



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL DR DOMINGO LUCIANI

**TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE
PRUEBA TERAPÉUTICA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista
en Medicina Interna

Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli

Tutor: Liliana Suárez Blandenier

Caracas, febrero 2022.

ÍNDICE DE CONTENIDO.

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	12
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	23
REFERENCIAS	27
ANEXOS	30



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

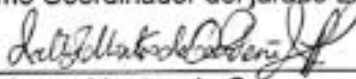
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli**, cédula de identidad 20.491.758 bajo el título "TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

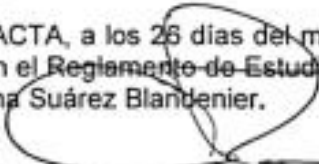
1.- Leído el trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó la defensa el día 26 de NOVIEMBRE de 2021 a las 11:00AM. Para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en **AUDITORIO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA**, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual **RESPONDIÓ SATISFACTORIAMENTE** a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

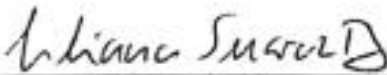
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

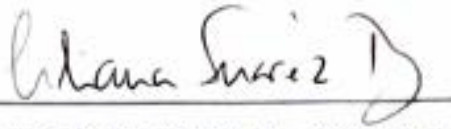
En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de noviembre del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado. Actuó como Coordinador del jurado Liliana Suárez Blandenier.


Ivette Montes de Oca
Hospital Dr Domingo Luciani
C.I. 7.105.314


Gustavo Villasamil
Hospital Universitario de Caracas
C.I. 6.397.693


Liliana Suárez
C.I. 6.397.815
Tutor





LILIANA SUAREZ BLANDENIER

Tutora

C.I. 6397815 Sexo: Femenino

E-mail: lilianabland@gmail.com



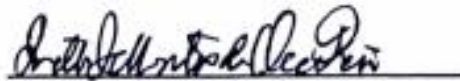
CARMEN YRAIMA ZAMBRANO MEDINA

Directora del Programa de Especialización en

Medicina Interna

C.I. 8098575 Sexo: Femenino

E-mail: cyzmdz@gmail.com



IVETTE JOSEFINA MONTES DE OCA PEÑA

Coordinadora del Programa de Especialización en

Medicina Interna

C.I. 10965872 Sexo: Femenino

E-mail: ijmontesp7@gmail.com

TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA.

Autor: Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli. C.I. 20.491.758 Sexo: Femenino, E-mail: gessdt@gmail.com. Telf: 04126974874/0212-9870410. Dirección: Municipio El Hatillo, Urbanización Los Naranjos, Avenida Sur 3, Quinta Jalea. Miranda, Venezuela. Programa de Especialización en Medicina Interna.

Tutor: Liliana Suárez Blandenier. C.I. 6397815 Sexo: Femenino, E-mail: lilianabland@gmail.com, Telf: 04142319974. Dirección: Hospital Dr Domingo Luciani, Final de Avenida Río de Janeiro, Miranda, Venezuela. Especialista en Medicina Interna.

RESUMEN.

Objetivos. Describir las características de los pacientes con tuberculosis pleural y, la certeza diagnóstica del pretest clínico más el nivel de adenosina-deaminasa en líquido pleural. **Métodos.** Estudio observacional, analítico, prospectivo; muestreo intencional, no probabilístico de 71 pacientes mayores de 13 años con derrame pleural que acudieron al Hospital Dr Domingo Luciani. Se aplicó métodos diagnósticos convencionales para tuberculosis, separando el grupo en derrames por tuberculosis y no tuberculosis. Se comparó la sensibilidad y especificidad de la combinación de un pretest clínico alto + niveles de adenosin-deaminasa en líquido pleural mayor a 90UI/L como indicación de prueba terapéutica. **Resultados.** La edad menor a 35 años, la sudoración nocturna, la glucosa en líquido pleural disminuida y ADA mayor a 90UI/L, son valores estadísticamente significativos de un pretest elevado para tuberculosis. Del grupo con pretest elevado, tuvo buena respuesta a prueba terapéutica un 91%. **Conclusión.** El uso del pretest aumenta la probabilidad diagnóstica al combinarlo con niveles de ADA mayor o igual a 90 UI/L, disminuyendo el porcentaje de falla al iniciar prueba terapéutica.

PALABRAS CLAVE. Derrame pleural, Tuberculosis pleural, Prueba Terapéutica, Adenosin-Deaminasa.

TUBERCULOUS PLEURAL EFFUSION: PRETEST + ADA AS EMPIRICAL TREATMENT INDICATION.

ABSTRACT.

Objectives. Describe the characteristics of patients with tuberculous pleural effusions and the usefulness of empirical antituberculous treatment with clinical pretest + adenosin-deaminasa (ADA) levels in pleural fluid. **Methods.** Observational, analytic and prospective study; intentional and no probabilistic sampling of 71 thirteen years old patients with pleural effusion in Hospital Dr Domingo Luciani. IT was two groups: tuberculous and no tuberculous pleural effusion subjects. It was compared sensibility and specificity of pretest in combination with ADA levels higher than 90 UI/L. **Results.** Age under 35 years old, night sweats, low pleural glucose and ADA greater than 90 UI/L, are statistically significant values of a high tuberculous pretest, obtaining a 91% of good treatment response. **Conclusion.** A higher than 90UI/L ADA levels plus a higher pretest, decreases the therapeutic failure to empiric antituberculous treatment.

WORD KEYS. Pleural effusion, tuberculous pleural effusion, therapeutic test, Adenosine Deaminase.

INTRODUCCIÓN.

Los derrames pleurales de tipo exudativo son acúmulo de líquido inflamatorio en la cavidad pleural producto de diferentes procesos: infección del parénquima pulmonar subyacente, infección propia de la pleura, reacciones inflamatorias sistémicas, procesos neoplásicos primarios del mesotelio pleural o infiltrativos de neoplasias pulmonares subyacentes o en menor frecuencia, distantes. ⁽¹⁾

La tuberculosis es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo y la forma pleural es la complicación posprimaria más común en adultos y niños. En Venezuela, según la Organización Mundial de la Salud, su prevalencia se asemeja a la del resto de los países endémicos de Las Américas, con un aproximado de 30 % de los casos extrapulmonares. ⁽²⁾ Su origen puede ser: por extensión directa de un foco tuberculoso subpleural primario, por diseminación hematógena posprimaria o, como reactivación como forma extrapulmonar. ⁽³⁾

El estudio de la etiología de los derrames pleurales es tedioso y existen muchos algoritmos diagnósticos diferentes para cada patología. En la tuberculosis pleural, se utilizan tres métodos como *gold standard*: 1) La identificación del bacilo de Koch en líquido pleural mediante baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), 2) el cultivo de líquido pleural (LP) en medio Loweinstein-Jensen y, 3) la biopsia de pleura con evidencia de granuloma caseoso con o sin bacilo. ^(4, 3)

En la tuberculosis pleural, también se utilizan métodos diagnósticos indirectos, como: niveles de adenosina-deaminasa (ADA) e interferón gamma (INF-gamma) en líquido pleural, técnicas genéticas como sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). Sin embargo, ninguno de ellos son lo suficientemente sensibles y específicos para ser considerados métodos de oro, especialmente si no se utilizan en el contexto clínico adecuado, por lo cual deben acompañarse de una sospecha clínica y pretest alto para decidir el inicio de tratamiento antituberculoso. ^(4, 3)

En los derrames paraneumónicos el diagnóstico se hace por evidencia de bacterias en líquido por tinciones o cultivos. En los empiemas el diagnóstico suele ser clínico por las características macroscópicas y por los valores de pH, lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento celular o de leucocitos en líquido pleural. En ambos casos, el 90 % suele asociarse a procesos neumónicos subyacentes. ⁽⁴⁾

En los derrames pleurales de sospecha maligna, suelen realizarse citologías y bloque celular del líquido pleural y biopsia de pleura, acompañado de estudios de imagen y localización de tumores primarios; mientras que, en los derrames pleurales por poliserositis, como en el lupus eritematoso sistémico (LES), no existen métodos diagnósticos específicos, ya que suelen ser exudados mononucleares con niveles confusamente elevados de ADA que, suelen confundirse con tuberculosis pleural, asociados a niveles de anticuerpos antinucleares (ANA) elevados en líquido pleural, con presencia o no de células LE. ⁽⁵⁾

En este estudio buscamos describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con derrame pleural tuberculoso y compararlo con derrames pleurales de otras etiologías (neoplásicos, inflamatorios, paraneumónicos y empiemas) y, así determinar las características clínicas y paraclínicas más importantes para iniciar prueba terapéutica con drogas antituberculosas en pacientes con pruebas convencionales negativas que habitan en una región con alta prevalencia.

Planteamiento y delimitación del problema.

¿Son el pretest clínico combinado con el ADA en líquido pleural certeros para inicio de prueba terapéutica en pacientes con sospecha de tuberculosis pleural con pruebas convencionales negativas que habiten en zonas de alta prevalencia?

Justificación e importancia.

En Venezuela, la incidencia de tuberculosis pulmonar y pleural ha ido en ascenso de forma paralela al incremento de la pobreza y desnutrición; ⁽⁴⁾ lo cual ha hecho indispensable aumentar el entrenamiento del personal médico en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad y su diferenciación con otras patologías pleurales.

El diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural se realiza mediante la evidencia directa del bacilo con ZN, cultivo de líquido pleural o biopsia de pleura. Sin embargo, en países con alta prevalencia como Venezuela, el diagnóstico se realiza tomando más en cuenta el pretest clínico y la probabilidad postest de métodos menos costosos como la ADA en LP. Incluso, se utiliza la respuesta al tratamiento como una “herramienta diagnóstica” empírica basada en el pretest, especialmente en zonas rurales con baja capacidad de diagnóstico microbiológico. ⁽³⁾

Por este motivo, deben describirse las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis pleural en cada localidad y compararlas con las características de los pacientes con derrames pleurales de otras etiologías. Esto permite generar algoritmos diagnósticos con mayor peso en pretest clínico para iniciar prueba terapéutica de forma oportuna, especialmente si no hay acceso a otros métodos diagnóstico o sean éstos negativos y, en casos donde se amerite iniciar precozmente el tratamiento sin posibilidad de esperar resultados de cultivos o realizar procedimientos invasivos como biopsia pleural.

Antecedentes.

Según Porcel, el estudio de un paciente con derrame pleural debe iniciar con la historia clínica y, amerita toma de muestra de líquido pleural mediante toracocentesis, lo que permite diferenciar derrames pleurales tipo exudados de los trasudados mediante criterios de Light. ⁽⁶⁾

Esto, permite establecer una causa definitiva en el 70% de los casos o, al menos permite descartar alguna de las etiologías más frecuentes en conjunto con los datos de la historia clínica y la radiología. ⁽⁷⁾

Según Light, un derrame pleural es exudativo cuando cumple una o más de las siguientes condiciones: cociente de proteínas entre líquido pleural y suero superior a 0,5, cociente de LDH entre líquido pleural y suero superior a 0,6 o, LDH en líquido pleural superior a 2/3 del límite superior de la normalidad de la LDH sérica. ^(5, 8, 9)

Los derrames pleurales de tipo exudados pueden tener numerosas etiologías. Para tuberculosis pleural (TBP) las técnicas microbiológicas (baciloscopia y cultivo), tienen niveles de sensibilidad bajos pero especificidad alta. De igual modo, los métodos no convencionales como microscopía fluorescente, cromatografía, tipificación fenotípica, sondas de ADN y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real, no aportan mayor sensibilidad, aunque son altamente específicos si se realizan en tejido pleural. ^(3, 10)

En España, una de las causas más frecuente de derrame pleural en el Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago de Compostela, según Ferreiro *et al.*, es la tuberculosis pleural, siendo más frecuente en hombres con edades comprendidas entre 15 y 44 años y pacientes con infección por HIV. ⁽¹¹⁾

Según De Waard *et al.*, en un estudio de derrames pleurales del Hospital José Ignacio Baldó, el nivel de ADA, una enzima que participa en el catabolismo de las purinas de tejidos linfoides, ofrece una sensibilidad y especificidad cercana a 85 % para el diagnóstico de tuberculosis pleural. ⁽¹²⁾ Sin embargo, sus valores pueden variar según cada laboratorio, el método que utilicen para calcularla y el medio de transporte desde el lugar de muestra hasta el laboratorio, siendo ideal el transporte en tubo con etilendiaminotetraacetato (EDTA) o citrato de sodio. ⁽¹³⁾

Según Farga y Caminero, un nivel de ADA mayor a 40 UI/L en líquido pleural, puede ser suficiente en combinación con un alto pretest clínico y radiológico para darle valor positivo al diagnóstico de tuberculosis pleural en países con alta tasa de prevalencia. ⁽³⁾ Los puntos de corte para positividad con esta técnica mediante el método de Giusti, son de 35 a 45 UI/L (variando entre cada laboratorio y entre cada comunidad), con un valor de 40 UI/L en Venezuela, según el Laboratorio de Tuberculosis del Instituto de Biomedicina Dr Jacinto Convit. ⁽¹²⁾ Los falsos positivos suelen presentarse de mayor a menor frecuencia con: empiemas, derrames neoplásicos, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y derrames paraneumónicos. ⁽⁷⁾

En Caracas, se ha descrito el comportamiento epidemiológico de los derrames pleurales en el Hospital Dr Domingo Luciani (HDL), en un estudio realizado por Cascone y Velasco, donde la prevalencia de derrames pleurales fue mayor en hombres de 49 ± 19 años, con predominio de etiología infecciosa. ⁽¹⁴⁾

Para el diagnóstico de tuberculosis pleural, se han realizado diferentes métodos indirectos como el nivel de ADA en líquido pleural, obteniendo niveles de sensibilidad mayores a la coloración de Ziehl-Neelsen, donde el nivel de sensibilidad varía entre 20 y 30 %. ⁽¹⁵⁾ Los niveles de ADA en líquido pleural pueden medirse de forma rápida y sencilla y, al combinarlos en el contexto clínico adecuado, pueden aumentar en gran medida su especificidad diagnóstica. ⁽¹⁵⁾

En un estudio realizado por Juan Ávila *et al.*, se demostró que la actividad de la ADA en LP tiene una utilidad superior a las pruebas convencionales en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales exudativos. Así, el nivel de ADA en LP mayor o igual a 33 UI/L, reportó una especificidad de 89 % y un valor predictivo positivo de 100 % para el diagnóstico de tuberculosis pleural. ⁽¹⁶⁾

En otro estudio realizado en el Hospital Dr Domingo Luciani, por Rodríguez *et al.*, estudiaron la utilidad de la PCR en tejido pleural para el diagnóstico de tuberculosis pleural, obteniendo una especificidad de 61 % y sensibilidad de 60 %, concluyendo que es un estudio eficaz para el diagnóstico de tuberculosis pleural en esa muestra, pero ameritando procedimientos invasivos. ⁽¹⁰⁾

En cuanto a la respuesta al tratamiento antituberculosis en TBP, no existen pautas estandarizadas. El manejo se hace similar al tipo pulmonar, con seguimiento a los 2, 4 y 6 meses, tomando en cuenta: mejoría o ausencia de fiebre, ganancia de peso, disminución de tos y disnea y reducción de la cantidad de líquido por evidencia radiológica, siempre valorando efectos adversos y posible resistencia. ⁽¹⁷⁾

Marco teórico.

Los derrames pleurales a nivel mundial han ido en incremento por causas aún desconocidas desde 1996. En América, se ha incrementado el número de ingresos a causa de empiemas al doble desde 1966 hasta 2008. ⁽¹⁸⁾

Normalmente, las infecciones de la cavidad pleural son secundarias a infecciones pulmonares subyacentes (15 - 44 % por neumonías que se complican con derrames paraneumónicos). De ellos, la relación hombre mujer es de 2:1 y, la presencia de factores como diabetes mellitus, alcoholismo, artritis reumatoidea, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, inmunosupresión y uso de analgésicos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), están relacionados a mayor incidencia de derrame pleural paraneumónico. ⁽¹⁸⁾

Las infecciones pleurales se producen en tres fases: una fase exudativa dada por reacción inflamatoria polimorfonuclear generando daño endotelial y aumento de la permeabilidad del mesotelio con extravasación de líquido inflamatorio hacia el espacio pleural sin presencia aún de microorganismo ni consumo de glucosa.

Posteriormente, en la segunda fase se produce extravasación de leucocitos y acúmulo de detritos como fibrina (formación de pus), por liberación de citosinas y factores proinflamatorios que estimulan la migración de neutrófilos y fibrocitos. En esta etapa, pueden detectarse microorganismos y se produce ascenso de los niveles de ácido láctico y lactato deshidrogenasa (LDH), con descenso de pH y glucosa en el líquido, desencadenándose cascadas de coagulación y fibrosis. Por último, se genera una tercera fase de organización, donde se forman membranas adhesivas entre la pleural visceral y parietal, generando un pulmón encapsulado o atrapado, generando un estado de infección crónica si no se realizan intervenciones terapéuticas oportunas y acertadas. ⁽⁵⁾

Los organismos más comunes aislados en derrames pleurales son en orden decreciente de frecuencia: neumococo, anaerobios y *Staphylococcus sp.* Dependiendo de la epidemiología de cada región y los factores de riesgo de cada paciente, el agente etiológico puede variar. Por ejemplo, la broncoaspiración se encuentra relacionada a infecciones por anaerobios y, la hospitalización a infección por *Staphylococcus aureus metilino resistente* (SARM). ⁽⁷⁾ En cuanto a *Mycobacterium tuberculosis*, es la principal causa de derrame pleural infeccioso en países con alta prevalencia de tuberculosis como Brasil y Venezuela. ^(2, 15)

En cuanto a los derrames malignos, se producen en orden de frecuencia por: cáncer de pulmón con invasión pleural por adyacencia o diseminación linfática, cáncer extrapulmonar con diseminación linfática o hematogena o tumores primarios del mesotelioma pleural. El diagnóstico suele hacerse por citología y bloque celular del líquido pleural o biopsia de pleura. En algunos casos los niveles de LDH elevados pueden ayudar a orientar el diagnóstico, siendo derrames típicamente de tipo exudativo a predominio mononuclear. ^{(7) (6)}

Similar a los derrames de origen maligno, los derrames por vasculitis de causa reumática (lupus, artritis reumatoidea, granulomatosis de Wegener) suelen ser exudados mononucleares, con niveles de LDH no tan elevados como en las

neoplasias, pero con niveles de ADA tan altos como en tuberculosis pleural, sin estudios hasta los momentos específicos para su etiología. Por lo tanto, el diagnóstico de pleuritis por enfermedad reumática suele hacerse por clínica, siendo derrames generalmente bilaterales asociados a síntomas articulares de tipo inflamatorios y vasculitis en otros órganos. ⁽⁶⁾

Objetivo general.

Determinar la certeza diagnóstica del pretest clínico combinado con ADA en líquido pleural para inicio de prueba terapéutica en pacientes con sospecha de tuberculosis pleural con pruebas convencionales negativas, evaluados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani entre julio de 2018 y noviembre de 2019.

Objetivos específicos.

- 1) Describir y comparar las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de los pacientes con derrames pleurales exudativos.
- 2) Obtener las características clínicas (pretest) con mayor valor predictivo positivo para tuberculosis pleural y, su certeza diagnóstica en combinación con niveles de ADA en líquido pleural.
- 3) Determinar la sensibilidad y especificidad del cultivo de Lowenstein-Jensen en LP y de la ADA en LP, así como el punto de corte óptimo de ADA para el diagnóstico de tuberculosis pleural en la muestra.
- 4) Medir la utilidad de la respuesta terapéutica al tratamiento antituberculoso, como “herramienta diagnóstica” para tuberculosis pleural en una zona de alta prevalencia.
- 5) Generar un modelo de algoritmo diagnóstico para tuberculosis pleural en el Hospital Dr Domingo Luciani.

Aspectos éticos.

Se explicó a todo paciente con derrame pleural que acudió al servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani, el objetivo del trabajo, sus riesgos, beneficios y posibles complicaciones. Cada paciente que accedió a participar, fue sometido a un consentimiento informado, respetando el principio de autonomía mediante lectura y firma del mismo. Ningún paciente fue sometido a procedimientos sin previo consentimiento informado (Anexo 1) y, en caso de pacientes menores de edad, recibieron autorización de su responsable inmediato.

En ningún caso se modificó la atención médica de los pacientes que se negaron a formar parte del estudio, respetando el principio de justicia social como paciente del Hospital Dr Domingo Luciani. Así, todos los pacientes fueron sometidos a pruebas diagnósticas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de tuberculosis pleural en los casos que así lo ameritaron, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia. Todos los procedimientos médicos se hicieron bajo justificación clínica e indicación de especialista en Medicina Interna y Neumología.

Los casos positivos para tuberculosis pleural, fueron referidos al Servicio Sanitario correspondiente, iniciando de forma oportuna el tratamiento antituberculoso y, dando seguimiento correspondiente a cada paciente por igual, formando parte o no del proyecto de investigación. No fueron difundidos dichos resultados en la comunidad ni a familiares en casos donde el paciente así lo decidió.

Los datos clínicos fueron aportados por el paciente de forma secreta y utilizados con fines académicos, sin lucro. Aquellos pacientes con diagnósticos distintos a tuberculosis pleural, fueron referidos pertinentemente a cada servicio tratante según el caso.

MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Estudio observacional, analítico y prospectivo.

Población y muestra.

El estudio fue formado por pacientes que acudieron de forma espontánea al Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, con derrame pleural no diagnosticado, durante el período comprendido entre julio 2018 y noviembre 2019. De esta población, se tomó una muestra de 71 adultos mayores de 13 años, con derrame pleural de tipo exudativo, mediante un muestro intencional y no probabilístico. No se diferenciaron derrames de etiología infecciosa, inflamatoria o neoplásica ni tampoco infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), excluyendo pacientes con derrames de tipo trasudado.

Criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:** todo paciente mayor de 13 años con derrame pleural de etiología exudativa no diagnosticada, que acuda al hospital durante el tiempo indicado y acepte participar en el estudio.
- **Criterios de exclusión:** aquellos pacientes con las características anteriores, que hayan recibido antibióticos con espectro antimicobacteriano o tratamiento antituberculosis antes de la valoración.

Procedimientos.

Primero, se explicó a casa paciente todos los términos relacionados a la investigación mediante lectura y firma de consentimiento informado antes de ser sometido a cualquier procedimiento. Luego, se inició con la evaluación médica e historia clínica guiadas y, se realizó Rx de tórax postero-anterior (P-A) y lateral.

Posteriormente, se realizó toracocentesis diagnóstica y terapéutica (en casos que así lo ameritara) en un ambiente estéril, siguiendo la siguiente técnica: paciente sentado, con previo reposo de 20 minutos, con suplemento de oxígeno (si la saturación de oxígeno menor a 94%) y apoyo de miembros superiores en mesa de mayo. Previa asepsia y antisepsia de la superficie cutánea, se aplicó anestesia local con 5 cc de lidocaína al 1%. Se abordó el espacio pleural con aguja hueca entre el 5to o 6to espacio intercostal con línea media axilar o escapular, por el borde inferior de la costilla inferior. En casos tabicados o con escaso volumen de líquido, se realizó mediante ecografía guiada con especialista Neumólogo o Cirujano de Tórax. Se obtuvo aproximadamente 100 cc de líquido pleural y, una vez culminado el procedimiento se colocó apósito compresivo y se realizó Rx de tórax P-A y lateral control, verificando ausencia de complicaciones, como neumotórax.

En el líquido pleural se solicitó: 5 cc para citoquímico en tubo rojo seco (el cual incluyó pH, glucosa, proteínas, LDH), 5 cc para citomorfológico en tubo con EDTA, 5 cc para ADA (con método de Giusti y Galanti's) en tubo en tubo EDTA, 5 cc para cultivo de micobacterias de Lowenstein Jensen en tubo rojo seco, 5 cc para coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) en tubo rojo seco y 5 cc para cultivo de bacterias en tubo rojo seco.

Adicionalmente, se solicitó bloque celular a todos los pacientes (50 cc aproximadamente de líquido pleural + 20 cc de formol). Se realizó biopsia de pleura a los casos probables de neoplasia o, en aquellos casos de sospecha de tuberculosis pleural de acuerdo al juicio clínico del especialista Neumólogo.

Se tomó muestra de sangre (6 cc en tubo rojo y 6 cc en tubo morado) para: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, serología para HIV, lactato deshidrogenasa (LDH), transaminasas, proteínas totales y fraccionadas. Ambas muestras (líquido pleural y sangre), fueron tomadas de forma simultánea previo al inicio del tratamiento médico correspondiente.

Criterios diagnósticos.

Se tomó como caso positivo para tuberculosis pleural aquellos pacientes con derrame pleural de tipo exudado (mononuclear o polimorfonuclear) que cumplieron con los siguientes criterios: 1) coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) de líquido pleural (LP) positivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), 2) cultivo de Lowenstein-Jensen positivo en líquido pleural, 3) biopsia/cultivo de pleura con presencia de granuloma caseoso o con crecimiento bacteriano en medio de Lowenstein-Jensen, 4) presencia de bacilos mediante ZN positivo en tejido, o 5) pacientes con respuesta positiva a prueba terapéutica con tratamiento antituberculoso empírico a los 3 y 6 meses de valoración.^(4, 6)

El inicio de prueba terapéutica se realizó en aquellos casos donde se tuvo alta sospecha clínica (probabilidad mayor al 80 %), con cultivo de LP negativo para crecimiento de micobacterias o resultado de la biopsia pleural negativa, asociado a niveles de ADA en líquido pleural mayor a 40 UI/L, sin otra enfermedad subyacente que lo explique. Esto se aceptó previa valoración y autorización por el Distrito Sanitario correspondiente y el especialista Neumólogo del hospital. El diagnóstico se confirmó si el seguimiento en 3 y 6 meses fue favorable. ^(18, 6)

Para clasificar a un paciente con pretest alto (mayor o igual a 80 %) para tuberculosis pleural, deberá cumplir con 5 o más de las siguientes características:

- 1) Sexo masculino. ⁽¹¹⁾
- 2) Edad entre 13 y 44 años. ⁽¹¹⁾

- 3) Antecedente personal de tuberculosis activa. ⁽³⁾
- 4) Hábitos psicobiológicos positivos para hacinamiento o condiciones de baja salubridad. ⁽¹¹⁾
- 5) Tener contacto directo con pacientes con tuberculosis o vivir en áreas de alta prevalencia para tuberculosis. ⁽¹¹⁾
- 6) Comorbilidades como inmunodeficiencia secundaria a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV). ⁽³⁾
- 7) Inmunodeficiencia secundaria a enfermedad reumatológica en tratamiento biológico, neoplasia en tratamiento con quimioterapia o tratamiento citorreductor y pacientes con trasplante de órgano.
- 8) Síntomas sugestivos de tuberculosis pleural (fiebre, sudoración nocturna, disnea, debilidad, tos seca, dolor pleurítico). ⁽³⁾
- 9) Datos paraclínicos como estudio del líquido pleural tipo exudado a predominio mononuclear.
- 10) Datos radiológicos con alguna de las siguientes características: derrame pleural unilateral (moderado o masivo), presencia de caverna o infiltrado micronodular bilateral.

No se tomó el derivado proteico purificado de la tuberculina (PPD) como parámetro del pretest en vista de no disponer en la institución de este recurso y su baja especificidad diagnóstica. La presencia de una enfermedad subyacente que explique el derrame pleural, descartó un pretest alto para TB.

En cuanto al diagnóstico de derrame pleural bacteriano, se realizó mediante el crecimiento bacteriano en el cultivo de líquido pleural o en el contexto de infección respiratoria baja con derrame paraneumónico que remite con antibioticoterapia común. Para el diagnóstico de empiema, se tomó positivos aquellos con presencia de bacterias en el líquido, asociado o no a características macroscópicas (líquido purulento), con pH menor a 7.2, glucosa menor a 60mg/dL o LDH tres veces por encima del punto de corte superior en sangre. ⁽⁸⁾

En casos de neoplasias, se tomó como positivos aquellos casos con bloque celular o biopsia de pleura con presencia de malignidad o, en casos de derrame pleural recidivante asociados a tumor maligno primario pulmonar o a distancia y, donde el diagnóstico de tuberculosis o derrame bacteriano sean negativos. ⁽⁷⁾ De igual modo, estos diagnósticos se tomaron según las recomendaciones del especialista Neumólogo y demás médicos tratantes, previa discusión del caso.

En los casos de pleuritis lúpica, fueron aquellos pacientes con exudado mononuclear, en presencia de signos y síntomas de enfermedad reumática sistémica según el Manual de la Sociedad Española de Reumatología (SER). ⁽¹⁹⁾

Para la valoración de respuesta buena al tratamiento antituberculoso, se tomó en cuenta la presencia de 2 o más de los siguientes parámetros a los 3 y 6 meses de haber iniciado el tratamiento:

- Ausencia o disminución de accesos de fiebre
- Ausencia o disminución de tos y disnea
- Ausencia o disminución de dolor pleurítico
- Disminución de volumen del derrame pleural por radiología o ecografía pulmonar, no asociado a vaciamiento terapéutico
- Ganancia ponderal en peso ideal ⁽¹⁷⁾

Sin embargo, no se obtuvo ningún parámetro objetivo ni medible de curación.

Tratamiento estadístico adecuado.

Los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección se clasificaron en cuatro grupos: derrame por tuberculosis, derrame bacteriano o empiemas, derrame maligno y pleuresía por enfermedad reumática. Cada grupo fue comparado tanto en sus características clínicas como paraclínicas, así como los parámetros obtenidos en el estudio del líquido pleural.

Posteriormente, fueron comparados mediante análisis multivariado las diferencias más significativas tanto clínicas como paraclínicas entre el grupo de tuberculosis pleural y derrames no tuberculosos. Luego, se estimó un valor óptimo de ADA para diagnóstico de tuberculosis pleural en la muestra, mediante el índice de Youden y, se calculó la sensibilidad y especificidad de ésta para el diagnóstico de tuberculosis pleural, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Además, fueron obtenidas la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para el cultivo de micobacterias en líquido pleural y de la combinación de pretest clínico alto + nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 40 UI/L y 90 UI/L, tomando en cuenta el resultado bueno o malo del tratamiento con drogas antituberculosas, calculando ambos métodos en serie.

También se calculó la probabilidad postest de iniciar tratamiento empírico para tuberculosis y se comparó los resultados entre los grupos con buena y mala respuesta al tratamiento, con o sin tuberculosis. Así, se estimó la utilidad de la respuesta terapéutica como una “herramienta diagnóstica” para tuberculosis pleural.

RESULTADOS.

Se evaluó un total de 71 pacientes con derrame pleural de tipo exudativo. La muestra estuvo constituida por 24 mujeres y 47 hombres con una edad promedio de 45 ± 22 años (edad mínima 13 y máxima 88 años). Se dividió la muestra en 5 grupos: derrames de etiología tuberculosa 38 % (27 pacientes), neoplásicos 27 % (19 pacientes), paraneumónicos bacterianos 4 % (3 pacientes), empiema 7 % (5 pacientes), pleuritis lúpica 3 % (2 pacientes) y derrame de etiología no precisada 21 % (15 pacientes). **Tabla 1.**

Todos los pacientes tenían derrame pleural de tipo exudativo (76 unilateral y 6 bilaterales), de los cuales 6 (8 %) fueron de predominio polimorfonuclear, 43 (60 %) mononuclear y 23 (32 %) no se pudo determinar citomorfología. En conjunto, se obtuvo una celularidad promedio de 1507 ± 1914 células, ADA = $77,7 \pm 52,9$ UI/L, LDH $593,9 \pm 1039,2$ mg/dl, pH $7,6 \pm 0,36$, glucosa $82,1 \pm 34,3$ mg/dl. Se observa en la **tabla 2**, estos valores divididos por grupos según la etiología del derrame.

En cuanto a los cultivos de líquido pleural realizados, se obtuvo un total de 28 cultivos bacterianos, con 2 positivos para bacterias en el grupo de empiemas y el resto negativos. De igual modo, se realizó 48 cultivos para micobacterias, con 7 cultivos positivos en el grupo de tuberculosis pleural y 41 negativos. El resto de la muestra no realizó cultivo por falta de disponibilidad. La sensibilidad y especificidad del cultivo de micobacterias en líquido pleural fue de 43 % y 100 % respectivamente, con un valor predictivo positivo y negativo de 100 % y 68 % respectivamente.

Un total de 18 pacientes realizó bloque celular de la muestra, obteniendo 4 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de tuberculosis pleural; 6 bloques con presencia de malignidad y 4 con inflamación crónica inespecífica en el grupo de derrames malignos; 1 bloque con inflamación inespecífica en el grupo de empiemas; 1 bloque con inflamación crónica en el grupo de LES; y un bloque celular con inflamación inespecífica en el grupo de derrames de origen no determinado. El resto no realizó bloque celular por falta de disponibilidad.

Se realizó biopsia de pleura a un total de 6 pacientes, obteniendo 1 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de tuberculosis pleural; 2 con presencia de adenocarcinoma y 1 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de derrames neoplásicos; y 2 biopsias con patrón inflamatorio crónico en el grupo de derrames pleurales de origen no determinado. El resto del grupo no realizó biopsia de pleura por falta de disponibilidad.

Se clasificó a todos los pacientes en cuanto a pretest alto o bajo para tuberculosis. Del total de la muestra, 41 de los pacientes tuvo un pretest alto. El grupo con mayor número de pretest clínico alto, correspondió al de tuberculosis pleural, teniendo 24 de ellos (89 %) un alto pretest clínico para tuberculosis, antes de realizado el diagnóstico final. De los 41 pacientes con alto pretest para tuberculosis, se inició prueba terapéutica con cuatro drogas a 32 de ellos, previa discusión con especialista Neumólogo de la institución y previa aprobación por Coordinador de Salud correspondiente, obteniendo los siguientes resultados:

- 1) En el grupo con diagnóstico final de tuberculosis pleural a los cuales se inició prueba terapéutica, se obtuvo que: un paciente tuvo respuesta deficiente al tratamiento por formación de fístula broncopleural y sobreinfección bacteriana. Otro de los pacientes falleció por causa no especificada. El resto, tuvo respuesta favorable a 1 mes del tratamiento y en su revaloración a los 3 y 6 meses. El diagnóstico final de tuberculosis fue confirmado por cultivo de Lowenstein-Jensen (en líquido pleural) solo en 7 de los pacientes. El resto se confirmó por respuesta favorable al tratamiento previa discusión con Neumólogo.

- 2) En el grupo de derrames malignos, se dio prueba terapéutica solo a uno de ellos por presentar alto pretest clínico para tuberculosis. Su evolución a los 3 meses de tratamiento fue tórpida, teniendo un diagnóstico final de linfoma no Hodgkin con infiltración pleural y posterior deceso a los 4 meses de iniciar quimioterapia.

- 3) Ningún paciente del grupo de derrames paraneumónicos inició prueba terapéutica. Ambos tuvieron respuesta clínica favorable con el uso de antibióticos para gérmenes de la comunidad y, dos de ellos se confirmaron por cultivo de líquido.
- 4) En el grupo de empiemas, hubo 4 pacientes con alto pretest para tuberculosis, en los cuales no hubo crecimiento bacteriano al realizar cultivo. Todos ellos fueron manejados con drenaje torácico mediante tubo de tórax + antibioticoterapia para gérmenes de la comunidad. A todos se les inició antibioticoterapia empírica con cefalosporinas de tercera generación, teniendo evolución satisfactoria a los 7 días de tratamiento, excepto uno de ellos, el cual persistía febril, por lo cual se le inició prueba terapéutica para tuberculosis teniendo evolución tórpida y desfavorable hasta el deceso por shock séptico a los 10 días de tratamiento.
- 5) No se inició prueba terapéutica a ningún paciente con derrame por pleuritis lúpica en vista de bajo pretest clínico para tuberculosis.
- 6) En el grupo de derrames de etiología no determinada, se indicó iniciar prueba terapéutica a 4 pacientes con alto pretest clínico. Uno de ellos no fue autorizado por el servicio sanitario por resultado de ADA en líquido pleural menor a 40U/L. El resto, no acudió a revaloración y se desconoce su estado actual. **Tabla 3.**

En cuanto a las características clínicas de cada grupo, los pacientes con tuberculosis pleural presentaron en su totalidad disnea, seguido en orden de frecuencia por tos, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, dolor pleurítico y debilidad. En el grupo de neoplasias, los síntomas más frecuentes fueron disnea y pérdida de peso, seguidos por tos, debilidad, dolor pleurítico, fiebre y sudoración. En los derrames paraneumónicos y empiemas, los síntomas más frecuentes fueron disnea, tos, fiebre, debilidad y pérdida de peso. En el grupo de lupus presentaron disnea, tos, fiebre y debilidad como los síntomas más frecuentes, siendo menos frecuentes la sudoración y la pérdida de peso. **Tabla 4.**

En cuanto a los hallazgos radiológicos, se obtuvo que 6 pacientes tenían derrame pleural bilateral y el resto unilateral a predominio derecho, hallazgos que no tuvieron ningún tipo de significancia estadística en cuanto a la diferenciación de derrames pleurales tuberculosos de otras etiologías. **Tabla 5.**

Se comparó la significancia estadística mediante Chi² de Pearson y T Student entre las variables clínicas y paraclínicas de los pacientes (edad, sexo, serología HIV+, fiebre, sudoración nocturna, tos, debilidad, pérdida de peso, dolor pleurítico, pérdida de peso, celularidad y morfología del líquido pleural, LDH, pH, glucosa y derrame pleural unilateral) con el diagnóstico (si o no) de tuberculosis pleural, obviando los pacientes sin diagnóstico definitivo (total de 58 pacientes analizados). Se observó que la edad menor a 35 años, la presencia de fiebre, sudoración nocturna y debilidad, fueron las variables clínicas con diferencia significativa entre el grupo de tuberculosis pleural y el resto de la muestra. Así mismo, un nivel de glucosa bajo en el líquido pleural fue una variable con diferencia significativa entre el grupo de tuberculosis y el resto de los grupos. Estas diferencias se tomaron mediante análisis multivariado para variables continuas y dicotómicas respectivamente. **Tabla 6.**

Posteriormente, se tomó todas las variables continuas con diferencias significativas entre los grupos de tuberculosis y no tuberculosis, realizando un análisis de regresión lineal entre ellas, obteniendo que la edad es el factor con mayor diferencia estadísticamente significativa ($p=0,000$) entre el grupo de tuberculosis pleural y el grupo de derrames no tuberculosos. **Tabla 7.**

De igual modo, se tomaron las variables dicotómicas (ADA mayor o menor a 40U/L, fiebre, sudoración y debilidad) con diferencias significativas en el grupo de tuberculosis y, se realizó regresión logística, obteniendo que la sudoración persiste como variable estadísticamente significativa ($p=0,004$) en este grupo. **Tabla 8.**

Se calculó la sensibilidad y especificidad del nivel de ADA mayor o igual a 40 UI/L para el diagnóstico de tuberculosis pleural, siendo 100 % y 57 % respectivamente. Así mismo, se obtuvo el valor predictivo positivo (67 %) y valor predictivo negativo (100 %) del ADA para el diagnóstico de tuberculosis pleural. La probabilidad postest

del ADA mayor o igual a 40 UI/L para el grupo de pacientes con pretest alto y diagnóstico final de tuberculosis, fue de 76 %; mientras que, la probabilidad posttest del ADA menor a 40 UI/L para el grupo de pacientes con pretest bajo pero con diagnóstico final de tuberculosis, fue de 100 %.

Luego, se procedió a calcular un punto de corte óptimo para ADA en líquido pleural en esta muestra. Primero, se calculó el Odds Ratio en una tabla de contingencia con Chi², obteniendo un OR: 0,99 (Intervalo de confianza: 0,997 – 0,999). Luego, se procedió a calcular el índice de Youden para un corte dicotomizado de ADA = 90 UI/L, obteniendo un valor de 0,9. La sensibilidad diagnóstica del ADA con este valor, fue de 95 % y especificidad 93 %, con valores predictivo positivo y negativo de 95 % y 93 % respectivamente.

Se calculó la relación entre el pretest y el diagnóstico de tuberculosis mediante una prueba de chi² de Pearson, evidenciando que los pacientes con alto pretest, tenían un mayor número de verdaderos positivos para tuberculosis (Pearson chi²=31,2; p=0,000) que el grupo de derrames no tuberculosos. A los casos sospechosos por pretest, que tuvieran valores de ADA en LP positivos (mayor o igual a 40UI/L), se les categorizó como positivos para TBP, obteniendo una sensibilidad del 100 % y especificidad del 81 % para ambos parámetros juntos (pretest + ADA positivo). Luego, al juntar el pretest con un valor de ADA mayor o igual a 90UI/L, se obtuvo una sensibilidad diagnóstica de 95% y especificidad de 96%.

A los 40 pacientes con pretest alto para TB pleural y que se inició prueba terapéutica (n=33), se procedió a calcular la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la prueba terapéutica como una herramienta diagnóstica de TBP, obteniendo una sensibilidad de 100 %, especificidad de 68 %, valor predictivo positivo de 77 % y valor predictivo negativo de 100 %. La probabilidad posttest de la prueba terapéutica fue 91 % para el diagnóstico de TBP.

Con estos datos, se generó un modelo de algoritmo diagnóstico para TBP del Hospital Dr Domingo Luciani, basados en la clínica (pretest) y el valor de ADA óptimo (90 UI/L) obtenido en líquido pleural de esta muestra. **Imagen 1.**

DISCUSIÓN.

El mayor número de pacientes con derrame pleural de todas las etiologías, fueron hombres y, al comparar cada grupo por etiologías, en todos fue superior el sexo masculino excepto en lupus. En cuanto a la media de edad, esta fue menor en el grupo de tuberculosis que en el grupo de neoplasias. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad en los otros grupos. Esto es similar a lo esperado según JM Porcel, donde la tuberculosis es mayor en hombres jóvenes. ⁽⁷⁾

Distinto a lo esperado a nivel mundial, donde los derrames pleurales son en su mayoría de etiología paraneumónicos, el 38% de esta muestra estuvo constituido por derrames de etiología tuberculosa, seguido en orden de frecuencia de neoplasias, empiemas, paraneumónicos y lupus. La tuberculosis pleural puede llegar a ser la primera causa de derrame pleural en países menos privilegiados como Venezuela, según The Global Tuberculosis Report, 2019. ⁽²⁾

Al estudiar las características bioquímicas de los líquidos pleurales según cada etiología, se evidenció que la glucosa fue el único parámetro estadísticamente distintivo en el grupo de TBP, siendo menor que en el resto de los grupos ($p=0.003$). Esto es lo esperado, aunque no se toma como un parámetro diagnóstico en la bibliografía revisada. ^(7, 3)

En cuanto a los métodos diagnósticos directos, el ZN de líquido pleural, no se consideró útil en esta muestra para el diagnóstico de TBP en vista de la característica típica paucibacilar de los derrames pleurales tuberculosos, tal y como lo expresan Victorino Farga y José Antonio Caminero en su tercera edición de Tuberculosis, así como también Porcel, Light y Ferrer y la Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines, quienes reportan en conjunto una sensibilidad del 0 al 40% para el ZN en líquido pleural. ^(3, 20, 9, 21)

En cuanto a los métodos diagnósticos no convencionales, el ADA aumentó la probabilidad diagnóstica negativa (post test negativo) en el grupo de pacientes con tuberculosis cuyo pretest clínico fue bajo y, la mantuvo en aquellos con pretest alto.

Esto quiere decir, que un valor de ADA por debajo de 40 UI/L en un paciente con bajo pretest clínico para tuberculosis, podría ser suficiente para descartar el diagnóstico de tuberculosis pleural. ⁽¹⁾

En esta muestra, el ADA fue un buen método diagnóstico cuando se combinó con valores altos de pretest clínico, similar a lo expuesto en el capítulo de Patología Pulmonar de Joseph Loscalzo. Sin embargo, a diferencia de un valor de ADA de 40 UI/L, se obtuvo un mayor índice de Youden para el diagnóstico de tuberculosis pleural con un valor de ADA igual o mayor a 90 UI/L, con una sensibilidad y especificidad diagnóstica mayor que el punto de corte de 40 UI/L reportado en la literatura. ^(7, 3) Con esto pudiéramos apoyar las diversas observaciones que se han realizado acerca de obtener el mejor valor de ADA en líquido pleural en cada localidad de forma individual. ⁽¹²⁾

La combinación del pretest con valores de ADA en LP altos, son datos prácticos que aplican Light y Ferrer para un diagnóstico rápido y presuntivo, así como le exponen: “un exudado mononuclear en paciente menor de 40 años, con ADA mayor a 40U/L y citología negativa, es tuberculosis”. ⁽⁹⁾

La combinación de pretest clínico elevado más nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 40 UI/L, fueron suficientes para el inicio de tratamiento antituberculoso como prueba terapéutica en esta muestra. Sin embargo, la combinación de la probabilidad pretest + un valor de ADA mayor o igual a 90 U/L en líquido pleural, tuvo una mayor especificidad en el diagnóstico de TBP que utilizando valores de 40 UI/L. Estos datos son distintos a los evaluados en un estudio similar, pero retrospectivo, realizado en la misma institución en el año 2016. ⁽¹⁰⁾

El cultivo de micobacterias aumentó la probabilidad posttest de 1 solo paciente con TBP cuyo pretest era bajo; en el resto, la mantuvo igual. Es este entonces un estudio de alta especificidad, pero con similar probabilidad diagnóstica que el pretest en esta población, así como una baja sensibilidad. Al igual que lo expresa la guía de la American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America y Centers for

Disease Control, donde no se recomienda realizar con prioridad el cultivo de líquido pleural debido a su baja sensibilidad de 23-58%.⁽²¹⁾

De igual modo, la biopsia de pleura no aumentó la probabilidad diagnóstica de tuberculosis pleural en esta muestra, por lo que su utilidad fue baja por su alto costo, característica invasiva y su capacidad de generar falsos negativos. La biopsia en esta muestra fue un estudio poco accesible y de baja sensibilidad, aunque altamente específico, tal como lo indican la American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America y Centers for Disease Control.⁽²¹⁾

En cuanto a los síntomas más distintivos de tuberculosis pleural en esta muestra obtuvimos: fiebre, sudoración nocturna y debilidad, similar a lo encontrado en una población evaluada en el servicio de Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el año 2016.⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES.

La tuberculosis pleural (TBP) constituyó la primera causa de derrame pleural en la población que acudió al servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani en los 17 meses evaluados entre 2018 y 2019. La mayor población estuvo constituida por hombres entre 45 ± 22 años.

La edad menor a 35 años y la presencia de sudoración nocturna, fueron las variables con mayor diferencia estadística en el pretest clínico para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

La celularidad y el nivel de ADA son significativamente mayores en el grupo de tuberculosis pleural al compararlo con neoplasias. Contrario a esto, el nivel de glucosa es menor en tuberculosis pleural que el resto de los grupos.

El cultivo de líquido pleural, el ZN, la citología y biopsia de pleura, no aumentan la probabilidad postest para el diagnóstico de tuberculosis pleural, por lo cual no se recomiendan como primera elección para el diagnóstico de tuberculosis pleural en

esta población de alta prevalencia, en vista de su alta incidencia de falsos negativos y baja probabilidad diagnóstica.

Para el diagnóstico de tuberculosis pleural en esta muestra, un valor de ADA mayor o igual a 90 UI/L mejora la probabilidad postest y ofrece menor cantidad de falsos negativos, así como mejor valor predictivo positivo que al utilizar un punto de corte de 40 U/L.

La combinación de valor de ADA en líquido pleural igual o mayor a 90 UI/L, con un pretest clínico elevado, tiene mayor especificidad que el uso de ADA o pretest individualmente, para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Se pudiera recomendar en zonas de alta prevalencia y bajos recursos económicos, como Venezuela, el uso del pretest clínico como una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo, aumentando su probabilidad diagnóstica al combinarlo con niveles de ADA mayor o igual a 90 UI/L.

La combinación de pretest clínico elevado (sexo hombre, edad menor a 35 años y presencia de sudoración nocturna) más nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 90 UI/L, pudiera ser suficiente para el inicio de tratamiento antituberculoso como prueba terapéutica y, constituir el standard de oro en esta muestra, sin esperar el resultado un cultivo de tiempo prolongado y de baja sensibilidad.

La respuesta favorable al tratamiento aumenta la probabilidad postest de los pacientes con tuberculosis pleural, por lo cual puede ser considerado como otra herramienta diagnóstica en pacientes cuyos estudios paraclínicos no puedan obtenerse, especialmente en regiones no privilegiadas.

Estos datos permitirían el inicio de tratamiento como prueba terapéutica de forma precoz, sin retrasar la pronta recuperación de los pacientes, evitando todas las complicaciones que se pueden desarrollar al retrasar el mismo, como: fibrosis de la cavidad pleural, empiemas cavitados y fístulas broncopleurales de difícil manejo médico-quirúrgico.

REFERENCIAS.

1. Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien. Tuberculosis. En: Joseph Loscalzo editor. Neumología y Cuidados Intensivos de Harrison. México: Mc GrawHill; 2010. Cap 21. Pag: 115-138.
2. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Kan Zhai, Yong Lu, Huan-Zhong Shi. Tuberculous pleural effusion. JTD. China, Julio 2016; 8(7):486–494.
4. Idell S. The pathogenesis of pleural space loculation and fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(4):310-315.
5. Porcel Pérez, JM. ABC del líquido pleural. Semin Fund Esp Reumatol. 2010;11(2):77–82
6. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis Extrapulmonar. En: Tuberculosis. 3era Edición. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 2011. p. 126-1432.
7. Cascone A, Velasco D, Franklin M. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con derrame pleural. Med Interna (Caracas) 2016; 32 (2): 99-105.
8. Porcel J, Light R. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. Am Fam Physician. 2006; 73(7):1211-1220.
9. Lewinsohn D, Leonard M, LoBue P, Cohn D, Daley C, Desmond *et al.* Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2): e1-e33.

10. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011; 66(8): 663-810.
11. Bejarano M. Derrames Pleurales en Urgencia: Revisión de la Literatura. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2016; 14(4): 1-9.
12. Rodriguez P, Rivera Z, Blandenier L, Correa M, Rabucha A, Suárez C *et al*. Tuberculosis pleural. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido. *Gac Méd Carc*. 2009; 117(3): 1-8.
13. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(10): 435-443
14. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3:75–80.
15. Porcel JM. Serositis. Fernández I, Calvo J, Cuadrado M, Freire M, Martínez V, Muñoz S *et al*. En: *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. 1era Edición. España: Elsevier; 2014. P.67-72.
16. Bello A, Cubillán G, Fuentes Z, Orozco L, De Waard J. Utilidad diagnóstica de la adenosin deaminasa (ADA) y sus isoenzimas 1 y 2 en la Tuberculosis Pleural. *Ac Bio Dig* 2013; ISSN 1317-987X: 1-10.
17. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. [actualizado en abril 2017, citado en julio 2020]. Disponible de:
https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/
18. Porcel-Pérez, JM. Manejo práctico del derrame pleural. *An Med Int*; 2002. 19(4): 58-64.

19. Light RW, Ferrer J. Diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. Arch Bronconeumol 1999(35):105-7.
20. Bases de la Medicina Clínica [Internet]. Chile: Patología Pleural. [actualizado en mayo 2013, citado en agosto 2020]. Disponible en: http://www.basesmedicina.cl/respiratorio/116_patologia_pleural/contenidos.htm
21. Fuentes, L. Methodology for the selection of optimal cutoff point to dichotomize continuous covariates. Rev Cubana Genet Comunit. 2013;7(3):36-42.
22. Jiménez D, Díaz G, Izquierdo JL, Pérez E. Valor del diagnóstico presuntivo en los derrames pleurales. Rev. Patol. Repir. 2001; 1:5-8.
23. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. Thorax. 2003; 58 Suppl 2:S18-28.
24. Light R. Tuberculous Pleural Effusions. En: Pleural Diseases. Sixth Edition. USA: Wolters Kluwer Health; 2013. p. 247-258.
25. Suárez L, Brito A, Canchica L. Estabilidad de la adenosina deaminasa en diferentes medios de transporte del líquido pleural. Gac Med Caracas. 2013; 121(2):149-155. 2013.
26. Morisson P, Duprat D. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. JBrasPneumol. 2008; 34(4):217-224.
27. Ávila J, Montalvo C, Istúriz G, Adjounian H. Utilidad de la actividad de adenosina deaminasa en el diagnóstico de derrame pleural por tuberculosis. Med. interna (Caracas). 1990; 6(1/2):44-56.
28. Rodríguez Panadero, R. Manejo del paciente con derrame pleural. Neumosur. 2009; 3-21: 239-246.

ANEXOS.

ANEXO 1. Consentimiento Informado Voluntario.



REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE “DR. DOMINGO LUCIANI”
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

Yo, _____, portador de la C.I. _____ confirmo mediante la presente, que me han explicado y entiendo los procedimientos que serán realizados en el presente estudio. Así mismo se me ha explicado que la presente investigación tiene como motivo principal el estudio **TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA**. Entiendo y acepto los siguientes procedimientos:

- Rayos X Posteroanterior y lateral de tórax
- Muestra de sangre para: hematología completa, química sanguínea (creatinina, glucosa, urea, proteína total, albumina, bilirrubina, LDH, PCR), serología HIV.
- Toracocentesis para valoración: citoquímico, citomorfológico, ADA y cultivo de líquido pleural, más biopsia de pleura (según criterio médico)
- Historia y examen físico por médico investigador
- Revaloración en 3 y 6 meses

Entiendo que tengo derecho a reclamar todos los resultados que arrojen las distintas pruebas clínicas que se me realicen y entiendo que en caso de no acceder a formar parte del estudio o decidir dejar de formar parte del mismo en cualquier momento, seré igualmente atendido por el personal médico correspondiente sin ninguna diferencia. Ni los investigadores ni los participantes del estudio tendrán algún tipo de remuneración monetaria ni beneficios adicionales a los educativos y, los participantes no tendrán diferencia en la atención médica rutinaria con respecto a otros pacientes.

Entiendo que ningún dato personal será divulgado a terceros y que solo los investigadores responsables podrán acceder a ellos. Así mismo los resultados del ensayo clínico serán publicados en revistas científicas nacionales e internacionales de forma anónima. En caso de que los resultados del estudio clínico indiquen el diagnóstico de tuberculosis confirmada o probable, permito que dichos datos sean entregados únicamente al Programa Nacional para el Control de Tuberculosis para que de esa forma sea entregado para manejo y tratamiento de mi persona.

Así, acepto todo los términos anteriormente expuestos.

Firma del participanteHuella del representante

Firma del investigador

ANEXO 2. Ficha para la recolección de datos.



REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE "DR. DOMINGO LUCIANI"
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

Nombre y Apellido:

Fecha y hora:

Edad: Sexo:

CI:

Dirección:

Telf:

Cama:

Historia:

ESTADOS PATOLÓGICOS: _____

MEDICAMENTOS: _____

ANTECEDENTES Y COMORBILIDADES:

PRETEST	SI	NO	ESPECIFIQUE
Contacto con tuberculosis			
Vacuna BCG			
Tuberculosis activa previa			
Inmunosupresión (HIV, LES, QT, DESNUTRICIÓN,...)			

SÍNTOMAS:

EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES	SI	NO	ESPECIFIQUE
Fiebre mayor a 3 semanas			
Sudoración nocturna			
Tos (seca o productiva)			
Debilidad			
Pérdida de peso			
Dolor pleurítico			
Disnea			

RADIOLOGÍA:

RX DE TÓRAX	SI	NO	ESPECIFIQUE
Derrame pleural			
Caverna			
Adenomegalia/Tumor			
Consolidación			
Infiltrado micronodular			
Bronquiectasia			
Atelectasia			

LÍQUIDO BIOLÓGICO:

Citoquímico	Pleura	Sangre
Proteínas		
Albumina		
LDH		
Colesterol		
Bilirrubina		
Glucosa		
Amilasa		
pH		
Rivalta		

Citomorfológico	
Recuento celular/mm3	
% PMN	
% MN	
Atipias (bloque celular)	
Microbiológico	
Gram	
Cultivo bacteriano	

CRITERIOS DE LIGHT:

_____ Exudado _____ Trasudado

ADA: _____ U/L

Cultivo micobacterias: _____ Biopsia pleura: _____

Clasificación del derrame:

_____ Infeccioso _____ Neoplásico _____ Pleuritis lúpica _____ Otros

ANEXO 3. Tablas y gráficos.

Tabla 1. Clasificación por etiologías de los derrames pleurales evaluados y sus características demográficas.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado+
Pacientes	27 pacientes (38%)	19 pacientes (27%)	3 pacientes (4%)	2 pacientes (3%)	5 pacientes (7%)	15 pacientes (21%)
Hombres	17 hombres (63%)	14 hombres (74%)	2 hombres (67%)	1 hombre (50%)	3 hombres (60%)	10 hombres (67%)
Mujeres	10 mujeres (37%)	5 mujeres (26%)	1 mujer (33%)	1 mujer (50%)	2 mujeres (40%)	5 mujeres (33%)
Edad	32 ± 17 años	61 ± 14 años	42 ± 27 años	27 ± 11 años	26 ± 16 años	57 ± 22 años

Tabla 2. Características bioquímicas según la etiología de los líquidos.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado	
n	27	19	3	2	5	15	
Celularidad	2055 ± 2445 células (n=12)	925 ± 1386 células (n=8)	328 ± 415,7 células (n=3)	-----*	-----*	398 ± 1771 células (n=5)	
Citomorfolología	%PMN	n=2 (8%)	n=0	n=1 (33%)	n=0	n=2 (40%)	n=1 (7%)
	%MN	n=19 (70%)	n=15 (75%)	n=0	n=2 100%	n=1 (20%)	n=6 (40%)
	Indeterminado*	n=6 (22%)*	n=4 (25%)*	n=2(66%)*	-----	n=2(40%)*	n=8 (53%)*
ADA	126,3 ± 22,2U/L (n=23)	28 ± 18 U/L (n=12)	-----*	68 ± 29,6 U/L (n=2)	80 ± 98,2 U/L (n=2)	47,1 ± 189,1 U/L (n=11)	
LDH	400,7 ± 206,1 mg/dL (n=17)	1050 ± 1999,4 mg/dL(n=8)	-----*	-----*	2049 ± 294,1 mg/dL(n=2)	178,1 ± 470,9 mg/dL(n=7)	
Glucosa	62,3 ± 21,3 mg/dL (n=14)	108,2 ± 41 mg/dL (n=8)	-----*	-----*	-----*	100,25 ± 23,8 mg/dL(n=5)	
pH	7,7 ± 0,3 (n=12)	7,6 ± 0,4 (n=8)	-----*	-----*	-----*	7,6 ± 0,8 (n=5)	

+ PMN (polimorfonucleares). MN (mononucleares). ADA (adenosindeaminasa). LDH (lactato deshidrogenasa). n (total). *No se obtuvo resultados.

Tabla 3. Pretest clínico y respuesta terapéutica a cuatro drogas para tuberculosis, según la etiología de los derrames pleurales.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
n	27	19	3	2	5	15
Pretest alto	22 (81%)	3 (16%)	2 (60%)	0	4 (80%)	5 (33%)
Pretest Bajo	5 (19%)	16 (84%)	1 (40%)	2 (100%)	1 (20%)	10 (67%)
Respuesta a prueba terapéutica	n=27	n=1	n=0	n=0	n=1	n=4*
	Buena=25	Buena=0	Buena=0	Buena=0	Buena=0	Buena=0
	Mala=2	Mala=1	Mala=0	Mala=0	Mala=1	Mala=0

*Los pacientes no acudieron a revaloración y se desconoce su estado actual.

Tabla 4. Características clínicas según la etiología de los derrames pleurales.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
n	27	19	3	2	5	15
Fiebre	24 (89%)	2 (11%)	2 (67%)	2 (100%)	5 (100%)	6 (40%)
Sudoración nocturna	20 (74%)	1 (5%)	0	0	2 (40%)	5 (33%)
Tos	26 (96%)	15 (79%)	3 (100%)	2 (100%)	5 (100%)	13 (87%)
Debilidad	1 (4%)	12 (63%)	1 (33%)	1 (50%)	3 (60%)	2 (13%)
Pérdida de peso	26 (96%)	17 (89%)	1 (33%)	2 (100%)	2 (40%)	13 (87%)
Dolor pleurítico	15 (56%)	6 (32%)	1 (33%)	0	4 (80%)	3 (20%)
Disnea	27 (100%)	18 (94%)	3 (100%)	2 (100%)	4 (80%)	15 (100%)

Tabla 5. Características clínicas según la etiología de los derrames pleurales.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
n	27	19	3	2	5	15
Derrame Unilateral	27 (100%)	17 (89%)	3 (100%)	0	5 (100%)	15 (100%)
Derrame bilateral	1 (4%)	3 (16%)	0	2 (100%)	0	0
Caverna	1 (4%)	0	0	0	0	0
Adenopatía	3 (11%)	10 (53%)	0	0	2 (40%)	2 (13%)
Consolidación	1 (4%)	1 (5%)	1 (33%)	0	2 (40%)	1 (7%)
Infiltrado micronodular	1 (4%)	3 (16%)	0	0	0	2 (13%)
Bronquiectasias	0	0	0	0	0	1 (7%)
Atelectasias	2 (7%)	2 (11%)	0	1 (50%)	2 (40%)	2 (13%)
LOE+	0	8 (42%)	0	0	0	0

+LOE: lesión ocupante de espacio.

Tabla 6. Diferencias por Chi2 de variables clínicas y paraclínicas entre los grupos de tuberculosis y no tuberculosis. (n=58)

VARIABLE	Chi2 (P)+	Ttest	p
Edad	-----	3,81	0,0004
Sexo	0,22	-----	0,63
HIV	0,3	-----	0,58
Celularidad	-----	-0,79	0,43
Citomorfoloía	0,22		0,63
ADA	-----	-7,380	0,0000
ADA2*	16,8	-----	0,0000
LDH	-----	1,69	0,1
pH	-----	-0,68	0,49
Glucosa	-----	3,31	0,003
Fiebre	15,4	-----	0,000
Sudoración nocturna	26,45	-----	0,000
Tos	1,75	-----	0,18
Debilidad	19,3	-----	0,000
Pérdida de peso	5,91	-----	0,015
Dolor pleurítico	1,74	-----	0,18
Disnea	1,93	-----	0,16
Derrame unilateral	2,67	-----	0,1

*ADA2: Los grupos de análisis fueron divididos en ADA mayor o igual a 40 U/L y menor a 40U/L. +P (Pearson Chi2)

Tabla 7. Análisis de regresión lineal: diferencias entre edad, ADA y glucosa en la presencia o no de tuberculosis pleural.

VARIABLE	T	Error Estándar	p
Edad	-3,95	0,002	0,000
ADA	-1,96	0,0001	0,05
Glucosa en LP*	-0,76	0,0001	0,45

*LP: líquido pleural.

Tabla 8. Análisis de regresión logística: diferencias entre ADA y glucosa en la presencia o no de tuberculosis pleural.

VARIABLE	OR	Error Estándar	p
ADA*	0,997	0,0014	0,04
Fiebre	16,52	25,09	0,06
Sudoración	55,35	76,18	0,004
Debilidad	0,007	0,014	0,012

*ADA: adenosindeaminasa. Se dicotomizó la muestra en mayor o igual a 40U/L o menor a 40U/L.

ANEXO 4. Gráficos.

Gráfico 1. Modelo de algoritmo diagnóstico para Tuberculosis Pleural en base a pretest clínico y ADA en LP. Miranda, Hospital Dr Domingo Luciani.

