



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL EN NIÑOS

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

2011-2015

**PRESENTADA POR
JUAN CARLOS TORRES SALAS**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL EN NIÑOS

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO. 2011-2015

TESIS

PARA OPTAR AL TÍTULO DE SUB ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADO POR

JUAN CARLOS TORRES SALAS

LIMA – PERÚ

2015

CARACTERÍSTICAS DE LA TUBERCULOSIS PLEURAL EN NIÑOS

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO. 2011-2015



Asesor

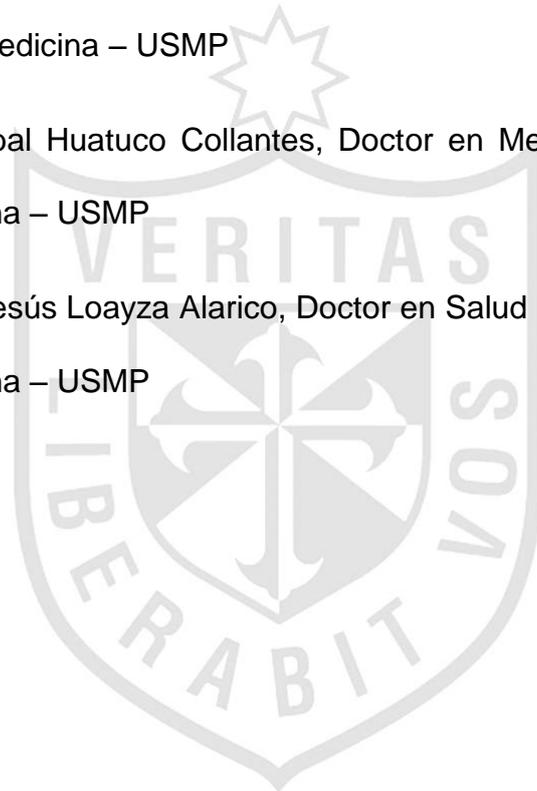
Hernán del Castillo Barrientos: Médico Neumólogo, Coordinador de la estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la TBC en el Instituto Nacional de Salud del Niño.

Jurado

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP

Miembro: Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, docente de la Facultad de Medicina – USMP

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública, docente de la Facultad de Medicina – USMP



A mi madre, por ser la persona de me brindo todo su apoyo durante todos
estos años,

A mi familia, por ser mi orgullo personal y ejemplo a seguir

A mis pacientes, que día a día me dan alientos con sus dulces sonrisas, y
ganans para siempre seguir hacia adelante.



Agradecimientos:

Al personal asistencial de la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Instituto Nacional de Salud del Niño; que con su valioso trabajo devuelven la sonrisa a nuestros pacientes.



ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes de la investigación	5
1.2 Bases Teóricas	8
1.3 Definiciones conceptuales	18
1.4 Hipótesis de investigación	18
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	19
2.1 Tipo y Diseño de investigación	19
2.2 Población y Muestra	19
2.3 Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de datos	20
CAPÍTULO III: RESULTADOS	21
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	31
4.1 Discusión	31
4.2 Conclusiones	35
4.3 Recomendaciones	36
FUENTES DE INFORMACIÓN	37
ANEXO	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No. 01 Signos y Síntomas reportados en pacientes con TBC Pleural.
INSN 2011 – 2015 **pag. 25**

Tabla No. 02 Características Radiológicas en pacientes con TBC Pleural. INSN
2011 – 2015 **pag. 28**

Tabla No. 03 Características del Líquido Pleural en pacientes con TBC Pleural.
INSN 2011 – 2015 **pag. 30**



ÍNDICE DE GRÁFICOS

- Figura No 01.** Esquema de las vías y los biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos. **pag. 10**
- Gráfico No. 01** Distribución por sexo en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 21**
- Gráfico No. 02** Distribución por edad en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 22**
- Gráfico No. 03** Procedencia de pacientes diagnosticados con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 23**
- Gráfico No. 04** Tipo de contacto tuberculoso en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 23**
- Gráfico No. 05** Estado nutricional en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 24**
- Gráfico No. 06** Tiempo de enfermedad en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 25**
- Gráfico No. 07** Grado de dificultad respiratoria en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 26**
- Gráfico No. 08** Medida del PPD en pacientes con TBC Pleural. INSN 2011 – 2015 **pag. 27**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La tuberculosis pleural en niños es de diagnóstico difícil por la pobre sensibilidad de la baciloscopia en líquido pleural, y las limitaciones en procedimientos invasivos como biopsia y cultivo de tejido. En adultos se ha prestado atención a algunas variables clínicas y citoquímicas del líquido pleural para llegar al diagnóstico; esto último en niños aún no se ha estudiado. **OBJETIVOS:** Describir las características clínicas, epidemiológicas, radiológicas y citoquímicas de la Tuberculosis pleural en niños atendidos en Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2011 al 2015. **METODOLOGÍA:** Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal, cuya población estuvo constituida por 44 pacientes diagnosticados de tuberculosis pleural en el servicio de neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2011 al 2015. **RESULTADOS:** El 55% de los casos fueron hombres, la mayoría entre 11 a 18 años de edad, provenientes principalmente de los distritos de Lima Este (29%) y Lima Norte (27%). El 66% no reportó antecedente de contacto tuberculoso. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (91%), tos (80%) y dolor torácico (73%). El compromiso fue similar en el lado derecho (52%) que el izquierdo (48%), y un 66% tuvo una ocupación menor al 50% del hemitórax afectado. El recuento de leucocitos en líquido pleural fue inferior a 2500/mm³ en el 75%, con predominio de linfocitos por encima del 80% en el 73%. La concentración de proteínas mayor a 5 g/dL, glucosa mayor a 60 mg/dL y ADA mayores a 45 U/L fueron hallazgos frecuentes. **CONCLUSIONES:** las características de la tuberculosis pleural en el INSN, son similares a las publicadas en otros estudios de población pediátrica y adulta. El análisis del líquido pleural podría ser útil para el diagnóstico de tuberculosis, sin necesidad de procedimientos invasivos en niños.

Palabras Clave: Tuberculosis pleural, líquido pleural.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Diagnosis of Pleural tuberculosis in children is difficult because the poor sensitivity of pleural fluid smear, and limitations on invasive procedures such as biopsy and tissue culture. In adults, some clinical variables and issues in pleural fluid, has paid attention for diagnosis; these in children has not yet been studied.

OBJETIVE: To describe, radiological clinical, epidemiological, and cytochemical pleural fluid in children with pleural tuberculosis at the National Institute of Child Health during 2011 to 2015. **METHODS:** A descriptive, retrospective cross-sectional study was done. Population consisted of 44 patients diagnosed with pleural tuberculosis in the pulmonology department of the Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) in Lima

- Perú during 2011 to 2015. **RESULTS:** 55% of the cases were men, most between 11-18 years of age, mainly from districts Lima Este (29%) and Lima Norte (27%). 66% reported no history of tuberculosis contact. The most common symptoms were fever (91%), cough (80%) and chest pain (73%). The compromise was similar on the right side (52%) than the left (48%); 66% had less than 50% occupation of the affected hemithorax. Leukocyte count in pleural fluid was less than 2500 / mm³ in 75%, with a predominance of lymphocytes above 80% in 73%. Protein concentration greater than 5 g/dL, glucose greater than 60 mg/dL and higher ADA 45 U/L are common features.

CONCLUSIONS: Characteristics of the pleural tuberculosis in the INSN, are similar to reported in other studies of pediatric and adult populations. The pleural fluid analysis may be useful for the diagnosis of tuberculosis, without invasive procedures in children.

Keywords: pleural tuberculosis, pleural fluid

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis en niños, constituye un serio problema de salud en nuestro medio, su diagnóstico por lo general es difícil debido a la naturaleza paucibacilar de las lesiones pulmonares y a un aumento de frecuencia de formas extra pulmonares.¹

La tuberculosis pleural, la forma de tuberculosis extra pulmonar más frecuente, tiene muchas limitaciones en su diagnóstico debido a los limitados y escasos recursos utilizados para el mismo.² La baciloscopia directa en liquido pleural es positiva en menos del 5% de los casos, y sus cultivos lo son en menos del 15%³, por lo que no el diagnostico microbiológico es poco útil. Algunos centros han utilizado la biopsia pleural como herramienta de diagnóstico principal en adultos, sin embargo en niños, es poco utilizada, por lo invasivo del procedimiento y la necesidad de mayores recursos.⁴ Otros centros, toman en consideración características citoquímicas típicas del líquido pleural tuberculoso (celularidad, niveles de ADA), dándole incluso un valor similar al de la biopsia, y reservándola cuando existe duda en sus resultados o no se puede obtener una muestra.⁵

La unidad de Tuberculosis Infantil del Instituto nacional de salud del niño, es el centro nacional de referencia de tuberculosis pediátrica en el Perú, y atiende en promedio 30 casos de tuberculosis por día, tanto en el área de consulta externa, como el de hospitalización. En esta institución, el diagnóstico de la TBC pleural, se realiza basado en variables epidemiológicas, clínicas, inmunológicas y citoquímicas del líquido pleural, reservando la biopsia de

pleura para aquellos casos dudosos o donde no se pueda obtener muestra de líquido pleural.

Sin embargo, la utilidad de estas variables en el diagnóstico de tuberculosis pleural, sin necesidad de incluir la biopsia pleural aún no ha sido descrita en la población pediátrica.

La investigación permitió contestar la siguiente pregunta: ¿Cuáles con las características clínicas, epidemiológicas, radiológicas y citoquímicas de la Tuberculosis pleural en niños atendidos en Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2011 al 2015?

La investigación tuvo como objetivo describir las características clínicas, epidemiológicas, radiológicas y citoquímicas de la Tuberculosis pleural en niños atendidos en Instituto Nacional de Salud del Niño durante los años 2011 al 2015.

Debe considerarse la importancia de la investigación para los diferentes centros hospitalarios donde se atienden niños con sospecha de Tuberculosis pleural (Hospitales, Clínicas, centros de Salud), pues es uno de los pocos publicados con población pediátrica y que nos describe cuales son los principales hallazgos de tipo epidemiológicos, clínicos y citoquímicos de líquido pleural, en niños con este diagnóstico, por lo que ayudaría a identificar casos e instaurar un tratamiento precoz y oportuno, en esta era donde la tuberculosis constituye un serio problema de salud a nivel nacional.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la Investigación

Los estudios publicados acerca de tuberculosis en niños son muy escasos. La mayoría de ellos son realizados en población adulta, los cuales se describen a continuación:

Klimiut et al evaluó de forma prospectiva y observacional la utilidad de biomarcadores en el líquido pleural de 203 pacientes adultos (promedio de edad 65 años) ingresados por derrame pleural, encontrando que la presencia de INF gama, IP 10 y el ligando Fas, fueron los que tenían un valor predictivo positivo más elevado (mayor al 90%), la conclusión en este estudio la elevación del ADA no tuvo mayor sensibilidad en el diagnóstico de Tuberculosis (TBC) pleural. ⁶

Abrao et al realizó un estudio de tipo observacional y prospectivo, tuvo como objetivo estudiar el comportamiento del ADA en 309 pacientes con diagnóstico de efusión pleural, concluyendo que un nivel de ADA por encima de 30 UI/L, tiene mayor sensibilidad para diagnosticar tuberculosis pleural a una edad por encima de 45 años. En este estudio, no se realizaron otros marcadores del líquido pleural, y no se incluyeron niños.⁷

Nie et al realizó un estudio de corte descriptivo y observacional, evaluó 51 casos de niños entre 6 a 12 años, diagnosticados de tuberculosis por medio de biopsia pleural durante los años 2007 al 2013, con el objetivo de demostrar el valor de la biopsia en tuberculosis pleural en niños. Se encontró que el 92% de

los casos de tuberculosis pudieron confirmarse por histopatología la que era informada con granulomas tuberculosos con necrosis caseosa. En este estudio, solo se pudo realizar toracocentesis en 31 casos, teniendo como una de sus conclusiones que la presencia de exudado a predominio mononuclear se encontró en el 90% de los casos.

Las pruebas moleculares tales como PCR tienen un valor limitado en el diagnóstico de TBC Pleural, tal y como lo demuestra Porcel et al (9) en su investigación titulada "Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis" publicada el año 2013, estudio de tipo analítico observacional, realizado en España durante los años 2010 al 2012. Estudiaron 67 casos de efusiones pleurales en adultos, donde 33 de ellos fueron diagnosticados de tuberculosis pleural. Concluyeron que la sensibilidad del XpertTB RIF, una prueba molecular que detecta infección por TBC por medio de PCR, fue positiva en el 15% de los casos.⁸

Sahn et al realizaron un estudio de casos y controles realizado en España durante los años 1991 al 2011. Su objetivo fue determinar la utilidad del análisis del líquido pleural en el diagnóstico de TBC pleural. Se evaluaron 548 pacientes con diagnóstico histopatológico y/o microbiológico de tuberculosis pleural y comparó las características citoquímicas del líquido pleural, con otro grupo de pacientes con otras causas de efusión pleural. Se concluyó que el análisis del líquido pleural podría ser suficiente para diagnosticar tuberculosis pleural, con una probabilidad del 60%. Las proteínas mayores a 5g/dL, ADA mayor a 45 UI/L, mononucleares mayores a 80% fueron las variables más importantes. En este estudio no se incluyeron niños.¹⁰

Ruan et al realizaron un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, realizado durante los años 2004 al 2009, tuvo el objetivo de proveer información actual de las características del líquido pleural y el rendimiento diagnóstico de los cultivos y biopsia pleural. En una población de 382 casos de pacientes adultos con tuberculosis pleural, sus resultados y conclusiones fueron: el promedio de porcentaje de linfocitos fue 84% (menos de lo que se esperaba), y el 17% de los casos tuvo recuento de linfocitos menores al 50%. Se encontró además que hubo una relación inversa entre el porcentaje de linfocitos y la posibilidad de encontrar un cultivo positivo en líquido pleural o biopsia. ¹¹

McGrath et al realizaron un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo, revisó las publicaciones indexadas a MEDLINE durante los años 1990 al 2009, con el objetivo de determinar la utilidad del estudio del líquido pleural y variables clínicas en el diagnóstico de tuberculosis pleural, y así evitar procedimientos más invasivos (biopsia pleural, toracoscopia). Concluyó que variables tales como el porcentaje de linfocitos elevado, un ADA mayor a 45 y proteínas elevadas son marcadores de utilidad en el diagnóstico de Tuberculosis pleural.¹²

Boloursaz et al evaluaron las características clínicas, radiológicas y de laboratorio en 12 niños con diagnóstico de tuberculosis pleural durante el año 2002 al 2008. Encontró que los síntomas más frecuentemente reportados fueron tos (95%), fiebre (75%), hiporexia (77%) y dolor torácico en 55%. El líquido pleural fue exudado en todos los casos con linfocitos en más del 50%. La baciloscopia en esputo, aspirado gástrico y líquido pleural fue negativa. Se realizó biopsia pleural en el 88% de los casos con presencia de granulomas y

necrosis caseosa. La radiografía evidencio efusión pleural unilateral en el 100% de los casos con baja afectación parenquimal. La población de estudio fue pequeña por lo que en sus conclusiones recomendó además realizar otros estudios similares con mayor número de casos.¹³

Cruz et al publicaron una serie de casos que tuvo como objetivo describir las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas y microbiológicas de 45 niños con diagnóstico de TBC pleural en USA durante los años 1984 al 2008. Concluyó que la presencia de un contacto tuberculoso estuvo en un 44%, el 89% de los casos tuvo PPD mayor a 10 mm, 73% tuvo compromiso parenquimal y/o mediastinal asociado. No hubo baciloscopías directas positivas, sin embargo el cultivo de líquido pleural fue positivo en el 65%. Los pacientes evolucionaron favorablemente sin recaídas con 6 meses de terapia antituberculosa.¹⁴

1.2 Bases Teóricas

Definición y epidemiología

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad a nivel mundial, por lo que constituye un auténtico problema de salud pública. En niños, la OMS estima que durante el año 2013 se produjeron 550 000 nuevos casos de TB, con una tasa de mortalidad de 80 000/ año. ¹⁶

Aunque la tuberculosis pulmonar es la principal manifestación de tuberculosis en niños, la proporción de tuberculosis extra pulmonar se ha elevado.

La tuberculosis pleural es la causa más frecuente de tuberculosis extra pulmonar en niños. Los datos de prevalencia son escasos, debido a que los

reportes de tuberculosis pleural incluyen principalmente adolescentes y adultos. Aun así, algunas publicaciones reportan una incidencia de 4.9%.¹⁷

En general, la tuberculosis pleural es más frecuente en hombres (63,5%)⁸, en edades entre los 15-44 años (61,2%) y en los pacientes VIH positivos.¹⁸ La efusión pleural no es una característica de la tuberculosis pulmonar primaria en niños pequeños, por lo que esta suele observarse en escolares y adolescentes¹⁹.

Patogenia

El Derrame Pleural tuberculoso puede ser una manifestación tanto de una infección primaria como de una reactivación de la enfermedad.

Se origina tras la ruptura de un foco caseoso sub pleural que libera su contenido en el espacio pleural. Los antígenos micobacterianos interaccionan con los linfocitos T-CD4+ dando lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada en la que intervienen distintas citoquinas que tratan de estimular la acción anti micobacteriana de los macrófagos²⁰ (Fig. 01)

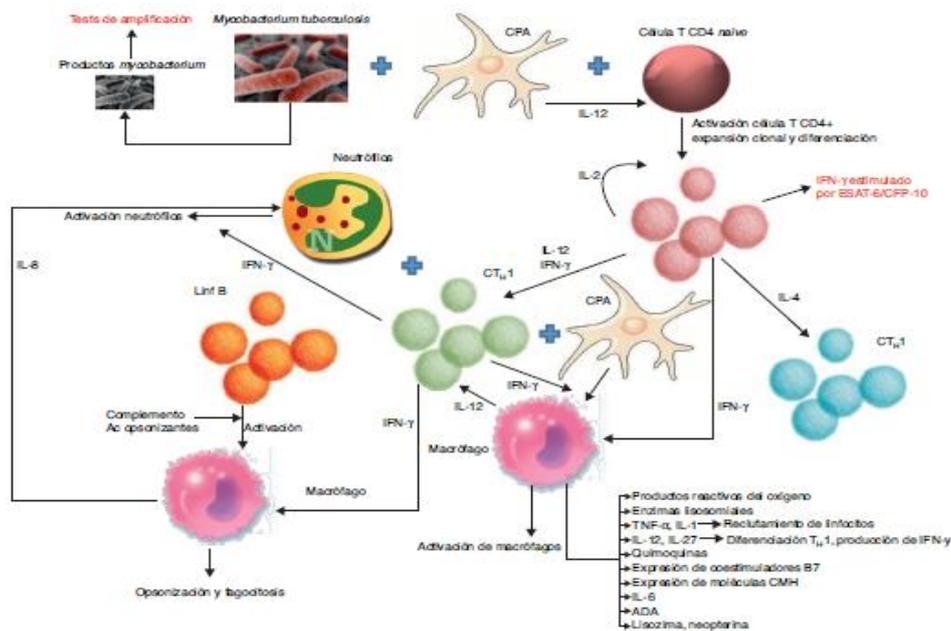


Fig. 01 Esquema de las vías y los biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos.
 Fuente : Ferreiro L et al. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014;50(10):435–443

Todo ello produce un aumento de la permeabilidad capilar y un deterioro del drenaje linfático, que origina el derrame pleural (DP). Esta teoría se apoya en que el cultivo del LP de estos pacientes suele ser negativo y que cuando se inyecta una proteína tuberculosa en el espacio pleural de cobayas previamente sensibilizados con derivados proteicos purificados se produce un DP exudativo que desaparece cuando a estos animales se les trata con suero anti linfocítico.

21

Raramente una persistente colección loculada de líquido pleural se presenta como empiema tuberculoso, que representa una infección activa crónica del espacio pleural, puede producirse como consecuencia de la extensión de la infección desde otras localizaciones, tras una neumonectomía, o cuando una fístula broncopleural vierte el contenido de una cavidad en el espacio pleural.

Un Derrame Pleural TB también puede originar un engrosamiento fibroso de la pleura visceral que impida la expansión del pulmón (pulmón atrapado).

En estos casos se creará una presión negativa en el espacio pleural que favorecerá el desarrollo de un DP crónico, con características propias, aunque la enfermedad no esté activa. ^{14, 22}

Clínica

En países con alta incidencia de TB, la edad media de los pacientes con un derrame pleural TB oscila entre los 15 y los 35 años, y el 70% tienen menos de 40 años.²³

La sintomatología es variable. Se reporta fiebre (86% de los casos), el dolor torácico de características pleuríticas (75%) y tos (70%) suelen estar presentes y pueden acompañarse de otros síntomas de afectación sistémica. 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, en la población pediátrica y adolescentes, la enfermedad se suele presentar con clínica más aguda, y con fiebre elevada ^{13,14, 23}

El Derrame Pleural TB suele ser unilateral y de cualquier tamaño. En una serie de 254 casos, el 98,5% eran unilaterales (56% del lado derecho). Los derrames masivos son poco habituales pero, no obstante, son la tercera causa más frecuente de los mismos ²⁴

La radiografía de tórax demuestra afectación pulmonar en el 25% de los casos, pero puede sobrepasar el 50% si se hace una tomografía computarizada (TC)

de tórax. El porcentaje de afectación pulmonar dependerá de si el derrame tuberculoso se produce como consecuencia de una infección primaria o de una reactivación (donde presumiblemente será más elevado) ²⁵

La mayoría de los casos tienen una reacción fuertemente positiva al PPD, aunque una tercera parte, tendrá un Mantoux negativo. En estos casos debería repetirse a las 2-6 semanas, ya que puede volverse positivo y ser útil para reforzar el diagnóstico. El porcentaje de pacientes con Mantoux negativo sería mayor en los VIH positivos, sobre todo en los que tienen un recuento de células CD4+ < 200 células/mm³ ²⁰

Microbiología

Una prueba, frecuentemente subestimada, en el diagnóstico de un derrame pleural tuberculoso es el cultivo de esputo para micobacterias, cuyo rendimiento oscilan entre el 41,7 y el 52% ^{11, 26}

La baciloscopía directa en LP para el diagnóstico de un tuberculosis pleural en un paciente inmunocompetente no es útil (rentabilidad del 5%). Sin embargo, en los VIH positivos la tinción puede ser positiva en el 20% y, por tanto, justificada. El cultivo del LP tiene una mayor rentabilidad, que dependerá del medio de cultivo que se utilice.

Con medios sólidos (Löwenstein-Jensen), el bacilo se identifica en el 12-36,6% de los casos. Los medios líquidos son más sensibles. Con el sistema BACTEC la rentabilidad del cultivo aumenta del 12 al 24%, y Ruan et al. alcanzan el 63%, con un tiempo de espera significativamente menor ^{11, 27}

Dos aspectos pueden influir en el rendimiento del cultivo de micobacterias en el líquido pleural: la infección por VIH y el predominio celular del LP. Tanto la

tinción como el cultivo del LP son más frecuentemente positivos en los pacientes VIH positivos que en los negativos (37% vs 0% para la tinción; 43% vs 12% para cultivo en medio sólido; 75% vs 24% en medio líquido)²⁷. Es posible que en estos casos el derrame pleural sea debido, más que a una reacción a las proteínas tuberculínicas, a un fracaso del sistema inmune que permite a las micobacterias permanecer durante más tiempo en el espacio pleural, al ser mínima la actividad micobactericida de los macrófagos.

El segundo aspecto que puede influir en el rendimiento del cultivo es el predominio celular. Cuanto mayor es el porcentaje de neutrófilos en el LP, mayor probabilidad de que el cultivo sea positivo ²⁸, probablemente porque en las fases tempranas de la enfermedad, cuando predominan los neutrófilos, el sistema inmune todavía no es eficaz contra los bacilos. En esta situación, la carga micobacteriana en el LP será mayor. Cuando los macrófagos activados fagocitan el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), la carga micobacteriana intra pleural disminuye, y con ello la probabilidad de que el cultivo sea Positivo ²⁰

Las efusiones pleurales tuberculosas son paucibacilares, por lo que los métodos microbiológicos utilizados son poco sensibles. Las técnicas de amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos específicas de TB permiten detectar el MT del LP, aunque existan pocos bacilos, y en menos tiempo. En un metaanálisis que incluye 38 artículos, la sensibilidad fue del 62% y la especificidad del 98% ²⁹; sin embargo hay otras evidencias que mencionan que su utilidad es limitada ⁹, y en niños, la OMS no la recomienda como prueba diagnóstica por su bajo poder ¹⁵. La baja sensibilidad se atribuye a la baja carga bacilar que contienen las muestras, a la probable presencia de sustancias en el LP que inhiban la amplificación, a la secuencia genómica

amplificada y al posible secuestro intracelular de las micobacterias. Esta sensibilidad y el precio de cada determinación hacen que no se realice de rutina en el estudio de un derrame pleural con sospecha de tuberculosis.

El Xpert TB/RIF es un método de amplificación de ácidos nucleicos automatizado que detecta simultáneamente MT y resistencia a la rifampicina en menos de 2 h. Su rentabilidad en el diagnóstico de tuberculosis pleural es baja (especificidad 100%, pero la sensibilidad oscila entre el 15 y el 27%) por lo que no se recomienda su uso en esta patología ^{9,15,30}.

Adenosina Deaminasa

La enzima adenosina desaminasa (ADA), aunque ubicua en su distribución, juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Un metaanálisis de 63 estudios que incluye más de 8.000 derrames pleurales, 2.796 con efusión tuberculosa, muestra que la sensibilidad, la especificidad, las razones de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN) y la odds ratio fueron 92%, 90%, 9, 0,10 y 110, respectivamente ³¹

El ADA tiene 2 isoenzimas: ADA1 y ADA2. La primera se halla en todas las células, mientras que la última solamente se encuentra en los monocitos/macrófagos y se eleva cuando estas células se estimulan por microorganismos vivos en su interior. En los derrames pleurales tuberculosos predomina el ADA2. Las isoenzimas de la ADA se pueden determinar por 3 métodos: a) separación de las fracciones por electroforesis b) inhibición de la ADA1 mediante eritro-9(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA), y c) cálculo de la ADA1 y ADA2 a partir del diferente coeficiente de afinidad de las mismas por los sustratos adenosina y 2'desoxiadenosina. De este se pueden derivar los

cocientes 2'desoxiadenosina/adenosina o el ADA1/ADA; el primero incorpora menos errores, al obtenerse los datos a partir de la actividad enzimática y no por cálculos con factores teóricos.³²

Los niveles de ADA también se elevan tanto en los derrames pleurales tuberculosos asociados a VIH con bajo número de células CD4+ (sensibilidad 94%, especificidad 95%), probablemente porque los monocitos no se ven afectados por la infección retroviral, como en aquellos en los que las células predominantes son los neutrófilos. Una razón podría ser que los neutrófilos liberen citoquinas que atraigan a los monocitos y a los macrófagos, células productoras de ADA-2, al espacio pleural, contribuyendo así a la alta actividad del ADA en estos derrames³³

El ADA en LP se determina de forma rutinaria en países donde la prevalencia de TB como causa de efusión pleural es alta/moderada. En estos países, la rentabilidad de la ADA es tan elevada que incluso se podría prescindir de la BP para el diagnóstico. Datos en menores de 35 años y en población pediátrica³⁴.

En países donde la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo de este test será también bajo, por lo que su utilidad radicaría en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo)²⁰

Un estudio prospectivo realizado en Brazil (35) evaluó la importancia del ADA, PCR e IgA específica para MTB en adolescentes y adultos con tuberculosis pleural. Comparado con el gold estándar (Histopatología), el test de Ada tuvo una sensibilidad del 93% y especificidad del 100%.

La mayoría de estudios de ADA en tuberculosis pleural se ha realizado en países de alta prevalencia de la enfermedad, y en población adolescente y

adulta. Se necesitan más estudios que evalúen su utilidad en niños pequeños con tuberculosis pleural.

La determinación de la ADA tiene varias limitaciones. Al existir diversos métodos de determinación, los resultados pueden no ser extrapolables, lo que a su vez incidirá en la variabilidad de los puntos de corte utilizados, si bien también pueden influir otros factores, como la etnia de la población. Por tanto, el punto de corte debería establecerse según los resultados de cada centro o, al menos, basándose en los estudios de poblaciones similares y con la misma Metodología³⁶

Celularidad

Aunque en las 2 primeras semanas el recuento diferencial de células puede revelar un predominio de polimorfo nucleares, lo habitual es que predominen leucocitos mononucleares en un 80% o más, y que el recuento celular total varíe entre las 500 – 2500 células ³⁷.

Combinación de parámetros

Burgess et al utilizando un valor de ADA > 50 U/l y un cociente linfocitos/neutrófilos > 0,75, obtienen una elevada rentabilidad diagnóstica.³⁸

En un estudio diseñado para saber si era posible diagnosticar Tuberculosis Pleural solamente a través del análisis del líquido pleural, un ADA > 45 U/l y un porcentaje de linfocitos > 80% obtenían una sensibilidad del 58,4% y una especificidad del 99,5%. La especificidad del 100% se consiguió si a esos 2 criterios se sumaban unas proteínas > 5 g/dl (sensibilidad 34,9%) ¹⁰

Procedimientos Invasivos (Biopsia) ³⁹

El diagnóstico de tuberculosis pleural puede ser difícil en niños, debido a que los hallazgos clásicos (exudado pleural linfocítico, cuadro clínico sugerente, y reactividad al PPD) tienen baja especificidad y las pruebas microbiológicas como baciloscopía en esputo, líquido pleural u otras muestras, así como sus cultivos, tienen pobre rendimiento

Los procedimientos quirúrgicos (Biopsia pleural, Toracoscopia) pueden ayudar a obtener muestras que tengan un mejor poder diagnóstico

La biopsia pleural con hallazgos de granuloma tuberculoso con necrosis caseosa, pueden tener un rendimiento diagnóstico del 50 al 90% y el cultivo de estas muestras tiene una sensibilidad del 39 al 80%. Cuando ambas se combinan el poder diagnóstico oscila entre el 65 al 95%

Por tal motivo, la biopsia pleural constituye la mejor muestra para un diagnóstico más exacto de tuberculosis pleural.

La toracoscopia es de utilidad cuando técnicas menos invasivas no han sido de ayuda. Este procedimiento puede obtener muestras con un sensibilidad del 100% en histología y 80% en cultivos.

Tratamiento

La respuesta al tratamiento antituberculoso por lo general es bueno, con reabsorción total de la efusión en los primeros 2 meses. El pronóstico para los casos drogó sensibles es excelente, aunque podría haber cierto grado de engrosamiento pleural. ⁴⁰

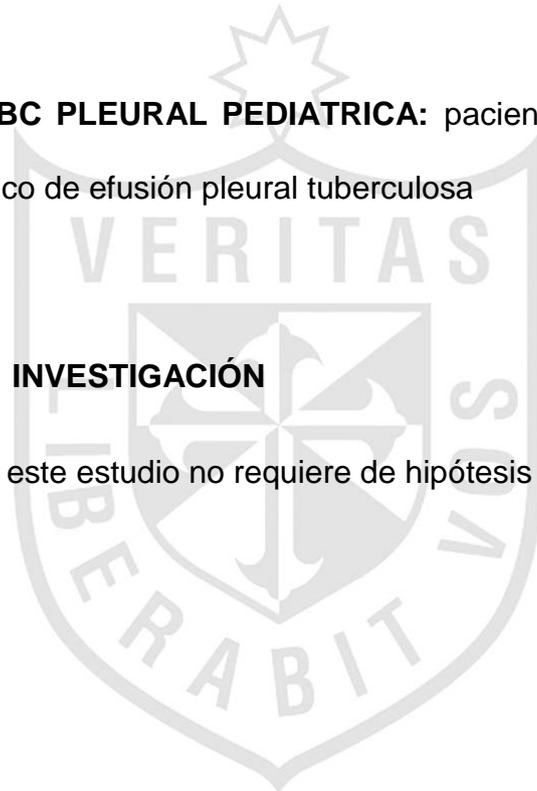
Un régimen de 4 drogas con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida por los primeros dos meses, seguido de un régimen trisemanal con isoniacida y rifampicina, es la terapia recomendada en niños y adultos ¹⁵.

1.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES

- **TUBERCULOSIS PLEURAL SIMPLE:** Tuberculosis diagnosticada por un médico del servicio de neumología del Instituto nacional de salud del Niño.
- **CASO DE TBC PLEURAL PEDIATRICA:** paciente menor de 18 años con diagnóstico de efusión pleural tuberculosa

1.4 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

El tipo de diseño de este estudio no requiere de hipótesis



CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño de Investigación

Observacional, Retrospectivo de corte transversal y descriptivo.

No experimental enmarcado en los diseños epidemiológicos.

2.2 Población y muestra

Población

La población de estudio está constituida por los pacientes menores de 18 años, diagnosticados de TBC pleural y que cuenten con estudio de líquido pleural, en el servicio de neumología del INSN durante los años 2011 - 2015.

Muestra

Se evaluaron los datos de todos los casos de pacientes con diagnosticados de TBC pleural que cuenten con estudio de líquido pleural, en el servicio de neumología durante los años 2011 - 2015. (Información obtenida de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis del servicio de Neumología del Instituto Nacional de Salud del Niño).

Unidad de análisis

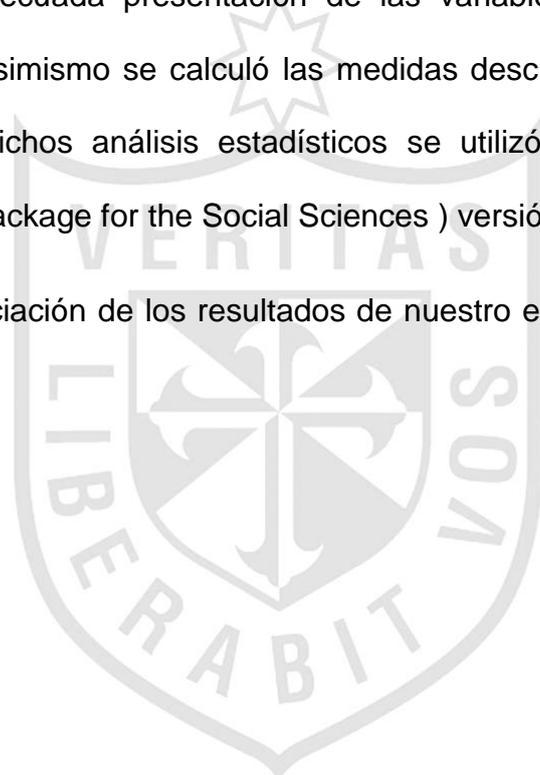
Pacientes con diagnosticados de TBC pleural que cuenten con estudio de líquido pleural

2.3 Procedimientos de recolección, procesamiento y análisis de datos

Se realizó la técnica de observación, y se utilizó un formulario para recoger los datos de las variables consignadas (Anexo 1)

El procesamiento de datos se realizó después de haber recolectado la información, la que se clasificó agrupándolas en categorías o intervalos de clase para una adecuada presentación de las variables; ya sea en forma tabular ó gráfica, asimismo se calculó las medidas descriptivas de resumen y promedios. Para dichos análisis estadísticos se utilizó software estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 22.0

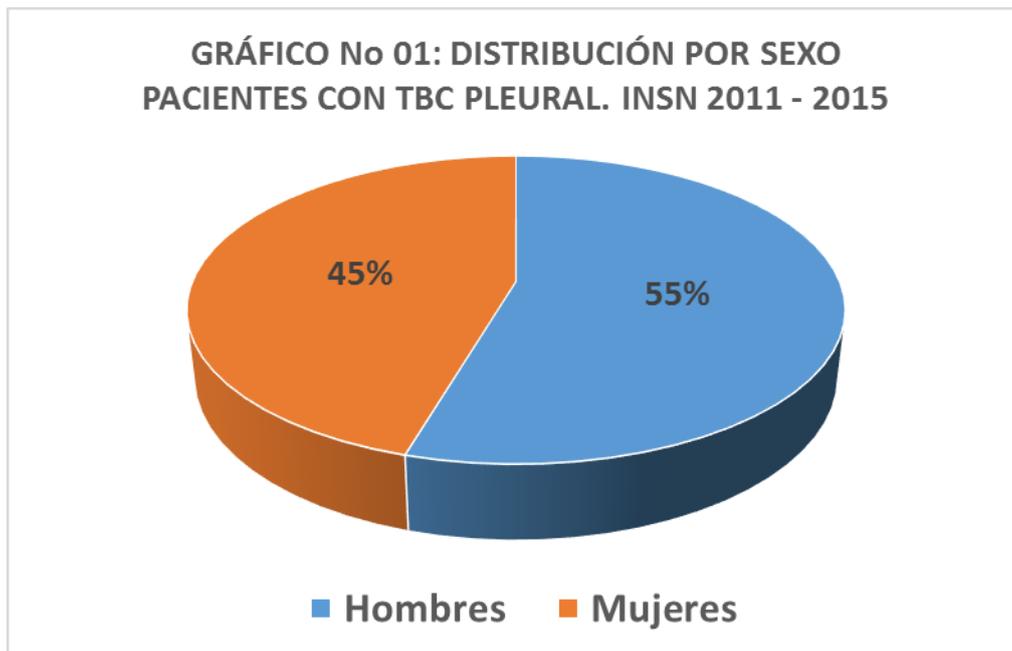
Para la mejor apreciación de los resultados de nuestro estudio se confeccionó gráficos y tablas.



CAPÍTULO III

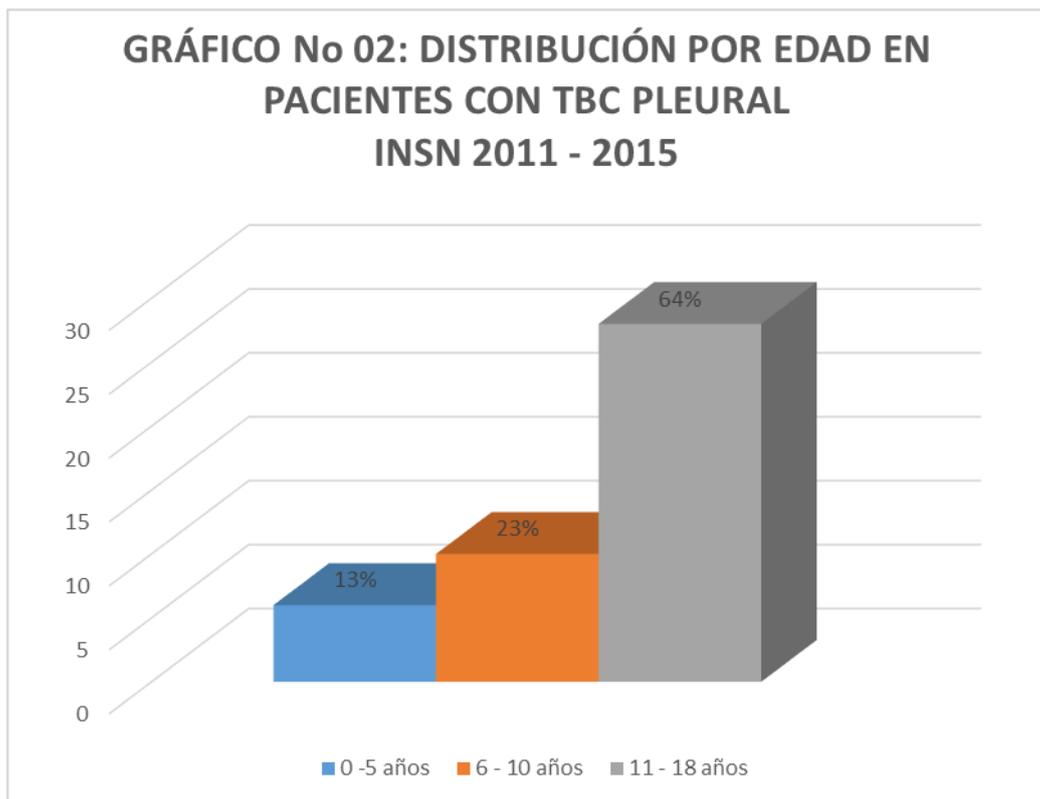
RESULTADOS

Se encontró que la población estaba representada por un total de 44 pacientes, de los cuales el 55% fueron hombres y 45% mujeres (Gráfico No 01)



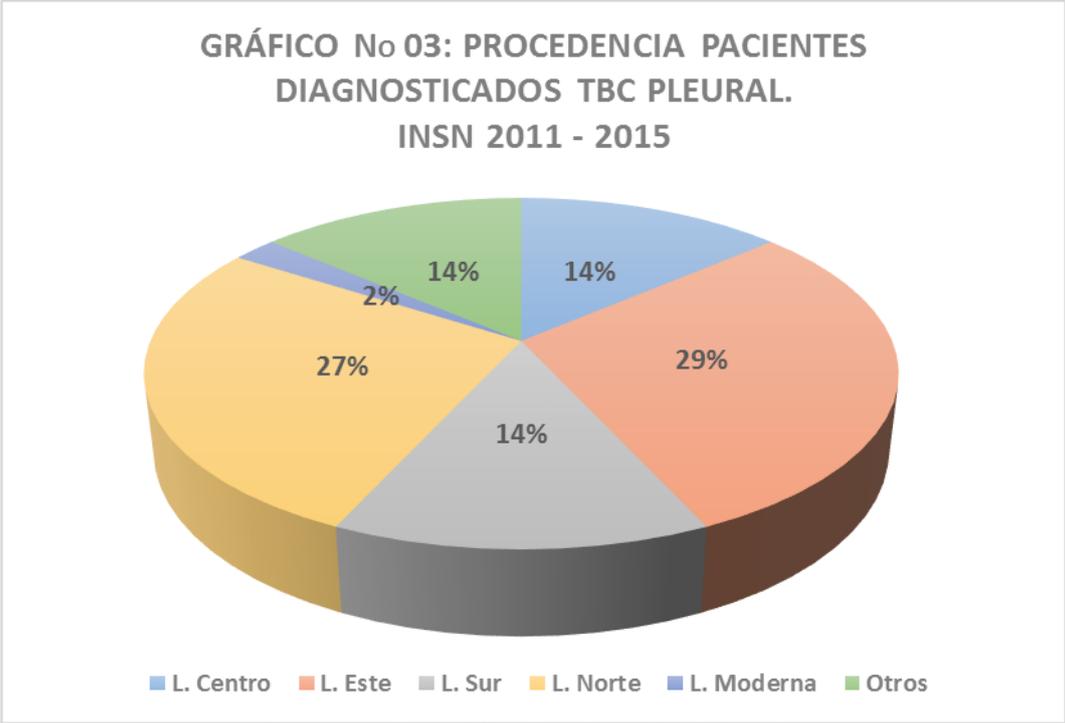
Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

El 13% de los pacientes, se encontraban en el grupo etáreo de 0 a 5 años, el 23% al grupo de 6 a 10 años y el 64% al grupo de 11 a 18 años (Gráfico No 02)



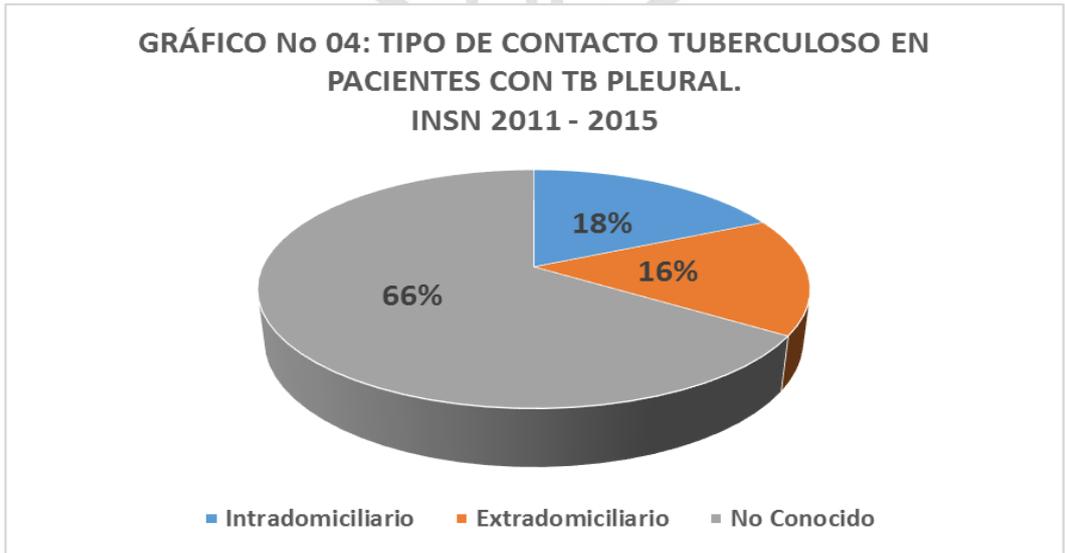
Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

El lugar de procedencia de los casos, según las diferentes zonas de Lima mostraron que el 29% provenía de los distritos de Lima Este, el 27% de los distritos de Lima Norte, un 14% para los distritos de Lima Centro y también para los de Lima Sur, un 2% provenían de los distritos de Lima Moderna, y el 14% restante provenían de otras zonas fuera de Lima (Gráfico No 03) (Ver Anexo No 02: Distribución de los Distritos de Lima, según encuestadora Ipsos Apoyo 2014)



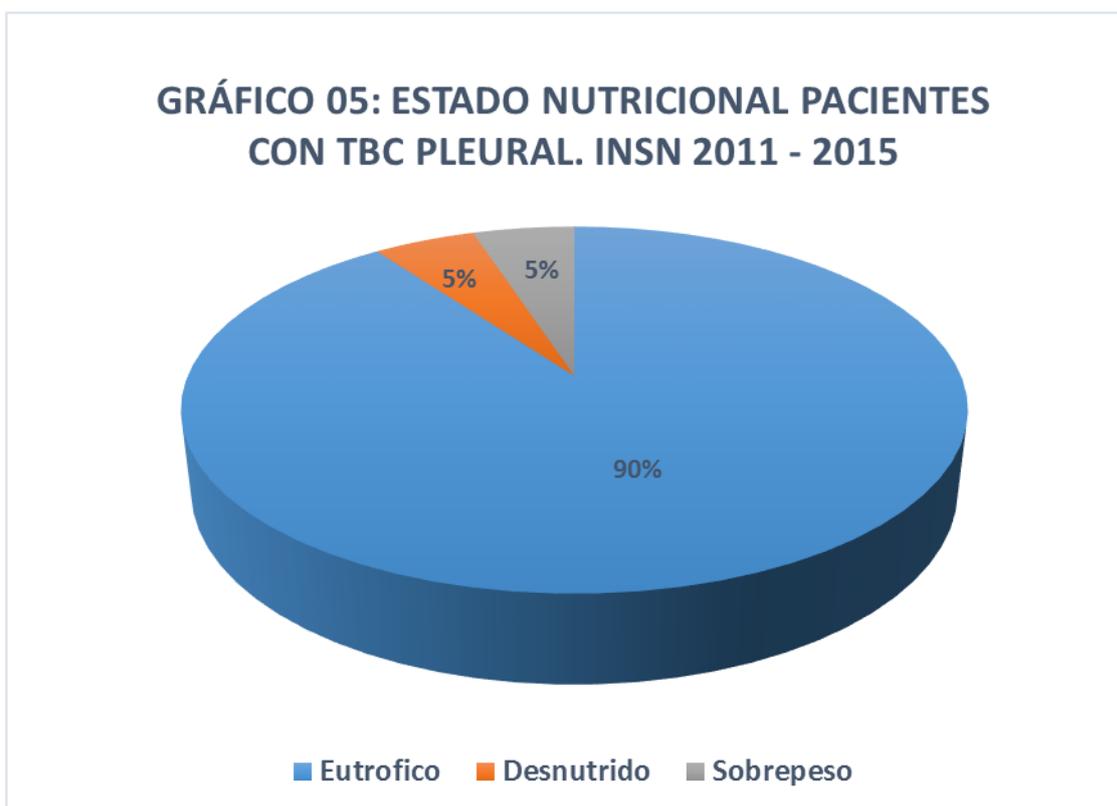
Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

Se encontró que el 18% de los casos tuvo contacto tuberculoso intradomiciliario, mientras que el 16% presentó un contacto extradomiciliario frecuente. No se reportó algún contacto tuberculoso en el 66% de los casos (Gráfico No 04).



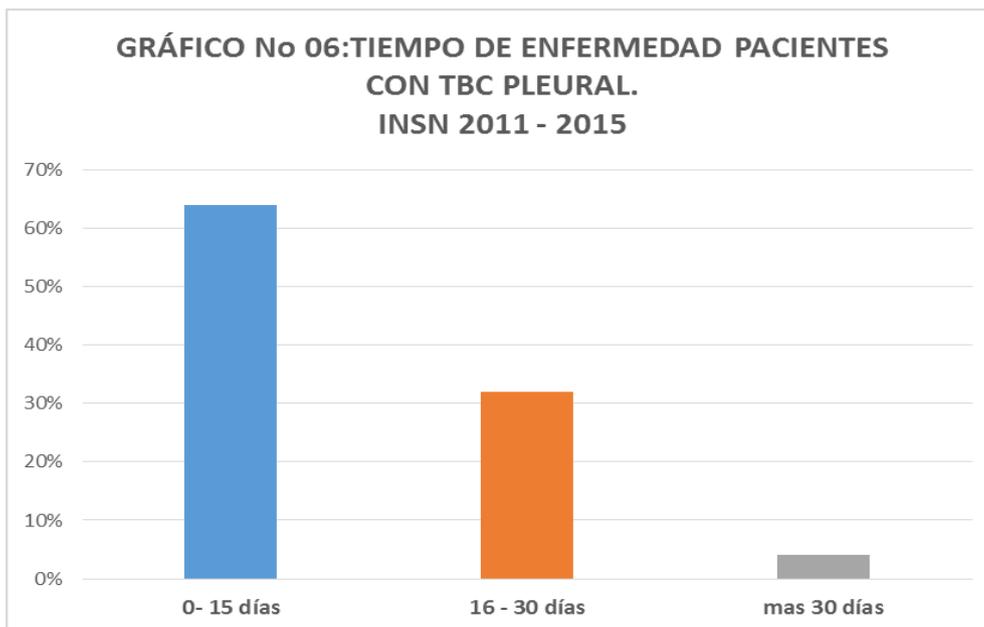
Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

El estado nutricional de los pacientes, evidenció que el 90% de todos los casos eran eutróficos, un 5% presentaban algún grado de desnutrición. El 5% restante, tenía sobrepeso. No se encontró ningún caso de obesidad en la población estudiada. (Gráfico No 05)



Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

Dentro de las características clínicas de la Tuberculosis Pleural, se observó que un 64% presento un tiempo de enfermedad menor a 2 semanas (inicio agudo), mientras que el cuadro clínico fue de evolución sub aguda (16 – 30 días) en el 32% de ls casos. Un tiempo de enfermedad superior a 30 días se encontró en el 4% de los casos. (Gráfico No 06).



Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

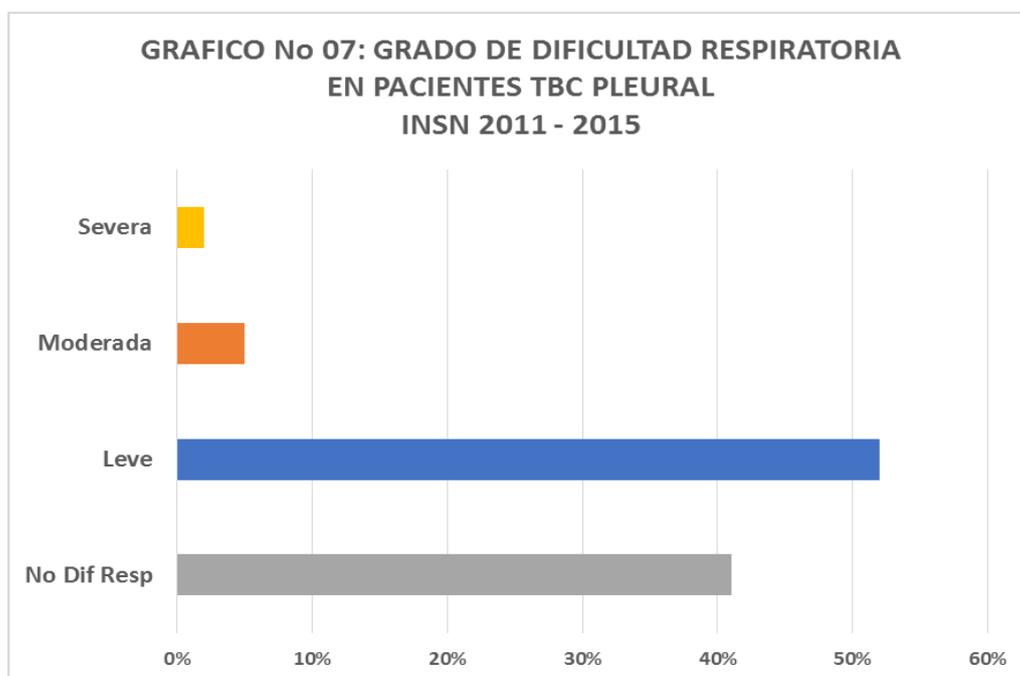
Lo signos y síntomas más importantes, reportados en la Tabla No 01, muestran que la fiebre se presentó en el 91% de los casos, tos en el 80%, dolor torácico en el 73%, algún grado de dificultad respiratoria en un 59%, disnea en un 57% y baja de peso en un 48%.

**TABLA No 01. SIGNOS Y SÍNTOMAS REPORTADOS EN PACIENTES TBC
PLEURAL. INSN 2011 – 2015**

	Frecuencia	Porcentaje
	40	91
	32	73
	25	57
Válidos	35	80
	21	48
	26	59

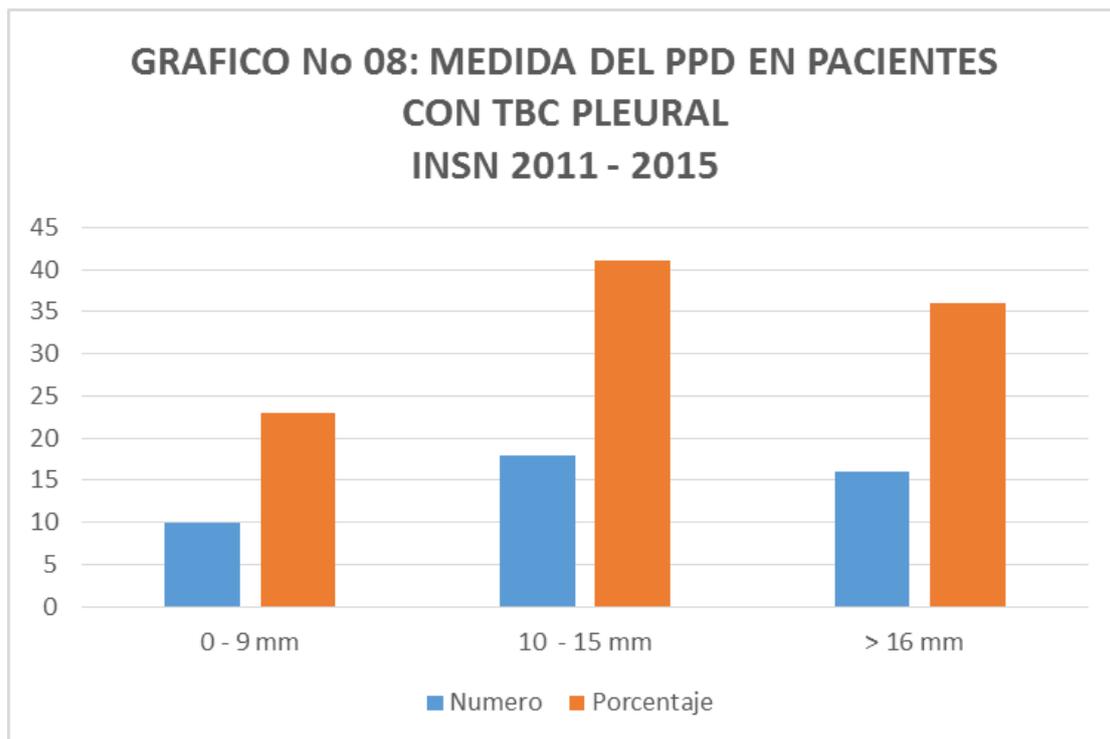
Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

El grado de dificultad respiratoria fue leve en el 52% de los casos, moderada en el 5% y severa en el 2%. El 41% de todos los casos no reporto tener dificultad rrespiratoria. (Gráfico No 07).



Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

El comportamiento de la medida del PPD en los casos reportados mostraron que el 41% (18) de todos los casos, tuvo un PPD de 10 a 15 mm, un 36% (16) presento una reacción mayor a 15 mm, y un 23% tuvo PPD negativo (menor a 10 mm).



Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

Las características radiológicas de los pacientes con TBC pleural en este estudio, mostraron que la efusión pleural se presentó en el lado derecho en el 52%, y en un 48% en el lado izquierdo. No se reportaron casos de efusión pleural bilareral.

Un total de 20 pacientes (46%) presentó efusión pleural con un porcentaje de ocupación del hemitoráx afectado entre el 26 al 50%; 10 casos (23%) lo hizo en un 50 a 75% de ocupación del hemitoráx afectado y un 11% (5 pacientes) con un porcentaje de ocupación mayor al 75%. Sólo 9 casos (20%) presentó efusión pleural con un porcentaje de ubicación menor de 25% del hemitoráx afectado.

TABLA No 02. CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS PACIENTES CON TBC PLEURAL. INSN 2011 – 2015

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ubicación	Izquierda	21	48	48
	Derecha	23	52	100
	Bilateral	0	0	100
	Total	44	100	
Porcentaje De Ocupación	0 – 25%	9	20	20
	26 – 50%	20	46	66
	51 – 75%	10	23	89
	> 75%	5	11	100
	Total	44	100	

Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

Las características citoquímicas del líquido pleural en los casos reportados mostraron que el número de leucocitos en líquido pleural estuvo en el rango de 0 a 500 en el 20% de los casos (9 pacientes), de 501 a 1500 en el 35%; de 1501 a 2500 en el 20% y mas de 2500 células por mm³ en el 25% casos. Se encontró que el 73% de los casos tuvo un porcentaje de linfocitos mayor al 80%, el 18% tuvo un porcentaje de linfocitos entre el 51 al 80%. El 9% restante tuvo un porcentaje de linfocitos menor al 50%.

El 70% de los casos, tuvo una concentración de proteínas en líquido pleural mayor a 5g/dL, el 25% tuvo una concentración de proteínas entre 3,1 a 5g/dL. Sólo el 5% de los casos tuvo concentraciones de proteínas normales en el líquido pleural (menos a 3g/dL). La concentración de glucosa estuvo en valores normales (por encima de 60 mg/dL) en el 66% de los casos. Sólo un 14% tuvo menores inferiores a 40 mg/dL.

Se encontro un test de ADA mayor de 45 U/L en 75% de los casos, el 11% lo presentó en el rango de 31 a 45 U/L. El 14% restante lo presentó en valores inferiores a 30 U/L.



**TABLA No 03. CARACTERÍSTICAS DEL LÍQUIDO PLEURAL EN
PACIENTES CON TBC PLEURAL. INSN 2011 – 2015**

		Frecuencia	Porcentaje
Leucocitos (/mm³)	0 – 500	9	20
	501 – 1500	15	35
	1501 – 2500	9	20
	> 2500	11	25
Linfocitos (%)	<50	4	9
	51 – 80	8	18
	> 80	32	73
Proteínas (g/dL)	0 – 3,0	2	5
	3,1 – 5,0	11	25
	> 5,0	31	70
Glucosa (mg/dL)	0 – 40	6	14
	41 -60	9	20
	> 60	29	66
ADA (U/L)	0 – 30	6	14
	31 – 45	5	11
	> 45	33	75
	Total	115	100,0

Fuente: Historias Clínicas del Servicio Neumología INSN.

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 DISCUSIÓN

Se observó que la distribución por sexo, de los casos de tuberculosis pleural, fue similar para ambos sexos, con una tendencia mayor hacia el sexo masculino (55% vs 45%).

El grupo etáreo más afectado, fue el comprendido entre los 11 a 18 años, concordando con la mayoría de estudios³⁻⁵ donde se observó una mayor prevalencia de tuberculosis pleural en niños mayores de 10 años. El grupo menos afectado fue el de 0 a 5 años. Esto se entiende ya que la tuberculosis pleural es una forma “leve” de tuberculosis¹³, que se observa cuando la respuesta inmune es tal que contiene la diseminación de los bacilos, y lo que prima es la reacción de hipersensibilidad a sus proteínas; esta respuesta inmune es pobre en los menores de 5 años donde las formas de tuberculosis son progresivas y más severas..

Dentro de los antecedentes epidemiológicos, se encontró que la mayoría de casos no consignaban la presencia de algún contacto tuberculoso. Esto puede ser debido a que la mayoría de niños afectados tenían una edad superior a 5 años, y la escolaridad o el pasar más tiempo fuera de casa, eleva la probabilidad de infección tuberculosa extra domiciliaria. Estos hallazgos son similares a otros estudios reportados en niños¹³⁻¹⁴.

El lugar de procedencia de los pacientes, evidenció una mayor frecuencia de casos provenientes de Lima Este (donde se encuentran los distritos de San

juan de Lurigancho y Ate Vitarte) , que han sido reconocidos como bolsones de alta prevalencia de casos de tuberculosis⁴¹, en este estudio, se encontró una frecuencia del 27% de casos provenientes de Lima Norte, donde el distrito de Los Olivos, fue el que presentó mayor número de casos; ello debería tomarse en consideración para intensificar en esta zona de Lima, la búsqueda de casos tuberculosos. Los distritos de Lima Sur y lima centro, mostraron una frecuencia de casos de tuberculosis pleural del 14% cada uno; lo que no guarda relación al porcentaje de casos de tuberculosis pulmonar en el adulto, donde los distritos de lima sur, tiene una mayor prevalencia de casos. Estos resultados conllevan a la necesidad de más estudios de prevalencia de tuberculosis en poblaciones pediátricas.

El estado nutricional de la mayoría de los casos fue normal o sobrepeso (95% de todos los casos), lo que denotaría que en niños, esta forma leve de tuberculosis extra pulmonar, no guardaría relación con algún grado de desnutrición, como si se presenta con otras formas de tuberculosis.

A diferencia de otras investigaciones donde el cuadro clínico de la tuberculosis pulmonar es de inicio sub agudo o mayor a 15 días, para nuestra población con tuberculosos pleural, la forma de inicio más frecuente fue de menos de 15 días (inicio agudo), donde los síntomas más frecuentemente reportados fueron la fiebre, tos y dolor torácico (todas por encima del 75% de los casos), concordando con otros estudios de tuberculosis pleural realizados en niños^{5,13-14}.

Es importante tener en cuenta, que en nuestra población, la disnea y dificultad respiratoria fueron reportados en más del 50% de los casos, a diferencia de

otras literaturas¹⁸⁻²⁰ donde se consigna que la mayoría de efusiones pleurales tuberculosas no generan dificultad respiratoria pues su tiempo de instalación es lenta. Sin embargo, como nuestra población el 65% de los casos fue de inicio agudo, la instalación más rápida de la efusión pleural pudo ocasionar un mayor porcentaje de pacientes con dificultad respiratoria.

El 77% de la población presentó un PPD positivo (mayor a 10 mm), y en la tercera parte la reacción fue fuertemente positiva (mayor a 16 mm); ello guarda relación a lo establecido en la literatura, ya que la efusión pleural resultaría de una reacción de hipersensibilidad a las proteínas del bacilo tuberculoso que genera una intensa inflamación linfocítica que resulta en la formación de exudado; esta reacción de hipersensibilidad es la misma que se sucede cuando se expone a los antígenos del PPD.

En nuestra población, la frecuencia de efusión pleural fue similar en el lado derecho que en el izquierdo, no se reportaron casos de efusión pleural bilateral. La mayoría de casos tuvo una efusión pleural menor al 50% del hemitórax comprometido, lo que se relaciona a menos disnea y dificultad respiratoria. Sin embargo, una proporción considerable (33% de los casos) tuvo un volumen de efusión mayor al 50%, lo que no se relaciona al 7% que presentó dificultad respiratoria moderada a severa, ni al 64% de que tuvo un tiempo de enfermedad menor a 15 días (en la literatura existente, se menciona que la dificultad respiratoria en tuberculosis pleural se halla en relación directa con un tiempo de enfermedad corto y un volumen de efusión mayor al 50% del hemitórax comprometido). Es probable, que estas características sean propias de la población adulta, y que los niños, tengan además otros factores

intervinientes en la aparición de dificultad respiratoria. Se necesitaría mayores estudios con una población más grande que pueda dilucidar esta interrogante.

Las características del examen citoquímico de líquido pleural mostró que la mayoría de pacientes tiene un recuento total de leucocitos menor a 2500 por mm³, lo que podría ser útil en la diferenciación con otras etiologías de efusión pleural como por derrames bacterianos o neoplásicos donde la celularidad por lo general se encuentra por encima de las 10 000 células/mm³ ^{11,12}.

Una característica que se encontró con bastante frecuencia es el porcentaje de mononucleares (linfocitos) en el líquido pleural, el 90% de todos los casos tuvo un porcentaje mayor al 50%, y un 73% lo presentó en más del 80%; estos datos van de la mano con lo reportado en otras series de casos, donde el porcentaje de linfocitos mayor al 80% se relacionaba a etiología tuberculosa, de forma aislada o en combinación con otros aspectos del líquido pleural (10, 38).

En cuanto a los aspectos bioquímicos del líquido pleural en nuestra población, la concentración de proteínas estuvo por encima de lo normal en el 95% de los casos (más de 3,1 g/dL), y un 70% lo tuvo en concentraciones por encima de 5g/dL, este último hallazgo también podría ser útil en la búsqueda de variables que ayuden a diagnosticar en niños tuberculosis pleural por métodos sencillos, y sin necesidad de otros más invasivos.

El valor del test de ADA en tuberculosis pleural, ha sido utilizado en múltiples estudios clínicos hechos en población adulta (20,35-6); en niños, son pocos los estudios que han demostrado su valor. En nuestro estudio, un test de ADA mayor a 45 U/L estuvo presente en el 75% de todos los casos, lo que al igual

que en otros estudios^{10,36,38}, representaría una herramienta de valor diagnóstico de tuberculosis pleural en niños.

4.2 CONCLUSIONES

La tuberculosis pleural es una forma extra pulmonar de la enfermedad, y en niños su diagnóstico confirmatorio implica la realización de procedimientos invasivos que no se encuentran disponibles en muchos centros asistenciales.

La mayoría de casos en nuestra población, provinieron de distritos ya conocidos donde la incidencia de tuberculosis en adultos es muy elevada, lo cual da cuenta de la transmisibilidad de la enfermedad de adultos a la población pediátrica.

Las características epidemiológicas, clínicas, imagenológicas y de líquido pleural en niños diagnosticados de Tuberculosis Pleural, en el Instituto Nacional de salud del niño, durante los años 2011 – 2015, concuerdan con los estudios ya reportados hasta la actualidad; sin embargo, estos han incluido pocos casos, lo que hace importante esta investigación que recolectó datos de 44 pacientes pediátricos, el cual es una con más casos publicados.

La Unidad de Tuberculosis Infantil del Instituto Nacional de Salud del Niño, no precisó para esta población, de la realización de procedimientos invasivos tales como biopsias y/o cultivos de tejido pleural para el diagnóstico de tuberculosis; lo que apoya la sugerencia de otros estudios en tomar en consideración variables importantes tales como el resultado del PPD, y sobre todo el porcentaje de linfocitos, la concentración de proteínas y los niveles de ADA en el líquido pleural como herramientas sencillas de obtener, y de gran valor diagnóstico.

4.3 RECOMENDACIONES

Realizar estudios prospectivos, que nos permitan establecer el valor estadístico de variables como la medida dl PPD, y las características citoquímicas del líquido pleural en el diagnóstico de tuberculosis pleural en niños. Ello facilitaría la detección de casos en zonas pobres, el tratamiento oportuno y, la reducción de la carga de la enfermedad sin necesidad de realizar procedimientos más invasivos y que requieran mayores recursos.



FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Arch Bronconeumol. 2014;50(10):435–443
2. Lazarus AA, McKay S, Gilbert R. Pleural tuberculosis. Dis Mon 2007;53:16–21.
3. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. Lung 2009;187:263–70.
4. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. Arch Dis Child 2000;83:342–6.
5. Cruz TA, Ong LT, Starke JR. Childhood Pleural Tuberculosis: A Review of 45 Cases. Pediatr Infect Dis J 2009;28: 981–984
6. Klimiuk J¹, Krenke R, et al Diagnostic Performance of Different Pleural Fluid Biomarkers in Tuberculous Pleurisy. Adv Exp Med Biol. 2014 Dec 19
7. Abrao FC, de Abreu IR, Miyake DH, Busico MA, Younes RN. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(11):1363-9.
8. Nie H, Dai J. Clinical value of pleural biopsy in the diagnosis of children with tuberculous pleurisy. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2014;52(5):392-6.
9. Porcel JM, Palma R, Valdés L, Bielsa S, San-José E, Esquerda A. Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(9):1217-9.

10. Sahn SA, Huggins JT, San José E, Nietert PJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:787–93..
11. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: Pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax.* 2012;67:822–7.
12. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. Pleural fluid characteristics of tuberculous pleural effusions. *Heart Lung.* 2010;39(6):540-3.
13. Boloursaz MR, Khalilzadeh S, Abbaszadeh M, Velayati AA Tuberculous Pleural Effusion in Children *Iranian Journal of Pediatric Society.* 2010;2(1): 15-19.
14. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:981–4.
15. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. 2014
16. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Global tuberculosis report 2014. 2014
17. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sanchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. *Chest* 1999; 115(1): 26-30.
18. Valdés L, Pose A, San José E, Martínez-Vázquez JM. Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med.* 2003;14:77–88.
19. Cruz AT, Strake JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8(2):107-117.

20. Schaaf S, Zumla A. Tuberculosis: A comprehensive clinical reference. Ed. Saunders- Elsevier. 2009. Pp 342 – 350.
21. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and Treatment of Tuberculous Pleural Effusion in 2006*. Chest 2007;131:880–9.
22. Moon WK, Kim WS, Kim IO, et al. Complicated pleural tuberculosis in children: CT evaluation. Pediatr Radiol 1999;29:153–7.
23. Frank W. Tuberculous pleural effusions. Eur Respir Mon. 2002;22:219–33.
24. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. Chest. 2003;124:978–83
25. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, Yoon HI, Chung HS, Lee CT, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. Chest. 2006;129:1253–8.
26. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:723–5.
27. Luzze H, Elliott AM, Joloba ML, Odida M, Oweka-Onyee J, Nakiyingi J, et al. Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: Clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:746–53.
28. 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. 2012;17:85–9.

29. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford Jr JM. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: A systematic review and metaanalysis. *BMC Infect Dis.* 2004;4:6.
30. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF Assay for pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD009593.
31. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respir Med.* 2008;102:744–54
32. Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:214–20.
33. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21:419–23.
34. Valdés L, Álvarez D, San José E, Gonzalez-Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax.* 1995;50:600–3.
35. Trajman A, Kaisermann C, Luiz RR, et al. Pleural fluid ADA, IgA-ELISA and PCR sensitivities for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:877–84.
36. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:367–75.

37. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009;187:263–70.
38. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996;109:414–9
39. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003;22:589–91.
40. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: can we do better? *Respirology* 2005;10:144–8.
41. Del Castillo H, Mendoza-Ticona A, Saravia JC, et al. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: situación y propuestas para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2009; 26(3): 380-86.

ANEXOS

Anexo 01. Ficha de Recolección de Datos

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS No.			
Edad	Sexo	M	F
Datos Epidemiol	Proced:	L Centro – L Sur – L Norte	L Este – L Mod - Otros
	Contacto TB	SI / NO	
	Tipo Contac	ID / ED	
Síntomas	T. Enf	0 -15d 16 – 30d 31d a +	
	Fiebre	SI / NO	Tos SI / NO
	Baja Peso	SI / NO	
	Disnea	SI / NO	Dolor Torác SI / NO
Signos	Grado Dif. Resp.	NO / LEV MOD / SEV	
	Grado Nutric.	EUTR DESNUT OBESO	
Radiología	UBIC	IZQ / DER	
	%OCUPAC	0-25% / 26%-50% 51-75% / +75%	
BK LP NEG / POS	PPD	0 – 9mm 10 – 15mm + 15mm	
Líquido Pleural	Leuc:	0 – 500 501 - 1500 501 - 2500 mas 2500	%MN menos 50% 51 - 80% mas 80%
	ADA	0 - 30 31 A 45 más 45	Gluc 0 – 40 41 - 60 61 a +
	Prot	0 – 3g 3,1 - 5.0 5,1 a +	Aspec cetrino hemático
Encuestador:			

Anexo 02.

Clasificación de los distritos de Lima según Ipsos Apoyo 2014

