

# Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana

Programa Profesional de Medicina Humana



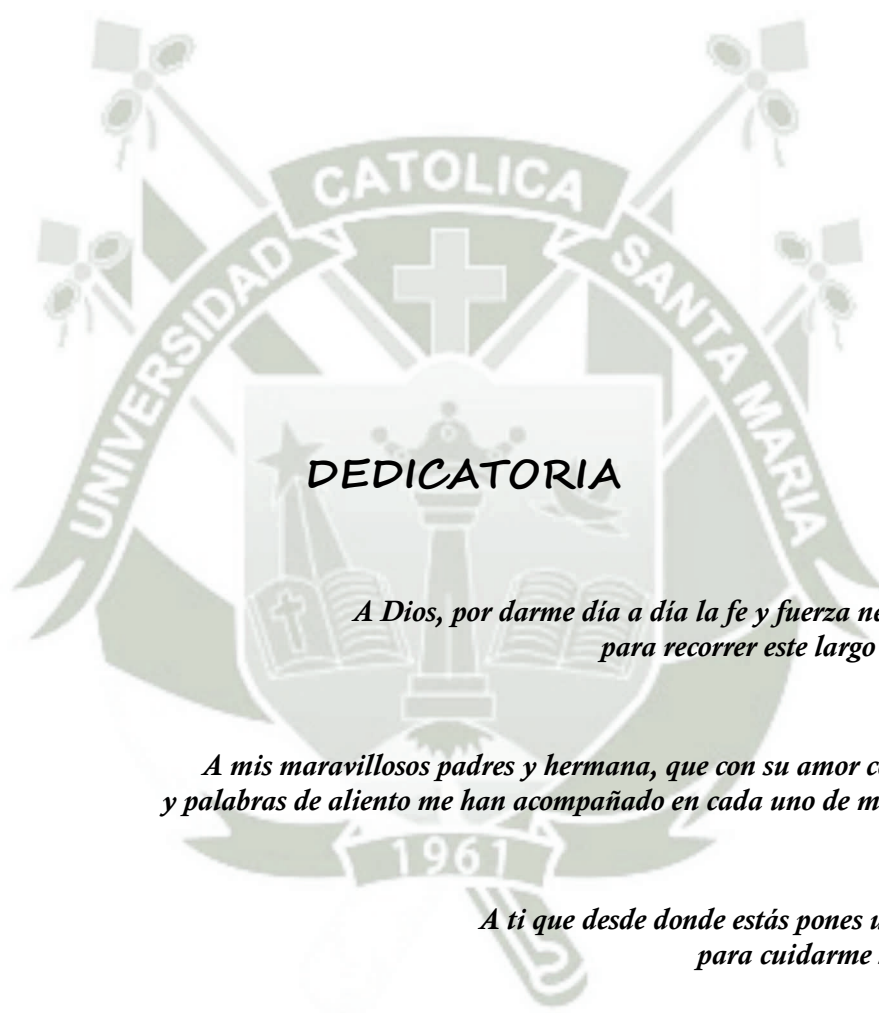
**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN  
FLUIDO PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL  
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL  
HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO  
2010 - 2012**

**Autora:**

**CARLA GRISEL LINARES VILLAVICENCIO**

Trabajo de Investigación para optar el Título Profesional  
de Médico Cirujano

**Arequipa – Perú  
2013**



## DEDICATORIA

*A Dios, por darme día a día la fe y fuerza necesarias  
para recorrer este largo camino.*

*A mis maravillosos padres y hermana, que con su amor constante  
y palabras de aliento me han acompañado en cada uno de mis pasos.*

*A ti que desde donde estás pones un Ángel  
para cuidarme siempre.*

*A todas aquellas personas que hicieron posible  
la realización de este proyecto.*

## ÍNDICE GENERAL

|   |     |
|---|-----|
| RESUMEN .....                               | iii |
| ABSTRACT.....                               | iv  |
| INTRODUCCIÓN.....                           | 1   |
| CAPÍTULO I: MATERIAL Y MÉTODOS.....         | 3   |
| CAPÍTULO II: RESULTADOS.....                | 7   |
| CAPÍTULO III: DISCUSIÓN Y COMENTARIOS.....  | 34  |
| CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS .....            | 40  |
| BIBLIOGRAFÍA .....                          | 43  |
| ANEXOS .....                                | 48  |
| Anexo 1: Ficha de recolección de datos..... |     |
| Anexo 2: Proyecto de Investigación.....     |     |

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el valor diagnóstico del ADA Pleural en líquido linfocítico en el diagnóstico de Tuberculosis Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012.

**Materiales y métodos:** Se analizó retrospectivamente las historias clínicas de 68 pacientes con derrame pleural y toracocentesis diagnóstica, que contaban con ADA pleural y conteo relativo de células en todas las muestras. Se utilizaron pruebas de validez diagnóstica (sensibilidad y especificidad) y seguridad diagnóstica (valor predictivo positivo y negativo), además de curvas ROC, para determinar el rendimiento de las pruebas.

**Resultados:** Se incluyeron 68 exudados, de los cuales el 30.9% (n=21) correspondieron a Tuberculosis Pleural confirmada bacteriológicamente, y el 69.1% (n=47) correspondieron a exudados no tuberculosos. Valores de ADA pleural  $\geq 40$  U/L obtuvieron una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de 90.5%, 83.0%, 70.4% y 95.1% ( $p < 0.05$ ) respectivamente. Para valores de ADA  $\geq 40$  U/L con linfocitos  $> 50\%$  en líquido pleural (ADA40LP50) la especificidad y valor predictivo positivo incrementaron significativamente (95.7% y 89.4%), con descenso de sensibilidad y valor predictivo negativo (81.0% y 91.5%). Asimismo el área bajo la curva (ABC) para ADA40 y ADA40LP50 fueron 90,2 ( $p < 0.05$ ) y 92,0 ( $p < 0.05$ ) respectivamente.

**Conclusiones:** La determinación de ADA en presencia de líquido pleural linfocítico (ADA40LP50) ofrece un mejor rendimiento en el diagnóstico de tuberculosis pleural, comparado con la determinación aislada de ADA.

**PALABRAS CLAVE:** Tuberculosis Pleural, ADA Pleural, Líquido pleural linfocítico.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the diagnostic accuracy of ADA measurements in the presence of lymphocytic pleural effusion, in the diagnosis of Tuberculosis pleurisy, within patients of the CASE National Hospital.

**Materials and Methods:** Retrospective analysis of 68 patients with pleural effusion who underwent a diagnostic thoracentesis. The ADA level and lymphocytic and neutrophilic proportion had been determined in all samples.

The performance of the test was determined by the measurement of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, also with the positive and negative likelihood ratio, and ROC curves were included too.

**Results:** A total of 68 episodes of exudative pleural effusion were included. Overall, 30.9%, (n=21) of the cases were bacteriologically confirmed tuberculous pleural effusion, and 69.1% (n=47) comprised non tuberculous exudative pleural effusions. The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for ADA pleural  $\geq 40$  U/L were 90.5%, 83.0%, 70.4% y 95.1% ( $p < 0.05$ ) respectively. For ADA  $\geq 40$  U/L combined with 50% of lymphocytes in pleural effusion (ADA40LP50), the specificity and positive predictive value significantly increased (95.7% y 89.4%), with slightly decrease in the sensitivity and negative predictive value (81.0% y 91.5%). Furthermore, the area under the curve for ADA and ADA\*LP were 90,2 ( $p < 0.05$ ) y 92,0 ( $p < 0.05$ ) respectively.

**Conclusions:** The performance of ADA test in the diagnosis of pleural tuberculosis increased its accuracy when combined with the lymphocyte proportion by increasing its specificity, positive predictive value, and positive likelihood ratio.

**KEYWORDS:** Tuberculosis pleural effusion, Pleural ADA, lymphocytic pleural effusion.

## INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad prevalente con importante factor social que por su vínculo con la pobreza, afecta mayormente a los países en desarrollo y a los sectores más vulnerables de los países desarrollados, lo que hace difícil su control y erradicación.[1,2]

En el Perú, la TB se encuentra distribuida en todo el territorio nacional. El 17% de los casos corresponde a Tuberculosis Extra Pulmonar (TBEP), teniendo como forma más frecuente a la TB Pleural.[3,6]

La TBEP usualmente presenta más de un problema diagnóstico en parte debido su presentación inespecífica y por ser así menos familiar para los clínicos. Adicionalmente la TBEP compromete lugares relativamente inaccesibles, y por la naturaleza del tejido comprometido, pocos bacilos pueden causar gran daño [4,5,20]. La combinación de pequeños números de bacilos y sitios inaccesibles ocasiona que la confirmación bacteriológica para el diagnóstico sea mucho más difícil, y los procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico son requeridos[7,8,20]. Es por eso que los marcadores como la enzima AdenosinDeaminasa (ADA) cobran importancia al ser de rápida obtención, bajo costo, y buena confiabilidad en el diagnóstico de TBEP.[7]

El presente trabajo pretende valorar la utilidad diagnóstica del test de ADA en el diagnóstico de TB Pleural, y asimismo encontrar factores que puedan mejorar su potencia diagnóstica, asociándolo a un Fluido Pleural Linfocítico o Neutrofílico.



## MATERIALES Y MÉTODOS

**1. Técnica:**Revisión de historias clínicas

**2. Instrumentos**

- Ficha de recolección de datos (ANEXO 01):Diseñada por el autor para recolectar datos de variables según número de registro teniendo como requisitos imprescindibles 3 características:
  - Derrame Pleural confirmado
  - Procedimiento Toracocentesis realizado
  - Líquido Pleural compatible con Exudado

**3. Ubicación Espacial y Temporal:**

El estudio se realizó retrospectivamente en la semana de 01 al 07 de Marzo 2013 en el Hospital Nacional Carlos Alberto SegúinEscobedo-Arequiparevisando datos de pacientes con derrame pleural hospitalizados durante el período 2010 – 2012.

**Población:**

La población se encuentra conformada por todos los pacientes hospitalizados en servicio de medicina o neumología del HNCASE, del 2010 al 2012, con diagnóstico de derrame pleural (J90 - J91) que hayan sido sometidos a toracocentesis diagnóstica.

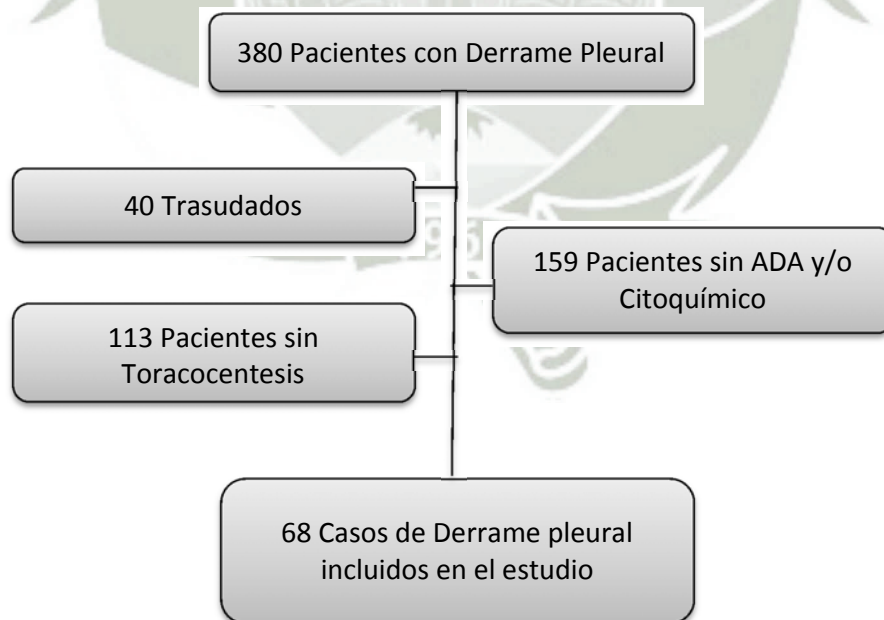
Se realizó la revisión de la totalidad de historias clínicas con mencionado diagnóstico, completándose los datos de la Ficha de Recolección de datos, para seleccionar a los que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de Inclusión:
  - Pacientes mayores de 15 años.
  - Pacientes con Diagnóstico de Derrame Pleural
  - Pacientes sometidos a Toracocentesis.
  - Líquido Pleural compatible con Exudado
  
- Criterios de Exclusión:
  - Historias clínicas incompletas o con datos ilegibles.
  - Líquido Pleural compatible con Transudado
  - Ausencia de determinación de ADA y/o Conteo Relativo de Linfocitos.

Se obtuvieron los registros de historias clínicas en la base de datos de la Oficina de Informática del HNCASE, con diagnósticos Pleuresía Tuberculosa (A16.5); Derrame Pleural, no especificado (J90.X); Derrame Pleural en afecciones clasificadas en otra parte (J91.X); otras afecciones de la pleura (J94); Afección pleural, no especificada (J94.9), encontrándose un total de 457 historias clínicas, de las cuales 380 correspondían a Derrames Pleurales, distribuidos en los siguientes diagnósticos:

- Tuberculosis Pleural: 32
- Cáncer de Pulmón: 121
- Cáncer de Mama: 4
- Mesotelioma: 9
- Neumonía: 164
- Empiema: 1
- Lupus Eritematoso Sistémico: 1
- Transudados: 40
- Sin diagnóstico: 8

Aplicando los criterios de Inclusión y Exclusión a las 380 historias clínicas, se encontraron 68 casos que cumplían con todos los requisitos, es decir, constituían un derrame pleural, extraído mediante toracocentesis, tipo exudado según criterios de Light, con determinación de nivel de ADA y conteo relativo de Linfocitos y Neutrófilos.



Esquema N°1. Selección de Casos.

#### 4. Validación de los instrumentos

- La ficha de recolección de datos no requirió de validación al ser un instrumento que recoge solo datos generales.

#### 5. Estrategia de Recolección y Manejo de Datos

- A nivel de la recolección: Se aprobó la realización del proyecto de tesis por la Oficina de Capacitación e Investigación HNCASE a través de un comité de calidad de investigación, luego de lo cual la Oficina de Informática, hizo entrega del listado de historias clínicas de su base de datos para ser ubicadas posteriormente en el archivo.
- Se revisaron las diferentes historias clínicas que cumplieron con los criterios de selección y los datos se ingresaron en la ficha de recolección de datos manualmente.
- A nivel de la sistematización: los datos obtenidos de las fichas de datos fueron procesados en una base de datos creada en el programa Microsoft Excel 2010, donde se trasladó la información de todas las variables para cada paciente según su número de registro, para posteriormente ser analizados por el programa estadístico SPSS v21.
- A nivel de estudio de datos:
  - Se empleó estadística descriptiva con distribución de frecuencias (absolutas y relativas), medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar) a las variables Edad y ADA.
  - Se comparó las medias del nivel de ADA en diferentes grupos diagnósticos mediante la prueba T de Student.
  - Se realizaron tablas de contingencia para las pruebas diagnósticas ADA40; ADA40LP50; ADA40NP50 contra el diagnóstico de Tuberculosis y No Tuberculosis, y se evaluó dichas tablas con la prueba Chi cuadrado para un Intervalo de Confiabilidad de 95%.
  - Se realizaron Curvas ROC para las pruebas diagnósticas ADA, LP, ADA\*LP y ADA\*NP, y se determinó el Área bajo la Curva.
  - Se comparó Curvas ROC mediante la ecuación de Hanley & McNeil para determinar diferencia estadística entre pruebas diagnósticas.

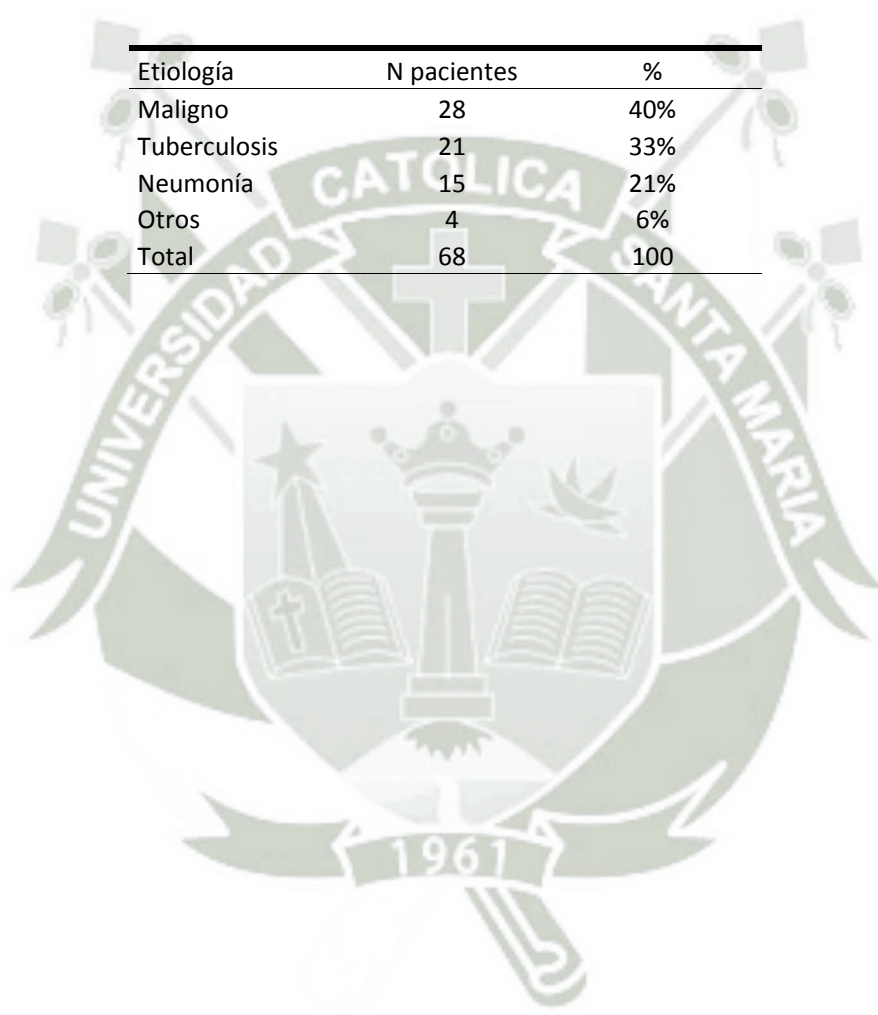


**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 – 2012**

**Tabla N°1**

**Distribución de los casos de derrame pleural según etiología**

| Etiología    | N pacientes | %   |
|--------------|-------------|-----|
| Maligno      | 28          | 40% |
| Tuberculosis | 21          | 33% |
| Neumonía     | 15          | 21% |
| Otros        | 4           | 6%  |
| Total        | 68          | 100 |



**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 – 2012**

**Gráfico N° 1**

**Distribución de los casos de derrame pleural según etiología**

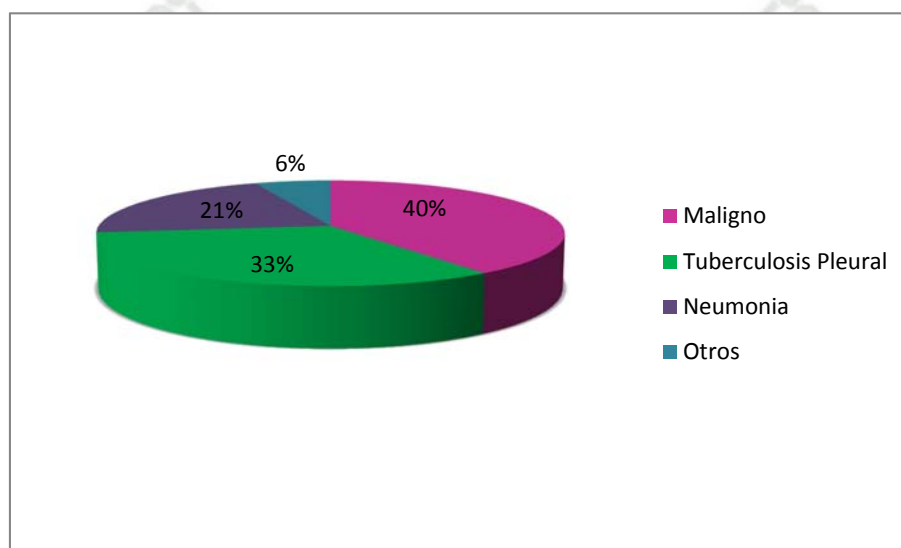


Grafico N°1: Gráfico de sectores en el cual se observa que la mayoría de casos correspondieron a Tumor maligno y Tuberculosis pleural, con 40 y 33% respectivamente.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**TablaN° 2**

**Distribución etiológica de derrame pleural por grupo etario**

| Grupo etario     | ETIOLOGIA                   |                  |                      |              | Promedio |
|------------------|-----------------------------|------------------|----------------------|--------------|----------|
|                  | <i>Tuberculosis pleural</i> | <i>Neoplasia</i> | <i>Paraneumónico</i> | <i>Otros</i> |          |
| <b>&lt;= 40</b>  | 81,0%                       | 21,4%            | 46,7%                | 50,0%        | 47,1%    |
| <b>41 - 60</b>   | 9,5%                        | 28,6%            | 33,3%                | 50,0%        | 25,0%    |
| <b>61+</b>       | 9,5%                        | 50,0%            | 20,0%                | 0%           | 27,9%    |
| <b>TOTAL (%)</b> | 100(n=21)                   | 100(n=28)        | 100(n=15)            | 100(n=6)     | 100      |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**TablaN° 3**

**Estadística descriptiva de la edad en la población**

|                          | EDAD   |
|--------------------------|--------|
| Media                    | 46.21  |
| Error típico de la media | 2.074  |
| Mediana                  | 44.50  |
| Desv. Típica             | 17.102 |
| Rango                    | 73     |
| Valor Mínimo             | 19     |
| Valor Máximo             | 92     |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**GráficoN° 2**

**Distribución de los pacientes con derrame pleural según grupo etario.**

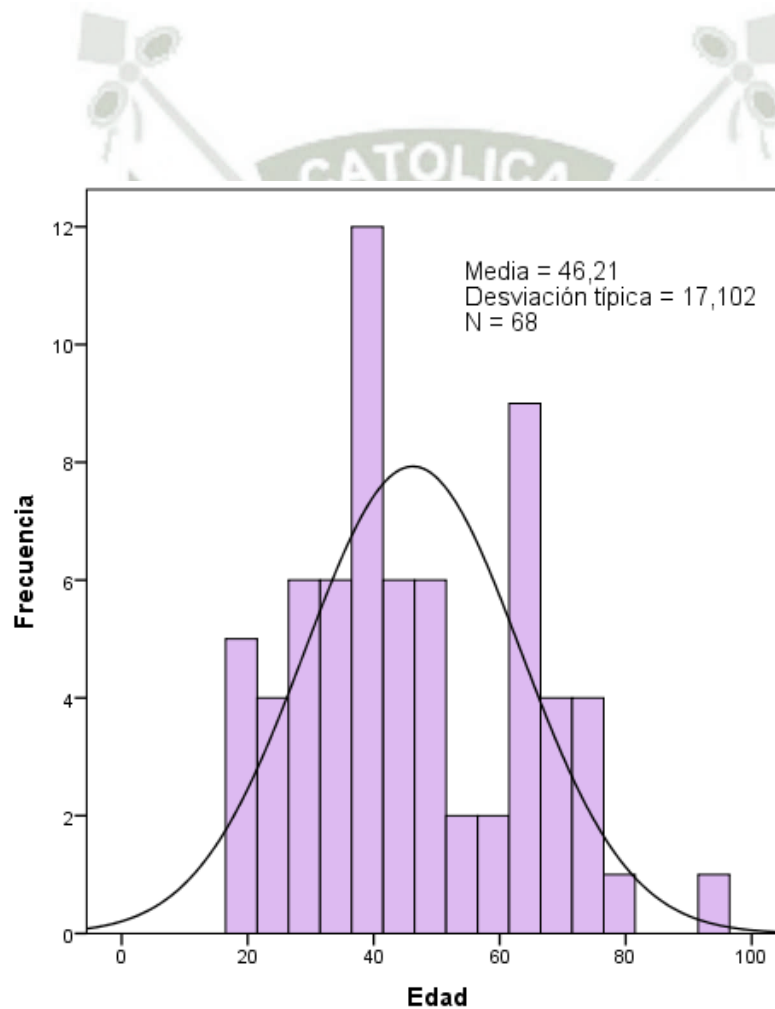


Gráfico N°2. Histograma que muestra la distribución de pacientes con derrame pleural según grupo etario, siendo la edad media de 46.21.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N°3**

**Distribución etiológica de derrame pleural por grupo etario.**

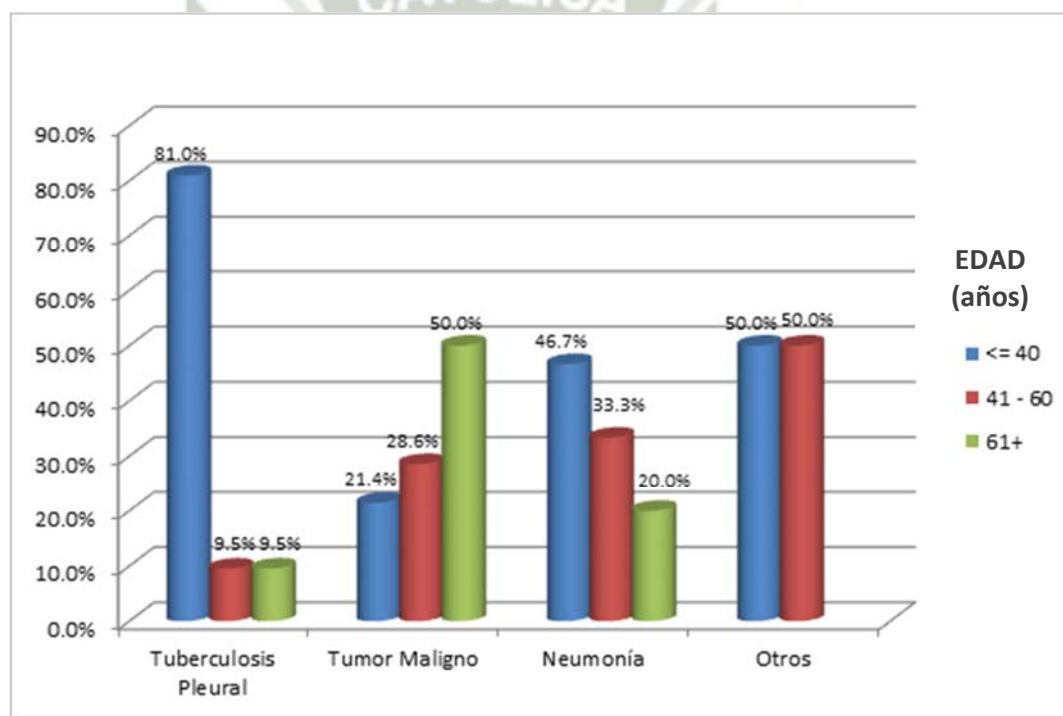


Gráfico N°3: Gráfico de barras en el cual se observa que los pacientes con tuberculosis pleural eran pacientes menores de 40 años en un 81%. De los pacientes con tumor maligno el 50% eran mayores de 61 años.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N°4**

**Distribución de pacientes con Derrame Pleural según sexo.**

| <b>Sexo</b> | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> |
|-------------|-------------------|-------------------|
| Femenino    | 26                | 38.2              |
| Masculino   | 42                | 61.8              |
| Total       | 68                | 100.0             |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N°4**

**Distribución de pacientes con Derrame Pleural según sexo.**

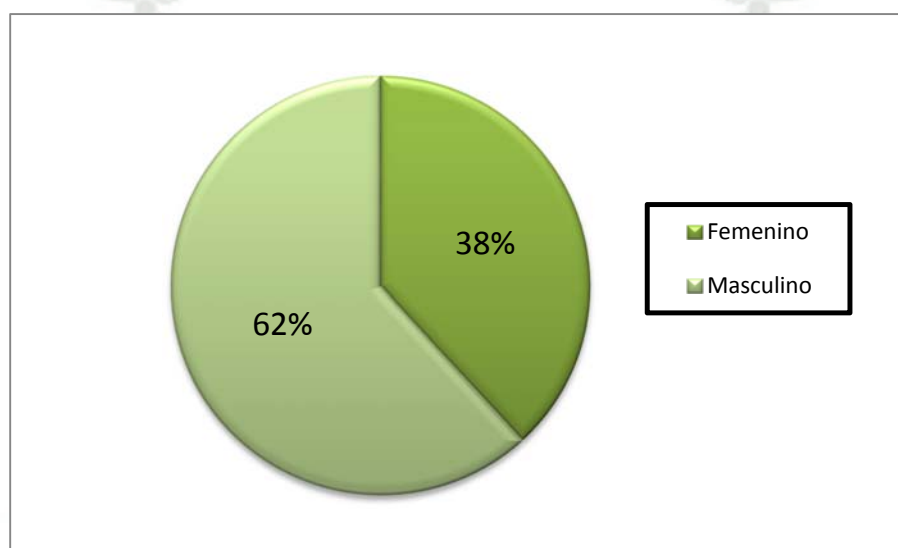


Gráfico N°4. Se observa que la población estudiada estuvo conformada por pacientes de sexo masculino en un 62% y de sexo femenino en un 38%.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N°5**

**Distribución etiológica de derrame pleural según sexo.**

| ETIOLOGIA                   | Sexo     |           |
|-----------------------------|----------|-----------|
|                             | Femenino | Masculino |
| <b>Tuberculosis Pleural</b> | 23.8%    | 76.2%     |
| <b>Tumor Maligno</b>        | 53.6%    | 46.4%     |
| <b>Neumonía</b>             | 33.3%    | 66.7%     |
| <b>Otros</b>                | 25.0%    | 75.0%     |
| <b>Total (%)</b>            | 38.2     | 61.8      |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**GráficoN° 5**

**Distribución etiológica de derrame pleural según sexo.**

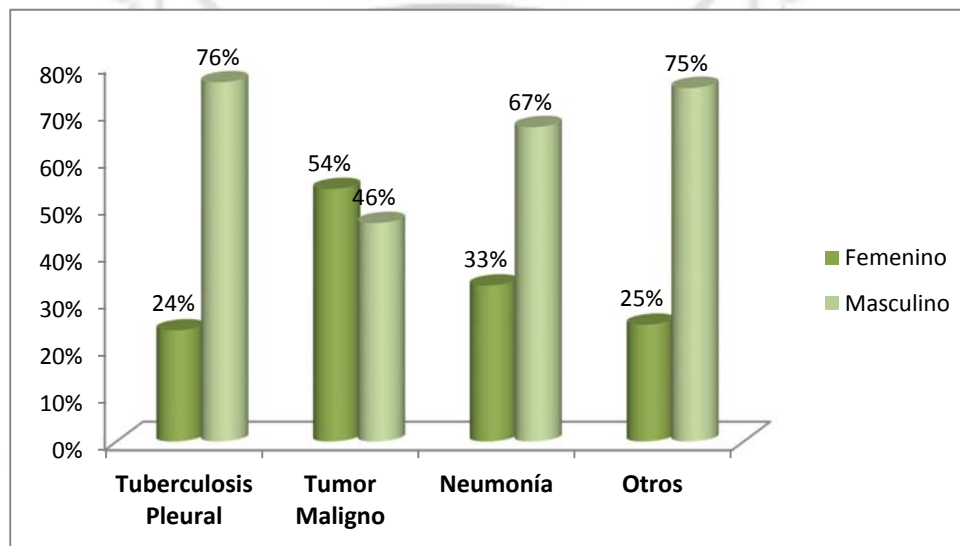


Grafico N°5. Se observa que de los pacientes con Tuberculosis pleural, el 76% eran varones. El 67% de los pacientes con Neumonía fueron varones.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 6**

**Valores de ADA Pleural en las diferentes patologías  
de la población en estudio**

| Etiología            | N°<br>Pacientes | ADA PLEURAL (U/L) |                 |         |                      |
|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------|----------------------|
|                      |                 | Media             | Error<br>Típico | Mediana | Desviación<br>típica |
| Neoplasia            | 28              | 26.8              | 4.25            | 18.7    | 22.49                |
| Tuberculosis Pleural | 21              | 63.5 <sup>a</sup> | 4.41            | 64.0    | 20.24                |
| Paraneumónico        | 15              | 27.8              | 3.1             | 26.0    | 12.3                 |
| Otros                | 4               | 52.2 <sup>b</sup> | 44.25           | 9.0     | 88.5                 |

<sup>a</sup>Valor significativamente mayor que los respectivos valores de los demás grupos.

( $p < 0.05$ )

<sup>b</sup> Valor no significativo ( $p = 0.323$ ).

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 6**

**Valores de ADA Pleural en las diferentes patologías  
de la población en estudio**

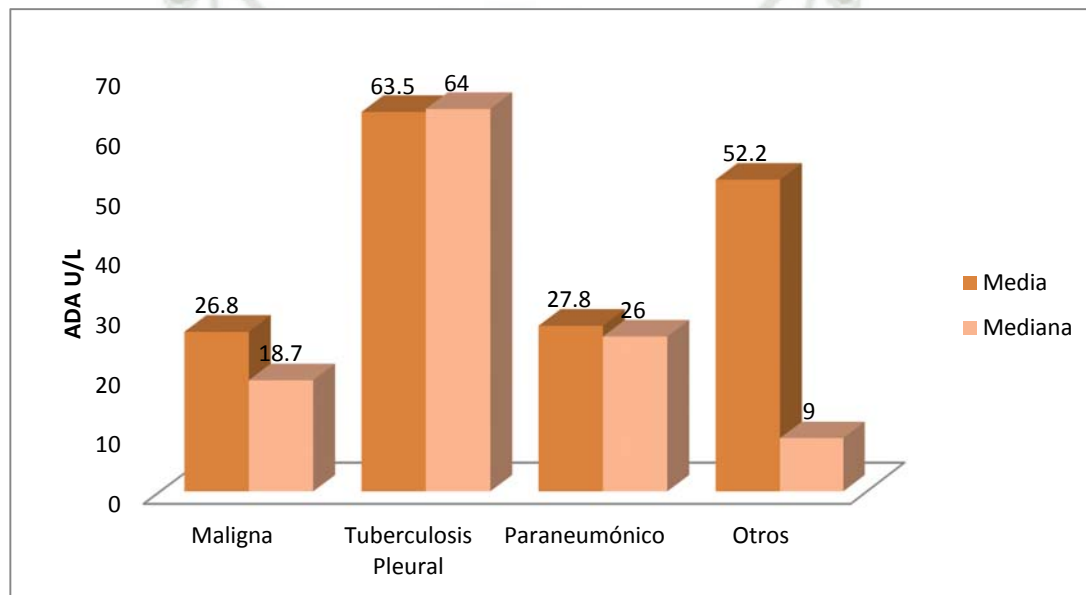


Gráfico N°6. Gráfico de barras en el cual se observan la media y mediana del ADA pleural en los diferentes grupos de diagnóstico, notándose una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en el grupo de Tuberculosis pleural. La media y mediana del grupo Otros no fueron estadísticamente significativas.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 7**

**Relación ADA 40 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

| ADA          | Tuberculosis pleural |      |     |      | TOTAL |      |
|--------------|----------------------|------|-----|------|-------|------|
|              | SI                   |      | NO  |      | N°.   | %    |
|              | N°.                  | %    | N°. | %    |       |      |
| >=40         | 19                   | 90.5 | 8   | 17.0 | 27    | 39.7 |
| <40          | 2                    | 9.5  | 39  | 83.0 | 41    | 60.3 |
| <b>TOTAL</b> | 21                   | 100  | 47  | 100  | 68    | 100  |

$X^2=32.71$      $p<0.05$

| ADA40                                  |        |
|--|--------|
| <b>Sensibilidad</b>                    | 90.5%, |
| <b>Especificidad</b>                   | 83.0%  |
| <b>Valor predictivo Positivo</b>       | 70.4%  |
| <b>Valor Predictivo negativo</b>       | 95.1%  |
| <b>Índice de probabilidad positiva</b> | 5.32   |
| <b>Índice de probabilidad negativa</b> | 0.05   |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 7**

**Relación ADA 40 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

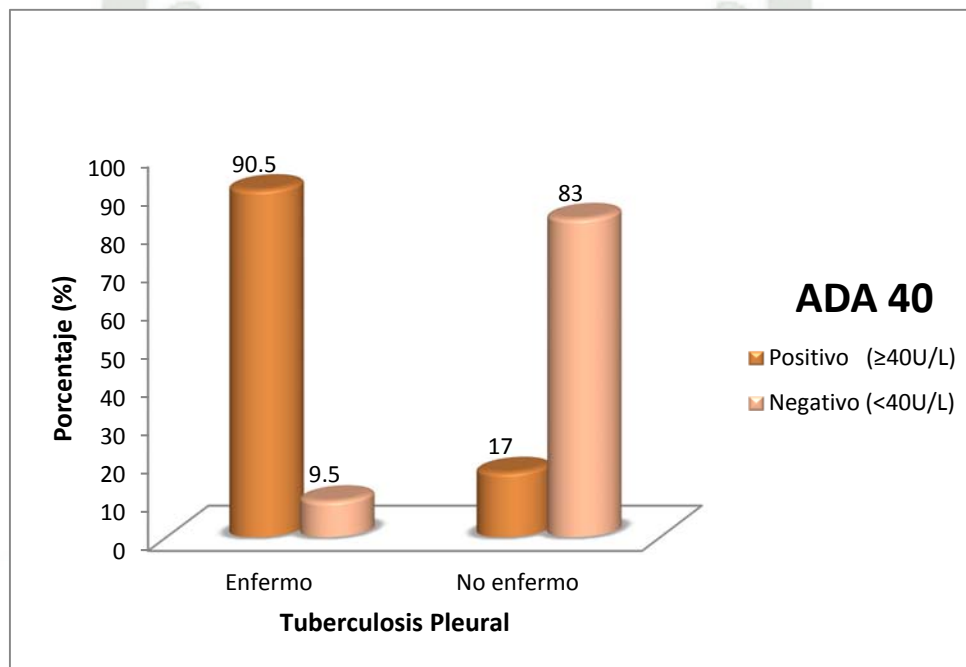


Gráfico N°7. Gráfico de barras que muestra sensibilidad (90.5%) y especificidad (83.0%) de ADA Pleural  $\geq 40$  U/L, comparados con la tasa de falsos negativos(9.5%) y tasa de falsos positivos (17%) respectivamente.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 8**

**Relación ADA40LP50 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

| ADA40<br>LP50   | Tuberculosis pleural |      |     |      | TOTAL |      |
|-----------------|----------------------|------|-----|------|-------|------|
|                 | SI                   |      | NO  |      | N°.   | %    |
|                 | N°.                  | %    | N°. | %    |       |      |
| <b>Positivo</b> | 17                   | 81,0 | 2   | 4,3  | 19    | 27,9 |
| <b>Negativo</b> | 4                    | 19,0 | 45  | 95,7 | 49    | 72,1 |
| <b>TOTAL</b>    | 21                   | 100  | 47  | 100  | 68    | 100  |

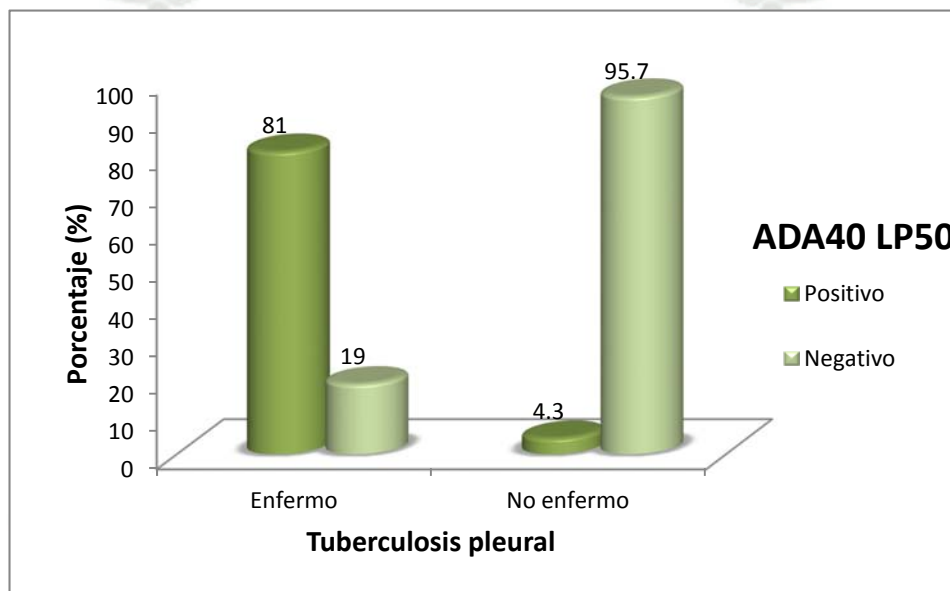
$X^2=42.40$   $p<0.05$

| <b>ADA40LP50</b>                       |       |
|--|-------|
| <b>Sensibilidad</b>                    | 81.0% |
| <b>Especificidad</b>                   | 95.7% |
| <b>Valor predictivo Positivo</b>       | 89.4% |
| <b>Valor Predictivo negativo</b>       | 91.5% |
| <b>Índice de probabilidad positiva</b> | 18.8  |
| <b>Índice de probabilidad negativa</b> | 0.19  |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 8**

**Relación ADA40LP50 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**



GráficoN°8: Gráfico de barras en el que se muestra la sensibilidad (81%) y especificidad (95.7%) de ADA40LP50, comparados con la tasa de falsos negativos(19%) y tasa de falsos positivos (4.3%) respectivamente.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 9**

**Relación ADA40LP80 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

| ADA40<br>LP80   | Tuberculosis pleural |      |     |      | TOTAL |      |
|-----------------|----------------------|------|-----|------|-------|------|
|                 | SI                   |      | NO  |      | N°.   | %    |
|                 | N°.                  | %    | N°. | %    |       |      |
| <b>Positivo</b> | 6                    | 28.6 | 1   | 2.1  | 7     | 10.3 |
| <b>Negativo</b> | 15                   | 71.4 | 46  | 97.9 | 61    | 89.7 |
| <b>TOTAL</b>    | 21                   | 100  | 47  | 100  | 68    | 100  |

$X^2=10.99$        $p<0.05$

| ADA40LP80                              |       |
|--|-------|
| <b>Sensibilidad</b>                    | 28.6% |
| <b>Especificidad</b>                   | 97.9% |
| <b>Valor predictivo Positivo</b>       | 85.7% |
| <b>Valor Predictivo negativo</b>       | 75.4% |
| <b>Índice de probabilidad positiva</b> | 13.33 |
| <b>Índice de probabilidad negativa</b> | 0.73  |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 9**

**Relación ADA40LP80 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

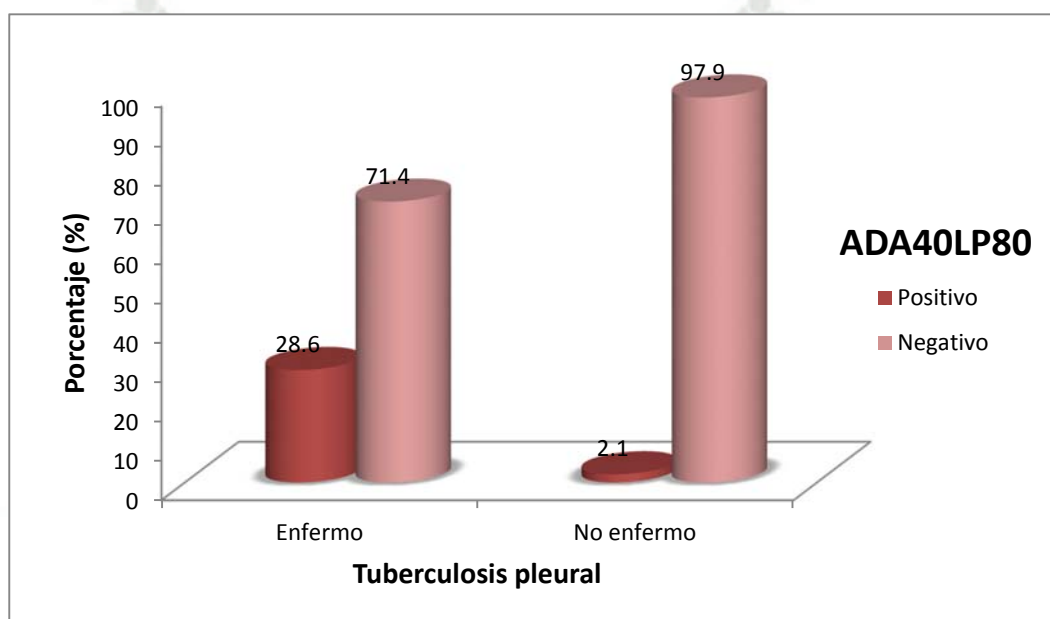


Gráfico N°9: Gráfico de barras que muestra la alta tasa de falsos negativos(71.4%) para ADA40LP80.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 10**

**Relación ADA40NP50 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

| ADA40<br>NP50   | Tuberculosis pleural |      |     |      | TOTAL |      |
|-----------------|----------------------|------|-----|------|-------|------|
|                 | SI                   |      | NO  |      | N°.   | %    |
|                 | N°.                  | %    | N°. | %    |       |      |
| <b>Positivo</b> | 2                    | 9.5  | 6   | 12.8 | 8     | 11.8 |
| <b>Negativo</b> | 19                   | 90.5 | 41  | 87.2 | 60    | 88.2 |
| <b>TOTAL</b>    | 21                   | 100  | 47  | 100  | 68    | 100  |

$X^2=0.14$   $p>0.05$

**ADA40NP50**

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| <b>Sensibilidad</b>              | 9.5%  |
| <b>Especificidad</b>             | 87.2% |
| <b>Valor predictivo Positivo</b> | 25%   |
| <b>Valor Predictivo negativo</b> | 68.3% |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 10**

**Relación ADA40NP50 y diagnóstico de Tuberculosis pleural.**

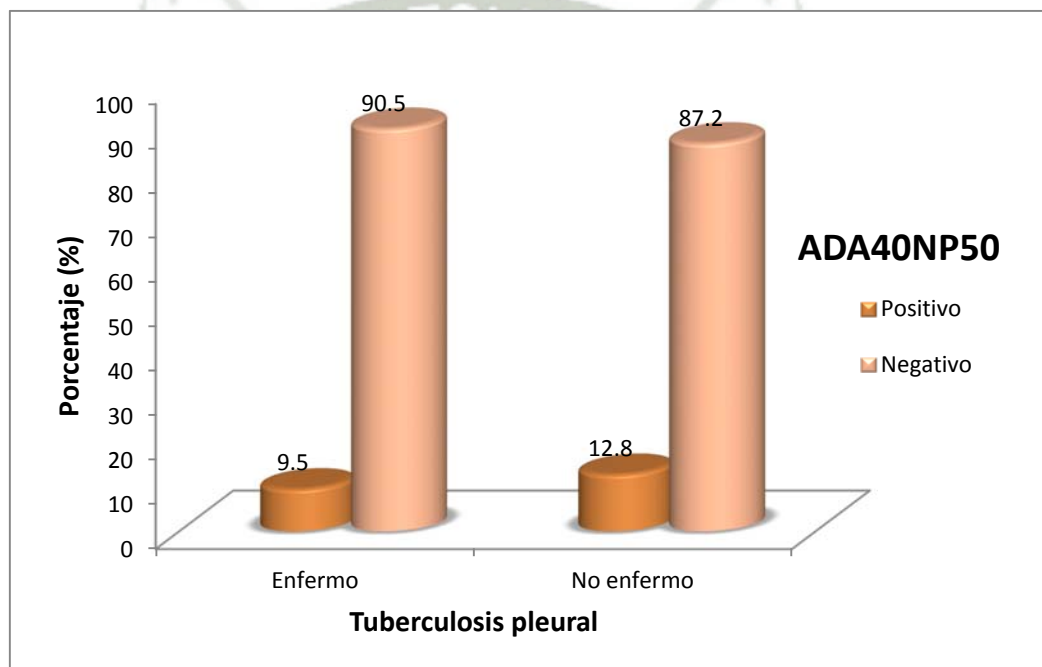


Gráfico N°10: Gráfico de barras que muestra sensibilidad (9.5%) y especificidad (87.2%) de ADA40NP50 comparados con la tasa de falsos negativos (90.5%) y positivos (12.8%) respectivamente.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N°11**

**Área bajo la curva para ADA\*NP**

|               | ABC  | Error<br>típico | Significancia | Intervalo de confianza<br>asintótico al 95% |                 |
|---------------|------|-----------------|---------------|---|-----------------|
|               |      |                 |               | Límite inferior                             | Límite superior |
| <b>ADA*NP</b> | 0.64 | 0.07            | 0.067         | 0.503                                       | 0.776           |

**\*Hipótesis nula= 0.5**



**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 11**  
**Curva ROC para ADANP**

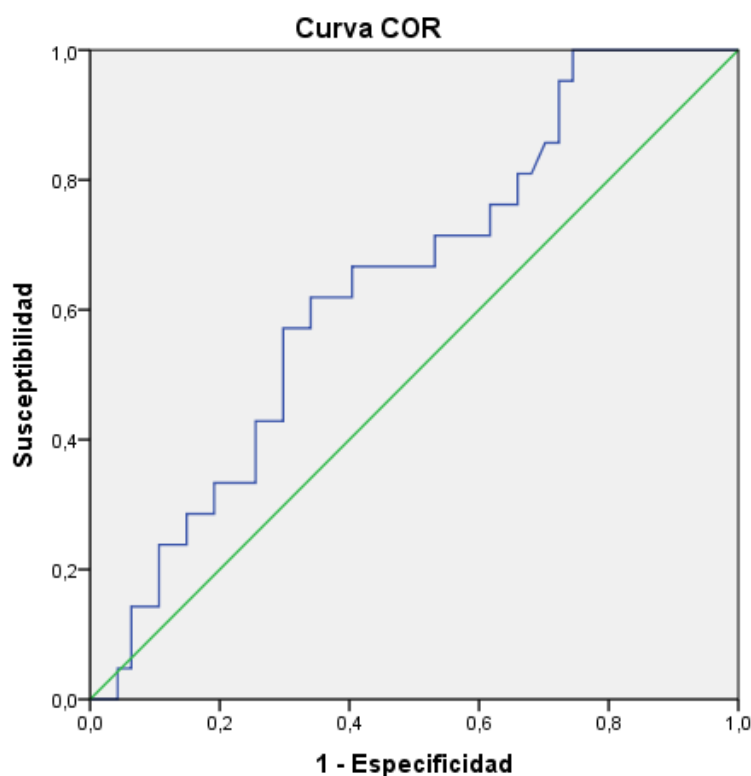


Gráfico N°12: Curva ROC que evalúa la variable ADA\*NP, teniendo un área bajo la curva de sólo 64%.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N° 12**

**Comparación de pruebas de validez y seguridad diagnóstica para ADA40 y  
ADA40LP50**

|  | <b>ADA40U/L</b> | <b>ADA 40/LP50</b> | <b>ADA 40/LP80</b> |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|
| <b>Sensibilidad</b>                        | 90.5%,          | 81.0%              | 28.6%              |
| <b>Especificidad</b>                       | 83.0%           | 95.7%              | 97.9%              |
| <b>Valor predictivo Positivo</b>           | 70.4%           | 89.4%              | 85.7%              |
| <b>Valor Predictivo negativo</b>           | 95.1%           | 91.8%              | 75.4%              |
| <b>Índice de probabilidad<br/>positiva</b> | 5.32            | 18.8               | 13.3               |
| <b>Índice de probabilidad<br/>negativa</b> | 0.05            | 0.19               | 0.72               |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

Tabla N°13

Área bajo la curva para variables significativas

|               | ABC   | Error<br>típico | Significancia | Intervalo de confianza<br>asintótico al 95% |                 |
|---------------|-------|-----------------|---------------|---|-----------------|
|               |       |                 |               | Límite inferior                             | Límite superior |
| <b>ADA</b>    | 0.902 | 0.038           | 0.000         | 0.826                                       | 0.977           |
| <b>LP</b>     | 0.826 | 0.059           | 0.000         | 0.712                                       | 0.941           |
| <b>ADA*LP</b> | 0.920 | 0.036           | 0.000         | 0.849                                       | 0.991           |

*\*Hipótesis nula= 0.5*

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Gráfico N° 12**

**Curva ROC comparativa de variables significativas**

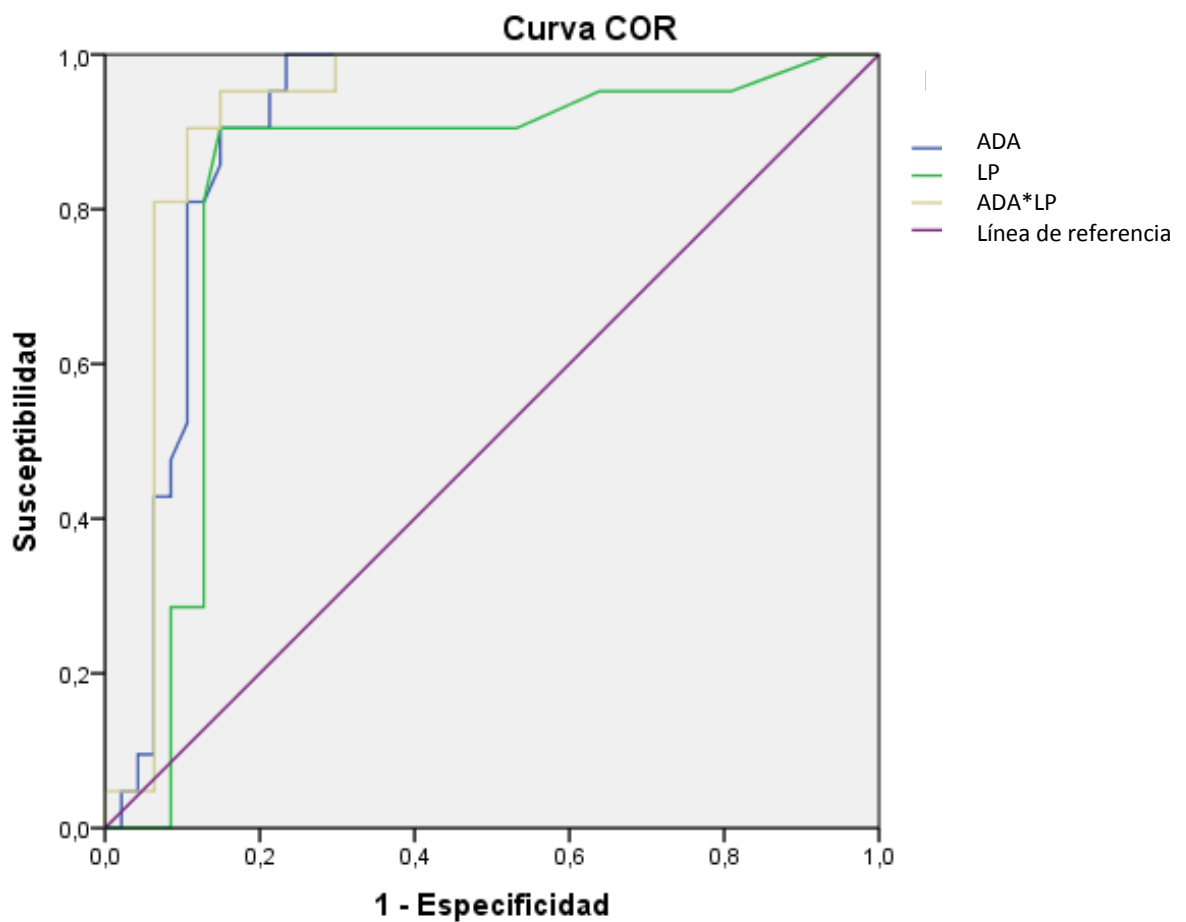


Gráfico N°12: Curva ROC que evalúa las variables ADA, LP Y ADALP, teniendo esta última un área bajo la curva de 92%, con respecto a 90% y 82% de ADA y LP , respectivamente.

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N°14**  
**Puntos de corte para ADA Pleural**

| <b>Positivo si es mayor<br/>o igual que</b> | <b>Sensibilidad</b> | <b>1 -<br/>Especificidad</b> |
|---|---------------------|------------------------------|
| 28.1  | 1.000               | .298                         |
| 31.2  | 1.000               | .277                         |
| 34.5  | 1.000               | .255                         |
| 35.5  | 1.000               | .234                         |
| 36.2  | .952                | .234                         |
| 36.7  | .952                | .213                         |
| 37.5  | .905                | .213                         |
| 38.5  | .905                | .191                         |
| 40.5  | .905                | .170                         |
| 44.0  | .905                | .149                         |
| 47.5  | .857                | .149                         |
| 49.5  | .810                | .128                         |
| 51.0  | .810                | .106                         |
| 53.5  | .762                | .106                         |
| 55.5  | .714                | .106                         |
| 57.0  | .667                | .106                         |
| 58.2  | .619                | .106                         |
| 59.5  | .571                | .106                         |
| 62.3  | .524                | .106                         |
| 64.1  | .476                | .085                         |
| 64.6  | .429                | .085                         |
| 65.5  | .429                | .064                         |
| 67.0  | .333                | .064                         |
| 68.1  | .286                | .064                         |
| 68.4  | .238                | .064                         |
| 70.3  | .190                | .064                         |
| 73.5  | .095                | .064                         |
| 77.4  | .095                | .043                         |
| 87.9  | .048                | .043                         |
| 116.5                                       | .048                | .021                         |
| 161.0                                       | .000                | .021                         |
| 186.0                                       | .000                | .000                         |

**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA EN FLUIDO  
PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO EN EL DIAGNÓSTICO DE  
TUBERCULOSIS PLEURAL EN PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL  
CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Tabla N°15**  
**Puntos de corte para ADA\*LP**

| <b>Positivo si es mayor<br/>o igual que</b> | <b>Sensibilidad</b> | <b>1 -<br/>Especificidad</b> |
|---|---------------------|------------------------------|
| 28.1505                                     | 1.000               | .340                         |
| 29.3520                                     | 1.000               | .319                         |
| 31.5974                                     | 1.000               | .298                         |
| 33.5343                                     | .952                | .298                         |
| 34.3508                                     | .952                | .255                         |
| 35.1367                                     | .952                | .234                         |
| 36.1231                                     | .952                | .213                         |
| 37.1766                                     | .952                | .191                         |
| 39.2059                                     | .952                | .170                         |
| 45.3486                                     | .905                | .149                         |
| 46.2961                                     | .905                | .106                         |
| 47.7452                                     | .857                | .106                         |
| 48.7347                                     | .810                | .106                         |
| 49.8343                                     | .810                | .085                         |
| 52.3972                                     | .810                | .064                         |
| 57.0065                                     | .762                | .064                         |
| 60.5958                                     | .714                | .064                         |
| 62.2731                                     | .571                | .064                         |
| 62.7293                                     | .524                | .064                         |
| 64.2133                                     | .476                | .064                         |
| 65.8946                                     | .429                | .064                         |
| 66.7079                                     | .333                | .064                         |
| 68.1074                                     | .286                | .064                         |
| 70.4006                                     | .238                | .064                         |
| 71.6152                                     | .190                | .064                         |
| 74.3913                                     | .143                | .064                         |
| 77.6509                                     | .095                | .064                         |
| 81.5405                                     | .048                | .043                         |
| 84.8499                                     | .048                | .021                         |
| 90.7262                                     | .048                | 0.000                        |
| 95.3663                                     | 0.000               | 0.000                        |



## DISCUSION Y COMENTARIOS

Hacer un diagnóstico diferencial entre exudado por Tuberculosis Pleural y No Tuberculosis, es problema clínico crítico, y los métodos convencionales, como la examinación directa del líquido pleural con tinción Ziehl – Neelsen, cultivo de líquido pleural, y biopsia pleural, no siempre son de ayuda en el diagnóstico, dado que tienen limitaciones.[7,8,9,18,19]

La biopsia pleural y el cultivo permanecen como los estándares de diagnóstico, pero constituyen pruebas invasivas, de difícil acceso, que puede requerir toracoscopia o toracotomía, con riesgo de incrementar la morbilidad del paciente.[13,15,16]

En respuesta a este problema se han tratado de identificar diversos biomarcadores, teniendo como más importantes al IFN Gamma, ADA, Interleuquina 12p40, interleuquina 18, proteína acídica inmunosupresiva, y el receptor soluble de Interleuquina 2, cuyas actividades son todas significativamente más altas en Exudados Tuberculosos que No Tuberculosos.[2,3,25,26,20]. Sin embargo, la larga historia del uso satisfactorio del test de ADA, su simplicidad, bajo costo, rápida obtención de resultados, la convierten en la opción preferida por muchos clínicos.[7,8,18,19,21]

Desde su primera descripción en 1978, la determinación de la actividad ADA ha demostrado un gran rendimiento, y se ha convertido en un importante patrón de referencia en la identificación de tuberculosis pleural en la práctica clínica. Sin embargo se ha visto que esta herramienta es especialmente útil en lugares de alta prevalencia, y su indicador de validez diagnóstica de mayor resalte es la sensibilidad, por lo tanto muy útil para descartar el diagnóstico de Tuberculosis Pleural.[7,9,14]

En nuestra revisión se analizaron un total de 68 casos de derrame pleural tipo exudado, se encontraron 28 Tumores Malignos (40%), 21 casos de Tuberculosis Pleural (33%), 15 casos de Neumonía (21%) y 4 casos con Otros diagnósticos (6%) (Tabla y Gráfico 1).

Divididos en grupos etarios, es notable resaltar que los pacientes de tuberculosis pleural eran menores de 40 años en un 81% (Tabla y gráfico 2).

La edad media de fue de 46,21 (Desviación Estándar de 17,10 años) (Tabla y Gráfico3) con un radio masculino/femenino de 42/26 (61,8%/38,2%) (Tabla y Gráfico 4), siendo varones el 76% de pacientes con tuberculosis pleural.(Tabla y Gráfico 5).

La actividad de ADA en diferentes grupos, mediante T Student, fue significativamente mayor en el grupo de Tuberculosis Pleural (Tabla N°6), con una media de 63.5, comparado con el grupo Tumor Maligno con una media de 26.8, y el grupo Neumonía con una media de 27,8. Cabe resaltar que la actividad ADA en el grupo Otros no fue estadísticamente diferente de los otros grupos ( $p=0.323$ ), ya que tiene una media de 52,2 (Desviación Estándar de 88.5); esto es debido a que un caso correspondió a un Empiema, y éste tuvo un valor de ADA de 185, valor muy por fuera de la distribución; pero ya es sabido que los Empiemas y Linfomas suelen tener valores de ADA por encima de 200.[6,7,14]

El presente trabajo intenta brindar una opción para mejorar el rendimiento de la actividad ADA, al combinarlo con el Conteo Relativo de Linfocitos  $> 50\%$  (LP50) para el diagnóstico de Tuberculosis Pleural, aumentando así su especificidad, su valor predictivo positivo, y el área bajo la curva. A la actualidad se han desarrollado 3 grandes metaanálisis, basados en 91 estudios, con un total de 14505 pacientes, y han demostrado uniformemente un alto desempeño diagnóstico para el test de ADA. [14,22,23]

Nuestros datos son consistentes con los demás estudios, obteniendo con un punto de corte de 40 UI/L en la actividad ADA, una sensibilidad y valor predictivo negativo de 90.5 y 95.1, y especificidad y valor predictivo positivo de 83.0%, 70.4% (Tabla y gráfico 7); datossimilares a los estudios anteriores en otros escenarios. [7,8,9,14,22,23]; asimismo la Curva ROC para el ADA (Tabla 13, Gráfico 12) muestra un área bajo la curva de 0,902 (IC 95%: 0,82 – 0,97), demostrando ser una prueba muy útil en la clasificación de exudados en Tuberculosos y No Tuberculosos.

La combinación ADA40LP50 brindó resultados muy útiles al mostrar un incremento en la especificidad y valor predictivo positivo de 95.7% y 89.4% respectivamente (Tabla y Gráfico 8) con descenso en la sensibilidad y valor predictivo negativo a 81.0 % y 91.5% respectivamente.(Tabla y Gráfico 8), pudiendo ser una herramienta de utilidad en la confirmación de la enfermedad, para la decisión de inicio precoz de terapia

antituberculosa. Asimismo la combinación ADA40LP50 presenta en la curva ROC (Gráfico 12), un área bajo la curva de 0,920 (IC 95%: 0.84 – 0.991) (Tabla 13), la cual no es estadísticamente superior al área del ADA40 aislado, según la ecuación de Hanley & McNeil. ( $z=0.78$ ). Sin embargo esto no disminuye el desempeño utilidad que tiene la combinación ADA40LP50 en el diagnóstico clínico de la tuberculosis pleural, ya que aumenta significativamente la especificidad y el valor predictivo positivo. Asimismo cabe resaltar que el ADA40 aislado tendría una especificidad de 95% con un punto de corte de 77.4 (Tabla 14). Es por eso que consideramos que la combinación ADA40LP50 tiene mucho impacto e importancia diagnóstica, ya que con su especificidad 95.7%, VPP 89.4% e índice de probabilidad positivo 18.8, permite confirmar la enfermedad con valores de ADA mayores de 40 U/L, pero mucho menores de 77.4 U/L.

La combinación de ADA con una Proporción Linfocítica  $\geq 80\%$  (ADA40LP80) mostró resultados no superiores al ADA40LP50 (Tabla 9 y Gráfico 9), ya que incrementa ligeramente la especificidad, pero con un gran descenso de la sensibilidad hasta 28.6% y una razón de probabilidad positiva de 13.3 comparado con 18.8 del ADA40LP50.

Para la combinación de ADA con el Conteo Relativo de Neutrófilos en el diagnóstico de Tuberculosis Pleural (Tabla 10, Gráfico 10), los resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p>0.05$ ), con un Área Bajo la Curva de 0.64 (Gráfico 11),  $p=0.067$ , y un IC 95% con un límite inferior prácticamente igual al de la hipótesis nula del gráfico. (Tabla 11)

Además de los datos comparativos entre la actividad de ADA y el Conteo Celular hay algunos hallazgos interesantes para comentar:

- 1) Para el grupo de pacientes con Tuberculosis, el 81% fueron menores de 40 años, mientras que para el grupo de pacientes con Tumor Maligno, el 50% fueron mayores de 60 años.
- 2) En nuestro estudio, (Tabla 14) se observa que para un punto de corte de 35 U/L, la actividad ADA muestra un 100% de sensibilidad, concluyendo para nuestra población, que valores por debajo de la misma, prácticamente descartan la enfermedad.

Nuestro estudio tiene limitaciones: en particular, ser retrospectivo, existir muchos casos que no cumplían con los criterios de inclusión, ya que no se les realizaba toracocentesis,

o no se les realizaba conteo celular, o no tenían medición de la actividad ADA, pero en la población estudiada los datos son comparables con los datos internacionales, y se ofrece una nueva alternativa diagnóstica para la confirmación de la Tuberculosis Pleural, e inicio precoz del tratamiento, sin pruebas muy invasivas, como son la biopsia por toracoscopia o toracotomía

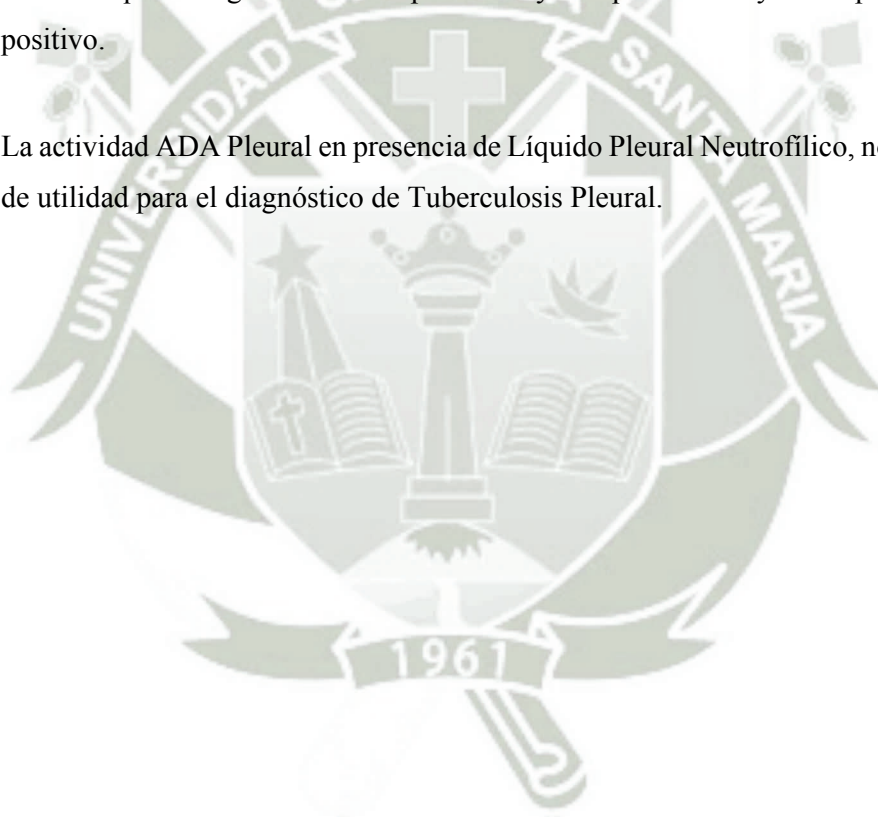


**CAPITULO IV**  
**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**



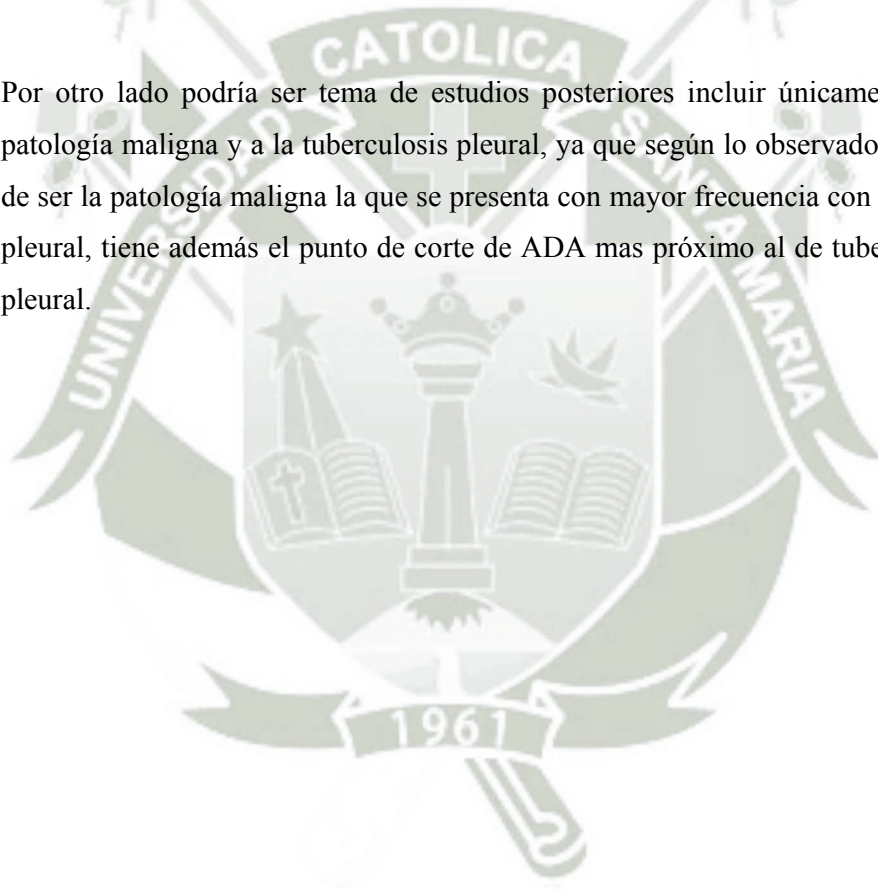
## CONCLUSIONES

- El test de ADA permanece como una pruebaútil de alto rendimiento en el diagnóstico de Tuberculosis Pleural con un Área Bajo la Curva de 0.902.
- La actividad ADA Pleural en presencia de Líquido Pleural Linfocítico, muestra un mejor rendimiento diagnóstico, al incrementar significativamente la especificidad y el valor predictivo positivo.
- La actividad ADA pleural aislada en comparación con la actividad ADA en presencia de líquido pleural linfocítico presentan un área bajo la curva similar, sin embargo la primera se destaca por su alta sensibilidad y valor predictivo negativo mientras que la segunda destaca por su mayor especificidad y valor predictivo positivo.
- La actividad ADA Pleural en presencia de Líquido Pleural Neutrófilico, no resulta de utilidad para el diagnóstico de Tuberculosis Pleural.



## RECOMENDACIONES

- Como recomendación, se podría sugerir el uso más frecuente de ADA pleural, en este caso por parte del personal de salud asistencial de los Hospitales de Arequipa, como herramienta diagnóstica para Tuberculosis Pleural, siendo requerido realizar toracocentesis diagnósticas a todo paciente con derrame pleural clínico para reforzar su validez comparada con otras patologías.
- Realizar nuevos estudios con poblaciones mayores y aumentar su validez y confiabilidad, y/o con otros biomarcadores para poder determinar así cuál es el de mayor costo/beneficio
- Por otro lado podría ser tema de estudios posteriores incluir únicamente a la patología maligna y a la tuberculosis pleural, ya que según lo observado además de ser la patología maligna la que se presenta con mayor frecuencia con derrame pleural, tiene además el punto de corte de ADA más próximo al de tuberculosis pleural.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1) Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis (2006)Minsa. Lima Abr
- 2) Segura-Núñez P, Sánchez R. (2004)Adenosina deaminasa: la utilidad de su determinación en Líquido pleural para el diagnóstico de pleuresía Tuberculosa, Trabajo para optar por el título de especialista. UNMSM.
- 3) [http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION\\_TUBERCULOSIS\\_A\\_REQUIPA\\_2011.pdf](http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION_TUBERCULOSIS_A_REQUIPA_2011.pdf)
- 4) Fuentes C., Villamil B (2010) Factores asociados a tuberculosis extrapulmonar en Bogotá d.c. 2005 – 2008. Trabajo de Tesis para optar al título de Especialista en Epidemiología. Universidad CES. Bogotá.
- 5) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J RespirCritCareMed 2000;161:376–1395
- 6) Ortiz J. (2002) El valor diagnóstico del test de ada. Trabajo de investigación de segunda especialización de Medicina Humana. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.
- 7) Garcia-ZamalloaAM, Taboada J (2012) Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase and Lymphocyte Proportion in Pleural Fluid for Tuberculous Pleurisy in Different Prevalence Scenarios. June7(6):e38729.
- 8) Porcel JM (2009) Tuberculous pleural effusion. Lung 187: 263–270.
- 9) Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S (2010) Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. Eur J Intern Med 21: 419–423.
- 10) Porcel JM, Vives M (2003) Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model Med SciMonit, 9(5): CR227-232
- 11) Valencia C, Soto M, Estrada S. (2006) Estandarización de la técnica de adenosina deaminasa, un aspecto crítico en la ayuda diagnóstica para tuberculosis. Medicina&Laboratorio12:3-4
- 12) Delgado A.(2006) Utilidad clínica de la determinación de adenosin-desaminasa sérica en varias hepatopatías, conectivopatías y hemopatías crónicas. [Tesis doctoral]. Universidad de granada.
- 13) Betancur C, Granada J, López LM, Morales G (2004) Valor diagnóstico de la adenosindeaminasa en pacientes con pleuritis tuberculosa en la ciudad de Medellín 1991-1993..Acta Médica Colombiana 19(4)

- 14) Liang Q, Shi H, Wang K, Qin S, Qin X. (2008) Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* 102,744–754.
- 15) Gupta B, Bharat V, Bandyopadhyaya D. (2010) Sensitivity, Specificity, Negative and Positive Predictive Values of Adenosine Deaminase in Patients of Tubercular and Non-Tubercular Serosal Effusion in India. *J Clin Med Res* 2(3):121-126
- 16) Mejia A, Pajares V (1998) Adenosina deaminasa sérica como marcador de la respuesta terapéutica en TBC pulmonar. *Diagnóstico* 37:6
- 17) Yung L, Shin C, Hui-Zin T, Bao C, Tsi H (2011) Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleurisy using pleural fluid adenosine deaminase and interferon gamma in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 44, 88e94
- 18) Porcel JM, Vives M (2003) Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit*; 9(5): CR227-232
- 19) Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ (2007) Diagnostic value of Interferon- $\gamma$  in tuberculous pleurisy. A metaanalysis. *Chest* 131: 1133–1141.
- 20) Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Shan SA (2007) Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 131: 880–889.
- 21) Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C (2003) Adenosine Deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 7 (8): 777–786.
- 22) Morisson P, Neves DD (2008) Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol* 34 (4): 217–224.
- 23) Garcia-Zamalloa AM, Arrizabalaga J (2008) Tuberculosis in the Bajo Deba area (Guipúzcoa, Spain) from 1995 to 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* Apr 26 (4): 187–193.

ANEXOS



**ANEXO 01. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:**

UCSM

Valor Diagnóstico del ADA Pleural en Líquido con predominio  
linfocítico en el Diagnóstico de Tuberculosis Pleural

|              |   |                 |                          |
|--------------|---|-----------------|--------------------------|
| Nro Registro | <input type="text"/>                                  | Derrame Pleural | <input type="checkbox"/> |
| Historia Nro | <input type="text"/>                                  | Toracocentesis  | <input type="checkbox"/> |
| Sexo         | <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F | Exudado         | <input type="checkbox"/> |
| Edad         | <input type="text"/>                                  | Tuberculosis    | <input type="checkbox"/> |

Parámetros Citoquímicos

| Bioquímicos      |                          |                      |                             |
|------------------|--------------------------|----------------------|-----------------------------|
|                  | Líquido                  | Suero                | Relación                    |
| LDH              | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/>        |
| Proteínas        | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | <input type="text"/>        |
| Exudado          | <input type="checkbox"/> |                      |                             |
| Transudado       | <input type="checkbox"/> |                      |                             |
| Recuento Celular |                          |                      |                             |
|                  | Absoluto                 | Relativo             |                             |
| Linfocitos       | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | No <input type="checkbox"/> |
| Neutrófilos      | <input type="text"/>     | <input type="text"/> | No <input type="checkbox"/> |
| Valores de ADA   |                          |                      |                             |
| Pleural          | <input type="text"/>     | No                   | <input type="checkbox"/>    |
| Sérico           | <input type="text"/>     | No                   | <input type="checkbox"/>    |
| Relación         | <input type="text"/>     |                      |                             |

Etiología de Exudados

| Tuberculosis Pleural                         |                          |                          |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|  | (+)                      | (-)                      |                          | (+)                      | (-)                      |
| Frotis                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |
|  |                          |                          | Liq Pleural              | Biopsia                  | Esputo                   |
|  |                          |                          | (+) (-)                  | (+) (-)                  | (+) (-)                  |
| Cultivo                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
|  |                          |                          |                          |                          |                          |
| Biopsia                                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |
| No Tuberculosis                              |                          |                          |                          |                          |                          |
| Maligno                                      | <input type="checkbox"/> | Neumonía                 | <input type="checkbox"/> | Otros                    | <input type="checkbox"/> |
| Combinación ADA + Fluido Pleural Linfocítico |                          |                          |                          |                          |                          |
|  |                          | Sí                       | No                       |                          |                          |
| ADA <sub>40</sub> LP <sub>50</sub>           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |
| ADA <sub>40</sub> LP <sub>80</sub>           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |                          |                          |                          |



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**VALOR DIAGNÓSTICO DE LA ADENOSIN DEAMINASA  
EN FLUIDO PLEURAL CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO  
EN EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN  
PACIENTES DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS  
ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO 2010 - 2012**

**Proyecto de tesis presentado por:  
CARLA LINARES VILLAVICENCIO  
Para optar por el título profesional de  
MEDICO CIRUJANO**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2013**

## I. PREÁMBULO

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad social que, por su vínculo con la pobreza, afecta mayormente a los países en desarrollo y a los sectores más vulnerables de los países desarrollados, lo que hace difícil su control y erradicación. Por tal razón, uno de los objetivos del milenio fijado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el de reducir en un 50% la incidencia de TB entre 1990 y 2015.

En el Perú, la TB se encuentra distribuida en todo el territorio nacional, pero existen zonas con mayor incidencia; entre ellas, Lima es el departamento donde se concentran cerca del 60% de todos los casos de Tuberculosis Pulmonar (TBP). Asimismo en el Perú, el 17% de los casos corresponde a Tuberculosis Extra Pulmonar (TBEP), teniendo como forma más frecuente a la TB Pleural.

La TBEP usualmente presenta más de un problema diagnóstico comparado con la TBP. En parte esto es debido a que su frecuencia es menor, y de esa manera menos familiar para los clínicos. Adicionalmente la TBEP compromete lugares relativamente inaccesibles, y por la naturaleza del tejido comprometido, pocos bacilos pueden causar gran daño. La combinación de pequeños números de bacilos y sitios inaccesibles ocasiona que la confirmación bacteriológica para el diagnóstico sea mucho más difícil, y los procedimientos invasivos para establecer el diagnóstico son requeridos. Es por eso que los marcadores como la enzima AdenosinDeaminasa (ADA) cobran importancia al ser de rápida obtención, bajo costo, y buena confiabilidad en el diagnóstico de TBEP.

El presente trabajo pretende valorar la utilidad diagnóstica del test de ADA en el diagnóstico de TB Pleural, y asimismo encontrar factores que puedan mejorar su potencia diagnóstica, asociándolo a un Fluido Pleural Linfocítico o Neutrofílico, el cual estaría dado por la composición citoquímica del líquido con predominio de linfocitos o neutrófilos respectivamente. Además de su relación con el ADA Sérico.

## II. PLANTEAMIENTO TEORICO

### 1. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.

#### 1.1. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es el valor diagnóstico de la determinación del test ADA en Fluido pleural con predominio Linfocítico en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo período 2010 - 2012?

#### 1.2. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA:

##### A. ÁREA DEL CONOCIMIENTO

General : Ciencias de la Salud

Específica : Medicina Humana

Especialidad : Neumología

Línea : Tuberculosis Extra Pulmonar

##### B. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

| VARIABLE                           | INDICADOR   | VALOR/<br>CATEGORIA  | TIPO DE<br>VARIABLE | ESCALA<br>DE<br>MEDICION |
|------------------------------------|---|----------------------|---------------------|--------------------------|
| ADA Pleural                        | Medición de ADA en líquido pleural  | > 0 UI/L             | Cuantitativa        | Continua                 |
| ADA <sub>40</sub> LP <sub>50</sub> | • ADA en líquido Pleural > 40 UI/L, y<br>Conteo relativo de Linfocitos en Líquido Pleural > 50% | Positivo<br>Negativo | Cualitativa         | Nominal                  |
| ADA <sub>40</sub> LP <sub>80</sub> | • ADA en líquido Pleural > 40 UI/L, y<br>Conteo relativo de Linfocitos en Líquido Pleural > 80% | Positivo<br>Negativo | Cualitativa         | Nominal                  |
| ADA <sub>40</sub> LN <sub>50</sub> | • ADA en líquido  | Positivo<br>Negativo | Cualitativa         | Nominal                  |

|                      |  |   |             |         |
|----------------------|--|---|-------------|---------|
|                      | Pleural > 40 UI/L, y<br>Conteo relativo de Neutrófilos en Líquido Pleural > 50%  |   |             |         |
| Caso Derrame Pleural | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identificación de BK en líquido</li> <li>• Identificación de BK y/o reacción granulomatos a tuberculoso en biopsia</li> <li>• Evidencia clínica y radiológica de TB en ausencia de confirmación bacteriológica y/o histológica</li> </ul> | Derrame Pleural Tuberculoso<br>Derrame Pleural No Tuberculoso | Cualitativa | Nominal |

### C. INTERROGANTES BASICAS

1. ¿Cuál es la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, y Valor Predictivo Negativo de la determinación de ADA pleural en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012?
2. ¿Cuál es la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Y Valor Predictivo Negativo de la determinación de ADA (ADA40) en Líquido Pleural Linfocítico (LP50) en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012?
3. ¿Cuál es la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Y Valor Predictivo Negativo de la determinación de ADA (ADA40) en Líquido Pleural Neutrofilico (LN50) en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012?

#### D. TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio es de tipo observacional, retrospectivo según D. Altman.

#### E. NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional

#### 1.3. JUSTIFICACION

**Originalidad:** Los estudios realizados en nuestro país sobre la determinación de la enzima ADA y el diagnóstico de TB pleural son escasos, datan del año 2002 y 2004, y sólo consideran los niveles de ADA en líquido pleural; por lo que el presente trabajo incluye Relación ADA Pleural/Sérico y a la determinación del ADA Pleural en un Fluido Pleural Linfocítico (LP50) como indicadores que podrían tener relación con el diagnóstico, y en su combinación, incrementar la especificidad y valor predictivo positivo del test de ADA, brindando una herramienta igualmente costo efectiva, pero probablemente con mayor validez.

**Relevancia:** La TB es un problema de Salud Pública mundial y nacional, y su forma extrapulmonar más frecuente es la que afecta a la pleura. El diagnóstico definitivo de TB Pleural está basado en la identificación bacteriológica del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural o en tejido obtenido por biopsia, así como también por la demostración histológica de la reacción granulomatosa característica. Sin embargo estas pruebas son invasivas, no siempre disponibles, y pueden tomar tiempo en determinar la positividad, para una decisión terapéutica; es por eso que las pruebas con marcadores toman mucha importancia por su bajo costo, y rapidez diagnóstica. Actualmente sólo ADA e Interferón Gamma

(IFN $\gamma$ )son confiables; pero la simplicidad, bajo costo, disponibilidad rápida de resultados y la larga historia de uso exitoso del test de ADA, lo convierten en la opción preferida. Es por eso que el presente trabajo pretende determinar la utilidad del test de ADA, e intenta encontrar factores que incrementen su utilidad diagnóstica, como la combinación de ADA y Líquido Pleural Linfocítico.

**Factibilidad:** La metodología del presente estudio a través de la revisión de historias clínicas lo hace muy factible, ya que no existe mucha dificultad en acceder a las historias de los pacientes egresados por TB pleural u otras causas de derrame pleural.

## 2. MARCO CONCEPTUAL:

### 2.1. Tuberculosis en el Perú.

En el Perú, la TB se encuentra distribuida en todo el territorio nacional, al finalizar el 2011 se han reportado 32 mil casos de TB con una tasa de incidencia promedio de 110 por 100.000.00 habitantes y ocupa el primer lugar en la Región de las Américas por la incidencia de casos de TB multidrogo resistente (TBMDR), siendo Lima el departamento donde se concentran cerca del 60% de todos los casos de TBP. (1)

### 2.2. Tuberculosis extrapulmonar

La formas extrapulmonares más frecuentes en el país son la pleural, ganglionar e intestinal.(2) De los casos de TB, 17% corresponden a TBEP a nivel nacional, en Arequipa corresponde al 8%, siendo la segunda forma mas frecuente de TB en nuestro medio. (3)

#### 2.2.1. Tuberculosis pleural

La afectación de la pleura es frecuente en la TB primaria y se debe a la invasión del espacio pleural por bacilos tuberculosos. Produciéndose en forma característica derrame pleural exudativo, ocasionado por una reacción de hipersensibilidad tardía, de predominio linfocítico. (4,5)

### FORMAS CLÍNICAS:

Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre y pérdida de peso asociados a dolor torácico de tipo pleurítico y disnea. Los hallazgos en la exploración física son las del derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de sonido respiratorio. En la radiografía torácica se observa el derrame y, en menos de la tercera parte de los casos, también se observa una lesión parenquimatosa. (2,3,4)

El empiema tuberculoso es el resultado de la rotura de una cavidad con liberación de un gran número de microorganismos hacia el espacio pleural, o de una fístula broncopleural relacionada con una lesión pulmonar. Usualmente se asocia con enfermedad pulmonar evidente, mostrándose en la radiografía de tórax pnoneumotórax, con nivel hidroaéreo. En ausencia de TBP, el diagnóstico requiere toracocentesis y usualmente biosia pleural. ( 4,5,6)

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de TB pleural depende de la demostración de *M. tuberculosis* en esputo, líquido pleural o biopsia pleural. (1,7,8) Estos combinados con cultivos del líquido pleural y esputo, proporcionan la confirmación microbiológica de *Mycobacterium tuberculosis* en el 90% de los casos. (6,8)

El diagnóstico además puede ser establecido de manera acertada con la demostración de granulomas específico “caseoso” en la pleura parietal o a través de la presencia de ADA elevado en líquido pleural en un adecuado contexto clínico. (1,7,8,9)

El análisis del líquido pleural permite la realizar el diagnóstico de TB pleural en la mayoría de los casos. Este líquido siempre cumple características de exudado, con predominio linfocítico en el 90% de los casos. En algunas ocasiones inicialmente se encontrara predominio de células polimorfonucleares que luego cambia a predominio linfocítico alrededor de la primera semana. (8,9) Un liquido pleural con una concentración de proteínas mayor de 5g%, un nivel de glucosa bajo (<60mg%) asociado a pH bajo (<7.2) son encontrados en 70, 25 y 10 % de

los pacientes respectivamente. Es raro que el líquido pleural contenga más del 5% de células mesoteliales o eosinófilos. (8)

- **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CONVENCIONALES**

Es así que se considera para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa los siguientes parámetros.

a. Identificación del Bacilo de Koch (BK) en el líquido o biopsia pleural por tinción, cultivo o por la observación de granulomas en el estudio histológico.

b. Cultivo de Espudo positivo en presencia de evidencia clínica o radiológica de TB, en ausencia de otra causa obvia asociada al derrame pleural.

c. Evidencia clínica y radiológica de TB en ausencia de otra causa obvia asociada al derrame pleural y asociada con una respuesta positiva a la terapia antituberculosa. (6,7,10)

- **MARCADORES EN LIQUIDO PLEURAL**

Actualmente los esfuerzos se dirigen hacia la búsqueda de una prueba con igual sensibilidad al cultivo, pero con resultados en menor tiempo, por lo que se han desarrollado diversos marcadores medidos en líquido pleural (7,11) como la búsqueda de antígenos específicos por radioinmunoensayo, hibridación de ácido nucléico, luciferasa, tuberculina, Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), cultivo en capa delgada, detección directa de la bacteria mediante el uso de bacteriófagos y de anticuerpos IgG contra el factor de acordonamiento o también conocido como 6,6 – Dimicoliltrealosa (TDM) de la pared de este microorganismo, empleando una técnica de ELISA. Así como métodos no específicos, pero de menor costo como la determinación de ADA sérico o pleural, siendo esta última la preferida y la implicada en el presente trabajo. (11,12,14)

### 2.3. ADA

En este contexto, ADA es una enzima que participa en el catabolismo de las purinas, catalizando la deaminación de adenosina para formar inosina y amoniaco y por ello ejerce su actividad prácticamente en todos los tejidos. Su acción fisiológica está relacionada con la proliferación y diferenciación linfocítica, por lo tanto su deficiencia se asocia con una inmunodeficiencia que afecta a las células T y B. Por el contrario, sus niveles se encuentran elevados en procesos inmunes mediados por células, teniendo más relación con el estado de maduración que con el número de linfocitos T. La elevación de ADA en líquidos corporales, se ha utilizado como un marcador indirecto de empiema, meningitis o peritonitis tuberculosa en las que hay aumento en la actividad linfocítica en respuesta a los antígenos de la micobacteria. (9,11,13)

La determinación de la actividad de ADA en suero no se utiliza en el diagnóstico de TBEP por su baja especificidad, pues se encuentra aumentada en otro sin número de entidades infecciosas y no infecciosas.(11)

Se ha considerado como punto de corte válida a nivel mundial un ADA total en líquido pleural de 40U/L para hacer diagnóstico de TB Pleural. Existen 3 isoformas de ADA, ADA1, ADA1-cp y ADA2, esta última, sintetizada exclusivamente por monocitos y macrófagos, para ella, un estudio reportó una sensibilidad del 100% y especificidad del 86.4% en el diagnóstico de meningitis tuberculosa. (9,11).Sin embargo no viene siendo utilizada por motivos de costo, siendo en la actualidad la prueba de mayor costo beneficio el ADA en fluidos corporales total. (7,9,15,16)

## 3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

### 3.1. Antecedentes nacionales:

A nivel local hay estudios prospectivos acerca de la actividad de ADA sérico y TBP, mas no de ADA en liquido pleural para TB pleural.

## LOCAL

AUTOR: Flores Valdez, Neil Alfredo Adolfo. **Actividad de la adenosindeaminasa sérica en pacientes con tuberculosis pulmonar. Tesis para optar por el grado de bachiller de medicina UNSA 1996**

## RESUMEN

El objetivo del trabajo fue determinar la sensibilidad y especificidad, así como valor predictivo positivo y negativo de la actividad sérica de la ADA en pacientes con TBP con baciloscopia positiva, y sanos. Precisar el nivel de actividad sérica de ADA en pacientes con baciloscopia negativa y en personas sanas.

El trabajo se realizó con 117 participantes voluntarios, escogidos por conveniencia, divididos en 4 grupos: Grupo estudio 1 (GE1) = 38 pacientes; Grupo estudio 2 (GE2) = 20 pacientes; Grupo Control 1 (GC1) = 30 pacientes; Grupo Control 2 (GC2) = 29 personas voluntarias sanas. El método de Berthelot se utilizó para hallar el nivel sérico de ADA, se utilizó análisis de varianza; con test de Bonferroni.

Se obtuvieron los siguientes resultados: Sensibilidad 89.47 por ciento, Especificidad 93.10 por ciento; valores promedio: grupo de pacientes baciloscopicos positivos = 39.9 U/L; grupo de pacientes negativos = 36.54 U/L, grupo de personas sanas = 16.13 U/L. Al comparar los grupos: a) Estudio 1 y Estudio 2 no se encontró significancia estadística  $P > 0,005$ ; b) Estudio 1 y control 2: si existe diferencia significativa  $P < 0,005$ ; se realizó cultivo de BK obteniéndose 15/17 de ellos como positivos y correlacionándose con un nivel de ADA positivo alto.

## NACIONAL

AUTOR: Segura Núñez Patricia, Sánchez Sevillano Ricardo. **“Adenosina deaminasa: la utilidad de su determinación en Líquido pleural para el diagnóstico de pleuresía Tuberculosa (1998 -2001)”**. Trabajo de investigación Para optar el título de Especialista en neumología UNMSM 2004

### RESUMEN

Se realizó un estudio con diseño de corte retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo (caso control), basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios en los diferentes servicios del Hospital Nacional Hipólito Unánue que acudieron al servicio de Procedimientos, los cuales contaban con se recolectó muestras del estudio cito bioquímico, test de ADA e Histopatológico. Se concluyó que de 94 pacientes con diagnóstico definitivo de TB pleural, 13 pacientes (13%) fueron falsos negativos al test de ADA, mientras que de 49 pacientes con un diagnóstico definitivo diferente a TBC, resultaron falsos positivos 11 (22%) para dicho test. La sensibilidad del Test de ADA fue de 86.2% para el diagnóstico de TB pleural, mientras que la especificidad es de 77.5%. El valor predictivo positivo fue de 88.0% y el valor predictivo negativo 74.5% El valor promedio de Test ADA en los pacientes con diagnóstico final de TB pleural es de 69.8, mientras el valor promedio de Test ADA en los pacientes control es menor .

### 3.2. Antecedentes internacionales:

- a. AUTOR: Alberto Garcia-Zamalloa, Jorge Taboada-Gomez. **Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase and Lymphocyte Proportion in Pleural Fluid for Tuberculous Pleurisy in Different Prevalence Scenarios.** SPAIN June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e38729

“Agudeza diagnóstica del ADA y proporción de linfocitos en líquido pleural para tuberculosis pleural en escenarios de diferente prevalencia”

El presente estudio analiza la utilidad diagnóstica del ADA comparada con su combinación con un líquido pleural linfocítico en 3 escenarios de diferente prevalencia de TB pleural, durante 11 años.

Se analizaron retrospectivamente pacientes con derrame pleural, a quienes se realizó toracocentesis diagnóstica del hospital de Mendaro- España, desde enero 1998 a diciembre 2008, se obtuvieron 472 muestras, que en su totalidad contaban con ADA y conteo diferencial. Se establecieron 3 periodos de diferente prevalencia basados en el porcentaje de casos de derrame pleural diagnosticados como TB: 1998–2000 (31.3%), 2001–2004 (11.8%), y 2005–2008 (7.4%). Con lo que se obtuvieron curvas ROC diagramas de dispersión y gráficos de probabilidad pre/post-test. Se contaron 73 casos diagnosticados como TB pleural, con una prevalencia de 15.5%. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para ADA con punto de corte en 40 UI/L fueron 89%, 92.7%, 69.2% y 97.9%, respectivamente. Al asociarlo con un líquido pleural linfocítico la especificidad y valor predictivo positivo aumentaron (98.3% y 90%), no habiendo variación significativa en cuanto a sensibilidad y valor predictivo negativo (86.3% y 97.5%). Se concluyó que el ADA sérico es una prueba con elevada utilidad diagnóstica, que incluso se puede utilizar en lugares con prevalencia intermedia de TB pleural, si se asocia a un líquido pleural linfocítico.

- b. AUTOR: José M. Porcel, AureliEsquerda, Silvia Bielsa. **Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients.** European Journal of Internal Medicine 21 (2010) 419–423.

RESUMEN: El objetivo del trabajo fue determinar la utilidad diagnóstica del ADA en una muestra considerable de derrames pleural de diferentes etiologías. Se realizó de forma retrospectiva un estudio de 2014 pacientes, con derrame pleural en el hospital universitario de España, se determinaron los niveles de ADA mediante técnica no Giusti. Los resultados mostraron un total de 221 pacientes con TB pulmonar que corresponde al 10.5%, El ADA Pleural con un valor en 35 U/L tuvo una sensibilidad de 93%, 90% de especificidad, Valor predictivo positivo de 10.05 y negativo de 0.07 para el diagnóstico de TB en exudados linfocíticos. El actividad del ADA fue significativamente mas alta en

derrame pleurales neutrofilico que en linfocíticos, 111.6 U/L y 62.4 U/L respectivamente. ( $p=0.002$ ) Además en mas del 40% de derrame paraneumónicos y la mitad de los linfomas, el ADA se encontró muy por encima del nivel de corte, siendo la únicas entidades con un ADA mayor de 250 U/L. Cuando la prevalencia de TB es baja, el valor predictivo positivo es bajo, permaneciendo el valor predictivo negativo alto.

Se concluye que de estar disponible, el estudio del ADA pleural debe realizarse en forma rutinaria en zonas de moderada a elevada prevalencia de TB. Se encontró un nivel de ADA elevado en liquido pleural linfocítico y también en los neutrofilico. De encontrarse una activada de ADA pleural muy elevado, debe sospecharse de empiema o linfoma.

- c. AUTOR: Qiu-Li Liang, Huan-Zhong Shi\_, Ke Wang, Shou-Ming Qin, Xue-Jun Qin **Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis.** Respiratory Medicine (2008) 102, 744–754

RESUMEN: Se realizó un metanálisis para determinar la utilidad diagnóstica de la medición de ADA para un diagnóstico temprano de TB pleural. Se realizó una revisión sistematizada de estudios ingles y se recolectaron en una base de datos de manera aleatoria. De todos los estudios revisados, 63 estudios cumplieron criterios de inclusión, de los cuales se estimo que para diagnóstico de TB pleural, ADA tiene una sensibilidad de 0.92 (95%), especificidad de 0.90 (95%), valor predictivo positivo de 9.03 (95%), valor predictivo negativo de 0.10 (95%), y un ODDS RATIO de 110.08 (95%). Concluyéndose nuevamente que es un marcador de gran utilidad diagnóstica para TB pleural, debiendo ser interpretado paralelamente con los hallazgos clínicos

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

- 4.1.1. Determinar el valor diagnóstico de la determinación del ADA en fluido pleural con predominio Linfocítico o Neutrofilico en el diagnóstico de la TB Pleural en pacientes del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo en el período 2010 - 2012?

### 4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Determinar la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, y Valor Predictivo Negativo de los niveles de ADA pleural en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012.
- 4.2.2. Determinar la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Y Valor Predictivo Negativo de los niveles de ADA (ADA40) en Líquido Pleural Linfocítico (LP50) en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012.
- 4.2.3. Determinar la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Y Valor Predictivo Negativo de los niveles de ADA (ADA40) en Líquido Pleural Neutrofilico (LN50) en el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012.

## 5. HIPOTESIS

- La presencia de un Líquido Pleural Linfocítico (LP50) incrementa la Especificidad y Valor Predictivo Positivo de la determinación de ADA Pleural.
- La presencia de un Líquido Pleural Linfocítico (LP80) incrementa la Especificidad y Valor Predictivo Positivo de la determinación de ADA Pleural, comparado con un líquido pleural linfocítico (LP 50).
- Existe asociación entre la razón ADA Pleural/Sérico y el diagnóstico de TB Pleural en pacientes del HNCASE 2010-2012.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

##### 1.1. Técnicas

Observación Documentada, Revisión de Historias Clínicas

##### 1.2. Instrumento

Ficha de recolección de datos (Anexo 1)

##### 1.3. Materiales de Verificación

###### a. Procedimientos de Campo

- Se obtendrán datos mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con los criterios de inclusión mencionados, que serán recolectados mediante una Ficha de recolección de datos.
- La interpretación de datos se realizará con la colaboración de un médico especialista en neumología y los datos se procesarán con la colaboración de un asesor estadístico.

###### b. Procedimiento Estadístico

- Los datos serán almacenados en computadora portátil, utilizando Sistema Operativo Windows 7 y Paquete Office 2010 para Windows. Se realizará el análisis estadístico con el Programa SPSS para Windows v.18

#### 2. Campo de Verificación

##### 2.1. Ubicación espacial:

El estudio se llevará a cabo en el Servicio de Neumología y Medicina del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, ubicado en la Provincia y Departamento de Arequipa.

## **2.2.Ubcación temporal:**

Al ser un trabajo de investigación transversal y retrospectivo, se tomaran datos de las historias clínicas de pacientes que atendidos desde Enero del 2010 a Diciembre del 2012

## **2.3.Unidades de estudio:**

### **a. Población**

La población se encuentra conformada por todos los pacientes de los Servicios de Neumología y Medicina Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, con diagnóstico de Derrame Pleural que fueron sometidos a Toracocentesis Diagnóstica.

### **b. Muestra**

Pacientes de los Servicios de Neumología y Medicina del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, con diagnóstico de Derrame Pleural que fueron sometidos a Toracocentesis Diagnóstica, periodo 2010-2012.

## **2.4.Criterios de Selección**

### **a. Criterios de inclusión:**

Pacientes mayores de 15 años

Pacientes con Diagnóstico de Derrame Pleural que fueron sometidos a Toracocentesis Diagnóstica.

Derrame Pleural que cuente con medición de ADA Pleural y Conteo Relativo de Linfocitos, ó ADA Sérico.

### **b. Criterios de exclusión:**

Historias clínicas incompletas, o datos insuficientes.

### **c. Tamaño de la muestra**

La población en estudio estará constituida por 100 pacientes de los Servicios de Neumología y Medicina del Hospital Nacional Carlos

Alberto Seguin Escobedo, con diagnóstico de Derrame Pleural que fueron sometidos a Toracocentesis Diagnóstica, periodo 2010-2012.

### 3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 3.1 Organización:

- a. Obtención de registro de pacientes con diagnóstico de Derrame Pleural en los Servicios de Medicina y Neumología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo en el período 2010 - 2012
- b. Revisión de Historias Clínicas de cada paciente.
- c. Identificación de aquellos que cumplen con los criterios de Selección
- d. Transcripción en la Ficha de Recolección de Datos
- e. Elaboración de base de datos en hoja de cálculo del programa Microsoft EXCEL 2010
- f. Análisis estadístico de datos en el programa estadístico SPSS 21.0.

#### 3.2 Recursos:

##### 3.2.1 Recursos Humanos:

- Investigador: Carla Linares Villavicencio
- Asesor: Dr. Jesús Salinas Gamero

##### 3.2.2 Recursos Físicos

- Fichas impresas de recolección de datos
- Computadora portátil con sistema operativo Windows 7, paquete Office 2010 y paquete estadístico SPSS v.21
- Material de escritorio

##### 3.2.3 Recursos Económicos

- El estudio será autofinanciado por el investigador.

### **3.2.4 Validación de Instrumentos**

- La ficha de recolección de datos únicamente es una hoja de anotaciones por lo que no requiere validación, ya que no se realizará ningún diagnóstico.

### **3.3 Criterios o estrategias para el manejo de resultados**

Con el fin de conseguir los objetivos planteados se procederá a seguir las siguientes técnicas de recolección de datos.

#### **3.3.1 A nivel de la recolección**

- Se revisaran, en forma anónima, las Historias clínicas de cada paciente asignando un código en la ficha de Recolección de Datos

#### **3.3.2 A nivel de la sistematización**

- La información obtenida será organizada, tabulada y sistematizada en base de datos para su posterior análisis e interpretación.

#### **3.3.3 A nivel del estudio de datos**

- Para la elaboración y análisis de resultados se utilizará estadística analítica.

#### 4. CRONOGRAMA DE TRABAJO

| Actividades  | Periodo de Ejecución |               |           |                 |           |           |    |
|--|----------------------|---------------|-----------|-----------------|-----------|-----------|----|
|  | Diciembre<br>2012    | Enero<br>2013 |           | Febrero<br>2013 |           |           |    |
|  | 20-27                | 01-<br>07     | 13-<br>16 | 02-<br>04       | 09-<br>11 | 13-<br>16 | 24 |
| Diseño del proyecto  | *                    | *             |           |                 |           |           |    |
| Revisión bibliográfica                                       | *                    | *             |           |                 |           |           |    |
| Obtención de lista de pacientes<br>con derrame pleuralHNCASE |                      | *             |           |                 |           |           |    |
| Aprobación del proyecto                                      |                      |               | *         |                 |           |           |    |
| Ejecución del proyecto y revisión<br>de historias clínicas   |                      |               |           | *               | *         |           |    |
| Análisis e interpretación de<br>resultados                   |                      |               |           |                 |           | *         |    |
| Presentación del informe final del<br>proyecto               |                      |               |           |                 |           |           | *  |



## 5. BIBLIOGRAFIA

- 1) Norma técnica de salud para el control de la tuberculosis. Minsa. Lima Abr 2006
- 2) Segura-Núñez P, Sánchez R. Adenosina deaminasa: la utilidad de su determinación en Líquido pleural para el diagnóstico de pleuresía Tuberculosa, Trabajo para optar por el título de especialista. UNMSM; 2004
- 3) [http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION\\_TUBERCULOSIS\\_A\\_REQUIPA\\_2011.pdf](http://www.saludarequipa.gob.pe/archivos/SITUACION_TUBERCULOSIS_A_REQUIPA_2011.pdf)
- 4) Fuentes C., Villamil B. Factores asociados a tuberculosis extrapulmonar en Bogotá d.c. 2005 – 2008. Trabajo de Tesis para optar al título de Especialista en Epidemiología. Universidad CES. Bogotá 2010.
- 5) Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. Am J RespirCritCareMed 2000;161:376–1395
- 6) Ortiz J.. El valor diagnóstico del test de ada. Trabajo de investigación de segunda especialización de Medicina Humana. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen;2002
- 7) Garcia A, Taboada J. Diagnostic Accuracy of Adenosine Deaminase and Lymphocyte Proportion in Pleural Fluid for Tuberculous Pleurisy in Different Prevalence Scenarios. June 2012;7(6):e38729.
- 8) Porcel JM. Tuberculous. Pleural Effusion. Lung October 2009;187:5:263-270
- 9) PorcelJM ,Esquerda A , Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. European Journal of Internal Medicine 2010;21:419–423.
- 10) Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model Med SciMonit, 2003; 9(5): CR227-232
- 11) Valencia C, Soto M, Estrada S. Estandarización de la técnica de adenosina deaminasa, un aspecto crítico en la ayuda diagnóstica para tuberculosis. Medicina & Laboratorio 2006; 12:3-4
- 12) Delgado A. Utilidad clínica de la determinación de adenosin-desaminasa sérica en varias hepatopatías, conectivopatías y hemopatías crónicas. [Tesis doctoral]. Universidad de granada; 2006.
- 13) Betancur C, Granada J, López LM, Morales G. Valor diagnóstico de la adenosindeaminasa en pacientes con pleuritis tuberculosa en la ciudad de Medellín 1991-1993..Acta Médica Colombiana 1994;19(4)

- 14) Liang Q, Shi H, Wang K, Qin S, Qin X. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2008;102,744–754.
- 15) Gupta B, Bharatb V, Bandyopadhyaya D. Sensitivity, Specificity, Negative and Positive Predictive Values of Adenosine Deaminase in Patients of Tubercular and Non-Tubercular Serosal Effusion in India. *J Clin Med Res* 2010;2(3):121-126
- 16) Mejia A, Pajares V. Adenosina deaminasa sérica como marcador de la respuesta terapéutica en TBC pulmonar. *Diagnóstico* 1998;37:6

