aún mayor el porcentaje en personas inmunodeprimidas. Se ha descrito además que algunos factores genéticos y de maduración subyacente, así como la coinfección con el VIH, la edad y el sexo podrían influir en la expresión de la tuberculosis de acuerdo a la localización y la

confirmación. En general esta presentación puede corresponder a la diseminación a partir de un foco primario pulmonar ya sea por contigüidad o por vía linfohemática².

La afectación más frecuente descrita a nivel mundial, corresponde a la localización pleural seguida por la ganglionar, urogenital y osteoarticular, siendo el resto de localizaciones muy poco frecuentes. En nuestro país, en los años 2013 y 2014 se reportaron casi un 18% de casos de tuberculosis extra pulmonar². (GRÁFICO N°2)

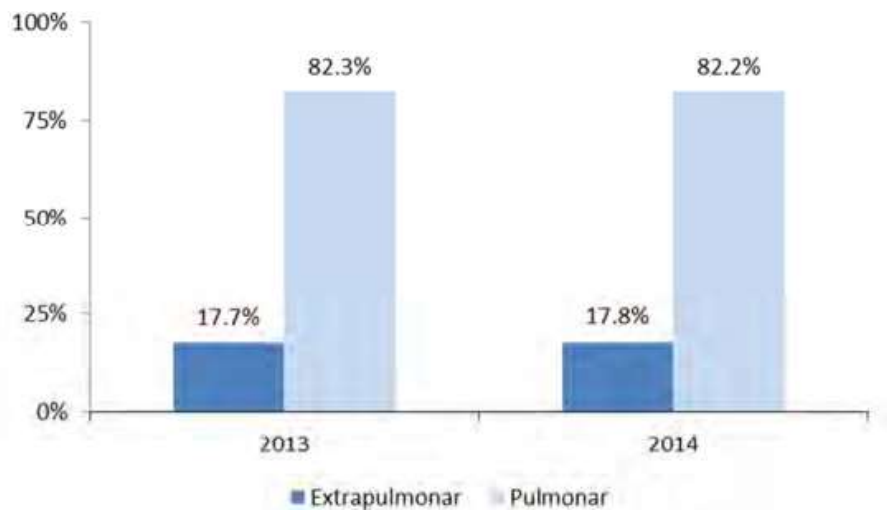


GRÁFICO N° 2. Localización anatómica de la Tuberculosis en el Perú en los años 2013 y 2014.

Fuente: Documento de Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú del MINSA 2015.

Del total de casos notificados como TB extrapulmonar, el mayor porcentaje (54%) tuvieron localización pleural, seguida de ganglionar (11.1%) y del sistema nervioso (9%), pero también se reportaron casos de localización gastrointestinal, en mamas, urogenital, osteo-articular y de piel pero en menor porcentaje (GRAFICO N°3). Asimismo, la Tuberculosis extrapulmonar predominó en el sexo femenino en los años 2013 y 2014². (GRÁFICO N°4)

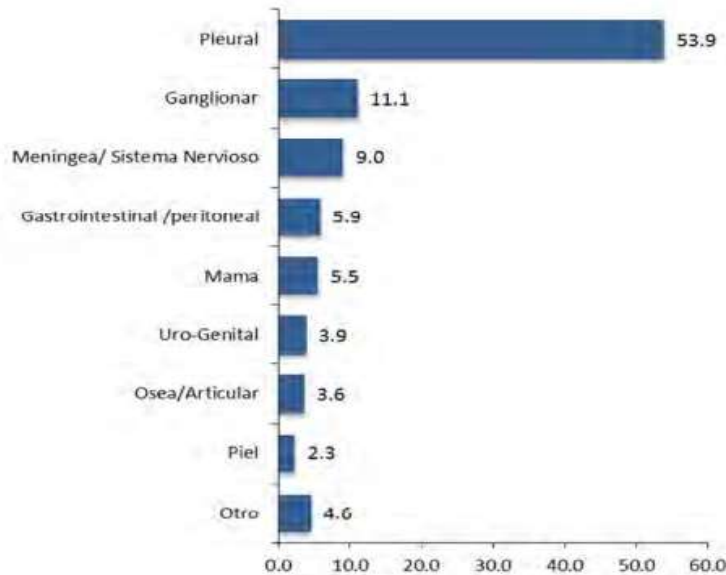


GRÁFICO N° 3. Frecuencia de localización extrapulmonar de la Tuberculosis en el Perú en los años 2013 y 2014.

Fuente: Documento de Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú del MINSA 2015.

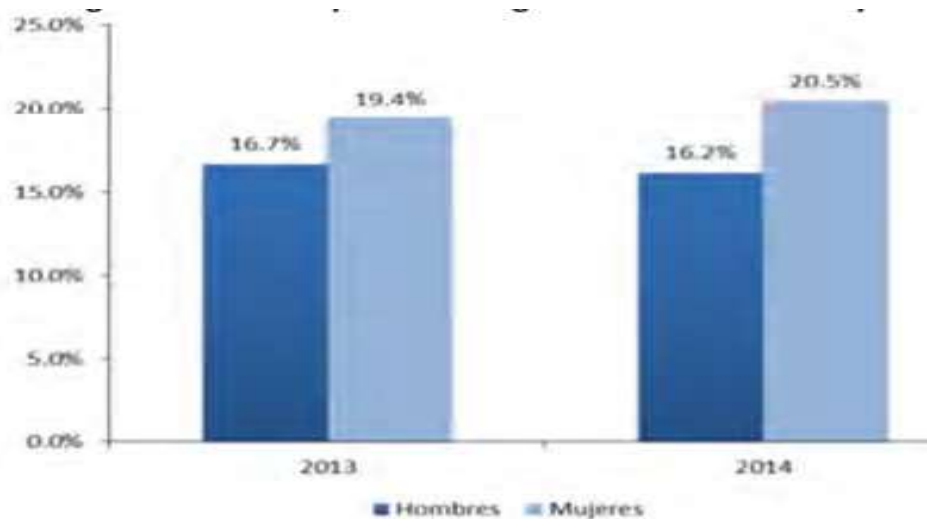


GRÁFICO N° 4. Tuberculosis extrapulmonar según género en el Perú en los años 2013 y 2014 y 2014

Fuente: Documento de Análisis de la Situación Epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú del MINSA 2015.

DEFINICION DE TUBERCULOSIS

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa producida por el bacilo de Koch. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que un proceso es tuberculoso cuando se confirma la presencia del bacilo de Koch en cualquier parte del organismo, en secreciones o productos patológicos originados a nivel de las lesiones. Cuando no es posible confirmar la presencia del bacilo, si el cuadro clínico, radiológico, eventualmente la buena respuesta a un tratamiento antituberculoso y el contexto epidemiológico, sugieran con razonable probabilidad el diagnóstico de tuberculosis, estamos en presencia de un proceso tuberculoso no confirmado²⁷.

FISIOPATOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL

El derrame pleural tuberculoso está caracterizada generalmente por un exudado linfocitario. El derrame pleural tuberculoso puede ser la manifestación de una infección primaria o de una reactivación, siendo ésta última la que predomina en la población adulta de los países desarrollados²⁸.

Se cree que el derrame pleural tuberculoso es el resultado de la rotura de un pequeño foco subpleural que libera su contenido en el espacio pleural. Éste fenómeno es seguido por una inflamación aguda mediada por linfocitos T CD4. Los linfocitos T activados interactúan a través de diferentes citoquinas (por ejemplo interferón- γ , interleucina-2) con los macrófagos para estimular la respuesta antimicrobiana. El proceso inflamatorio en el espacio pleural incrementa la permeabilidad de los capilares pleurales. Asimismo, existe alteración a nivel del "clearance" linfático debido al compromiso de la pleura parietal, conduciendo a la formación y acumulación de líquido pleural²⁹. (FIGURA N°1)

En contraste el empiema tuberculoso, que representa una crónica, activa y poco común del espacio pleural, surge cuando una fístula broncopleural derrama el contenido de una cavidad o foco parenquimatoso en el espacio pleural. Por último, la pleuresía tuberculosa puede ocasionar fibrosis a nivel de la pleura visceral que impide la adecuada expansión pulmonar ("trapped lung") y por lo tanto una alta

presión negativa en el espacio pleural que favorece la aparición de derrame pleural crónico³⁰.

Aunque existen algunos casos caracterizado por exudado neutrofílico. Éste último puede ser observado en estadios iniciales del derrame pleural tuberculoso y tiende a cambiar a linfocitario en el tiempo. Existen diferencias clínicas y laboratoriales entre el exudado del derrame pleural tuberculoso neutrofílico y linfocitario, por ejemplo, según un estudio existe mayor rendimiento de cultivo en medios sólidos y altos niveles de la enzima adenosina deaminasa en el exudado neutrofílico en comparación al linfocitario³¹. Incluso otro estudio demostró que el porcentaje de linfocitos en el líquido pleural estuvo asociada de manera negativa a la probabilidad de un cultivo positivo³².

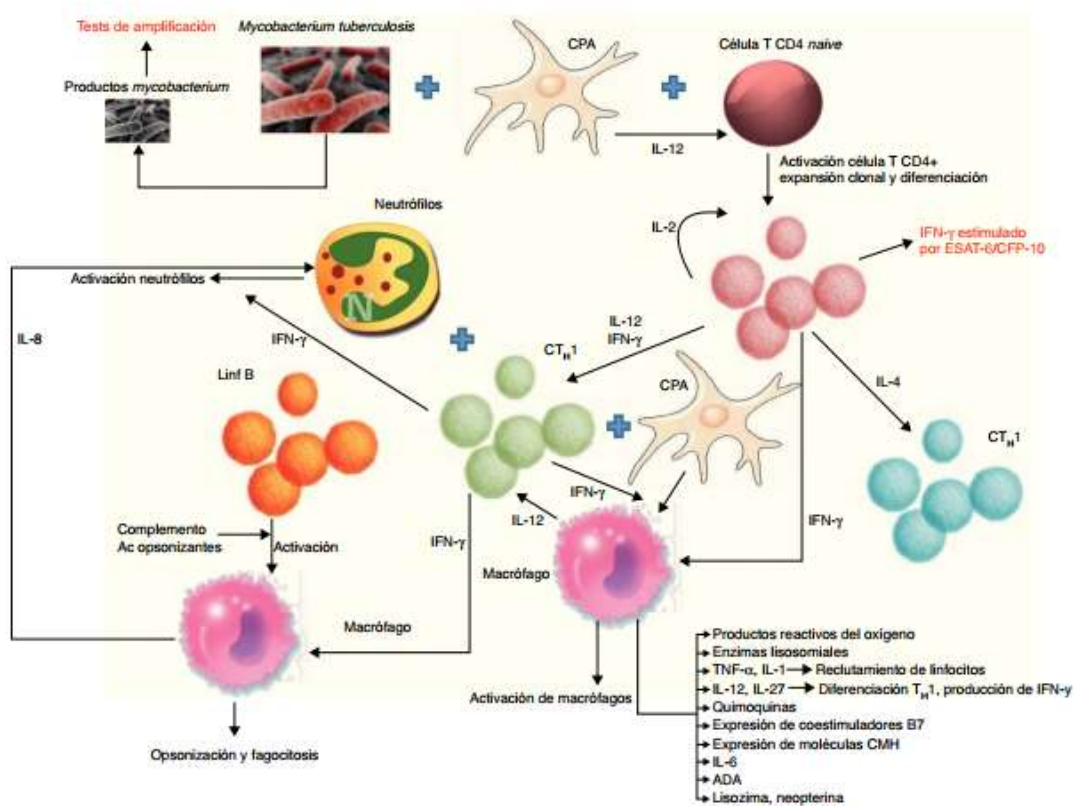


FIGURA N°1. Esquema de las vías y biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos

MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL

La sintomatología de los pacientes con un DPTB es variable. La fiebre, el dolor torácico de características pleuríticas y la tos suelen estar presentes en aproximadamente un 70% de los casos y pueden acompañarse de otros síntomas de afectación sistémica. Otros síntomas incluyen diaforesis nocturna, pérdida de peso, malestar general y disnea que varían según el grado de derrame pleural. La tuberculosis pleural generalmente se manifiesta como una enfermedad aguda o subaguda³³. Como regla general, la presentación aguda tiende a presentarse en pacientes jóvenes quienes son inmunocompetentes²⁹.

La clínica varía en función de la población. En los ancianos el periodo sintomático tiende a ser más prolongado, mientras que los pacientes VIH positivos son, normalmente, menos sintomáticos. Por el contrario, los jóvenes suelen presentar una clínica más aguda, con fiebre elevada²⁹

El derrame pleural tuberculoso generalmente es unilateral y puede ser de cualquier tamaño³⁴ y en un 30% de los casos es loculado³⁵. En un serie de 254 pacientes con pleuresía tuberculosa, la efusión ocupó más de dos terceras partes de un hemitórax en un 18%, entre un tercio y dos tercios de un hemitórax en un 46%, y menos de un tercio de un hemitórax en un 34% de pacientes³⁶. En otra serie, la tuberculosis pleural representó la tercera causa de efusión pleural masiva (12%), seguida después de las causas malignas (55%) y la neumonía (22%).(29) Cuando coexiste con la enfermedad parenquimal, se localiza frecuentemente ipsilateralmente en el lóbulo superior, y puede ser visto en aproximadamente un 20% de radiografías. Éste porcentaje varía según sea debida a una infección primaria o a una reactivación. La tomografía computarizada ofrece un método más sensible y puede demostrar enfermedad parenquimal en un 40-85% de los casos^{29,37}.

La tuberculosis pulmonar cuando está presente casi siempre se presenta en el mismo lado del derrame pleural tuberculoso y se encuentra invariablemente activa³⁴.

DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL

El diagnóstico de certeza de DPTB requiere la demostración de bacilos tuberculosos en el esputo, en el LP o en las muestras de biopsia pleural. El diagnóstico presuntivo puede establecerse demostrando la presencia de granulomas en la pleura parietal o con elevadas concentraciones de adenosina deaminasa (ADA) o interferón- γ en el líquido pleural en un contexto clínico adecuado²⁹.

Test de Mantoux o Prueba cutánea de Tuberculina

En áreas de baja prevalencia de tuberculosis o en no vacunados, un resultado positivo de la prueba cutánea puede ayudar en el diagnóstico de efusión pleural tuberculosa; sin embargo, un resultado negativo puede ser visto en aproximadamente un tercio de los pacientes³⁶.

Debido a que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de efusión pleural tuberculosa, la prueba cutánea de tuberculina se utiliza cada vez menos, especialmente en países con alta carga de tuberculosis. En adición, si un paciente presenta infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o se encuentra en estado de desnutrición severa el resultado es siempre negativo³⁸.

Frotis y cultivo de esputo de mycobacterium tuberculosis

Es necesario obtener el esputo además del líquido pleural, para la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes y el cultivo de la Mycobacteria tuberculosis en pacientes con sospecha de efusión pleural tuberculosa, incluso en la ausencia de compromiso pulmonar. Conde et al evaluaron prospectivamente el rendimiento diagnóstico del frotis de esputo y cultivo de mycobacteria en 84 pacientes con efusión pleural tuberculosa, y encontraron que el esputo inducido fue positivo en 12% y el cultivo fue positivo en 52% de los casos³⁹.

El examen directo del líquido pleural para la detección de bacilos ácido alcohol resistentes en individuos inmunocompetentes no está indicado debido a que casi siempre son negativos, a excepción de que el paciente presenta empiema tuberculoso³⁶.

Los bacilos ácido alcohol resistentes pueden encontrarse en aproximadamente un 20% de individuos con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por lo tanto, los frotis de esputo deben realizarse a individuos inmunocomprometidos³⁸.

En una serie de 254 pacientes con efusión pleural tuberculosa, 93 pacientes tuvieron cultivo de líquido pleural positivo para mycobacteria tuberculosis en medios de Lowenstein-Jensen. De este modo, los cultivos el líquido pleural deben realizarse en cualquier paciente con derrame pleural no diagnosticado. La combinación de cultivo de líquido pleural y de esputo en el diagnóstico de efusión pleural tuberculosa parece un enfoque inicial razonable, con un rendimiento diagnóstico combinado del 79%^{32,40}.

Detección de la enzima Adenosina Deaminasa en líquido pleural

La adenosina deaminasa (ADA) es una enzima que cataliza la conversión de adenosina y desoxiadenosina hacia inosina y desosinosina respectivamente. Varios estudios han investigado la utilidad de la detección de la adenosina deaminasa en el líquido pleural para el diagnóstico precoz de efusión pleural tuberculosa, y confirmaron que la determinación de los niveles del mismo es un método práctico y económico para el diagnóstico de la enfermedad. Los niveles de ADA en el líquido pleural son también elevados en pacientes con VIH incluso con bajos recuentos de células T CD4⁴¹.

En un metanálisis que involucraron 63 estudios, se demostró que la curva para la sensibilidad y especificidad de ADA en el líquido pleural en el diagnóstico de efusión pleural tuberculosa fue de 92% y 90% respectivamente⁴².

Casi todos los pacientes con efusión pleural tuberculosa tienen niveles de ADA en líquido pleural por encima de 40 U/L, que es el punto de corte más aceptado para el diagnóstico del mismo⁴³.

Cuanto mayor sea el nivel de ADA, mayor será la probabilidad de que el paciente tenga efusión pleural tuberculosa mientras que los niveles bajos reducen el riesgo⁴¹. Altos niveles de ADA pueden ser encontrados también en derrames pleurales de otras etiologías. Cerca de dos tercios de los empiemas y un tercio de los derrame

pleural paraneumónico tienen niveles de ADA por encima de 40 U/L, sin embargo el diagnóstico diferencial del derrame pleural tuberculoso con respecto a dichas enfermedades no es difícil, debido a la clínica y a que el predominio de leucocitos polimorfonucleares en el líquido pleural de los pacientes con derrame paraneumónico y empiemas son totalmente diferentes de aquellos pacientes con derrame pleural tuberculoso. Existen otras etiologías donde se reportan altos niveles de ADA en líquido pleural: brucelosis, fiebre Q, linfomas, artritis reumatoide, entre otros^{43,44}.

La adenosina deaminasa posee dos formas moleculares, ADA1 y ADA2. ADA1 se encuentra en todas las células y tiene gran actividad en linfocitos y monocitos, mientras que ADA2 se encuentra únicamente en monocitos⁴⁵.

La isoenzima ADA2 es principalmente responsable de la mayor actividad total de ADA en el derrame pleural tuberculoso, mientras que niveles altos de ADA en derrames no tuberculosos se debe a un incremento de la isoenzima ADA1^{44,45}.

Actualmente, la detección de ADA en líquido pleural se emplea de rutina para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en países con alta incidencia de tuberculosis²⁹.

Detección de Interferón Gamma en líquido pleural

El interferón- γ es una citoquina liberada por las células T CD4 activadas que incrementa la actividad antimicrobiana de los macrófagos. Niveles elevados de interferón- γ fueron reportados por primera vez en 1988. En un metanálisis de 22 estudios que incluyeron 782 pacientes con derrame pleural tuberculoso y 1319 pacientes con derrame pleural no tuberculoso, proporcionan evidencia que muestran una sensibilidad de 89% y una especificidad del 97%.

La determinación del interferón- γ en líquido pleural parece ser mejor que la determinación de los niveles de ADA para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. Sin embargo, la determinación de los niveles de ADA es más simple y menos costosa que el interferón- γ , siendo el método que se prefiere en la actualidad⁴⁶.

Se han realizado ensayos in vitro de liberación de interferón- γ y para el diagnóstico de tuberculosis latente. Normalmente, éstos ensayos miden la liberación del interferón sensibilizado por las células T de la sangre periférica o el líquido pleural en respuesta a antígenos altamente específicos del mycobacterium tuberculosis como son el antígeno secretor precoz-6 y la proteína de filtrado-10⁴⁷.

Existen actualmente 2 tipos de interferón que son usados en ensayos (QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB) para uso clínico. Dichos test son buenos para identificar pacientes quienes han sido infectados por el mycobacterium tuberculosis, pero son mucho menos útiles para identificar pacientes con derrame pleural tuberculoso⁴⁸.

Debido a su alto costo, técnica sofisticada y dificultad en su interpretación no se recomienda actualmente el dosaje de interferón gamma en sangre o en líquido pleural para hacer el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso²⁹.

Pruebas de amplificación de ácido nucleico

Existen pruebas de amplificación de ácido nucleico para la detección de mycobacterium tuberculosis tanto en esputo como en líquido pleural. Estudios demuestran que el uso de pruebas de amplificación de ácido nucleico en líquido pleural son altamente específicas (97%) pero con baja sensibilidad (62%) para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso⁴⁹.

Se cree que la baja sensibilidad de dichas pruebas de amplificación se debe a: la presencia de una sustancia inhibidora en el líquido pleural, la baja cantidad de bacilos de mycobacterium tuberculosis en el líquido pleural y a defectos propios de la prueba en la extracción del ácido nucleico. Debido a su alto costo se prefiere su uso en el campo de la investigación⁵⁰.

Otras pruebas bioquímicas

Varios estudios han evaluado la precisión diagnóstica de marcadores bioquímicos en líquido pleural para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, incluyendo distintos tipos de células, la respuesta de las células B, la activación del complemento, neopterinina, leptina. Lisozima y otras citocinas⁴⁷. La evidencia actual

no respalda el uso de alguno de estos marcadores para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso porque presentan baja sensibilidad y especificidad²⁹.

Se ha reportado por primera vez que las concentraciones de interleucina 27 en el derrame pleural tuberculoso son significativamente altas con respecto al derrame pleural de otras etiologías. Los niveles de interleucina 27 pueden ser usados para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso con una sensibilidad del 92.7% y una especificidad del 98.8%⁵¹.

El rendimiento diagnóstico de la interleucina 27 para diferenciar el derrame pleural tuberculoso de otras etiologías se han confirmado en 2 estudios realizados en China^{52,53}. Incluso en 2 estudios realizados en lugares con baja prevalencia de tuberculosis se demostró que la interleucina 27 y el ADA tuvieron mayor sensibilidad que el ADA solo o el ADA2, respectivamente, para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso^{54,55}.

.

Biopsia Pleural

Una de las principales críticas acerca del uso de biomarcadores en lugar de los exámenes de cultivo o biopsia para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso es que ninguno ofrece el diagnóstico etiológico definitivo. El diagnóstico definitivo del derrame pleural tuberculoso consiste en demostrar la presencia de mycobacterium tuberculosis en muestras de esputo o pleura, o cuando se encuentran granulomas de células epitelioides y/o granulomas caseosos en las biopsias pleurales. El procedimiento más común para establecer el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en las últimas décadas ha sido la biopsia pleural con aguja ciega. En un estudio de 248 pacientes con derrame pleural tuberculoso, las biopsias pleurales con aguja fina revelaron granulomas en un 80% de pacientes, la tinción de los bacilos ácido-alcohol resistentes fue positivo en 25.8% y el cultivo de micobacterium tuberculosis fue positivo en un 56% de pacientes³⁶.

Debe mencionarse que la tomografía computarizada o las biopsias pleurales guiadas por ultrasonido ha demostrado ser útil para el estudio de derrames pleurales, y se sugiere que las guías de imagen para las biopsias pleurales pueden ser usadas como método de diagnóstico en pacientes con engrosamiento pleural

identificado en las tomografías computarizadas en las que puede ser dirigida. El diagnóstico diferencial del derrame pleural tuberculoso a veces requiere de procedimientos más invasivos como la toracoscopia cuando uno o más de una toracocentesis y/o la biopsia con aguja ciega no pudiesen llegar a un diagnóstico definitivo⁵⁶.

Un reciente metanálisis reveló que no hay mayor mortalidad con la toracoscopia médica y que las tasas de complicaciones mayores y menores son de 1.5% y 10.5%, respectivamente, indicando que es muy seguro el procedimiento para el diagnóstico de derrame pleural exudativo²⁹.

En una serie de 333 pacientes con derrame pleural tuberculoso, se evidenció que la toracoscopia médica con biopsias pleurales rindieron el diagnóstico de tuberculosis en 330 (99.1%) pacientes por demostración de uno o más de los siguientes hallazgos histológicos en las muestras de biopsia pleural: bacilos ácido-alcohol resistentes, granulomas caseificantes o granulomas de células epitelioides sin evidencia de otras enfermedades granulomatosas²⁹.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL

En muchos casos, el derrame pleural tuberculoso es una enfermedad autolimitada y la historia natural de la enfermedad es caracterizada por una resolución espontánea en 4 a 16 semanas; sin embargo, cerca de las mitad de pacientes sin tratamiento pueden desarrollar subsecuentemente alguna forma de enfermedad activa. Los objetivos del tratamiento incluyen: evitar la aparición posterior de tuberculosis activa, aliviar los síntomas del derrame pleural tuberculoso y evitar el desarrollo de fibrotórax. Con un tratamiento apropiado los síntomas y las anomalías radiológicas de los pacientes gradualmente disminuye. Típicamente el paciente se vuelve afebril dentro de las 2 primeras semanas, pero la elevación de temperatura puede persistir incluso hasta 2 meses. El tiempo medio para la reabsorción completa del líquido pleural es de aproximadamente 6 semanas, pero puede ser tan largo como 12 semanas. No existe motivo para que el paciente

permanezca con descanso absoluto y el paciente debe ser aislado siempre y cuando el esputo sea positivo para micobacterium tuberculosis⁵⁷.

Quimioterapia antituberculosa

La quimioterapia antituberculosa del derrame pleural tuberculoso debería ser el mismo que el usado en la tuberculosis pulmonar⁵⁷. Los pacientes con tuberculosis pleural deberían ser tratados con isoniacida, rifampicina, pirazinamida por 2 meses seguidos por 4 meses de 2 drogas, isoniacida y rifampicina (2HRZ/HR)⁵⁸. (Figura N°18).

TABLA N° 2. Dosis recomendada de las drogas de primera línea utilizadas en el tratamiento de tuberculosis en adultos

Drug	Recommended dose			
	Daily		3 times per week	
	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum (mg)	Dose and range (mg/kg body weight)	Daily maximum (mg)
Isoniazid	5 [4-6]	300	10 [8-12]	900
Rifampin	10 [8-12]	600	10 [8-12]	600
Pyrazinamide	25 [20-30]	-	35 [30-40]	-
Ethambutol	15 [15-20]	-	30 [5-35]	-

*, adapted from World Health Organization. Guidelines for treatment of tuberculosis, Fourth edition, 2010 (52).

Fuente: Guías para el tratamiento de la tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud.

La terapia observada directamente se recomienda debido a que un 16% a un 49% de los pacientes en general no completan el tratamiento⁵⁹.

La aparición de tuberculosis multiresistente, especialmente multidrogo-resistente y extremadamente resistente ha presentado una amenaza importante para el tratamiento de todas las formas de tuberculosis⁶⁰.

En China, 34.2% de los nuevos casos de tuberculosis y el 54.5% de los pacientes tratados previamente fueron resistente hacia al menos uno de las drogas de primera línea, 5.7% de los nuevos casos y 25.6% de los pacientes tratados previamente fueron multidrogoresistentes⁶¹. En los Estados Unidos, 9.9% de los pacientes tienen

resistencia hacia al menos un fármaco de primera línea antituberculosis, mientras que la tasa de multidrogoresistencia es detectada en 1% de los casos¹⁷.

Una vez que se ha confirmado la susceptibilidad hacia isoniacida, rifampicina y pirazinamida, el etambutol puede ser discontinuado. En niños con derrame pleural tuberculoso, el etambutol es siempre omitido, debido a los efectos tóxicos del mismo. Nueve meses de tratamiento con isoniacida y rifampicina son también efectivos cuando los organismos son totalmente susceptibles²⁹.

En el caso de resistencia a isoniacida, pero no a rifampicina, se puede usar un régimen de 6 meses de tratamiento en donde la isoniacida es reemplazada por una fluoroquinolona de última generación (levofloxacino o moxifloxacino). En adición, un régimen de 6 meses que consiste en rifampicina, moxifloxacino, pirazinamida y etambutol por 2 meses, seguido de rifampicina y moxifloxacino por 4 meses, ha mostrado ser también efectivo⁵⁸.

Cuando el derrame pleural tuberculoso es causado por micobacterium tuberculosis multidrogoresistente confirmado por cultivo o por cualquier método de detección de ADN, el régimen inicial de tratamiento debe ser individualizado según los resultados del test de susceptibilidad. En ausencia de esta información, los regímenes empíricos pueden ser usados, pero tan pronto los resultados de susceptibilidad estén disponibles, el tratamiento deberá ser ajustado⁶².

Toracocentesis terapéutica

Si el paciente presenta disnea debido a un gran derrame pleural, se recomienda la toracocentesis terapéutica. Se debe tener en cuenta que el aclaramiento completo del líquido pleural no parece contribuir significativamente a la disminución de la incidencia del engrosamiento pleural residual y o la desaparición de otros síntomas⁶³.

Fibrinolíticos

Al final del tratamiento antituberculosis, aproximadamente un 25% de los pacientes con derrame pleural tuberculoso desarrollan engrosamiento pleural residual (1cm); sin embargo, este tiende a disminuir con el tiempo y no presenta consecuencias funcionales. La administración de un fibrinolítico puede disminuir el grado de engrosamiento pleural residual en pacientes con derrame pleural tuberculoso

loculado. El uso de agentes fibrinolíticos, en adición con la medicación antituberculosis, en pacientes con derrame tuberculoso loculado sintomático puede acelerar la resolución del derrame pleural y reducir la incidencia del engrosamiento pleural residual⁶⁴.

Corticoides

El rol de los corticoides en el tratamiento del derrame pleural tuberculoso es controversial. En dos estudios controlados en los cuales la toracocentesis terapéutica fue utilizada no existieron beneficios.

En un tercer estudio en donde no se utilizó la toracocentesis terapéutica la duración de la fiebre y el tiempo requerido para la reabsorción del líquido pleural disminuyó. Una reciente revisión de Cochrane concluye que no existe suficiente evidencia que recomiende el uso de corticoesteroides en personas con derrame pleural tuberculoso. Sin embargo, en pacientes seleccionados quienes persisten con síntomas sistémicos severos (como por ejemplo: fiebre, malestar general, dolor pleurítico torácico) después de 2 semanas de tratamiento antituberculoso y de toracocentesis terapéutica, un periodo corto de corticoesteroides podría ser beneficioso⁶⁵.

Tratamiento del derrame pleural tuberculoso en pacientes con infección por VIH

El tratamiento del derrame pleural tuberculoso en pacientes con infección por VIH debería incluir la terapia antiretroviral mientras se encuentren recibiendo tratamiento para la tuberculosis. Si el paciente no se encuentra recibiendo la terapia antiretroviral al momento del diagnóstico de la tuberculosis, la terapia antiretroviral debe ser iniciada dentro de las 2 primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento antituberculosis en aquellas personas con recuento de células TCD4 igual o menor a 50 por milímetro cúbico y dentro de las 8 primeras semanas en aquellas personas con un recuento por encima de 50 células por milímetro cúbico^{66,67}. Sin embargo, las interacciones medicamentosas entre ambas terapias están casi siempre presente. El clínico debe prestar atención a las reacciones adversas, la reacción paradójica, el síndrome de reconstitución inmune, este último

manifestándose con un incremento del volumen del líquido pleural o empeoramiento de los síntomas²⁹.

Empiema tuberculoso

El empiema tuberculoso representa una infección crónica activa poco común del espacio pleural, caracterizada por la presencia de pus espesa y calcificación de la pleura visceral. El frotis y cultivo de bacilos ácido-alcohol resistentes son usualmente positivos. La penetración de las drogas antituberculosas está alterado y a menudo se necesita el drenaje quirúrgico para su control. Adicionalmente al tratamiento estándar de tuberculosis, estos pacientes requieren toracocentesis seriada, neumonectomía extrapleural o toracoscopia²⁹.

2.3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS OPERACIONALES

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁸ y La Norma Técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis⁵ (NTSTBC) del año 2013, se tienen las siguientes definiciones:

Caso de tuberculosis según localización de la enfermedad: Caso de tuberculosis pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con o sin confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o prueba molecular)

Caso de tuberculosis pleural o derrame pleural tuberculoso: Caso de una persona con tuberculosis extrapulmonar con demostración de la presencia del bacilo tuberculoso en muestras de esputo, líquido pleural o biopsias pleurales. En países con alta prevalencia de tuberculosis el diagnóstico presuntivo puede establecerse en función de los niveles de ADA en líquido pleural (por encima de 40 U/L) o en función de la presencia de granulomas sin identificación del bacilos en las biopsias pleurales. Según literatura internacional los términos: derrame pleural tuberculoso, tuberculosis pleural, pleuresía tuberculosa o pleuritis tuberculosa hacen referencia a la misma entidad¹⁷⁻²⁰.

Baciloscopía: La baciloscopia es la técnica de elección para el diagnóstico rápido y el control del tratamiento de la tuberculosis pulmonar del adulto y consiste en un examen microscópico donde se observan directamente los bacilos de

Koch (*Mycobacterium tuberculosis*), previa técnicas de tinción diferencial como la tinción de Ziehl-Neelsen.

Según la escala adaptada a nivel internacional para el informe de los resultados de extendidos examinados por la técnica de Ziehl Neelsen, los resultados así como su interpretación pueden ser:

Negativo: No se encuentran BAAR en los 100 campos observados

Positivo +: Se observa entre 10 y 99 BAAR en 100 campos observados.

Positivo ++: Se observan de 1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados.

Positivo +++: Se observan más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados

La estandarización de los procedimientos involucrados en la baciloscopia se basa en normas técnicas que son el producto de amplia experiencia, periódicamente revisada por organizaciones internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS)/ Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER)⁶⁹.

Baciloscopía inicial: examen microscópico previamente descrito, realizado a la admisión del paciente al Hospital Nacional Dos de Mayo y antes de iniciar el tratamiento para la tuberculosis.

Centro de referencia: centro de salud desde el cual un paciente es referido para ser atendido en un hospital de un mayor nivel de complejidad².

Hemitórax comprometido: lado del hemitórax con compromiso pleural (derrame pleural) visualizado en una radiografía simple de tórax con una incidencia posteroanterior.

Método diagnóstico: estudio microbiológico (aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural), de laboratorio (niveles de ADA > 40 U/L en líquido pleural) o histológico (biopsia pleural) realizada al paciente para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso

Paciente con VIH: Persona con diagnóstico de infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) independientemente si se encuentra en estadio SIDA al momento del diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.

Paciente diabético: Persona con diagnóstico de Diabetes Mellitus en tratamiento o no. En base a la presencia de algunos de los siguientes criterios:

-Síntomas de diabetes + una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dl en cualquier momento del día.

-Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl. Debe ser en ayunas de al menos 8 horas.

-Glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa. (La sobrecarga oral de glucosa debe seguir las normas de la Organización Mundial de la Salud)

-Hemoglobina Glucosilada (HbA1c mayor o igual de 6,5 %)

Paciente no tratado: paciente con diagnóstico de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) por primera vez a la admisión hospitalaria².

Paciente antiguamente tratado: paciente con antecedente de diagnóstico previo de tuberculosis (pulmonar o extrapulmonar) sin importar el tiempo, pero que vuelve a presentar la misma enfermedad a pesar de haber recibido tratamiento completo².

Paciente en abandono: paciente con interrupción del tratamiento contra la tuberculosis, durante 30 días o más².

CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1. HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN:

HIPÓTESIS GENERAL

- Existen factores asociados a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016.

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

- El sexo es un factor de riesgo asociado al Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- La edad es un factor de riesgo asociado a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- La co-infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana VIH es un factor de riesgo asociado a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.
- La Diabetes Mellitus es un factor de riesgo asociado al Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes que pertenecen al Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo.

3.2. VARIABLES PRINCIPALES DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio cuenta con una variable dependiente: derrame pleural tuberculoso y cuatro variables independientes principales: sexo, edad, coinfección por el virus del a inmunodeficiencia humana y la comorbilidad con diabetes mellitus. Y cuatro variables estudiadas con fines descriptivos: centro de referencia, hemitórax comprometido, baciloscopía inicial y método diagnóstico. Asimismo, no se cuenta con ninguna variable interviniente.

CAPITULO IV: METODOLOGÍA

4.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio observacional, con diseño analítico retrospectivo transversal.

Observacional porque no se presentó intervención o manipulación de variables.

Analítico porque se estableció una relación entre variables.

Retrospectivo transversal debido a que el estudio se basó en datos obtenidos de un registro de pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en el periodo comprendido entre Junio 2015 y Julio 2016.

4.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

Para este estudio contamos con un universo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis del Programa de Control de tuberculosis. La población estuvo conformada por 611 pacientes con diagnóstico de tuberculosis (pulmonar y extrapulmonar) que se encontraron inscritos en el libro de registro de pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido entre Julio 2015 hasta Junio 2016, de los cuales 110 pacientes tuvieron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso o tuberculosis pleural.

El tipo de muestreo fue no probabilístico censal, donde se consideraron a todos los pacientes registrados en dicho periodo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que pertenezcan al Programa de Control de Tuberculosis independientemente de si presentaran alguna otra comorbilidad (enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, entre otros)
- Pacientes que pertenezcan al Programa de Control de Tuberculosis independientemente de su condición de tratamiento: previamente tratado, no tratado, abandono.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que no cuenten con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso demostrado por aislamiento de micobacterium tuberculosis en biopsia pleural o cultivo de líquido pleural.
- Pacientes que cuenten con niveles de ADA en líquido pleural por debajo de 40 U/L.
- Pacientes que pertenezcan al Programa de Control de Tuberculosis con una edad menor a los 18 años de edad.
- Pacientes con centro de referencia de algún otro departamento fuera de Lima.

4.3. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Para la Operacionalización de las variables del presente estudio se tuvo en cuenta además de su denominación, el tipo de variable, la naturaleza, la forma de medición, el indicador, la unidad de medida, el instrumento base, la dimensión así como su definición operacional y conceptual (en base a las guías de práctica clínica y de diagnóstico de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo). (Ver Anexo A)

4.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la recolección la información de los registros médicos, se utilizó una ficha de recolección de la información elaborada por el investigador. (Ver Anexo A)

Asimismo, se hizo revisión del “Libro de Registro del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo” del cual se obtuvieron la mayoría de los datos, además se complementó con la revisión de historias clínicas de los pacientes con derrame pleural tuberculoso para obtener información adicional que no se encuentren en el libro de registro antes mencionado, concomitantemente a ello la información fue transcrita a la hoja de ficha de recolección de datos.

4.5. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics en su versión 24. Para la estadística descriptiva las variables cuantitativas fueron representadas por medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar y rango) previa evaluación de la distribución de los valores. Las variables cualitativas se analizaron usando frecuencias y porcentajes.

Para el análisis bivariado de las variables categóricas se usó el test de Chi Cuadrado, asimismo se describieron los odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Y se trabajó con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. RESULTADOS

Dentro del periodo comprendido entre Julio 2015 hasta Junio 2016 se registraron 611 pacientes dentro del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), de los cuales 110 presentaron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (DPT) y los 501 restantes presentaron tuberculosis de cualquier localización distinta a la pleural, es decir, fueron pacientes que no presentaron derrame pleural tuberculoso (NDPT). (TABLA N° 3)

TABLA N° 3. Características de los pacientes con DPT y NDPT.

PARAMETRO	DPT		NDPT		TOTAL
	N°	%	N	%	
	110	18.00	501	82.00	
Sexo					
Masculino	72	17.60	336	82.40	408
Femenino	38	18.70	165	81.30	203
Edad					
Mayor de 35 años	52	16.00	272	84.00	324
Menor o igual a 35 años	58	20.20	229	79.80	287
Centro de salud de referencia					
San Cosme	34	16.70	170	83.30	204
Max Arias	28	17.80	129	82.20	157
El Porvenir	26	22.20	91	77.80	117
El Pino	7	18.40	31	81.60	38
Villa María del Triunfo	6	17.10	29	82.90	35
Surquillo	3	11.10	24	88.90	27
Chorrillos	3	27.30	8	72.70	11
Otros	3	13.60	19	86.40	22
Baciloscopía inicial					
Negativo	97	25.30	286	74.70	383
Positivo +	11	6.50	159	93.50	170
Positivo ++	0	0.00	31	100.00	31
Positivo +++	2	7.40	25	92.60	27
Condición de tratamiento					
No tratados	94	17.80	433	82.20	527
Antiguamente tratados	13	18.80	56	81.20	69

Abandono	3	20.00	12	80.00	15
----------	---	-------	----	-------	----

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En la Tabla N°3 se presenta la distribución de los pacientes con derrame pleural tuberculoso DPT (18%) y de los que no lo presentaron (82%) según las distintas variables. Se observa que en periodo de estudio el sexo masculino tuvo predominó con respecto al sexo femenino en ambos grupos. Asimismo, tanto el sexo masculino como femenino predominaron en más de un 50% en pacientes NDPT. Los pacientes del Programa de Control de Tuberculosis en su mayoría tuvieron como Centro de salud de referencia a “Santo Cosme”. Desde una perspectiva general, la gran mayoría de pacientes que presentaron baciloscopía inicial positiva pertenecieron al grupo de pacientes sin derrame pleural tuberculoso con respecto al grupo de pacientes DPT en términos porcentuales. 383 pacientes tuvieron una baciloscopía inicial negativa y en 527 pacientes la condición de tratamiento fue de “no tratado”.

TABLA N° 4. Características sociodemográficas y de presentación clínica de los pacientes con DPT.

	N°	%
	110	100.00
Sexo		
Masculino	72	66.00
Femenino	38	34.00
Edad		
Mayor de 35 años	52	47.00
Menor o igual 35 años	58	53.00
Centro de salud de referencia		
San Cosme	34	31.00
Max Arias	28	26.00
El Porvenir	26	23.00
El Pino	7	6.00
Villa María del Triunfo	6	5.00
Surquillo	3	3.00
Chorrillos	3	3.00
Otros	3	3.00
Baciloscopia inicial		
Negativo	87	88.00
Positivo +	11	10.00
Positivo ++	0	0.00
Positivo +++	2	2.00
Condición de tratamiento		
No tratado	94	86.00
Antiguamente tratado	13	12.00
Abandono	3	2.00
Hemitórax Comprometido		
Derecho	76	69.00
Izquierdo	34	31.00
Método Diagnóstico		
Biopsia pleural	98	89.00
ADA en líquido pleural	5	4.50
Cultivo de líquido pleural	7	6.50

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En la Tabla N°4 se observa que 110 pacientes presentaron derrame pleural tuberculoso, dentro de los cuales el sexo masculino predominó (66%), la mayoría presentó una edad menor o igual a 35 años (53%), “San Cosme” fue el centro de

referencia más frecuente, una baciloscopía inicial negativa fue el hallazgo más frecuente (88%), la condición de tratamiento de casi todos los pacientes fue “no tratado” (86%), el hemitórax donde se presentó el derrame pleural tuberculoso con más frecuencia fue el derecho (69%) y el método de diagnóstico en la mayoría de pacientes fue realizado mediando la biopsia pleural (89%).

TABLA N° 5. Medidas de tendencia central con respecto a la edad (en años) de los pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso.

Edad (años)	
Media	40,91
Mediana	37,00
Moda	18
Desviación estándar	17,982
Mínimo	18
Máximo	91
Suma	24998

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En la Tabla N°5, se observa las medidas de tendencia central de la edad (en años) de los pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso, encontrándose que la edad promedio fue de 40,91 +/- 17 años, el 50% de pacientes tuvieron una edad mayor de 37 años, la edad que más se repitió fue la de 18 años. Asimismo, se detalla la edad mínima encontrada fue de 18 años y la máxima de 91 años.

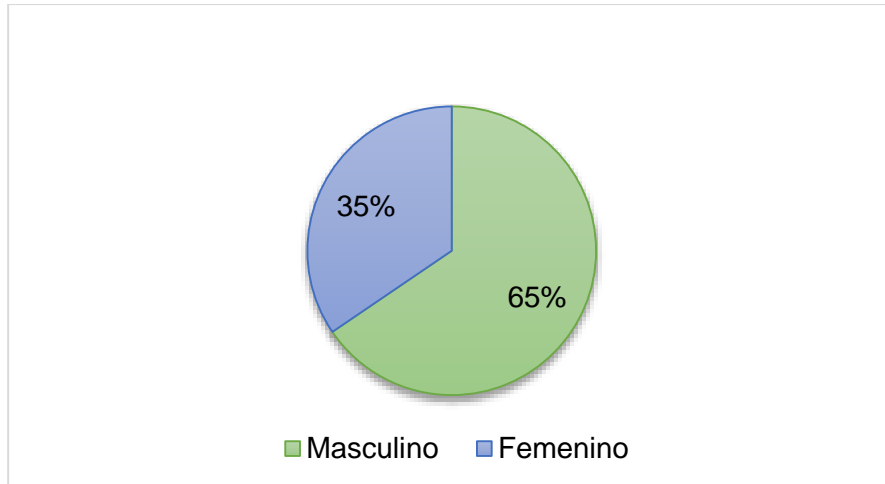


GRÁFICO N° 5. Distribución de pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso según sexo

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

El GRÁFICO N° 5, muestra que el sexo masculino es el más frecuente, representando el 65% de los pacientes con derrame pleural tuberculoso.

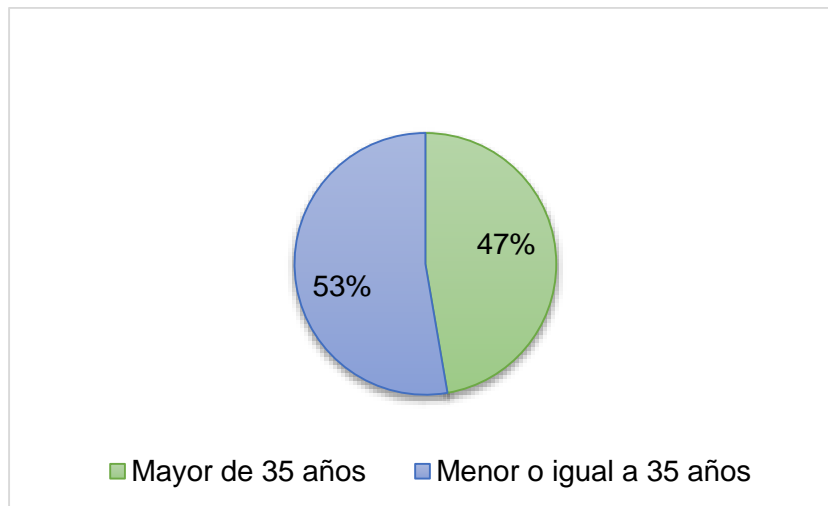


GRÁFICO N° 6. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según la edad

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En el GRÁFICO N° 6, se observa que el 53% de pacientes con derrame pleural tuberculoso tuvieron una edad menor o igual a 35 años.

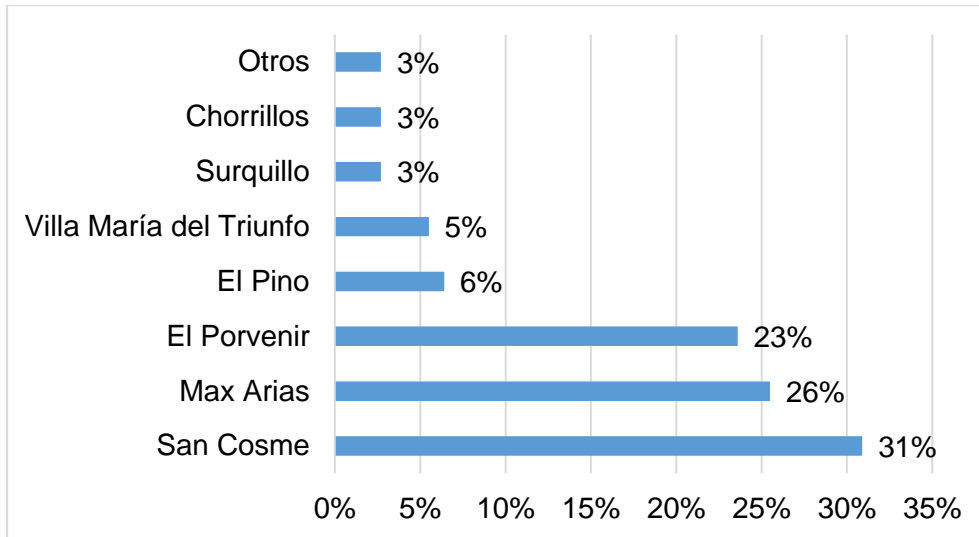


GRÁFICO N° 7. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según el centro de salud de referencia

Fuente: Base de datos (v24)

En el GRÁFICO N° 7, se observa que la mayoría de pacientes tuvieron como centro de salud de referencia a “San Cosme” conformando un 31% del total de pacientes con derrame pleural tuberculoso. Asimismo, los centros de salud de referencia de mayor frecuencia pertenecen al distrito de La Victoria (San Cosme, Max Arias, El Porvenir y El Pino), constituyendo un 86% del total de pacientes DPT.

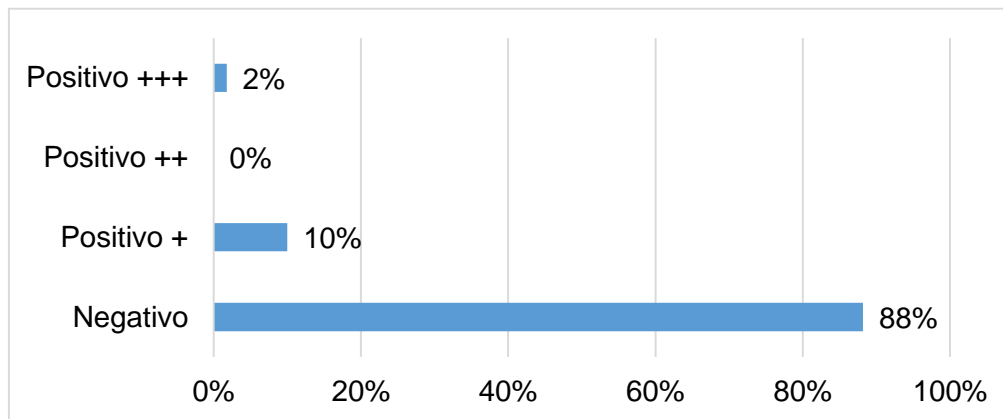


GRÁFICO N° 8. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según baciloscopia inicial

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En el GRÁFICO N° 8, se muestra que la gran mayoría de pacientes con derrame pleural tuberculoso tuvieron baciloscopía inicial negativa.

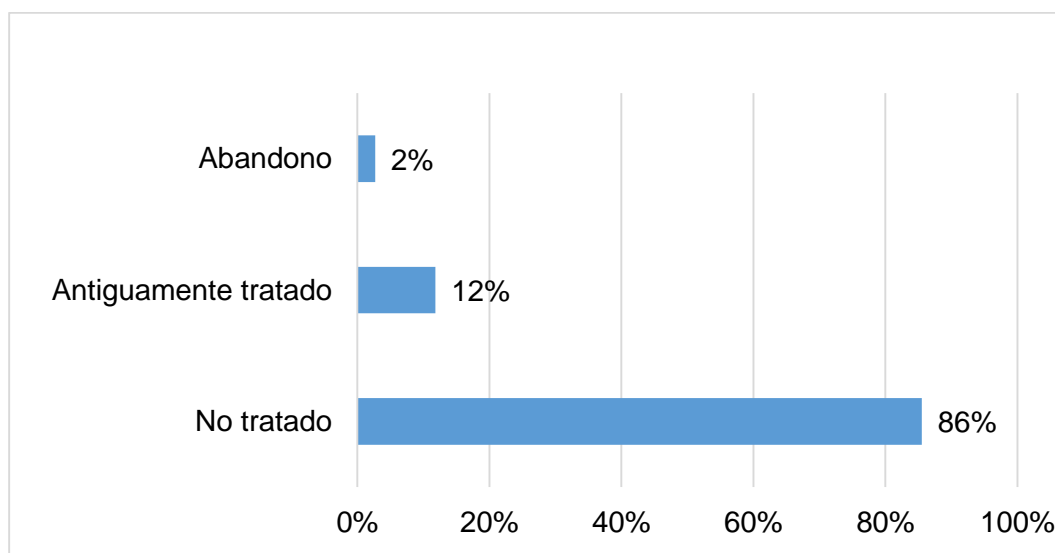


GRÁFICO N° 9. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según condición de tratamiento

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

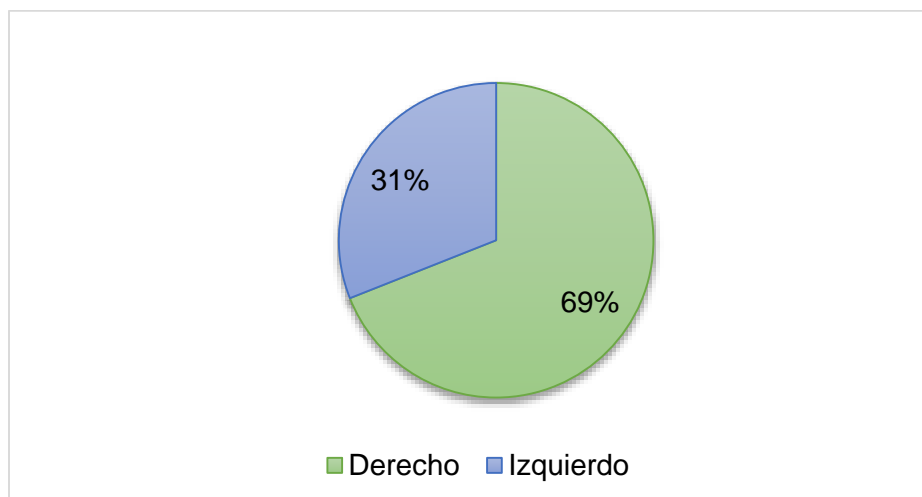


GRÁFICO N° 10. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según hemitórax comprometido

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En el GRÁFICO N° 9, se observa que la condición de tratamiento “no tratado” fue la más frecuente encontrada en el grupo de pacientes con DPT, asimismo en el

GRÁFICO N° 10, se observa que el hemitórax derecho fue el más comprometido en los pacientes con derrame pleural tuberculoso.

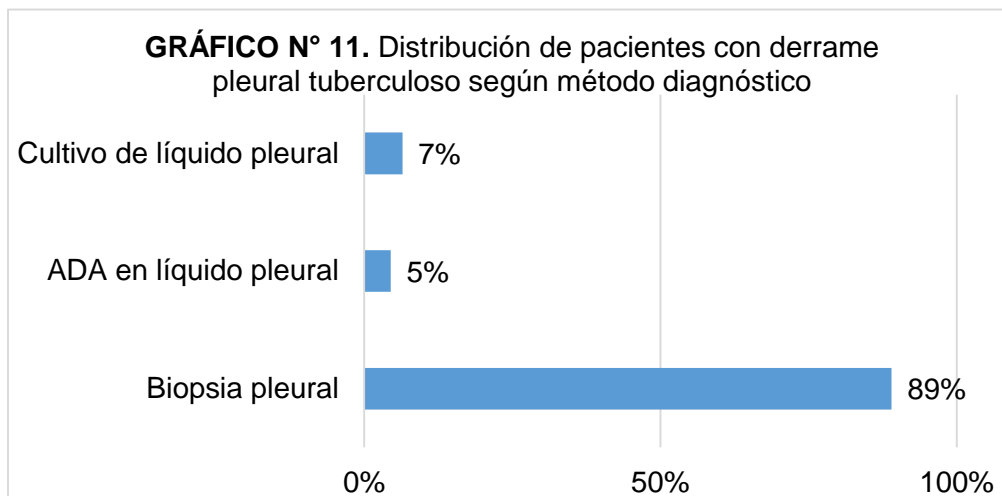


GRÁFICO N° 11. Distribución de pacientes con derrame pleural tuberculoso según método diagnóstico

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En el GRÁFICO N° 11, se determina que el método de diagnóstico más utilizado fue mediante biopsia pleural en un 89% de los casos de pacientes DPT.

TABLA N° 6. Distribución de pacientes con DPT según coinfección con VIH y comorbilidad con diabetes mellitus.

	N°	%
	110	100
Coinfección con VIH		
Pacientes con VIH	42	38%
Pacientes sin VIH	68	62%
Diabetes mellitus		
Pacientes diabéticos	13	12%
Pacientes no diabéticos	77	88%

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

En la TABLA N°6, se observa que el 62% de pacientes con DPT, tuvieron coinfección con VIH y el 88% de pacientes fueron no diabéticos.

ANÁLISIS BIVARIADO

Asociación: Sexo vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT)

Del total de 110 pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso, 65.5% fueron del sexo masculino (n=72) y 34.5% (n=38) del sexo femenino. A través de la prueba de independencia del chi-cuadrado se concluye que se acepta la hipótesis nula; es decir que no existe relación de dependencia entre el sexo y el Derrame Pleural Tuberculoso ($p=0.74$); asimismo al realizar la estimación de riesgo, con un intervalo de confianza al 95%, se determina que una persona del sexo femenino tiene 1.07 veces más riesgo de presentar Derrame Pleural Tuberculoso en comparación a una persona del sexo masculino (OR=1.07), pero que no es estadísticamente significativa puesto que toma a la unidad (IC=0.69-1.66) (TABLA N°7)

TABLA N° 7. Análisis bivariado: Sexo vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT).

Tabla cruzada Sexo*Derrame Pleural Tuberculoso

			DPT	NDPT	TOTAL
Sexo del paciente	Femenino	Recuento	38	165	203
		% dentro de pacientes con tuberculosis	34,5%	32,9%	33,2%
	Masculino	Recuento	72	336	408
		% dentro de pacientes con tuberculosis	65,5%	67,1%	66,8%
Total		Recuento	110	501	611
		% dentro de pacientes con tuberculosis	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Prueba de Chi-Cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,106	1	,745
N de casos válidos	611		

Fuente; Base de datos SPSS (v24)

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Sexo del paciente (Femenino / Masculino)	1,075	,696	1,660
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Asociación: Edad vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT)

Para el análisis bivariado de la edad con el Derrame Pleural Tuberculoso, se dividieron a los pacientes en 2 grupos: menor o igual a 35 años y mayor de 35 años, que correspondieron a un 52.7% (n=58) y 47.3% (n=52), respectivamente. Esta división se realizó a criterio del investigador y considerando un valor de edad cercano a la mediana de la población. A través de la prueba de independencia del chi-cuadrado se concluye que se acepta la hipótesis nula; es decir que no existe relación de dependencia entre la edad y el Derrame Pleural Tuberculoso ($p=0.18$); asimismo al realizar la estimación de riesgo, con un intervalo de confianza al 95%, se determina que una persona con una edad menor o igual a 35 años tiene 1.32 veces más riesgo de presentar Derrame Pleural Tuberculoso en comparación a una persona con una edad mayor a 35 años (OR=1.32), sin embargo, no es estadísticamente significativo puesto que toma a la unidad (IC=0.69-1.66) (TABLA N°8)

TABLA N° 8. Análisis bivariado: Edad vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT).

Tabla cruzada Edad*Derrame Pleural Tuberculoso

			DPT	NDPT	TOTAL
Edad	Menor o igual a 35 años	Recuento	58	229	287
		% dentro de pacientes con tuberculosis	52,7%	45,7%	47,0%
	Mayor de 35 años	Recuento	52	272	324
		% dentro de pacientes con tuberculosis	47,3%	54,3%	53,0%
Total		Recuento	110	501	611
		% dentro de pacientes con tuberculosis	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Prueba de Chi-Cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,784	1	,182
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para Edad (Menor o igual a 35 años / mayor de 35 años)	1,325	,876	2,003
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Asociación: Coinfección por VIH vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT)

De los 110 pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso, 38.2% (n=42) presentaron coinfección por VIH, mientras que 61.8% (n=68) no lo presentaron. A través de la prueba de independencia del chi-cuadrado se concluye que se rechaza la hipótesis nula; es decir existe relación de dependencia entre el sexo y el Derrame Pleural Tuberculoso ($p=0.004$); asimismo al realizar la estimación de riesgo ,con un intervalo de confianza al 95%, se determina que una persona con coinfección por VIH tiene 1.89 veces más probabilidad de desarrollar Derrame Pleural Tuberculoso en comparación a una persona sin coinfección por VIH (OR=1.89), y es estadísticamente significativo puesto que no toma a la unidad (IC=1.22-2.93) (TABLA N° 9)

TABLA N° 9. Análisis bivariado: Coinfección por VIH vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT).

Tabla cruzada Coinfección por VIH*Derrame Pleural Tuberculoso

			DPT	NDPT	TOTAL
Coinfección por VIH	Sí	Recuento	42	123	165
		% dentro de pacientes con tuberculosis	38,2%	24,6%	27,0%
	No	Recuento	68	378	446
		% dentro de pacientes con tuberculosis	61,8%	75,4%	73,0%
Total	Recuento	110	501	611	
	% dentro de pacientes con tuberculosis	100,0%	100,0%	100,0%	

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Prueba de Chi-Cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,502	1	,004
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos (v24)

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para coinfección por VIH (Sí / No)	1,898	1,228	2,933
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Asociación: Comorbilidad con Diabetes Mellitus vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT)

Del total de 110 pacientes con Derrame Pleural Tuberculoso, 11.8% (n=13) fueron diabéticos y 88.2% (n=97) no fueron diabéticos. A través de la prueba de independencia del chi-cuadrado se concluye que se acepta la hipótesis nula; es decir que no existe relación de dependencia entre la comorbilidad con Diabetes Mellitus y el Derrame Pleural Tuberculoso ($p=0.75$); asimismo al realizar la estimación de riesgo, con un intervalo de confianza al 95%, se determina que una persona diabética tiene 1.10 veces más riesgo de presentar Derrame Pleural Tuberculoso en comparación a una persona no diabética ($OR=1.10$), pero que no es estadísticamente significativa puesto que toma a la unidad ($IC=0.58-2.11$) (TABLA N° 10)

TABLA N° 10. Análisis bivariado: Comorbilidad con Diabetes Mellitus vs Derrame Pleural Tuberculoso (DPT).

Tabla cruzada pacientes Comorbilidad con Diabetes Mellitus*Derrame Pleural Tuberculoso

			DPT	NDPT	TOTAL
Comorbilidad con Diabetes Mellitus	Paciente diabético	Recuento	13	54	67
		% dentro de pacientes con tuberculosis	11,8%	10,8%	11,0%
	Paciente no diabético	Recuento	97	447	544
		% dentro de pacientes con tuberculosis	88,2%	89,2%	89,0%
Total		Recuento	110	501	611
		% dentro de pacientes con tuberculosis	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Prueba de Chi-Cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,100	1	,752
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para pacientes con diabetes mellitus (paciente diabético / paciente no diabético)	1,109	,583	2,113
N de casos válidos	611		

Fuente: Base de datos SPSS (v24)

TABLA N° 11. Resumen del análisis bi-variado de las distintas variables independientes.

	Valor p*	OR	IC95%
Sexo (femenino/masculino)	0.74	1.07	0.69-1.66
Edad (menor o igual a 35 años/Mayor de 35 años)	0.18	1.32	0.87-2.00
Coinfección por VIH (Sí/No)	0.004	1.89	1.22-2.93
Comorbilidad con Diabetes Mellitus (Paciente diabético/No diabético)	0.75	1.10	0.58-2.11

Fuente: Elaboración propia Ficha de recolección de datos. Hospital Nacional Dos de Mayo. *:x² Prueba de chi cuadrado con un IC al 95%; p valor <0.05 para significancia estadística

5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el presente estudio, entre los 611 pacientes del Programa de Control de Tuberculosis, encontró que un 18% del total de personas tuvieron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso; esta frecuencia es similar a los valores reportados a nivel de la Región de las Américas³ (17%) pero es alta respecto a los valores reportados a nivel nacional², donde se describe que del total de casos notificados como tuberculosis extrapulmonar (18%), el mayor porcentaje (54%) tienen localización pleural, seguida de la ganglionar (11.1%) y del sistema nervioso (9%). Por otro lado, Wang²⁴ y cols encontraron una frecuencia de tuberculosis pleural de 7% de un total de 14,561 pacientes con tuberculosis en Taijin-China durante los años 2005-2011.

Asimismo, los centros de salud de referencia de la mayoría de los pacientes fueron: San Cosme (33.3%), Max Arias (25.6%) y El Porvenir (19.1%), pertenecientes al distrito de La Victoria, esto concuerda con lo que se describe en el “Análisis de la situación epidemiológica en el Perú 2015”², donde se describe que en el departamento de Lima, los distritos que reportan tasas de tuberculosis pulmonar por encima del nivel nacional (más de 100 casos de tuberculosis por cada 100 mil habitantes) son de San Juan de Lurigancho, Rímac, La Victoria, El Agustino, Ate, Santa Anita y Barranco. Se sugiere que la tuberculosis tiene una distribución espacial relacionada con las zonas donde, la urbanización se acompaña de pobreza y hacinamiento, generando una concentración de casos en “zonas calientes” dentro de los distritos.

Un 62% de pacientes tuvieron un resultado de baciloscopía reportado como negativo dentro de la población de pacientes con tuberculosis, esto difiere a los datos reportados a nivel nacional en el 2014², según la vigilancia epidemiológica de la tuberculosis, en nuestro país el 77% de los casos con tuberculosis se diagnosticaron con baciloscopía de esputo positivo, mientras que en el 23% restante la baciloscopía es negativa o el diagnóstico se realiza según criterios clínicos, epidemiológico y de imagen². Además en nuestro estudio de los pacientes que

tuvieron baciloscopía positiva, el resultado de mayor frecuencia fue “positivo +”, distinto a las estadísticas nacionales donde se describe que casi el 40% de los casos se diagnosticaron con baciloscopías con una carga bacilar alta (2 a 3 cruces, es decir de 1 a 10 bacilos por campo en 50 campos observados y más de 10 bacilos por campo en 20 campos observados, respectivamente)².

En nuestro registro de pacientes el porcentaje de abandono es de 2.45%, cifra similar a la nacional en los últimos 10 años, donde pasamos de tener porcentajes de abandono por debajo de 4% en el período 2001-2006 a tener casi 7% de abandono para la cohorte de los años 2011 al 2013².

Dentro de los pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso del presente estudio, el mayor porcentaje perteneció al sexo masculino (66%) y tuvieron una edad menor o igual a 35 años (53%) con un promedio de edad 40.9 años, datos similares a los obtenidos por García Silvera y cols¹⁶ en su estudio realizado en Cuba entre 1999 y 2003, donde se reportó que de un total de 353 enfermos egresados con el diagnóstico de tuberculosis, el 14% correspondía a tuberculosis extrapulmonar, de los cuales el 58% estaba incluido en el grupo de edad de 35 a 54 años, además Paz Cuéllar¹² en su estudio realizado en el Hospital Nacional Dos de Mayo en el 2014, encontró que la edad promedio fue de 42 años y el sexo masculino fue el más frecuente. Resultados similares obtuvieron Woo y cols²⁰ en su estudio realizado en Korea entre el 2003 y el 2008, se registró que del total de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural (N=139), 57% (n=80) fueron del sexo masculino y la edad promedio fue de 46.6 años.

Se encontró que la mayoría de pacientes con derrame pleural tuberculoso tuvieron un resultado de baciloscopía negativo (88%) y el hemitórax derecho fue el más comprometido (69%), resultado muy distinto al obtenido por Arciniegas y cols¹¹ en su estudio realizado en Colombia en el 2005, donde el compromiso de hemitórax izquierdo y derecho se comprometieron en igual porcentaje (50%) y 89% de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural a quienes se les realizó

basiloscopía dió como resultado positivo ++, éstas diferencias se pueden explicar debido a que la tuberculosis pleural en países con alta prevalencia de tuberculosis se da generalmente por una reactivación de la tuberculosis en pacientes previamente tratados, mientras que en otros países de baja prevalencia como lo es Colombia, la tuberculosis pleural es secundaria a una primoinfección desde un foco pulmonar con prueba de esputo positiva en la mayoría de los casos².

En mayoría de pacientes de nuestra serie el diagnóstico fue realizado por biopsia pleural (89%), mientras que el cultivo positivo de líquido pleural sólo se obtuvo en un menor porcentaje (6.5%), esto difiere con lo obtenido por Porcel²⁶ y cols en su estudio realizado en España en el 2014, donde se determinó que en una serie de 3077 pacientes con derrame pleural, el 9% tuvieron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, de los cuales en el 65% el diagnóstico se realizó por clínica, el cultivo de líquido pleural fue positivo en 44 pacientes (18.5%) y el resto (16.5%) el diagnóstico fue mediante biopsia pleural.

Con respecto a la distribución del derrame pleural tuberculoso en relación a la presencia de comorbilidades, en nuestra serie un 42% de pacientes estaban coinfectados por el VIH, mientras que un 13% fueron diabéticos, una frecuencia alta respecto a las cifras a nivel nacional², donde un 28% de pacientes con tuberculosis extrapulmonar se encuentran coinfectados por el VIH y un 4.5% son diabéticos. La existencia de infección por VIH o diabetes expone a los pacientes a infecciones recurrentes y a progresión de la tuberculosis pulmonar².

En el presente estudio no se encontró asociación entre el sexo y el derrame pleural tuberculoso ($p=0.74$; $OR=1.07$ $IC95\%$ $0.69-1.66$), estos resultados difieren de los obtenidos por Lin¹⁹ et col donde se encontró que pertenecer al sexo femenino fue un factor de riesgo asociado a tuberculosis extrapulmonar ($p=0.04$; $OR=1.69$, $IC95\%$ $1.02-2.80$) en una población con similar cantidad de pacientes al de nuestro estudio ($n=766$), pero con una distribución por sexo diferente, pues 561 (73.2%) pertenecieron al sexo masculino y 205 (26.8%) al sexo femenino; y a

Sreeramareddy²³ donde el sexo femenino también fue un factor de riesgo asociado a tuberculosis extrapulmonar (OR=1.69, 95% CI 1.12-2.56). Por otro lado, nuestros resultados coinciden con Paz Cuéllar¹² donde se determinó que pertenecer al sexo femenino era un factor independiente a tuberculosis extrapulmonar ($p=0.464$; OR=0.787 IC95%=0.414-1.495) donde el 24% de los pacientes con tuberculosis pulmonar fueron del sexo femenino. Sin embargo, en los métodos de dichos trabajos se explica que la distribución del total de pacientes es muy diferente a la nuestra, pues la población se dividió en pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, y además el porcentaje de pacientes con derrame pleural tuberculoso o tuberculosis pulmonar en este último grupo fue pequeño (5%). Padberg y cols²² encontró una diferencia altamente significativa con el sexo entre los pacientes con tuberculosis pleural primaria y la tuberculosis ganglionar extratorácica ($p<0.01$) en distintos grupos de edad, de este modo el sexo femenino era considerado un factor de protección para el desarrollo de tuberculosis pleural si la edad de la paciente estaba comprendida entre 45 y 64 años ($p=0.001$; OR= 0.307 IC95% 0.145-0.651) o si tenía una edad mayor o igual a 65 años ($p=0.02$; OR=0.393 IC95% 0.211-0.733), pero era un factor independiente si la edad de la paciente era menor a 45 años ($p=0.602$; OR=0.808 IC95% 0.362-1.804), demostrando la posible existencia de dependencia del factor sexo y el derrame pleural tuberculoso en función de la edad de los pacientes. Este estudio si fue semejante al nuestro pues el análisis bivariado se realizó en pacientes con tuberculosis pleural vs tuberculosis restantes, aunque la población fue mayor ($n=4021$) y el porcentaje de pacientes con tuberculosis pleural fue menor (7.8%)

En relación a la edad de los pacientes, en el presente estudio se dividió a la población en 2 grandes grupos etáreos: menor o igual a 35 años y mayor a 35 años, que correspondieron a un 52.7% ($n=58$) y 47.3% ($n=52$), respectivamente. Esta división se realizó teniendo en cuenta los datos estadísticos a nivel nacional², donde se describe que entre 2013 y 2014, el promedio de edad de las personas afectadas por tuberculosis a nivel nacional fue de 35 años con un rango intercuartil de 21 y 48 años, también se consideró dichos grupos por tener un valor cercano la mediana

obtenida con el análisis estadístico (37 años). Según nuestro estudio no existe asociación entre la edad del paciente y el derrame pleural tuberculoso ($p=0.18$; $OR=1.32$ $IC_{95\%}$ 0.69-1.66), esto difiere notablemente de los trabajos realizados en otros países donde se determinó relación con la edad según distintos grupos de edades. Por ejemplo Bauman y cols¹⁷ en su estudio realizado en Estados Unidos en el periodo comprendido entre 1994 y 2003, se determinó que la edad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado a tuberculosis pleural, pues se determinó que la tuberculosis pleural ocurría significativamente más que la tuberculosis pulmonar en personas mayores de 65 años (30.% vs 23.3%, respectivamente; $p<0.01$) y entre personas de 45 y 64 años (22.9% vs 27.9%, respectivamente; $p < 0.01$), lo que induce a que probablemente la edad sea un factor de riesgo asociado al desarrollo de tuberculosis pleural en determinados pacientes. Asimismo, Sreeramareddy²³ en su estudio realizado en Nepal en el año 2008, encontró mediante análisis de regresión logística que la edad menor de 25 años ($OR=2.11$; $IC_{95\%}$ 1.12-3.68) estuvo asociado a tuberculosis extrapulmonar. Fuentes¹⁵, en su registro de 3687 pacientes encontró que la tuberculosis extrapulmonar tuvo mayor asociación con los factores grupo de edad de 26 a 50 años ($p=0.011$, $RP=2.68$; $IC_{95\%}$ 1-25-5.78). Por último, otros estudios también demostraron la asociación entre la edad y la tuberculosis extrapulmonar como el estudio realizado por García-Rodríguez⁷ en España (OR 1,02; IC 95%: 1,01-1,022), y por Ruelas (23) en Perú ($p<0.05$). Analizando los resultados del presente estudio, es evidente que la tuberculosis pleural afecta ligeramente más a personas con una edad menor o igual a 35 años (53%), considerando que no consideramos a los menos de edad, este grupo correspondería a la población económicamente activa (PEA) definida como aquellas personas en edad requerida para trabajar, resultado que es alarmante puesto que la morbimortalidad por el derrame pleural tuberculoso puede repercutir en el desarrollo económico y por lo tanto el crecimiento del país. Nuestros resultados difieren a los obtenidos en trabajos internacionales, probablemente porque nuestra categorización de la variable edad en función de la mediana no fue la más óptima.

Un resultado interesante del presente estudio es la asociación que se encontró entre la coinfección por el VIH y el derrame pleural tuberculoso ($p=0.004$; $OR=1.89$ $IC95\%1.22-2.93$), lo que determina que una persona con coinfección por VIH tiene 1.89 veces más probabilidad de desarrollar Derrame Pleural Tuberculoso en comparación a una persona sin coinfección por VIH, datos muy parecidos a los obtenidos por Marjani²¹ en Irán en el periodo comprendido entre 2005 y 2012, el derrame pleural tuberculoso estuvo asociado a la condición de VIH positivo ($p=0.004$; $OR=3.81$ $IC95\% 1.46-9.94$) y al obtenido por Fuentes¹⁵, donde se encontró asociación entre la tuberculosis extrapulmonar y la coinfección VIH ($p=0.000$; $RP=2.01$ $IC95\% 1.60-2.53$). Paz Cuéllar¹² en su estudio encontró que la coinfección con VIH demostró ser un factor de riesgo estadísticamente significativo asociado al desarrollo de tuberculosis extrapulmonar del sistema nervioso central ($p= 0.037$ $OR=2.870$ $IC=1.317-6.257$). La condición VIH cambia la presentación clínica de la tuberculosis con cambios radiográficos atípicos y mayor compromiso extrapulmonar¹⁸, por lo que el estudio de esta variable es de gran importancia clínica.

Por último, en el presente estudio no se encontró asociación entre la diabetes mellitus y el derrame pleural tuberculoso ($p=0.75$; $OR=1.10$ $IC95\% 0.58-2.11$), resultado muy distinto al obtenido por Perez Cuéllar¹² en el 2014, donde se demostró que la diabetes mellitus es un factor de protección asociado a tuberculosis extrapulmonar ($p=0.004$; $OR=0.348$ $IC95\% 0.168-0.723$), Lin et col¹⁹ encontró que la diabetes mellitus estuvo asociado negativamente a la tuberculosis extrapulmonar ($p<0.01$; $OR=0.41$ $IC95\% 0.22-0.76$) y Sreeramareddy²³ encontró que en comparación de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar la diabetes mellitus se presentó más significativamente en los pacientes con tuberculosis pulmonar (0.9% vs 6.6%) ($p<0.001$).

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. La frecuencia del derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis según su condición sociodemográfica y de presentación clínica fue: 66% pertenecieron al sexo masculino y 34% al sexo femenino; 53% de los pacientes tuvieron una edad menor o igual a 35 años; el centro de salud de referencia de mayor frecuencia fue San Cosme; un 88% de pacientes obtuvieron un resultado de baciloscopía negativo; un 88% de pacientes tenían como condición de tratamiento “no tratado”, el hemitórax comprometido con más frecuencia fue el derecho en 69%; el método diagnóstico más frecuentemente usado fue de 89%.
2. La frecuencia del derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis según sus antecedentes patológicos personales fue: un 38% de pacientes con derrame pleural tuberculoso tenían coinfección con VIH y un 62% no lo tenían. Asimismo, un 12% de pacientes con derrame pleural tuberculoso fueron diabéticos, mientras que un 88% no lo fueron.
3. El sexo no fue un factor asociado a derrame pleural tuberculoso en los pacientes del Programa de Control de Tuberculosis.
4. La edad no fue un factor de riesgo asociado a derrame pleural tuberculoso en los pacientes del Programa de Control de Tuberculosis.
5. La coinfección con VIH fue un factor de riesgo asociado al derrame pleural tuberculoso en los pacientes del Programa de Control de Tuberculosis.

6. La comorbilidad con diabetes mellitus no fue un factor asociado al derrame pleural tuberculoso en los pacientes del Programa de Control de Tuberculosis.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda aplicar un diseño de investigación de casos y controles para el mejor estudio de las variables.
2. Se recomienda aumentar el número de la población y muestra considerando un periodo de tiempo más largo para aumentar la significancia estadística del estudio.
3. Se recomienda el estudio de otras variables que no se consideraron en el presente estudio como el número de linfocitos/monocitos en el líquido pleural, los niveles de la enzima ADA, así como también algunas de las características cualitativas propias del líquido pleural en los pacientes con derrame pleural tuberculoso y su posible asociación.
4. Se recomienda analizar otros aspectos clínicos del derrame pleural tuberculoso que puedan brindar mayor información descriptiva como: el tiempo de enfermedad o los síntomas más comunes de presentación.
5. Considerar otras comorbilidades médicas (insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal) y determinar la posible asociación con el derrame pleural tuberculoso.
6. A pesar de contar con estudios que respaldan la asociación del virus de la inmunodeficiencia con el derrame pleural tuberculoso se sugiere la

realización de próximos estudios que profundicen tal asociación en base a aspectos del VIH como el número de linfocitos TCD4, carga viral, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017 [Internet]. 2017 p. 65-100. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2017_main_text.pdf
2. Mirtha Gabriela Soto. Análisis de la situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015 [Internet]. 2015. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
3. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Americas. Regional Report 2014. [Internet]. World Health Organization; 2014 p. 23-50. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=31283&lang=en
4. te Beek LAM, van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary Tuberculosis by Nationality, the Netherlands, 1993–2001. Emerg Infect Dis. septiembre de 2006;12(9):1375-82.
5. Jave Castillo CJ. Norma Técnica de salud para el control de la Tuberculosis. CARTOLAN EIRL.; 2016.
6. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler AH, Marrs CF, et al. Identification of Risk Factors for Extrapulmonary Tuberculosis. Clin Infect Dis. 15 de enero de 2004;38(2):199-205.
7. García-Rodríguez, Álvarez-Díaz. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. Enfermedades Infecc Microbiol Clínica. 2011; 29(7):502-9.

8. Programa de Control de Tuberculosis. Registro de Pacientes en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo. Ministerio de Salud; 2016.
9. Roque-Henríquez C-L. Evaluación de los indicadores de detección de tuberculosis en una región con alto riesgo de transmisión en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2015;32(3):504-8.
10. Molina P, Espinoza A. Tuberculosis pleural. Rev Costarric Cienc Médicas. junio de 2005;26(3-4):45-50.
11. Arciniegas Quiroga, Orjuela Zuluaga. Tuberculosis Pleural. Rev Salud Univ Ind Santander. 2005;37:127-32.
12. Paz Cuéllar. Factores de riesgo asociados a tuberculosis extrapulmonar en el program de control de tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el Periodo Julio 2015-Junio 2016 [Internet]. Universidad Ricardo Palma; 2017. Disponible en: http://cybertesis.urp.edu.pe/bitstream/urp/913/1/KhaterinePaz_2017_pdf.pdf
13. RUELAS GUTIÉRREZ LC. TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR: INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL GOYENECHÉ, AREQUIPA 2009-2013. 2015.
14. Machado T, Fonseca AJ da, Buenafuente SMF. Pleural tuberculosis in the state of Roraima, Brazil, between 2005 and 2013: quality of diagnosis. J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia. abril de 2016;42(2):106-13.
15. Fuentes Caro, Villamil Barbosa. Factores asociados a tuberculosis extrapulmonar en Bogotá D.C. 2005-2008 [Internet]. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2010. Disponible en:

<http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1728/52775466.pdf;sequence=2>

16. García S. Comportamiento de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Neumológico “Benéfico Jurídico” durante el quinquenio 1999-2003 [Internet]. [citado 24 de enero de 2018]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602006000300003&script=sci_arttext&lng=pt

17. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YCG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest*. abril de 2007;131(4):1125-32.

18. Relkin F, Aranda CP, Garay SM, Smith R, Berkowitz KA, Rom WN. Pleural Tuberculosis and HIV Infection. *Chest*. 1 de mayo de 1994;105(5):1338-41.

19. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SSJ, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. mayo de 2009;13(5):620-5.

20. Jung W, Wook Shin. Risk Factors for Development of Paradoxical Response during Anti-Tuberculosis Treatment in HIV-Negative Patients with Pleural Tuberculosis. *Tohoku J Exp Med*. 2011;223:199-204.

21. Marjani M, Yousefzadeh A, Baghaei P, Tabarsi P, Moniri A, Masjedi MR, et al. Impact of HIV infection on tuberculous pleural effusion. *Int J STD AIDS*. 1 de abril de 2016;27(5):363-9.

22. Padberg I, Bätzing-Feigenbaum J, Sagebiel D. Association of extra-pulmonary tuberculosis with age, sex and season differs depending on the affected organ. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. junio de 2015;19(6):723-8.

23. Sreeramareddy CT, Panduru KV, Verma SC, Joshi HS, Bates MN. Comparison of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Nepal- a hospital-based retrospective study. *BMC Infect Dis.* 24 de enero de 2008;8:8.

Fuentes Caro, Villamil Barbosa. Factores asociados a tuberculosis extrapulmonar en Bogotá D.C. 2005-2008 [Internet]. Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario; 2010. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/1728/52775466.pdf;sequence=2>

24. Wang X, Yang Z, Fu Y, Zhang G, Wang X, Zhang Y, et al. Insight to the Epidemiology and Risk Factors of Extrapulmonary Tuberculosis in Tianjin, China during 2006-2011. *PloS One.* 2014;9(12):e112213.

25. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de noviembre de 2009; 49(9):1350-7.

26. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3.000 toracocentesis consecutivas. *Arch Bronconeumol.* 1 de mayo de 2014;50(5):161-5.

27. Rodríguez de Marco. The control of tuberculosis in Uruguay: 25 years of the Tuberculosis National Control Program implementation [Internet]. 2007. Disponible en: <http://www.chlaep.org.uy/descargas/publicaciones/definicion-y-patogenia.pdf>

28. Lee J, Lim JK, Yoo SS, Lee SY, Cha SI, Park JY, et al. Different characteristics of tuberculous pleural effusion according to pleural fluid cellular predominance and loculation. *J Thorac Dis.* agosto de 2016;8(8):1935-42.

29. Zhai K, Lu Y, Shi H-Z. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis.* julio de 2016;8(7):E486-94.
30. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol.* 1 de octubre de 2014;50(10):435-43.
31. Bielsa S, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* enero de 2013;17(1):85-9.
32. Ruan S-Y, Chuang Y-C, Wang J-Y, Lin J-W, Chien J-Y, Huang C-T, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax.* 1 de septiembre de 2012;67(9):822-7.
33. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. Pleural fluid characteristics of tuberculous pleural effusions. *Heart Lung J Acute Crit Care.* 1 de noviembre de 2010;39(6):540-3.
34. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 1 de abril de 2010;15(3):451-8.
35. Cases Viedma E, Lorenzo Dus MJ, González-Molina A, Sanchis Aldás JL. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase. *Respir Med.* noviembre de 2006;100(11):2037-42.
36. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med.* 12 de octubre de 1998;158(18):2017-21.
- Yoon HI, Chung HS, Lee C-T, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest.* mayo de 2006;129(5):1253-8.

38. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. marzo de 2007;131(3):880-9.
39. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SLM, Mello FCQ, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de marzo de 2003;167(5):723-5.
40. von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT, Chung PK, Rautenbach C, Wasserman E, et al. The yield of different pleural fluid volumes for *Mycobacterium tuberculosis* culture. *Thorax*. marzo de 2013;68(3):290-1.
41. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine Deaminase Activity Is a Sensitive Marker for the Diagnosis of Tuberculous Pleuritis in Patients with Very Low CD4 Counts. *PLoS ONE* [Internet]. 30 de julio de 2008 [citado 25 de enero de 2018];3(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2464737/>
42. Liang Q-L, Shi H-Z, Wang K, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med*. mayo de 2008;102(5):744-54.
43. *Pleural Diseases* 6th. Sixth edition. Lippincott Williams & Wilkins.2012; 12(1):134-5.
44. Mehta AA, Gupta AS, Ahmed S, Rajesh V. Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions. *Lung India*. 4 de enero de 2014;31(2):142.
45. Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. febrero de 2009;13(2):214-20.

46. Jiang J, Shi H-Z, Liang Q-L, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest*. abril de 2007;131(4):1133-4
47. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl Smit R, Zwerling AA, Joshi R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? *Eur Respir J*. mayo de 2008;31(5):1098-106.
48. Zhou X-X, Liu Y-L, Zhai K, Shi H-Z, Tong Z-H. Body Fluid Interferon- γ Release Assay for Diagnosis of Extrapulmonary Tuberculosis in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep [Internet]*. 27 de octubre de 2015 [citado 25 de enero de 2018];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621514/>
49. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N, et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. *Health Technol Assess Winch Engl*. enero de 2007;11(3):1-196.
50. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 23 de febrero de 2004;4:6.
51. Cell Origins and Diagnostic Accuracy of Interleukin 27 in Pleural Effusions [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040450>
52. Wu YB, Ye ZJ, Qin SM, Wu C, Chen YQ, Shi HZ. Combined detections of interleukin 27, interferon- γ , and adenosine deaminase in pleural effusion for diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(17):3215-21.
53. Sun M, Yan D, Jiang S, Gu X, Ma W. [Diagnostic value of interleukin-27 in tuberculous pleural effusion]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. septiembre de 2014;94(34):2641-4.

54. al VL et. Interleukin 27 could be useful in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Interleukin+27+Could+Be+Useful+in+the+Diagnosis+of+Tuberculous+Pleural+Effusions>
55. Skouras VS, Magkouta SF, Psallidas I, Tsilioni I, Maragozidis P, Gourgoulianis KI, et al. Interleukin-27 improves the ability of adenosine deaminase to rule out tuberculous pleural effusion regardless of pleural tuberculosis prevalence. *Infect Dis Lond Engl*. julio de 2015;47(7):477-83.
56. Koegelenberg CFN, Bolliger CT, Theron J, Walzl G, Wright CA, Louw M, et al. Direct comparison of the diagnostic yield of ultrasound-assisted Abrams and Tru-Cut needle biopsies for pleural tuberculosis. *Thorax*. octubre de 2010;65(10):857-62
57. Treatment of Tuberculosis: Guidelines – Fourth Edition [Internet]. [citado 25 de enero de 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js21646en/>
58. Horsburgh CR, Barry CE, Lange C. Treatment of Tuberculosis. *N Engl J Med*. 26 de noviembre de 2015;373(22):2149-60.
59. Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 17 de octubre de 2007;(4):CD003343.
60. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet Lond Engl*. 22 de mayo de 2010;375(9728):1830-43.
61. Zhao Y, Xu S, Wang L, Chin DP, Wang S, Jiang G, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China. *N Engl J Med*. 7 de junio de 2012;366(23):2161-70.

62. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* julio de 2014;44(1):23-63.
63. Lai Y-F, Chao T-Y, Wang Y-H, Lin A-S. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: a randomised study. *Thorax.* febrero de 2003;58(2):149-51.
64. Chung C-L, Chen C-H, Yeh C-Y, Sheu J-R, Chang S-C. Early effective drainage in the treatment of loculated tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* junio de 2008;31(6):1261-7.
65. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de octubre de 2007;(4):CD001876.
66. Lawn SD, Meintjes G, McIlleron H, Harries AD, Wood R. Management of HIV-associated tuberculosis in resource-limited settings: a state-of-the-art review. *BMC Med.* 2 de diciembre de 2013;11:253.
67. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 7 de julio de 2015;163(1):32-9.
68. World Health Organization 2013. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 Revision. 2013.
69. Malbran Carlos. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2008. Disponible en: <http://files.sld.cu/tuberculosis/files/2009/12/tb-labs-baciloscopia1.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVO DE INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FACTORES ASOCIADOS A DERRAME PLEURAL EN PACIENTES DEL PROGRAMA DE CONTROL DE TUBERCULOSIS DEL HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO EN EL PERIODO JULIO 2015-JUNIO 2016	¿Cuáles son los factores asociados a derrame pleural tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Ministerio de Salud del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016?	Determinar los factores asociados a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo comprendido entre Julio 2015-Junio 2016.	Existen factores asociados a Derrame Pleural Tuberculoso en pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo en el periodo Julio 2015-Junio 2016.	Estudio observacional, con diseño analítico retrospectivo transversal.	Estudio censal, con una población conformada por 611 pacientes con diagnóstico de tuberculosis que se encontraron inscritos en el Libro de Registro de pacientes del Programa de Control de Tuberculosis del HNDM en el periodo comprendido entre Julio 2015 hasta Junio 2016, de los cuales 110 pacientes tuvieron el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. Asimismo, los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics en su versión 24. para el análisis bivariado de las variables categóricas se usó el test de Chi Cuadrado, asimismo se describieron los odds ratio (OR) y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95%. Y se trabajó con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.	Para la recolección la información, se utilizó una ficha de recolección de la información elaborada por el investigador (Ver Anexos) Asimismo, se hizo revisión del "Libro de registro del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Dos de Mayo" del cual se obtuvieron la mayoría de los datos, además se complementó con la revisión de historias clínicas de los pacientes con derrame pleural tuberculoso para obtener información adicional.

DENOMINACION	TIPO	NATURALEZA	MEDICION	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO	DIMENSION	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION CONCEPTUAL
Edad	Independiente	Cualitativa	Nominal	Fecha de Nacimiento	Menor o igual a 35 años/ Mayor de 35 años	Ficha de recolección de datos (Historia Clínica)	Biológica	- Tiempo de vida en años que presentó el paciente al momento de diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.	-Tiempo de vida de una persona cumplido en años.
Sexo	Independiente	Cualitativa	Nominal	Características biológicas	Femenino/ Masculino	Ficha de recolección de datos (Historia Clínica)	Biológica	-Condición orgánica del paciente desde su nacimiento.	-Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.
Confección por VIH	Independiente	Cualitativa	Nominal	Pruebas de inmunodetección del virus en base a anticuerpos o antígenos (ELISA, Western Blot, p24)	Sí/No	Ficha de recolección de datos (Historia Clínica)	Clínica	-Persona con diagnóstico de infección por VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana) independientemente si se encuentra en estadio SIDA al momento del diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.	-CDC (“Centers for Disease Control and Prevention”) define sida como una prueba sanguínea positiva del VIH, junto con un recuento CD4 menor a 200 células por milímetro cúbico de sangre (200/mm ³).

ANEXO 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

DENOMINACION	TIPO	NATURALEZA	MEDICION	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	INSTRUMENTO	DIMENSION	DEFINICION OPERACIONAL	DEFINICION CONCEPTUAL
Diabetes Mellitus	Independiente	Cualitativa	Nominal	Nivel de glucosa en sangre	Paciente diabético /Paciente no diabético	Ficha de recolección de datos (Historia Clínica)	Clínica	<p>-Persona con diabetes mellitus tipo 2 en base a uno de los siguientes:</p> <p>-Síntomas de diabetes + una determinación de glucemia al azar > 200 mg/dl en cualquier momento del día.</p> <p>-Glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl. Debe ser en ayunas de al menos 8 horas.</p> <p>-Glucemia \geq 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa.</p> <p>-Hemoglobina Glucosilada (HbA1c mayor o igual de 6,5 %).</p>	<p>-Enfermedad caracterizada por grupo de alteraciones metabólicas que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debida a un defecto en la secreción de la insulina, a un defecto en la acción de la misma, o a ambas.</p>

DENOMINACION	TIPO	NATURALEZA	MEDICION	INDICADOR	UNIDAD DE MEDIDA	INSTUMENTO	DIMENSION	DEFINICION OPERACIONAL	
Derrame Tuberculoso	Pleural	Dependiente	Cualitativa	Nominal	Presencia de M.tuberculosis en el esputo, en el líquido pleural o en las muestras de biopsia pleural.	Sí/No	HC	Biológica	-Paciente con diagnóstico de Derrame Pleural Tuberculoso en base a la demostración de bacilos tuberculosos en muestras de esputo, líquido pleural o biopsia pleural.
Baciloscopia Inicial		Independiente	Cualitativa	Nominal	Libro de Registro PCT	No tratado/ Antiguamente tratado/ Abandono	HC	Dx	- Baciloscopia realizada al momento de admisión del paciente al HNDM
Centro de Referencia		Independiente	Cualitativa	Nominal	Libro de Registro PCT	San Cosme, El Porvenir, Max Arias, VMT, Chorrillos, Surquillo, Otros	HC	Clínica	-centro de salud desde el cual un paciente es referido para ser atendido en un hospital de un mayor nivel de complejidad ²
Hemitórax Comprometido		Independiente	Cualitativa	Nominal	Radiografía de Tórax	Derecho/Izquierdo	HC	Clínica	-lado del hemitórax con compromiso pleural visualizado en una radiografía simple de tórax con una incidencia posteroanterior.
Método diagnóstico		Independiente	Cualitativa	Nominal	Historia Clínica	Biopsia Pleural/Cultivo de LP/ADA en LP	HC	Dx	-estudio mediante el cual se realizó el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso.

ANEXO 3. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS
FACTORES ASOCIADOS A DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO

FILIACION, ANTECEDENTES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO					Observac.
1	Edad			1	
2	Sexo	1 Fem	2 Masc	2	
3	Tiempo de enfermedad			3	
4	Antecedente de TBC	1 Sí	2 No	4	
5	Abandono de tratamiento	1 Sí	2 No	5	
6	Antiguamente tratado	1 Sí	2 No	6	
7	No recibió tratamiento alguno	1 Sí	2 No	7	
8	Tuberculosis Pleural	1 Sí	2 No	8	
9	Baciloscopía inicial	0 Negativo 1 + 2 ++ 3 +++			
10	Centro de Referencia				

COMORBILIDADES					Observac.
11	Diabetes mellitus	1 Sí	2 No	11	
12	Infección por VIH	1 Sí	2 No	12	
		Tiempo de TARGA			

DIAGNOSTICO
Método diagnóstico: 1 Biopsia Pleural 2 Cultivo de líquido Pleural 3 ADA en LP
Hallazgos radiológicos: Hemitórax comprometido 1 DERECHO 2 IZQUIERDO
Biopsia pleural: (informe)