



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Adenosina deaminasa en el diagnóstico de tuberculosis
pleural en el Policlínico Peruano Japonés entre diciembre
2009 y junio 2014**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Neumología

AUTOR

Alan Alberto Chau Chang

LIMA – PERÚ
2015

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN..... | 3 |
| CAPÍTULO I..... | 6 |
| DATOS GENERALES | 6 |
| CAPÍTULO II | 7 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 7 |
| 2.1. Descripción del problema..... | 7 |
| 2.2. Antecedentes del problema | 8 |
| 2.3. Formulación del Problema | 20 |
| 2.4. Justificación de la Investigación..... | 20 |
| 2.5. Limitaciones del Estudio..... | 20 |
| CAPÍTULO III | 22 |
| MARCO TEÓRICO..... | 22 |
| OBJETIVOS | 29 |
| 3.1. Objetivo General | 29 |
| 3.2. Objetivos Específicos..... | 29 |
| CAPÍTULO IV | 30 |
| METODOLOGÍA..... | 30 |
| 4.1. Tipo de estudio..... | 30 |
| 4.2. Criterios de inclusión | 30 |
| 4.3. Criterios de exclusión..... | 30 |
| 4.4. Población y muestra..... | 31 |
| 4.6. Técnicas de recolección de Datos | 31 |
| 4.7. Plan de Análisis, Procesamiento e Interpretación de los datos | 32 |
| CAPÍTULO V | 33 |
| RESULTADOS..... | 33 |
| CAPÍTULO VI..... | 38 |
| DISCUSIÓN..... | 38 |
| CAPÍTULO V | 43 |
| CONCLUSIONES..... | 43 |
| RECOMENDACIONES..... | 44 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 45 |

RESUMEN

Objetivo: Determinar el punto de corte de ADA, su sensibilidad y especificidad y los valores predictivos positivos y negativos, que presentan los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural del *Policlínico Peruano Japonés* entre Diciembre 2009 y Junio 2014.

Metodología: El presente trabajo es un estudio observacional, analítico, de corte transversal; donde se revisaron las historias clínicas del *Policlínico Peruano Japonés* entre Diciembre 2009 y Junio 2014. Para determinar el punto de corte del Test de ADA se realizó el análisis de curvas ROC y se determinó el punto donde se obtuvo la más alta sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

Resultados: Los valores promedio de ADA en el grupo con biopsia positiva fue de 89.5 UI/L y de 51.1 U/L para el grupo de biopsia negativo ($p < 0.05$). Además la edad media registrada según los pacientes con biopsia positiva y negativa fue de 33.3 y 65.5 años respectivamente ($p < 0.05$). A su vez con respecto a los resultados de la biopsia, poco más de la mitad, correspondió al diagnóstico de TBC pleural (57.9%). El punto de corte de ADA 61 UI/L, teniendo una sensibilidad y especificidad de 95.5% y 73.3% respectivamente; adicionalmente, un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 91.6%, con un área bajo la curva de 0.806 y una eficacia de 86.4%.

Conclusiones: Se concluye que la primera causa de derrame pleural encontrada fue tuberculosis pleural (57.9%), el sexo predominante fue el

masculino (59.1%) y la edad media fue de 33.3 años. Se sugiere como punto de corte de ADA el valor de 61 UI/L para la población estudiada.

ABSTRACT

Objective: Determine the ADA cutoff, sensitivity and specificity, and positive and negative predictive values, presented by patients with a diagnosis of pleural tuberculosis Japanese Peruvian Polyclinic between December 2009 and June 2014.

Methodology: This study is an observational, analytical, cross-sectional study; where the medical records of the “*Policlínico Peruano Japonés*” between December 2009 and June 2014. To determine the cutoff of the test ADA ROC curve analysis was performed and the point where the highest sensitivity, specificity, positive and negative predictive values was obtained.

Results: The ADA average values in the group with positive biopsy were 89.5 UI/L and 51.1 U/L for negative biopsy group ($p < 0.05$). In addition the average age recorded as patients with positive and negative biopsy was 33.3 and 65.5 years, respectively ($p < 0.05$). In biopsy results, just over half corresponded to diagnosis of pleural tuberculosis (57.9 %). The ADA cutoff of 61 IU/L , with a sensitivity and specificity of 95.5% and 73.3% respectively; additionally, a positive predictive value of 84% and a negative predictive value of 91.6% , with an area under the curve of 0.806 and an efficiency of 86.4%.

Conclusions: In conclusion the main cause of pleural effusion found was pleural tuberculosis (57.9 %), the majority of patients were male (59.1%) and the mean age was 33.3 years. Suggested as ADA cutoff value of 61 IU/L for the population studied.

CAPÍTULO I

DATOS GENERALES

- **TÍTULO:**

ADENOSINA DEAMINASA EN EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL POLICLÍNICO PERUANO JAPONÉS ENTRE DICIEMBRE 2009 Y JUNIO 2014

- **AUTOR RESPONSABLE:**

ALAN CHAU CHANG

- **ASESOR:**

ADALBERTO AGÜERO FERNANDEZ

- **INSTITUCIONES:**

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
POLICLÍNICO PERUANO JAPONÉS

- **DURACIÓN**

3 meses

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1. Descripción del problema

A nivel mundial, la tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública, y más aún en países en vías de desarrollo, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado esta patología como una “emergencia global”, ya que más de un tercio de la población mundial se encuentra afectada; además, cada año se registran aproximadamente más de siete millones de casos nuevos y más de un millón de muertes causadas por esta patología(1-4).

Si bien es cierto, la tuberculosis pulmonar es la más frecuente, también existen otros tipos de tuberculosis que se asientan en otras localizaciones como es el caso de la tuberculosis pleural, la cual es uno de los tipos más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar (5). Al ser ésta una localización menos frecuente en comparación con la tuberculosis pulmonar, es importante que se realice un buen diagnóstico y tratamiento, ya que posee múltiples diagnósticos diferenciales que pueden ser confundidos con esta patología(6).

Se conoce que uno de los métodos diagnósticos más utilizados para tuberculosis pleural es la prueba de Adenosina Deaminasa (ADA) en líquido pleural, la cual resalta por ser fácil de realizar, rápida y de bajo costo(7); sin embargo, el punto de corte para el diagnóstico aún no está establecido, los estudios emplean valores que varían generalmente entre 40 UI/L y 70 UI/L, no obstante, hay puntos de corte por encima y por debajo de éstos(8). A pesar de

que el Perú presenta una alta prevalencia de tuberculosis, con escaso acceso a métodos diagnósticos sofisticados, no existen guías o protocolos que sugieran un punto de corte estandarizado. Es por ello que el presente trabajo busca establecer un punto de corte adecuado para esta patología que aqueja nuestra población.

2.2. Antecedentes del problema

En el año 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó una cifra a nivel mundial de 8,6 millones de casos nuevos de tuberculosis y 1,3 millones de fallecidos por esta causa, dentro de los cuales la mayoría eran evitables(9). Los datos sobre esta problemática a nivel regional son mostrados por la Organización Panamericana de la Salud, quien registró en el 2011 para América Latina 268 400 casos nuevos de tuberculosis, lo cual correspondería a 28 casos por cada 100 000 habitantes; del total de casos registrados, 67% se encontraban en América del Sur, 17% en México y Centroamérica, mientras que para el Caribe y América del Norte se registró el 11% y el 5% respectivamente. Cabe recalcar que la incidencia mayor estimada fue para Bolivia con 129 casos por cada 100 000 habitantes, y para Perú con 101 casos por cada 100 000 habitantes. Con relación a la prevalencia se estima que hubo 337 000 casos, lo que equivale a 36 por cada 100 000 habitantes a nivel mundial; del total de casos, se registró que el 31% correspondía a América Latina (103 000 casos prevalentes)(10).

El Perú ocupa el segundo lugar en América con el 39% (23 370 casos nuevos) de los 77 900 casos nuevos en los países andinos, lo cual si bien ha disminuido

en comparación del año 2010, en donde hubo 32 477 casos diagnosticados de tuberculosis de los cuales 28 297 fueron casos nuevos, estas cifras son bastante altas para una enfermedad que puede ser prevenida y en su defecto controlada(10, 11).

Por otro lado, la tuberculosis puede presentarse en diferentes órganos como pulmón, pleura, ganglios, etc.; siendo la localización pulmonar la más frecuente y con alto poder de contagio lo cual representa un problema de salud pública(12). Luego se encuentran las formas de presentación extrapulmonares, que se presentan en aproximadamente el 16% de la población a nivel mundial y en el Perú entre el 10 y el 30%(13). La más frecuente de éstas es la tuberculosis pleural(5); en un estudio realizado a nivel local se encontró que representaba el 68% del total de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar(13). En segundo lugar de frecuencia podemos encontrar las de localización ganglionar; sin embargo, hay quienes consideran que no es una forma localizada sino un compromiso sistémico(14). Con menor frecuencia encontramos la tuberculosis genitourinaria, osteoarticular (enfermedad de Pott), la forma meníngea, la abdominal (que afecta con más frecuencia el peritoneo) y la pericarditis tuberculosa(15-19). Se debe destacar que las diferentes variantes de la tuberculosis extrapulmonar muchas veces pasan inadvertidas debido a sus diferentes manifestaciones clínicas inespecíficas, cuadros atípicos, sitios relativamente inaccesibles con pocos bacilos que lleva a una baja confirmación bacteriológica, por tal motivo, *Cáceres y col.*, mencionan que estas cifras podrían estar siendo subestimadas(13).

A lo largo del tiempo se puede observar como varía el punto de corte de Adenosina Deaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Las

primeras pesquisas sobre este tema fueron realizadas por *Piras y col* en 1978, quienes midieron las concentraciones de ADA en líquido pleural y líquido peritoneal de 96 pacientes (54 y 42 pacientes respectivamente). Con respecto a los diagnósticos encontrados, 21 casos de los 54 correspondían a tuberculosis pleural, 15 casos a neumonía y 18 casos a neoplasias primarias y metastásicas pleuropulmonares; en el caso de los pacientes con líquido peritoneal, 25 casos correspondían a cirrosis y ascitis, mientras que 17 casos a neoplasias primarias y metastásicas abdominales. Los resultados mostrados en cuanto a la concentración de ADA para los casos de tuberculosis pleural, fue una media de $83,04 \text{ UI/L} \pm 25,51$, siendo un resultado estadísticamente significativo mucho más alto ($P < 0.01$) en comparación a los casos de neumonía ($17,26 \text{ UI/L} \pm 7,51$) y a las neoplasias pleuropulmonares ($15,54 \text{ UI/L} \pm 6,56$); en cuanto a la media para los casos del líquido peritoneal, en cirrosis y ascitis se encontró una media de $4,06 \text{ UI/L} \pm 3,47$, y para neoplasias $11,46 \text{ UI/L} \pm 6,74$, ambos valores bastante bajos. El análisis de varianza en los cinco grupos mostró una diferencia altamente significativa ($P < 0.001$). Concluyendo que debido a la inmunidad celular del paciente en relación a la fisiopatología de la tuberculosis pleural, se generaría un incremento de las concentraciones de ADA (20).

El segundo estudio desarrollado en 1983, "*Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion*", se estudiaron 221 pacientes que tenían derrame pleural o ascitis, fueron evaluados 182 muestras de líquido pleural, y 39 muestras de líquido ascítico para observar la especificidad de ADA como determinante en sus diagnósticos. Luego de haber realizado el diagnóstico de cada uno de los pacientes, estos fueron divididos en

6 grupos: tuberculosis, neoplasias, neumonía, misceláneas, origen desconocido, y grupo control. Utilizando como punto de corte para el test de ADA 45 UI/L, se obtuvo como resultado que los pacientes con tuberculosis pleural presentaban valores de ADA estadísticamente significativos más altos que el resto de pacientes ($p < 0.001$); sin embargo, se encontraron 5 muestras de los 173 pacientes sin tuberculosis dentro de los valores positivos para ADA. Los 168 pacientes restantes sin tuberculosis, correspondientes a los grupos de neoplasias, neumonía, misceláneas origen desconocido y grupo control tenían resultados negativos para los valores de ADA. Concluyendo que a pesar de que el valor clínico de ADA parece ser demostrado en su trabajo, se deben tomar con cautela los resultados de la prueba, ya que pueden existir otras patologías que nos podrían brindar valores de ADA elevados y no necesariamente ser una tuberculosis pleural(21).

El tercer estudio importante, fue realizado en el año 1989 por *Segura y col.*, donde evaluaron 600 pacientes utilizando un punto de corte de 71 UI/L, a lo que obtuvieron una sensibilidad de 100% y una especificidad de 92%(22). Posteriormente en 1991, *Bañales y col.*, realizaron el estudio: “*Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusions. A Report of 218 Patients and Review of the Literature*”, con el cual evaluaron la actividad de ADA en muestras de líquido pleural de 218 pacientes; se determinó la etiología de cada muestra, y de acuerdo a esto se dividió en cinco grupos: tuberculosis, cáncer de pulmón, neumonías, misceláneos e idiopáticos. Para determinar la actividad de la enzima se empleó como punto de corte 70 UI/L, teniendo el test de ADA una sensibilidad de 98% y una especificidad de 96% para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Se obtuvo como resultado que los

pacientes con tuberculosis pleural presentaban valores de ADA estadísticamente significativos más altos que los grupos de derrame pleural de etiología no tuberculosa ($p < 0.0001$), solamente seis de los 136 pacientes sin tuberculosis mostraron valores de ADA dentro del mismo rango que los pacientes con tuberculosis. El estudio en mención, se llevó a cabo en México, considerado como un país de alta prevalencia de tuberculosis. Se concluyó que el análisis de ADA constituye un marcador útil para el diagnóstico de tuberculosis pleural en países con alta prevalencia, además de resaltar por ser rápido y económico(23).

Asimismo, en el año 1993, *Valdes y col.*, en España, realizan un estudio con 405 pacientes utilizando como punto de corte 47 UI/L, obteniendo una sensibilidad de 100% y una especificidad de 95%, además de un valor predictivo positivo de 85 y un valor predictivo negativo de 100(24). Por el contrario, *De Olivera y col.*, en el año 1994, con un total de 276 pacientes, utilizaron un punto de corte menor, siendo éste 40 UI/L, a lo que se obtuvo una sensibilidad de 91% y una especificidad de 88%(25). El año siguiente, *Burgess y col.*, realizaron la pesquisa: "*Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy*", con un total de 462 pacientes, utilizaron 50 UI/L como punto de corte, teniendo como resultado una sensibilidad y especificidad de 90% y 89% respectivamente, además de un valor predictivo positivo de 81 y un valor predictivo negativo de 94 (26).

En 1995, *Valdés y col.*, evaluaron 129 pacientes menores de 35 años con derrame pleural, provenientes de Santiago de Compostela, España, considerada una región con alta prevalencia de tuberculosis, para lo cual utilizaron un punto de corte 47 UI/L en el test de ADA. Previo a éste, se

dividieron de manera similar a los anteriores estudios, obteniéndose 81 pacientes con tuberculosis pleural (62.8%), 12 casos de procesos paraneumónicos (9.3%) y 10 neoplasias (7.7%), el valor restante se distribuyó entre patologías como tromboembolismo pulmonar, lupus eritematoso sistémico, empiema, asbestosis, síndrome nefrótico y cinco casos sin diagnóstico definido. Concluyendo que todos los casos producidos por tuberculosis tuvieron niveles de ADA mayores a 47 UI/L ($p < 0.001$) en comparación al resto de patologías; con excepción de los pacientes con empiema (6 pacientes de 7) quienes también tuvieron valores similares de ADA. Concluyendo que en aquellas regiones con alta prevalencia de tuberculosis, al obtenerse un valor menor de 47 UI/L sería necesario realizar otros estudios, como biopsia, para confirmar el diagnóstico de tuberculosis pleural(27).

Posteriormente en 1996, se realizaron tres estudios de gran relevancia académica; destaca inicialmente *Valdes y col.*, utilizando como punto de corte 47 UI/L en 350 pacientes, obtuvieron una sensibilidad de 100% y una especificidad de 91% (28); por otro lado *Villena y col.*, estudiaron 228 pacientes con derrame pleural, donde se empleó un punto de corte de 33 UI/L, resultando una sensibilidad de 90% y una especificidad de 85% (29). Asimismo ese mismo año, *Chalhoub y col.*, analizaron 221 pacientes con derrame pleural, y utilizaron como punto de corte 40 UI/L, teniendo como resultado una sensibilidad de 93.3%, una especificidad de 93,5%, un valor predictivo positivo de 97.2 y un valor predictivo negativo de 85.3 (30). Tres años después, *Pérez-Rodriguez y col.*, utilizando el mismo punto de corte que el ya mencionado (40 UI/L), en 103 pacientes, obtuvieron una sensibilidad de 89% y una especificidad de 92%, así

como un valor predictivo positivo de 80 y un valor predictivo negativo de 95.8 (31).

En el año 2000, en Colombia, *Villegas y col.*, realizaron una pesquisa a partir 140 pacientes con derrame pleural, empleando como punto de corte el valor 45.5 UI/L, obtuvieron como resultado una sensibilidad de 88% y una especificidad de 86% (32). Posteriormente en el año 2001, *Sharma y col.*, realizan dos estudios, ambos con 75 pacientes, en el primero usaron como punto de corte 35 UI/L y en el otro 100 UI/L, teniendo como resultado una sensibilidad de 83% y 40% y una especificidad de 67% y 100% respectivamente (33). Mientras tanto, el mismo año, *Reechaipichitkul y col.*, en Tailandia, con 132 pacientes, aplican el valor 48 UI/L como punto de corte, siendo su resultado para sensibilidad y especificidad 80% y 81% respectivamente, además de un valor predictivo positivo de 71.4 y un valor predictivo negativo de 86.8 (34).

Por otro lado, en el año 2003, se realizaron tres estudios importantes en relación a la prueba de ADA, *Lima y col.*(35), y *Tahhan y col.*(36), con 45 y 52 pacientes respectivamente, utilizaron como punto de corte 40 UI/L; sin embargo, hubo diferencias, para el primero se obtuvo un 68% de sensibilidad y 72% de especificidad, así como un valor predictivo positivo de 57,9 y negativo de 80.8, y para el segundo, una sensibilidad de 91% y una especificidad de 89%. Adicionalmente ese mismo año, *Diacon y col.*, en Sudáfrica, con 51 pacientes, utilizaron el valor de 50 UI/L como punto de corte y tuvieron como resultados para sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo: 95%, 89%, 97 y 80 respectivamente (37).

Posteriormente en el año 2004 *Kaisemann y col.(38)*, con 111 pacientes realizaron un estudio, donde emplearon como punto de corte 35 UI/L, teniendo como resultado una sensibilidad de 92,8% y una especificidad de 96,4%; Asimismo, *Neves y col.(39)*, utilizan un punto de corte de 39 UI/L con 215 pacientes, donde el resultado para sensibilidad fue 94.2% y para especificidad 82.9%.

Dos meta-análisis de relevancia académica fueron realizados en el año 2008; el primero fue desarrollado por *Qiu-Li Liang y col.*, "*Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis*", quienes realizaron una búsqueda en *Embase, Ovid, Web of Science, Cochrane Database, y Medline*. Se encontraron 91 artículos sobre el tema en discusión; a partir los criterios de inclusión y exclusión solo se consideraron 63 estudios realizados hasta marzo del 2007. Como resultado de las estimaciones generales de ADA en el diagnóstico de tuberculosis pleural, se pudo determinar la sensibilidad 92% (95% intervalo de confianza(IC): 0.90 – 0.93) y especificidad 90% (95% IC: 0.89 – 0.91); Adicionalmente se pueden observar los puntos de corte utilizados en los diversos trabajos, que varía desde 20 UI/L hasta 71 UI/L. Finalmente, llegaron a la conclusión que la determinación de ADA es una prueba sensible y específica para el diagnóstico de la tuberculosis pleural; no obstante, los resultados de los ensayos de ADA deben interpretarse en paralelo con los hallazgos clínicos en el pacientes y las pruebas convencionales que se realicen(40).

El segundo meta-análisis "*Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-anaysis*" fue realizado por *Morisson y col.*, analizaron 25 estudios llevados a cabo en Brasil entre los años 1987 y

2005, de la base de datos de *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature, Scientific Electronic Library Online y Medline*; de la totalidad de estos, 9 estudios fueron incluidos, con un total de 1674 pacientes. Y de acuerdo a la curva de *SROC (Summary Receiver Operating Characteristic)* se obtuvo como resultado, una sensibilidad de 91.8% (95% IC: 89.8 – 93.6%) y una especificidad de 88.4% (95% IC: 86.0 – 90.5%), con un área de 0.969 bajo la curva. El *odds ratio* fue 112.0 (95% IC: 51.6 – 243.2); por otra parte, considerando la prevalencia de tuberculosis de 50% (considerado neutral), la probabilidad de post-test fue 88.7% para una prueba positiva y 91.5% para prueba negativa. En base a esto, concluyeron que a pesar de las diferencias que se encontraron entre los estudios, la determinación de los niveles de ADA tiene una alta precisión en el diagnóstico de tuberculosis pleural y que debe ser utilizada como prueba de rutina(41).

En Tailandia, en el 2013 utilizaron un punto de corte mucho más bajo que los anteriores, siendo éste de 17,5 UI/L. *Khow-ean y col.*, mencionan que en la actualidad el punto de corte aún no está realmente determinado, por lo que utilizaron este valor encontrando una sensibilidad de 88,9% y una especificidad de 73,3%. Evaluaron 48 pacientes con derrame pleural entre marzo del 2010 y enero del 2011, a lo que obtuvieron 18 pacientes (37,5%) con tuberculosis pleural, mientras que 30 pacientes (62,5%) presentaban derrame pleural de origen maligno. Con respecto a los niveles ADA, el grupo con tuberculosis pleural obtuvo valores estadísticamente significativos ($p < 0.001$) en comparación con el grupo que presentaba derrame pleural de origen maligno; siendo la media de 38.2 UI/L vs 14,8 UI/L respectivamente. Sin embargo, al comparar con otros puntos de corte, notaron que si el nivel de ADA es de 40,5

UI/L, la especificidad es del 100%, además que ninguna muestra de los pacientes con derrame pleural de origen maligno sobrepasaba este límite. Concluyendo que a pesar de que el punto de corte que ellos proponían, que era 17,5 UI/L, da buenos resultados para el diagnóstico de tuberculosis pleural; con un punto de corte superior(>40 UI/L) se podría diagnosticar de forma más precisa esta patología(7).

Recientemente se ha realizado una pesquisa por *Mehta y col.*, con el valor anteriormente descrito (40 UI/L), "*Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions*". En donde se estudiaron 122 de 177 muestras de líquido pleural por ser exudados. A todas las muestras se les realizó el test de ADA, tomando como punto de corte lo ya mencionado (40 UI/L) para diagnóstico de tuberculosis pleural, a lo que se obtuvo tuvo una sensibilidad de 85.7% y una especificidad de 80.8%, 75% de valor predictivo positivo y 89.5% de valor predictivo negativo. Se encontró, en cuanto a la causa que lo origina, que el 40.1% (49 casos) correspondía a tuberculosis, 29.5% (36 casos) a neoplasias, y 27% (33 casos) a derrame paraneumónico; 3.3% (4 casos) no fueron diagnosticados; la media de ADA encontrada para estos fue de 55.8 UI/L (rango de 9.7 – 756 UI/L), 18 UI/L (rango de 6.5 – 81 UI/L) y 25 UI/L (rango de 3.4 – 172 UI/L) respectivamente. Concluyendo que este tipo de método es costo-efectivo y un buen test de *screening* para diagnóstico de tuberculosis(42).

Adicionalmente al estudio anteriormente escrito, en el presente año en Baroda, India, fueron evaluados 100 casos de derrame pleural, correspondiendo 80 casos a derrame pleural tuberculoso y 20 casos de derrame pleural no tuberculoso. Adicionalmente a la información con respecto a los niveles de ADA, el estudio muestra características de líquido pleural, turbio o hemorrágico,

las cuales iban en relación a la etiología; 72% (58 casos de 80) de los pacientes con derrame pleural tuberculoso presentaban un líquido turbio; en contraste, en 66% (4 casos de 6) de los pacientes con derrame pleural de origen maligno el líquido pleural era hemorrágico. En cuanto a los niveles de ADA, la media en tuberculosis fue $62,77 \pm 12,3$ UI/L, para empiema 92 UI/L, para neumonía 30,5 UI/L, para insuficiencia cardiaca congestiva 9.8 UI/L, para cirrosis 8.4 UI/L, de origen maligno 27,8 UI/L, y para anemia 21 UI/L. Con excepción de empiema, el resto de derrames tuvieron un valor estadísticamente significativo menor al derrame de origen tuberculoso. Como punto de corte fue utilizado 45 UI/L, por lo que se obtuvo, que 72 pacientes fueron considerados como verdaderos casos positivos y 8 pacientes al presentar un valor por debajo del punto de corte establecido, se consideraron falsos negativos. En relación al derrame de origen no tuberculoso 17 pacientes mostraban el nivel de ADA por debajo de 45 UI/L que son verdaderos casos negativos y 3 pacientes que muestran el nivel de ADA por encima de 45 UI/L considerados como falsos positivos. Así, en este estudio, la sensibilidad y especificidad de la prueba en el valor de corte de 45 UI/L fueron 90% y 85% respectivamente(43).

Ahora bien, a nivel nacional, se encontraron dos estudios importantes, el primero realizado en el Hospital Cayetano Heredia y el segundo realizado en el Hospital Hipólito Unanue. El primer estudio fue realizado por *Rojas y col.*, en el año 1993, donde se estudiaron los niveles de ADA en el exudado pleural de 32 pacientes. Todos los pacientes tuvieron un diagnóstico definido por lo que se dividieron en tres grupos: tuberculosis, neoplasia, y misceláneas. Hubo 20 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural, 7 con neoplasia y 5 con otras

enfermedades como causa del exudado; la media para los valores de ADA obtenidos en cada grupo fue 230.65 UI/L, 53.85 UI/L y 78.4 UI/L respectivamente. Todos los pacientes con enfermedad pleural tuberculosa tuvieron un valor de ADA por encima de 95 UI/L. Al usar ese valor como punto de corte para valorar la exactitud de la prueba de ADA en el diagnóstico de tuberculosis hallaron que proporcionaba una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75%, pero si únicamente se quiere diferenciar entre tuberculosis y cáncer la especificidad se eleva al 85.7% (44).

El segundo estudio fue realizado por *Valiente y col.*, en el año 2013, donde se revisaron historias clínicas de pacientes menores de 16 años internados en el Hospital Hipólito Unanue con diagnóstico de tuberculosis pleural, de enero del 2003 a diciembre del 2012. De 561 pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa, 96 pacientes tenían tuberculosis pleural (17.11%). Como punto de corte se utilizó 40 UI/L, para lo cual los niveles de ADA en el líquido pleural fue positivo en el 97.53% de los casos. Con valores que fluctuaban entre 40 y 60 UI/L hubo 12 casos, mientras que con valores entre 61 y 80 UI/L hubo 32 casos, con valores superiores a 80 UI/L 35 casos, y finalmente 2 pacientes con valores < 40 UI/L. Lo cual demostró que al aumentar el punto de corte de ADA, el diagnóstico de tuberculosis aumentaba directamente proporcional. Asimismo, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre niveles de ADA > 40 UI/L y test de tuberculina positiva > 10 mm. ($p=0,003$) (45).

2.3. Formulación del Problema

¿Cuál es el punto de corte de Adenosina Deaminasa adecuado para el diagnóstico de tuberculosis pleural en el Policlínico Peruano Japonés, Diciembre 2009 – Junio 2014?

2.4. Justificación de la Investigación

El test de ADA es uno de los métodos diagnósticos realizados con mayor frecuencia en los pacientes con tuberculosis pleural, ya que es fácil de realizar y económico. No obstante, se debe de tener mucha cautela con los resultados que se pudieran obtener, ya que como se ha descrito anteriormente, los valores han fluctuado en el tiempo desde 1978 hasta la actualidad. Es por esto que la evidencia sugiere generar puntos de corte específicos para poblaciones vulnerables. La importancia del establecimiento de estos puntos de corte radica en que al ser específico de la población, se minimiza el riesgo de falsos-positivos. Por lo tanto, el presente trabajo nos brindará luces sobre una patología frecuente, sin embargo, poco estudiada; además permitirá a los profesionales de la salud realizar un diagnóstico más acertado en cuanto a la tuberculosis pleural. Asimismo, al no haber guías o protocolos en el Perú que sugieran el valor más adecuado para el punto de corte de ADA; éste buscará establecer el punto de corte más adecuado para una población peruana con alta prevalencia de tuberculosis.

2.5. Limitaciones del Estudio

- Al realizarse un estudio observacional, analítico, de corte transversal, no se realizará seguimiento en el tiempo a los pacientes por lo cual no se

pueden establecer asociaciones temporales; sin embargo, esta metodología se hace inviable por temas presupuestales y de tiempo.

- Al ser un estudio transversal, este estudio dependerá del registro de los datos estipulados en las historias clínicas del Policlínico Peruano Japonés, y está supeditado a la fiabilidad de dichos datos y a los posibles errores que puedan existir durante su registro.

CAPÍTULO III

MARCO TEÓRICO

En diversos países, la tuberculosis pleural es la primera o segunda causa más común de tuberculosis extrapulmonar, además de ser la causa principal de derrame pleural(46). Por lo tanto, es de gran importancia el conocimiento de su patogénesis; como evento inicial, se describe que se da por una ruptura de un foco caseoso subpleural en el pulmón hacia el espacio pleural, lo cual fue demostrado por *Stead y col.*, además se menciona que los antígenos de las micobacterias ingresan al espacio pleural e interactúan con las células T previamente sensibilizadas a las micobacterias, lo que finalmente da como resultado una reacción de hipersensibilidad(47, 48).

Asimismo *Molina y col.*, en su artículo "*Tuberculosis Pleural*" explican la fisiopatología, siendo esto debido a que la micobacterias invaden directamente a la cavidad pleural, por la ruptura de los focos caseosos subpleurales, que generalmente se da luego de la infección primaria aproximadamente entre las 6 a 12 semanas; es entonces cuando los antígenos de las proteínas del bacilo producen la reacción de hipersensibilidad tardía que estimula la secreción de citoquinas, activando de esta manera a los macrófagos, por lo que la permeabilidad de los vasos pleurales se ve alterada y se forman los granulomas; asimismo, el derrame pleural es generado por la inflamación pleural granulomatosa aguda y por la salida de líquido desde los nidos subpleurales hasta el espacio pleural(49).

Además, es importante describir algunas características sociodemográficas de esta población, la mayoría son jóvenes en comparación con aquellos pacientes que tienen tuberculosis pulmonar; sin embargo, se puede presentar en personas mayores, como es el caso de un estudio realizado en Estados Unidos, donde el promedio de edad en 14 000 pacientes reportados entre 1993 y 2003 fue de 49,9 años(50). De la misma manera, se pudo observar en Corea que un gran porcentaje de estos pacientes no eran jóvenes; en el 2011, el 4,9% correspondía a menores de 20 años, 29% fluctuaban entre 20 y 39 años, 25.3% entre 40 y 59 años, 28.6% entre 60 y 79 y finalmente 12.2% eran mayores de 80 años(51). Por lo tanto, la tuberculosis pleural debe ser considerada en cualquier paciente adulto o adulto mayor con derrame pleural unilateral(52).

Algunos factores de riesgo para tuberculosis extrapulmonar, fueron encontrados en un estudio realizado en base a la revisión de historias clínicas del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Se destaca el contacto tuberculoso previo, lo cual se dio en más de la mitad de los casos (52%), los pacientes afirmaron tener un compañero de habitación, de estudio o pariente cercano con tuberculosis pulmonar. Otro factor importante que describe la bibliografía es la malnutrición(53, 54), ya que esto interferiría con la respuesta inmune del paciente; sin embargo, en el estudio anteriormente descrito no encontraron un gran porcentaje de pacientes con desnutrición (11%), en su mayoría se encontraban con un IMC dentro de los valores normales o con sobrepeso(13).

No obstante, se debe de conocer las manifestaciones clínicas de la tuberculosis pleural, las cuales se dan generalmente de manera aguda;

presentando síntomas como tos no productiva y dolor pleurítico, así como sudoración nocturna, pérdida de peso, malestar general y/o disnea que varía en intensidad dependiendo del compromiso del derrame(47, 52, 55, 56). Si están presentes el dolor pleurítico y la tos, usualmente el dolor precede a la tos; asimismo, la mayoría de pacientes presentan fiebre, pero el 15% puede encontrarse afebril(56).

Por otro lado se pueden realizar diversos exámenes para ayuda diagnóstica, en el caso de las radiografías se puede observar el derrame pleural unilateral, que puede ir asociado aproximadamente en un 20 a 50% de los casos a lesiones parenquimales(57, 58). Asimismo, la identificación de un derrame pleural como trasudado o exudado es el primer escalón en la aproximación diagnóstica a la etiología del derrame pleural; por lo que para poder diferenciar estos, se han empleado los criterios de *Light*, ya que ha mostrado el mayor rendimiento en comparación a otros(47, 59, 60). *Light* propuso en 1972 como criterios para ser exudado la presencia de uno o más de los siguientes: proteínas líquido pleural/proteína en sangre >0.5 , LDH de líquido pleural/LDH sangre >0.6 y/o LDH de líquido pleural > 200 UI; de lo contrario, de no encontrarse ninguno de lo mencionado, el líquido sería trasudado(59); sin embargo, *Light* al realizar su trabajo utilizó un método de medición de LDH cuyo límite superior normal para suero es de 300 UI, con el cual obtiene la cifra absoluta de 200 UI, pero este punto de corte ha sido mal aplicado ya que no se utilizaba el mismo método; por lo que *Light* decide reformular sus criterios en 1983, siendo éstos: proteínas líquido pleural/proteína en sangre >0.5 , LDH de líquido pleural/LDH sangre >0.6 y/o LDH de líquido pleural mayor a los $2/3$ del límite superior normal del LDH en el suero(61). El líquido pleural encontrado en esta patología tiene

característica de ser exudado, además en el 90% de los casos es a predominio de linfocitos; sin embargo, en las dos primeras semanas de haberse instalado los síntomas puede haber predominancia de células polimorfonucleares(62).

Referente a la tinción y cultivo de micobacterias en esputo, se describe que regularmente no son de gran apoyo diagnóstico, ya que los pacientes con tuberculosis pleural sin una lesión parenquimal coexistente tienen como resultado la prueba de esputo negativo y por ende no contagioso. Además, al realizar el cultivo de micobacterias de esputo, se describe una sensibilidad baja (0 a 30%); y si ésta se realiza en ausencia de infiltración pulmonar, la sensibilidad puede encontrarse en un rango de 4 a 7%(63). Sin embargo, *Conde y col.*, reportaron una sensibilidad de 52% en el cultivo de micobacterias, en pacientes con parénquima pulmonar normal observada en radiografía; por lo tanto es importante realizar esta prueba aún en ausencia de compromiso parenquimal(64).

En la microscopía de líquido pleural para bacilos ácido-alcohol resistente se describe que es positivo en menos del 10% de los casos de tuberculosis pleural, excepto en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana y empiema tuberculoso(65). Además de tener una baja sensibilidad, también se encuentra limitado por las 8 semanas de tiempo que toma la obtención de resultados(66).

La biopsia del tejido pleural ha sido tradicionalmente el *gold standard* como método diagnóstico de tuberculosis pleural. La biopsia pleural percutánea es la técnica más utilizada en la práctica cotidiana; si bien puede ser realizada con diferentes instrumentos, la aguja de *Cope* es la más empleada(67). Se ha

observado que la biopsia tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de tuberculosis pleural que para neoplasias, además se ha observado que si se combinan los resultados bacteriológicos con los histológicos la sensibilidad para el diagnóstico sería mayor(68). No obstante, si se realiza un procedimiento diagnóstico dual (toracocentesis más biopsia pleural con aguja de *Cope*) la sensibilidad aumento en un 86% para el diagnóstico de tuberculosis pleural y una especificidad del 100%(56). Pero estos métodos están contraindicados en pacientes con recuento de plaquetas menor a 50000 μ L, infección en el sitio de incisión, insuficiencia respiratoria y derrames muy pequeños. A pesar de ser un método seguro para ser realizado ambulatoriamente, puede haber complicaciones como neumotórax, dolor en el sitio de punción, reacción vasovagal, hemotórax, hematoma, fiebre transitoria, infección en la cavidad pleural y laceración hepática o esplénica.(67)

Adicionalmente a todos éstos pueden realizarse pruebas moleculares como la prueba de amplificación de ácido nucleico o el ensayo *Xpert MTB/RIF*; biomarcadores como interferón-gamma, ensayo de liberación de interferón-gamma, entre otros potenciales marcadores(66).

Adenosina Deaminasa (ADA), es una enzima que cataliza la conversión de la adenosina a inosina y la deoxyadenosina a deoxyinosina(46). La Adenosina Deaminasa tiene dos isoenzimas principales, la ADA 1 y la ADA 2; la primera corresponde a una enzima que se encuentra presente en muchas células, a diferencia de la segunda que se encuentra principalmente en los monocitos/macrófagos y es responsable en mayor porcentaje por el incremento en la prueba de ADA en la tuberculosis pleural. Esta prueba es fácil de realizar y es un método económico(52, 69).

Desde que la utilidad de esta prueba fue reportada en 1978, diversos estudios han evaluado el rendimiento como método diagnóstico del ADA en la tuberculosis pleural(20). En los últimos años, fueron realizados cuatro meta-análisis, lo cuales incluyeron 77 estudios donde demostraban el alto rendimiento como método diagnóstico de la prueba de ADA en el líquido pleural(8, 40, 41, 70). El punto de corte más aceptado para la evaluación de ADA en líquido pleural ha sido de 40 U/L, no obstante, se han reportado valores que fluctúan desde 20 UI/L hasta valores mayores a 60 UI/L (71-73).

La utilidad diagnóstica de ADA no sólo depende de la sensibilidad y especificidad sino también de la prevalencia local de la tuberculosis pleural; esto implica el distinto uso en la práctica en diferentes poblaciones(74). La evidencia describe que en poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis pleural, se debe considerar el utilizar niveles más elevados de ADA para justificar el inicio del tratamiento (66). Es muy importante tomar en consideración los resultados falsos-positivos y falsos-negativos; se describe que algunos pacientes en fases tempranas de la enfermedad podrían dar negativo para la prueba; sin embargo, posteriormente con la repetición del análisis del líquido pleural, se puede observar que el valor de ADA se incrementa(75). De la misma manera, hay pacientes que pueden tener resultados falsos-positivos, como se da en quienes tienen derrames paraneumónicos o empiema; se describe que 1 de cada 3 pacientes con diagnóstico de derrames paraneumónico y dos de cada tres pacientes con empiema tienen niveles por encima de 40 UI/L(27, 43, 52).

Se han propuesto dos enfoques para aumentar la especificidad de la prueba de ADA, el primero es la medida de las isoenzimas de Adenosina Deaminasa

(ADA1 y ADA2); para lo cual se realizaron dos estudios en los cuales se incrementaba la especificidad de 91% a 96% en el primer estudio y 92.1% a 98.6% para el segundo estudio; sin embargo, esta medida no es costo-efectiva, por tal motivo no es usado en la práctica clínica. El segundo enfoque consiste en combinar los niveles de ADA con otros datos clínicos y de laboratorio, es decir buscar otros parámetros que en combinación con los valores de ADA, den un diagnóstico más preciso de tuberculosis pleural.(28, 31, 74)

En el Perú, no hay guías que sugieran los métodos a realizar para el diagnóstico de tuberculosis pleural, con excepción de realizar biopsia del tejido afectado en casos de tuberculosis extrapulmonar(76); por lo que, en el caso del punto de corte de ADA, no existe un protocolo a seguir de cuál es el valor adecuado para el diagnóstico de esta patología en el Perú.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Determinar el punto de corte de ADA para el diagnóstico de tuberculosis pleural del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre 2009 y Junio 2014.

3.2. Objetivos Específicos

Determinar el punto de corte de ADA que presentan los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre 2009 y Junio 2014.

Determinar la sensibilidad y especificidad del punto de corte establecido para ADA como diagnóstico de tuberculosis pleural del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre 2009 y Junio 2014.

Determinar los valores predictivos positivos y negativos del punto de corte establecido para ADA como diagnóstico de tuberculosis pleural del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre 2009 y Junio 2014.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

El presente trabajo es un estudio observacional, analítico, de corte transversal.

4.2. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural mayores de 15 años que hayan sido atendidos en el Policlínico Peruano Japonés, entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que cuenten con biopsia pleural, que hayan sido atendidos en el Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que cuenten con análisis de ADA, que hayan sido atendidos en el Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que cuenten con baciloscopía en liquido pleural, que hayan sido atendidos en el Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014.

4.3. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que no cuenten con Historia Clínica disponible en el nosocomio.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que no cuenten con historia clínica completa.

- Pacientes con diagnóstico previo de Tuberculosis que se encuentren en tratamiento antituberculoso.
- Los pacientes con diagnóstico de derrame pleural que no cuenten con valores de prueba de ADA.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que no cuenten con resultado de biopsia pleural.
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural que no cuenten con resultados de baciloscopía en líquido pleural.

4.4. Población y muestra

- Universo: Pacientes atendidos en el servicio de neumología del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014.
- Población: Pacientes con diagnóstico de derrame pleural del Policlínico Peruano Japonés entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014
- Muestra: Se tomó toda la población de pacientes con diagnóstico de derrame pleural en el periodo comprendido, por lo tanto no existe muestra.

4.6. Técnicas de recolección de Datos

Se tomó del cuaderno de registros del servicio de Neumología los números de las historias clínicas de aquellos pacientes que fueron diagnosticados de derrame pleural entre Diciembre del 2009 y Junio del 2014. Se buscaron las Historias Clínicas que contaban con análisis cito-químico, test de ADA. Asimismo, aquellas que contaban

con estudio histopatológico de la biopsia pleural en el Departamento de Anatomía Patológica. La recolección de datos se realizó mediante el vaciado de la información de las historias clínicas a la ficha de recolección de datos. (Ver ANEXO 1).

4.7. Plan de Análisis, Procesamiento e Interpretación de los datos

Se realizaron cálculos univariados para variables cualitativas de frecuencia. Para el caso de variables cuantitativas se procesaron medidas de tendencia central como media, mediana, desviación estándar y rango.

Para determinar el punto de corte del Test de ADA se realizó el análisis de curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) y se determinó el punto donde se obtuvo la más alta sensibilidad y especificidad. Se analizaron también los valores predictivos positivos y negativos del punto de corte establecido, así como la sensibilidad y especificidad del mismo. Se tomó como *gold standard* el estudio histopatológico de la biopsia.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0 y el programa Epidat 4.0, se consideró como significativo un valor p menor de 0,05.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

Entre diciembre 2009 y junio 2014 se recopiló la información de 57 pacientes mayores de 15 años con el diagnóstico de derrame pleural. La frecuencia de pacientes de sexo masculino fue de 45.6% (n=26), mientras que el sexo femenino representó el 54.4% (n=31) de la población. La edad promedio de la población estudiada fue 50.4 ± 24.2 años, siendo la edad mínima 17 y la máxima 90 años.

Por otro lado, en cuanto al estudio bioquímico del líquido pleural para el total de la población, el valor medio para el resultado de ADA fue de 64 ± 42.2 U/L con un valor mínimo de 4.4 U/L y un máximo de 180 U/L. A su vez el valor promedio de proteínas totales y deshidrogenasa láctica (LDH) fue de 4.5 ± 2 y 628.9 ± 552.2 mg/dl respectivamente.

En 37 casos se obtuvo reportes de la biopsia de tejido pleural siendo 59.5% (n=22) positivos a tuberculosis y 40.5% (n=15) negativos a esta enfermedad. En aquellos pacientes con biopsia positiva a tuberculosis pleural, se encontró que 59.1% (n=13) de los casos correspondieron a pacientes del sexo masculino, mientras que 40.9% fueron mujeres (n=9).

Cuando se examinaron los valores promedio de ADA de acuerdo a los resultados de la biopsia, se encontró que en el grupo con biopsia positiva fue de 89.5 U/L y de 51.1 U/L para el grupo de biopsia negativo, siendo esta diferencia significativa ($p < 0.05$). Además se examinaron otras variables como la edad media, proteínas totales y LDH registrada según los pacientes con

biopsia positiva y negativa, encontrándose diferencias significativas en la media de edad ($p < 0.05$). El resto de variables agrupadas según resultado de la biopsia se puede ver en la **Tabla N°1**.

Tabla N°1. Edad y estudios bioquímicos en líquido pleural según resultado de biopsia en los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de derrame pleural atendidos en el policlínico Peruano-Japonés entre diciembre 2009 y junio 2014

| | Biopsia | N | Media | p |
|--------------------------|----------------|----------|--------------|----------|
| Edad | Positiva | 20 | 33.3 | 0.001 |
| | Negativa | 14 | 65.5 | |
| Proteínas Totales | Positiva | 22 | 5.64 | 0.8 |
| | Negativa | 15 | 5.267 | |
| LDH | Positiva | 22 | 712 | 0.9 |
| | Negativa | 13 | 482 | |
| ADA | Positiva | 22 | 89.5 | 0.004 |
| | Negativa | 15 | 51.1 | |

De acuerdo del estudio citológico que se realizó al líquido pleural, la mayor parte de lo analizado fue negativo a neoplasias (74.4%). A su vez con respecto a los resultados anatomopatológicos, poco más de la mitad, 57.9%, correspondió al diagnóstico de TBC pleural. El resto de resultados puede observarse en la **Tabla N°2**. Nótese que se presentó una mala muestra, la cual no fue considerada para la elaboración de la curva ROC, empleándose solamente 37 muestras válidas.

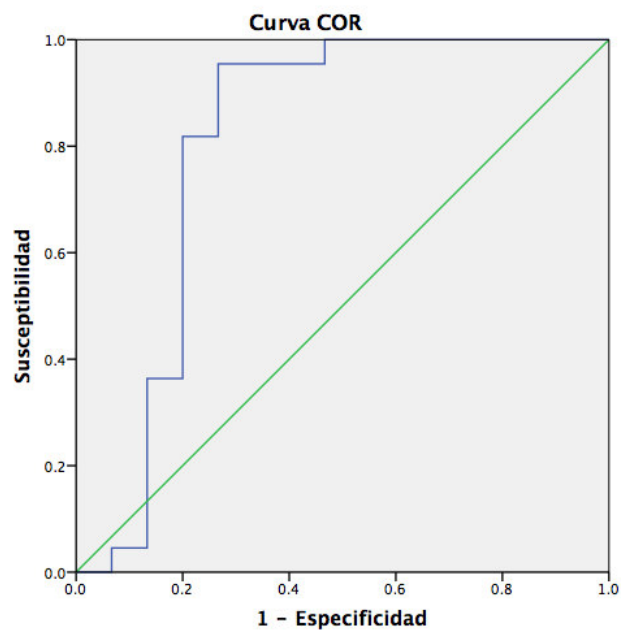
Tabla N°2. Resultados de estudio citológico y de biopsia pleural en los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de derrame pleural atendidos en el policlínico Peruano-Japonés entre diciembre 2009 y junio 2014

| Variable | n | % |
|-------------------------------|----------|----------|
| Citológico (N=39) | | |
| Negativo a NM | 29 | 74.4 |
| Mononucleares | 5 | 12.8 |
| Positivo a células neoplásica | 2 | 5.1 |
| Exudado Linfocitario | 2 | 5.1 |
| Hemático | 1 | 2.6 |
| Biopsia (N=38) | | |
| TBC Pleural | 22 | 57.9 |
| Negativa | 6 | 15.8 |
| Mesotelioma | 3 | 7.9 |
| Pleuritis crónica | 3 | 7.9 |
| Carcinoma de cel. No pequeñas | 1 | 2.6 |
| Mala muestra | 1 | 2.6 |
| Pleuritis Linfocítica | 1 | 2.6 |
| Tumor Mediastinal | 1 | 2.6 |

Se procedió a elaborar una curva de Característica Operativa del Receptor (ROC) para evaluar la capacidad de la Adenosina Deaminasa de discriminar pacientes con tuberculosis pleural de los que no la padecen. Para esto se determinaron en la curva ROC los diferentes valores de especificidad y

sensibilidad según diferentes puntos de corte para los valores de ADA (ver **Gráfico N°1**). El área bajo la curva fue de 0.806.

Gráfico N°1. Curva ROC de Adenosina Deaminasa (ADA) para el diagnóstico de Tuberculosis Pleural en los pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de derrame pleural, atendidos en el policlínico Peruano-Japonés entre diciembre 2009 y junio 2014



Según la curva ROC y el análisis según coordenadas, el punto de corte más adecuado fue de 61 UI/L, a partir de lo cual un valor por encima discrimina casos de TBC pleural. La sensibilidad y especificidad a partir de dicho valor fue de 95.5 y 73.3% respectivamente. Se procedió a crear una tabla de contingencia a partir del punto de corte de ADA determinado (61 UI/L). Ver **Tabla N°3**.

Tabla N°3. Tabla de contingencia entre ADA (punto de corte 61 UI/L) y resultados de biopsia pleural

| | | ADA | | Total |
|---------|----------|-----------|-----------|-------|
| | | ≥ 61 UI/L | < 61 UI/L | |
| Biopsia | Positiva | 21 | 1 | 22 |
| | Negativa | 4 | 11 | 15 |
| Total | | 25 | 12 | 37 |

El valor predictivo positivo fue 84%, mientras que el valor predictivo negativo se calculó en 91.6%. Finalmente la eficacia se calculó en un valor de 86.4%.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

Se estimó a nivel mundial, al año 2012, 8,6 millones de casos nuevos de tuberculosis y alrededor de 1,3 millones de fallecidos por esta patología, quienes en su mayoría eran evitables (9). En el caso de nuestro país, se valora una incidencia de 101 casos por cada 100 mil habitantes (10). Así mismo, la localización más frecuente es la tuberculosis pulmonar, al resto se les denomina formas extrapulmonares (12). La tuberculosis extrapulmonar se presenta aproximadamente en 16% de la población a nivel mundial, y a nivel nacional se estima que este valor oscila entre 10 a 30%, siendo la tuberculosis pleural la causante del 68% de los casos de tuberculosis extrapulmonar, considerándose así, la primera causa de estas formas extrapulmonares (5).

Desde 1978, se ha evaluado a la Adenosina Deaminasa como método diagnóstico de la patología en mención; sin embargo, el punto de corte no se ha establecido de forma concreta, siendo 40 UI/L el valor más usado, oscilando entre 20 UI/L hasta valores por encima de 60 UI/L (71-73). Por lo tanto, es necesario establecer puntos de corte específicos para poblaciones vulnerables, y así minimizar el riesgo de falsos-positivos. Además, se busca sugerir el punto de corte más adecuado para una población peruana, donde la prevalencia de tuberculosis es bastante alta.

Para esto, se recopiló la información del periodo diciembre del 2009 hasta junio del 2014, donde el sexo predominante fue el masculino (59.1%). Comparado con la literatura, se reafirma el hallazgo; *Bañales y col.* (23), reportaron de un

total de 218 pacientes, al cual el 70.6% correspondía al sexo masculino. De igual manera, *Valdés y col.* (27), obtienen que el 56.8% de la totalidad de pacientes pertenece al sexo masculino.

Otra característica analizada fue la edad en torno a la positividad de la biopsia, la media para dicha variable fue de 33.3 años. La literatura presenta a la tuberculosis pleural como una patología que afecta principalmente a jóvenes, viéndose asociada generalmente a aquellos que se encuentran alrededor de los 30 años; a diferencia de las otras formas de presentación de la tuberculosis, como es el caso de la tuberculosis parenquimal, donde la edad predominante de presentación es en mayores de 50 años(27, 51, 77). Por lo tanto, nuestro estudio reafirma lo encontrado en la literatura.

Al correlacionar el test de ADA con el resultado positivo en la biopsia para tuberculosis pleural, se encontró una media de 89.5 UI/L, mientras que para aquellos pacientes con resultado negativo la media fue de 51.1 UI/L, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$). A esto, la comparación con otros estudios confirma lo hallado, *Bañales y col.* (23), quienes encuentran positividad para tuberculosis pleural con una media de 123.25 UI/L mientras que para el grupo de pacientes con resultado negativo mostraron una media de 30.36 UI/L ($p<0.0001$). *Ocaña y col.* (21), obtienen una media de 93.10 UI/L en los pacientes con tuberculosis pleural, a diferencia de aquellos que no la presentaron donde la media fue de 16.38 ($p<0.001$). *Valdés y col.*(27), exponen como media para la concentración de ADA un valor de 111.1 UI/L para quienes tenían tuberculosis pleural, por el contrario quienes no lo tenían presentaron una media de 19.8 UI/L ($p<0.001$). Sin embargo, *Khaw-ean y col.*, presentan una diferencia estadísticamente significativa

($p < 0.001$) con un valor mucho más bajo, el cual fue de 38.17 UI/L para aquellos con tuberculosis pleural y de 14.83 UI/L para los negativos a esta patología. Por lo tanto, la gran variabilidad de cifras nos demuestra que estos puntos de corte son específicos para las poblaciones y por tanto estos no deben de generalizarse estos a nivel de todas las poblaciones.

Referente a otras variables analizadas en el líquido pleural de los pacientes con diagnóstico de derrame pleural no se encontró una asociación estadísticamente significativa, el resultado para LDH de acuerdo a la positividad de la biopsia para tuberculosis pleural el resultado fue una media de 712 UI/L ($p = 0.9$), y para proteínas totales fue una media de 5.64 ($p = 0.8$).

Por otro lado, en la citología se pudo observar que la mayoría de las muestras analizadas resultaron negativas a neoplasia maligna (NM), representando esto 74.4% ($n = 29$); empero, no se pudo comparar con otros estudios debido a que no presentaban detalladamente la citología como en el presente trabajo.

Si bien, la biopsia mostró que un gran porcentaje de pacientes con derrame pleural la causa principal fue la tuberculosis pleural (57.9%), este hallazgo difiere con lo mostrado en datos internacionales donde la principal patología es la neoplasia. Ya así *Prakash y col.* (78), en un análisis de 414 casos, encontró como principal diagnóstico a las neoplasias (67.9%), así también *Villena y col.* (79), en su estudio que analizaron 1000 pacientes consecutivos con derrame pleural encontraron de igual manera a dicha patología como la principal (36.4%). Sin embargo, nuestro hallazgo al ser comparado con trabajos a nivel nacional, se reafirma que la principal causa es la tuberculosis pleural. *Segura y Sánchez* (80), encuentran a la tuberculosis pleural como primera causa con

65.7%; de igual manera *Quiñones y col.* (81), presentan como principal causa a la tuberculosis pleural (71.6%).

Al realizar el análisis a través de la curva ROC, se buscó encontrar el punto de corte de ADA más adecuado para discriminar los casos de tuberculosis pleural de aquellos que no la padecieron. Se determinó que el punto de corte fue 61 UI/L, con una sensibilidad y especificidad de 95.5 y 73.3% respectivamente y una eficacia de 86.4%, siendo el área bajo la curva (AUC) de 0.806. La evidencia dada por *Cerda y col.*(82), describe que un test diagnóstico se considera no discriminativo si su AUC coincide con la línea de no discriminación. A medida que la AUC de un test diagnóstico se acerque al valor 1 será mayor sus capacidad discriminativa. En el presente estudio, el valor de AUC (0.806) nos muestra una capacidad aceptable de discriminar pacientes con y sin tuberculosis pleural.

La *Organización Mundial de la Salud (OMS)* en “*Global Tuberculosis Report 2014*” (83) reporta los datos más recientes de tuberculosis a nivel mundial, especificando de manera global, regional y por país. En España, determinaron una prevalencia de tuberculosis de 7 300 a partir de una población total de 47 millones de habitantes; *Ocaña y col.* (21), descubren que para dicho país se encontró un valor de ADA de 45 UI/L, con una sensibilidad de 100% y una especificidad de 97%. En el caso de México, para una prevalencia de 31 mil en una población de 122 millones, se da como punto de corte de ADA 70 UI/L, teniendo una sensibilidad de 98% y una especificidad de 97% para el diagnóstico de tuberculosis pleural (23). Por lo tanto, se observa que a medida que aumenta la prevalencia de pacientes con tuberculosis, el punto de corte de ADA aumenta; Sin embargo, hay estudios que se escapan de esta regla, como

es el caso de Tailandia donde para una prevalencia de 100 000 en una población de 67 millones, se estimó un punto de corte de 17.5 UI/L, no obstante la sensibilidad y especificidad para éste fue menor a los mencionados (89.9% y 73.3% respectivamente) (7).

A nivel nacional, la OMS (83) reporta una prevalencia de tuberculosis de 50 mil para una población de 30 millones de habitantes. *Quiñones y col.* (81), sugieren un punto de corte de 47.5, con una sensibilidad de 73.6% y una especificidad del 90.5%; sin embargo, por lo mencionado anteriormente, éste punto de corte debería de ser mayor, como es en el caso del presente estudio, donde se sugiere un como punto de corte 61 UI/L.

Sabiendo que la tuberculosis es una patología de gran frecuencia en nuestro país, se sugiere que se realicen estudios más específicos de acuerdo a cada población, para poder establecer puntos de corte más adecuados y así realizar un diagnóstico más certero y disminuir los casos de falsos positivos. Se debe de tener en cuenta que el presente trabajo fue realizado con población que asiste a una entidad privada, por lo tanto los resultados pueden diferir de los datos encontrados en una entidad pública, donde la población es en mayor proporción y diversa.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

- Finalmente, mediante la curva ROC se sugiere, para una población como la nuestra que se encuentra predispuesta a la tuberculosis, como punto de corte de ADA 61 UI/L, teniendo una sensibilidad y especificidad de 95.5% y 73.3% respectivamente; adicionalmente, un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 91.6%, con un área bajo la curva de 0.806 y una eficacia de 86.4%.
- Es un hallazgo que el sexo predominante para la tuberculosis pleural es el masculino (59.1%); además de presentarse principalmente en adultos jóvenes, en una media de 33.3 años.
- La media para ADA en relación a una biopsia positiva es de 89.5 UI/L, lo cual es una asociación estadísticamente significativa ($p=0.004$) para la patología en mención.
- Como causa principal en pacientes con diagnóstico de derrame pleural, se encuentra la tuberculosis pleural (57.9%).

RECOMENDACIONES

Utilizar el test de Adenosina deaminasa, con un valor mayor igual a 61 UI/L para el diagnóstico de Tuberculosis Pleural

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rakel RE. Conn's current therapy, 1998: latest approved methods of treatment for the practicing physician: WB Saunders Company; 1998.
2. Sánchez Hernández I, Ussettii Gil P, Melero Moreno C, Rey Durán R. Tuberculosis: aspectos epidemiológicos. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Enfermedades Infecciosas Madrid: IDEPSA. 1998:227-32.
3. Dye C. Tuberculosis 2000–2010: control, but not elimination [The Comstock Lecture]. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2000;4(12s2):S146-S52.
4. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. Jama. 1999;282(7):677-86.
5. Johnson T, McCann W, Davey W. Tuberculous bronchopleural fistula. The American review of respiratory disease. 1973;107(1):30-41.
6. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. Biomédica. 2006;26(1):71-81.
7. Khaw-ean N, Booraphun S, Aekphachaisawat N, Sawanyawisuth K. Adenosine deaminase activity level as a tool for diagnosing tuberculous pleural effusion. The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health. 2013;44(4):655-9.
8. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. Annals of clinical biochemistry. 2003;40(4):374-81.
9. Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre la tuberculosis. 2013.
10. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas: Informe Regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Washington, DC.2013.
11. Ministerio-de-Salud. Situación de la tuberculosis en el Perú. Perú.2011.
12. Díez Ruiz-Navarro M. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). Medicina Clínica. 2000;114(14):530-7.
13. Cáceres Bernaola U, Castillo Rodríguez P. Tuberculosis extrapulmonar: características clínico-epidemiológicas. Hospital Central FAP 1997-2001. Horiz méd. 2005;5(1):28-34.
14. Kent DC. Tuberculous lymphadenitis: not a localized disease process. The American journal of the medical sciences. 1967;254(6):866-74.
15. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. Medicine. 1974;53(5):377-90.
16. Martini M, Ouahes M. Bone and joint tuberculosis: a review of 652 cases. Orthopedics. 1988;11(6):861-6.
17. Palma RR, Lizarazo JF, Vergara Garcia JI, Toro Gonzalez G, Saravia J, Parra de Rios L, et al. La infección tuberculosa del sistema nervioso central: en el centro Hospitalario San Juan de Dios de Bogota (1975-1986) estudio de 86 casos. Acta méd colomb. 1988;13(3):106-24.
18. Fitzgerald J, Menzies R, Elwood R. Abdominal tuberculosis: a critical review. Digestive Diseases. 1991;9(5):269-81.
19. Rossell J, La Rosa A. Pericarditis tuberculosa. Revista Peruana de Cardiología. 1996;22(1):8-16.
20. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. British medical journal. 1978;2(6154):1751.
21. Ocana I, Martinez-Vazquez J, Segura R, Fernandez-De-Sevilla T, Capdevila J. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. CHEST Journal. 1983;84(1):51-3.

22. Segura R, Pascual C, Ocana I, Martinez-Vazquez J, Ribera E, Ruiz I, et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clinical biochemistry*. 1989;22(2):141-8.
23. Bañales J, Pineda P, Fitzgerald J, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *CHEST Journal*. 1991;99(2):355-7.
24. Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*. 1993;103(2):458-65.
25. Oliveira HG, Rossatto E, Prolla J. Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology*. 1994;5(1):27-32.
26. Burgess LJ, Maritz F, Le Roux I, Taljaard J. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1995;50(6):672-4.
27. Valdés L, Alvarez D, San Jose E, Juanatey J, 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(6):600-3.
28. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Valle J. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *European Respiratory Journal*. 1996;9(4):747-51.
29. Villena V, Navarro-Gonzalvez J, Garcia-Benayas C, Manzanos J, Echave J, López-Encuentra A, et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clinical chemistry*. 1996;42(2):218-21.
30. Chalhoub M, Cruz A, Marcilio C, Barral Netto M. Valor da determinação da atividade de adenosina desaminase (ADA) no diagnóstico diferencial dos derrames pleurais. *Rev Assoc Med Bras*(1992). 1996;42(3):139-46.
31. Perez-Rodriguez E, Walton I, Hernández J, Pallares E, Rubi J, Castro DJ, et al. ADA1ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respiratory medicine*. 1999;93(11):816-21.
32. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *CHEST Journal*. 2000;118(5):1355-64.
33. Sharma S, Suresh V, Mohan A, Kaur P, Saha P, Kumar A, et al. A prospective study of sensitivity and specificity of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *INDIAN JOURNAL OF CHEST DISEASES AND ALLIED SCIENCES*. 2001;43(3):149-56.
34. Reechaipichitkul W, Kawamatawong T, Teerajetgul Y, Patjanasoontorn B. Diagnostic role of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion. 2001.
35. Lima DM, Colares JKB, da Fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *CHEST Journal*. 2003;124(3):909-14.
36. Tahhan M, Ugurman F, Gozu A, Akkalyoncu B, Samurkasoglu B. Tumour necrosis factor- α in comparison to adenosine deaminase in tuberculous pleuritis. *Respiration*. 2003;70(3):270-4.
37. Diacon A, Van de Wal B, Wyser C, Smedema J, Bezuidenhout J, Bolliger C, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *European Respiratory Journal*. 2003;22(4):589-91.
38. Kaisemann MC, Kritski AL, Pereira MdFC, Trajman A. Dosagem da atividade da adenosina deaminase no líquido pleural para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):549-56.

39. Neves DD, Dias RM, Cunha A, Chibante AMdS. Rendimiento de variables clínicas, radiológicas e laboratoriais para o diagnóstico da tuberculose pleural. *J Bras Pneumol.* 2004;30(4):409-16.
40. Liang Q-L, Shi H-Z, Wang K, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respiratory medicine.* 2008;102(5):744-54.
41. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2008;34(4):217-24.
42. Mehta AA, Gupta AS, Ahmed S, Rajesh V. Diagnostic utility of adenosine deaminase in exudative pleural effusions. *Lung India: official organ of Indian Chest Society.* 2014;31(2):142.
43. Shah PC, Shah CP, Dighe MP, Dalal PC. Role of adenosine deaminase in diagnosis of tuberculous pleural effusion. *International Journal of Medical Science and Public Health.* 2014;3(9).
44. Rojas B, Augusto Y, Accinelli R. Adenosina deaminasa (ADA) en el diagnóstico de tuberculosis pleural. *Revista Médica Herediana.* 2013;4(3).
45. Reto Valiente L, Hironaka Ichianagui C, Pichilingue Reto C, Alcántara Castro C, Takami Angeles F, Mendoza Fox C, et al. Tuberculosis pleural en niños en una zona altamente endémica: Revisión de 96 casos. *Acta Médica Peruana.* 2013;30(4):127-31.
46. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology.* 2010;15(3):451-8.
47. Light RW. *Pleural diseases: Lippincott Williams & Wilkins;* 2007.
48. Stead W, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *American review of tuberculosis.* 1955;71(4):473.
49. Molina P, Espinoza A. Tuberculosis pleural. *Revista Costarricense de Ciencias Médicas.* 2005;26(3-4):45-50.
50. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *CHEST Journal.* 2007;131(4):1125-32.
51. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Annual report on the notified tuberculosis patients in Korea 2011. Cheongwon: Korea Centers for Disease Control & Prevention. 2012.
52. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung.* 2009;187(5):263-70.
53. Valls JFM. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. *Medicine.* 1999;7(110):5125.
54. Hensrud DD. Nutrition screening and assessment. *Medical Clinics of North America.* 1999;83(6):1525-46.
55. Moudgil H, Sridhar G, Leitch A. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980–1991. *Respiratory medicine.* 1994;88(4):301-4.
56. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *CHEST Journal.* 1973;63(1):88-92.
57. Seibert AF, Haynes J, Middleton R, Bass J. Tuberculous pleural effusion. Twenty-year experience. *CHEST Journal.* 1991;99(4):883-6.
58. Valdés L, Alvarez D, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Archives of internal medicine.* 1998;158(18):2017-21.
59. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Annals of Internal Medicine.* 1972;77(4):507-13.
60. Bartter T, Santarelli R, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *CHEST Journal.* 1994;106(4):1209-14.
61. Mena EC, Bolton RM. Aparato respiratorio: fisiología y clínica.
62. Levine H, Szanto PB, Cugell DW. Tuberculous pleurisy: an acute illness. *Archives of internal medicine.* 1968;122(4):329-32.
63. Udawadia ZF, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. *Current opinion in pulmonary medicine.* 2010;16(4):399-406.

64. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):723-5.
65. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *CHEST Journal*. 2007;131(3):880-9.
66. Jeon D. Tuberculous Pleurisy: An Update. *Tuberculosis and respiratory diseases*. 2014;76(4):153-9.
67. Brance ML, Coloccini RA, Severino J, Jacobo ML, Grossi GP, Miljevic JN. Diagnóstico del derrame pleural en adultos. *Rev Med Rosario*. 2008;74:122-34.
68. Loddenkemper R. Thoracoscopy--state of the art. *European Respiratory Journal*. 1998;11(1):213-21.
69. Pérez-Rodríguez E, Castro DJ. The use of adenosine deaminase and adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2000;6(4):259-66.
70. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):777-86.
71. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *CHEST Journal*. 1996;109(2):414-9.
72. Roth LBJ. Searching for tuberculosis in the pleural space. *CHEST Journal*. 1999;116(1):3-5.
73. Laniado-Laborin R. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion Is It Really an Ideal Test? A Word of Caution. *CHEST Journal*. 2005;127(2):417-8.
74. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(4):367-75.
75. Valdés L, Pose A, San José E, Martínez Vázquez JM. Tuberculous pleural effusions. *European journal of internal medicine*. 2003;14(2):77-88.
76. Ministerio-de-Salud, editor Norma técnica de salud para el control de la Tuberculosis 2006; Perú.
77. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 1997;10(4):942-7.
78. Prakash U, Reiman H, editors. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clinic Proceedings*; 1985: Elsevier.
79. Villena V, Encuentra AL, Echave-Sustaeta J, Martínez CÁ, Escribano PM. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Archivos de Bronconeumología*. 2002;38(1):21-6.
80. Segura P, Sánchez R. Adenosina Deaminasa: La utilidad de su determinación en líquido pleural para el diagnóstico de pleuresía tuberculosa (1998 - 2001). Lima - Perú: Universidad Nacional Mayor San Marcos; 2004.
81. Quiñones-Silva JB, Ramírez-Yépez CH, Peña-Oscuivilca A, Estrada-Choque E, editors. Validez de la prueba de adenosina deaminasa y del recuento diferencial de leucocitos para el diagnóstico de tuberculosis pleural. *Anales de la Facultad de Medicina*; 2010: UNMSM. Facultad de Medicina.
82. Cerda J, Cifuentes L. Uso de curvas ROC en investigación clínica: Aspectos teórico-prácticos. *Revista chilena de infectología*. 2012;29(2):138-41.
83. Organización Mundial de la Salud. Global Tuberculosis Report 2014 2014. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos Generales:

Edad: _____

Sexo: F () M ()

Ocupación: Empleado () Desempleado ()

Lugar de Procedencia: _____

Antecedentes Patológicos:

HTA: si () no ()

DM: si () no ()

TBC: si () no ()

TBC en otro órgano: _____

Diagnósticos clínicos previos: _____

Medicación regular: _____

Exámenes auxiliares:

Proteínas: _____

DHL: _____

ADA: _____

Citológico: _____

Biopsia:

Baciloscopia en biopsia: Negativo () Positivo ()