



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**TESIS**

**“UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA ADENOSIN DESAMINASA EN EL  
FILTRADO PLEURAL DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE EMERGENCIA JOSÉ  
CASIMIRO ULLOA - ENERO 2016 A JULIO 2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO TECNÓLOGO MÉDICO EN EL  
ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMIA PATOLÓGICA**

**AUTOR**

**ASTRID LUCIA SANCHEZ HUILCA**

**ASESOR**

**Mg. PAOLA RIVERA RAMIREZ**

**LIMA – PERÚ**

## HOJA DE APROBACIÓN

ASTRID LUCIA SANCHEZ HUILCA

**“UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA ADENOSIN DESAMINASA EN EL  
FILTRADO PLEURAL DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE EMERGENCIA JOSÉ  
CASIMIRO ULLOA -ENERO 2016 A JULIO 2017”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de Licenciado en  
Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica por la  
Universidad Alas Peruanas

---

---

---

LIMA – PERÚ

2018

**Se dedica este trabajo a :**

**A Dios**

Por guiar mis pasos y permitirme llegar a cumplir una de mis metas.

**A mis padres**

Por apoyarme incondicionalmente en toda mi vida universitaria, por el sacrificio que hicieron para darme una herramienta para el futuro, por su comprensión, ayuda y amor.

**A mi hijo Sergio**

Por ser mi mayor motivación para conseguir éste y otros éxitos, por darme fuerza y valor para continuar en las situaciones más complicadas.

**Se agradece por su colaboración en esta tesis a :**

A la Dra. **PAOLA RIVERA RAMIREZ**, por su asesoría, apoyo y dirección para esta investigación.

A la **LIC. TM Laura Rodríguez Antay**, por apoyarme en el proceso de realización del presente trabajo, y su disponibilidad, siempre con gran alegría y entusiasmo.

A mi casa de estudios, **Universidad ALAS PERUANAS**, por brindarme la oportunidad de aprender dentro de sus aulas, y con el excelente cuerpo docente que la conforma.

Al **HOSPITAL DE EMERGENCIA JOSÉ CASIMIRO ULLOA**, por brindarme acceso a sus instalaciones y darme la facilidad de realizar este trabajo.

## RESUMEN

El tipo de estudio realizado fue observacional, descriptivo y retrospectivo transversal. El objetivo del presente estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica de la técnica adenosindesaminasa en filtrado pleural de pacientes en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa. La población de estudio estuvo constituida por las historias clínicas de los pacientes del Área de microbiología del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa atendidos durante el periodo enero 2016 hasta julio del 2017. No se calculó el tamaño muestral debido a que se incluyó el total de historias clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Los resultados obtenidos mostraron un 81.4% de especificidad para la prueba diagnóstica evaluada asimismo se determinó su eficacia partir del valor predictivo positivo obteniendo un valor de 54.8% mientras que el valor predictivo negativo fue del 100%, es decir que, se tiene 100% de probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo mediante este método.

Las variables sexo, edad y las áreas de servicio del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa evaluadas en este estudio mostraron no tener relación significativa con los niveles de adenosindesaminasa en los pacientes.

Por otro lado, los resultados obtenidos en la investigación fueron coincidentes con estudios relacionados efectuados en otros contextos, lo cual permite concluir que la técnica adenosindesaminasa en filtrado pleural sigue siendo de gran utilidad diagnóstica a pesar de los años de su instauración.

**Palabras clave:** filtrado pleural, adenosindesaminasa , sensibilidad, especificidad

## **ABSTRACT**

The type of study carried out was observational, descriptive and transversal retrospective. The objective of the present study was to evaluate the diagnostic utility of the adenosine deaminase technique in pleural filtering of patients at the José Casimiro Ulloa Emergency Hospital. The study population consisted of the clinical records of the patients of the Microbiology Area of the José Casimiro Ulloa Emergency Hospital attended during the period January 2016 to July 2017. The sample size was not calculated because the total number of histories was included clinics of patients who met the inclusion criteria.

The results obtained showed 81.4% of specificity for the evaluated diagnostic test. Its effectiveness was also determined from the positive predictive value obtaining a value of 54.8% while the negative predictive value was 100%, that is to say, it has a 100% probability. to correctly classify a sick individual by this method.

The variables sex, age and the service areas of the José Casimiro Ulloa Emergency Hospital evaluated in this study showed no significant relationship with adenosine deaminase levels in the patients.

On the other hand, the results obtained in the research coincided with related studies carried out in other contexts, which allows us to conclude that the adenosine deaminase technique in pleural filtration remains of great diagnostic utility despite the years of its establishment.

**Keywords:** pleural filtration, adenosine deaminase, sensitivity, specificity

## INDICE

HOJA DE APROBACIÓN.....	2
DEDICATORIA .....	3
AGRADECIMIENTOS .....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
INTRODUCCIÓN .....	10
<b>CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>11</b>
1.1. Planteamiento del Problema:.....	11
1.2. Formulación del Problema:.....	12
1.2.1. Problema General:.....	12
1.2.2. Problemas Específicos: .....	12
1.3. Objetivos: .....	13
1.3.1. Objetivo General:.....	13
1.3.2. Objetivos Específicos: .....	13
1.4. Justificación.....	14
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
2.1. Bases Teóricas:.....	16
2.2. Antecedentes .....	35
2.2.1 Antecedentes internacionales.....	35
2.2.2. Antecedentes nacionales.....	37
<b>CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....</b>	<b>39</b>
3.1. Diseño de la investigación .....	39
3.2. Población .....	39
3.2.1. Criterios de Inclusión: .....	39
3.2.2. Criterios de Exclusión: .....	40
3.3. Muestra: .....	40
3.3. Operacionalización de Variables: .....	41
3.3. Procedimientos y Técnicas:.....	42
3.4. Plan de Análisis de Datos:.....	42
<b>CAPITULO IV RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
4.1 Resultados .....	44
4.2 Discusión de Resultados .....	54
4.3 Conclusiones.....	55
4.4 Recomendaciones.....	56
<b>ANEXO1 .....</b>	<b>57</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>
<b>MATRIZ DE CONSISTENCIA.....</b>	<b>65</b>

## LISTA DE TABLAS

Tabla N° 1: Cuadro de contingencia de Test de Ada vs el diagnóstico De TBC pleural.....	25
Tabla N° 2: Parámetros de eficacia y validez de la prueba Diagnóstica ADA.....	33



## LISTA DE FIGURAS

Figura N° 1: Casos de TBC pleural a partir de la prueba de ADA.....	34
Figura N° 2: Casos de TBC pleural por área de servicios del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa .....	37
Figura N° 3: Casos de TBC pleural por tipo de muestra obtenida.....	37
Figura N° 4: Casos de TBC pleural por distrito de procedencia de pacientes atendidos en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa .....	38
Figura N° 5: Área de estudio con casos de TBC pleural por distrito de Procedencia De pacientes atendidos en el Hospital de Emergencia Casimiro Ulloa .....	38
Figura N° 6: Casos de TBC pleural por rango de edad atendidos en el Hospital De Emergencia Casimiro Ulloa .....	40

## INTRODUCCIÓN

Este trabajo de investigación tiene como propósito evaluar la utilidad diagnóstica de la prueba de ADA (adenosindesaminasa) en el filtrado pleural de pacientes en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.

Debido a que en nuestro país existen pocos estudios realizados acerca de la utilidad de esta prueba mediante datos estadísticos, este trabajo nos proporciona un antecedente para ser utilizado en posteriores investigaciones.

Esta tesis consta de los siguientes capítulos:

En el capítulo I se presenta el Planteamiento del Problema, general y específico, así como los objetivos, teniendo como objetivo general: Evaluar la utilidad diagnóstica de la técnica adenosindeaminasa en filtrado pleural de pacientes en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa y los objetivos específicos, la justificación.

En el capítulo II se aprecia el Marco Teórico, historia de la TBC, la situación Epidemiológica en el Perú y el mundo, el agente etiológico, así como el desarrollo de la enfermedad y sus tipos. Se fundamenta la importancia de la rapidez del diagnóstico de TBC mediante la prueba de ADA (adenosindesaminasa) ,así como la importancia de la misma.

En el capítulo III, se describe la metodología utilizada para este trabajo de investigación.

En el capítulo IV, están presentados los resultados, y el análisis detallado mediante gráficos y tablas estadísticas. Están incluidas las conclusiones y recomendaciones de esta tesis.

# CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

## 1.1. Planteamiento del Problema:

Desde 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la tuberculosis (TB) como un problema de salud pública. A nivel mundial esta es la primera causa de muerte por un agente infeccioso, aunque se han logrado avances en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, desde el año 2000, la incidencia en la población se encuentra disminuyendo lentamente, alrededor de 1,5% (1).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2015, se estimó 10.4 millones de casos de TB, 1.2 millones de nuevos casos de TB/VIH y 1.8 millones de defunciones, convirtiéndolo en el agente infeccioso que más muertes ocasiona, por encima del VIH y la malaria(1).

En el Perú, la incidencia de TB era cercana a 119 casos por cada 100 mil habitantes en el año 2015. Según la Dirección General de Epidemiología se reportó 12.824 casos de TB de los cuales el 80.4% de los casos correspondieron a tuberculosis pulmonar y el 19.6% a tuberculosis extrapulmonar (1)(2)(3).

El número de casos de tuberculosis de localización pulmonar es superior comparado con TB con compromiso extrapulmonar, por tal motivo se tiende a minimizar dichos casos. Se considera que el compromiso extrapulmonar representa aproximadamente 15% del total de casos. La tuberculosis extrapulmonar se presenta en el mundo en un 16% y en el Perú lo encontramos entre 10 al 30%(4).

El diagnóstico de la tuberculosis se centra en la baciloscopia y en cultivo. La baja sensibilidad y el tiempo de demora en el diagnóstico han llevado a implementar

técnicas indirectas que contribuyen en el diagnóstico presuntivo de la Tuberculosis. La enzima adenosindesaminasa se viene utilizando como un marcador que permite un diagnóstico más rápido y efectivo que la bacteriología. Desde el año 1980 surgió la actividad de la ADA demostrando ser de gran rendimiento, fácil ejecución, rápida y de bajo costo, y ha confirmado su gran utilidad para el diagnóstico de la Tuberculosis extrapulmonar. La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima ampliamente distribuidos en tejidos y fluido corporal usados en el diagnóstico de TB en líquido pleural, meníngeo y pericardio.(5-11).

En el presente estudio se evaluara la utilidad diagnóstica de la adenosindesaminasa (ADA) como una herramienta diagnóstica de tuberculosis pleural en pacientes con filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa.

## **1.2. Formulación del Problema:**

### **1.2.1. Problema General:**

¿Cuál es la utilidad de la técnica adenosindesaminasa para el diagnóstico de tuberculosis pleural en pacientes con filtrado pleural del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa?

### **1.2.2. Problemas Específicos:**

- ¿Cuál es la validez y la eficacia de la técnica adenosindesaminasa (ADA) a partir de filtrado pleural en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa?
- ¿Existe relación entre los niveles de adenosindesaminasa (ADA) con el sexo y edad del paciente y el área de servicios del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa en donde es atendido?

- ¿Cuál es la frecuencia de casos según el lugar de procedencia de los pacientes con filtrado pleural atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa?
- ¿Existe una relación significativa entre el tipo de muestra a emplear y la validez de la técnica de adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en pacientes atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa?

### **1.3. Objetivos:**

#### **1.3.1. Objetivo General:**

Evaluar la utilidad de la técnica adenosindesaminasa para el diagnóstico de tuberculosis pleural en el filtrado pleural de pacientes del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.

#### **1.3.2. Objetivos Específicos:**

- Determinar la validez y la eficacia de la prueba adenosindeaminasa (ADA) a partir de filtrado pleural en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.
- Describir la validez y eficacia diagnóstica de la técnica adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa, según sexo, edad y área de Servicios del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.
- Estimar la frecuencia de casos según el lugar de procedencia de los pacientes con filtrado pleural atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.

- Establecer si existe relación entre el tipo el tipo de muestra a emplear y la validez de la técnica de adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en pacientes atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.

#### **1.4. Justificación**

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa con altas tasas de incidencia y prevalencia en nuestro país (2)(3), por tal motivo es necesario contar con métodos diagnósticos rápidos y de fácil acceso a la población(5)(6)(7).

El diagnóstico de tuberculosis pulmonar aún se determina a partir de la identificación de *Mycobacterium* en el esputo, pero en el caso de la tuberculosis pleural la identificación del *Mycobacterium* no se reporta frecuentemente.

Por tal motivo, se propone el uso de la técnica adenosindesaminasa (6)(7) debido a su bajo costo y al fácil acceso en los servicios de salud por lo que su aplicación permite contar con un diagnóstico con una alta sensibilidad y especificidad en lugares con alta prevalencia.

Con relación a la tuberculosis pleural, existen pocos estudios en el Perú (6), que determinen la utilidad de esta prueba diagnóstica mediante el uso de análisis estadísticos. La alta prevalencia de tuberculosis en nuestro país hace necesario realizar este estudio cuyo objetivo será determinar la utilidad diagnóstica de la técnica de ADA, mediante parámetros como sensibilidad, especificidad, valores predictivos, además del punto de corte (UI/L) más adecuado para la prueba.

Se ha descrito que la tuberculosis pleural es la forma más frecuente dentro de la tuberculosis extrapulmonar. Por tal motivo es necesario conocer la utilidad diagnóstica del ADA para mejorar el diagnóstico de tuberculosis pleural debido a la alta prevalencia de tuberculosis pulmonar, tal como fue reportado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa – Lima, durante el periodo ENERO 2016 A JULIO 2017.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Bases Teóricas:

#### 2.1.1. HISTORIA DE LA APARICION DE LA TBC

Desde la prehistoria se tiene conocimiento de la existencia de la tuberculosis como la enfermedad infecciosa que más personas ha matado en todo el mundo. *El Mycobacterium tuberculosis* agente etiológico responsable de la tuberculosis tiene un antecesor común en África hace 35.000 a 15.000 años(13)(14)(15).

Hace más de 5.000 años partir de las investigaciones arqueológicas, se logró encontrar momias con deformidades típicas en los huesos, incluido el mal dePott. En China, el emperador Hwang Ti mediante “El libro de la medicina” se logró evidenciar algunos relatos que parecen referirse a la tuberculosis (13)(14)(15).

Dentro de la historia en la Grecia antigua la Tuberculosis o "tisis", fue descrito por Hipócrates y sus discípulos de la Escuela de Cosen algunas referencias terapéuticas. Los médicos de la antigüedad, griegos y romanos (Celso, Arete, Galeno), recomendaron para su tratamiento reposo y dieta (13)(14)(15).

Durante el renacimiento, el inventor René Leanecc ayudo a incrementar los conocimientos acerca de la enfermedad, al exponer la patogenia de la enfermedad y la presencia dela tuberculosis en otros órganos además de los pulmones. En esta época, se desarrolló una enorme epidemia, conocida como “la plaga blanca” (13)(14)(15).

El hacinamiento durante la Revolución Industrial en Europa se incrementó, lo cual generó circunstancias epidemiológicas que favorecieron su propagación. La cuarta



parte de todas las muertes en adultos durante los siglos XVII y XVIII fue ocasionada por la Tuberculosis (13)(14)(15).

En la obra *A New Theory of TheConsumption* del médico inglés Benjamín Martenl fue el primero en describir las posibles causas de la tuberculosis y qué podría generar los signos y síntomas de la enfermedad (13)(14)(15).

En el año 1882, Robert Koch, en 1882, descubrió el agente causal de la tuberculosis, que es hoy conocido como el bacilo de Koch, al utilizar una nueva técnica de tinción (13)(14)(15).

Durante la segunda Guerra Mundial en el año de 1944, Albert Schatz, Elizabeth Bugie y Selman Waksman demostraron la eficacia de la estreptomina, frente a la tuberculosis. En 1952 se incorporó la isoniazida siendo más eficaz: y en 1957 la rifampicina (13)(14)(15).

En el Perú se han encontrado momias datadas de los años 500 al 1.600 con evidencias arqueológicas de enfermedad tuberculosa ósea y que son anteriores a la llegada de los colonizadores europeos (16).

Durante los años 70 y 80, los tratamientos que se brindaron eran poco efectivos y se realizaron ensayos clínicos, evaluando la combinación y duración óptimas de la terapia antituberculosa y sentaron las bases que perduran hasta nuestros días (17).

En el año de 1989 el Perú fue declarado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en situación de extrema severidad respecto a la tuberculosis debido a las altas tasa de mortalidad(3).

En el año de 1991 el MINSA publicó “La Doctrina, Normas y Procedimientos para el Control de la Tuberculosis en el Perú” con el fin de estandarizar el manejo de pacientes con tuberculosis. Actualmente en el Perú es reconocido por sus medidas de prevención de la Tuberculosis (3).

### **2.1.2. Epidemiología de la tuberculosis**

En el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considero a la tuberculosis (TB) como un importante problema de salud global, siendo la principal causa de muerte en adultos por enfermedades infecciosas. Afectó a 9.6 millones de personas y fue responsable de la muerte de 1,5 millones de personas a nivel mundial (1).

Desde el año 2000 la tasa de incidencia de la TB en el mundo ha disminuido en un 1.5% anual y en la actualidad ha habido una reducción del 18% en este año; sin embargo, las cifras actuales siguen siendo alarmantes y preocupantes. En el 2015, la OMS estimó 10.4 millones de casos nuevos de TB en el mundo, según el sexo se consideró que 5.94 (56%) millones eran hombres, 3.5 (34%) millones mujeres y 1.0 (10%) millón niños. Del total de casos nuevos 1.2 (11%) millones correspondieron a pacientes VIH positivos (1).

La situación epidemiológica de la tuberculosis presenta diferencias entre los países subdesarrollados y los industrializados en cuanto al control de la enfermedad. A nivel mundial, el mayor número de casos nuevos de TB se reportaron en los países de las regiones de Asia Sudoriental - Pacífico Occidental (58%) y África (28%). Sin embargo, son 22 países en todo el mundo los que concentran tasas de incidencia superior a 150 casos por cada 100 mil habitantes, dentro de estos Sudáfrica y Swazilandia son los países con la incidencia más alta a nivel mundial (aproximadamente más de mil casos por cada 100 mil habitantes cada año). En la región de las Américas la mayoría de los países tienen tasas inferiores a 50 casos por 100 mil habitantes. (1)(2)

África es el continente donde la epidemia de tuberculosis continúa incrementándose. Entre los años 1980- 1999 se notificó un incremento del 37,7%. (1)(2)

Entre los años de 1985-1992 se presentó un aumento de la enfermedad entre los EE.UU. y Europa debido al incremento de la pobreza, la inmigración, la aparición de la epidemia por el VIH, etc. Actualmente, en los países de la Unión Europea (UE) se presentan tasas de morbilidad bajas, entre 5-15 casos por 100.000 habitantes. EE.UU. notificó a la OMS en 1999 una tasa de incidencia de 6 casos por 100.000 habitantes. (1)(2)

En el año del 2012 se notificó en la Región de las Américas y el Caribe, una incidencia de 29 casos por 100 mil habitantes. Además, el 60% de los casos nuevos se concentraron en cuatro países, siendo Haití, Bolivia, Guyana y Perú los países que reportan las más altas tasas de incidencia en toda la región de las Américas y el Caribe (1)(2).

### **2.1.3. Situación epidemiológica de la Tuberculosis en el Perú**

En el Perú la Tuberculosis se encuentra en el décimo quinto lugar de las causas de muerte (3), siendo predominante en los estratos sociales más pobres de del país (18).

En el año 2015 se notificaron 30 988 casos de TB, y la tasa de incidencia ha sido la menor reportada en los últimos 25 años, con 87,6 casos nuevos de TB por cada 100 mil habitantes. Sin embargo, la OMS estima que en el Perú se produce un mayor número de casos de TB de los que son notificados (1)(2)(3).

En ese mismo año, la OMS estimó 37 mil casos de TB, con una tasa de incidencia de 119 casos por 100 mil habitantes y 2500 defunciones por TB. En los países en desarrollo la diferencia entre las estimaciones y lo notificado es constante y frecuente (1)(2)(3).

En el 2015 se ha reportado un 80% de los casos en diez regiones de salud: Lima Metropolitana (Lima Este, Lima Ciudad y Lima Sur), Callao, La Libertad, Loreto, Ica, Lima Provincias, Junín, Lambayeque, Arequipa y Ucayali. En el caso de Lima Metropolitana y la Región Callao se han notificado el 59,3% de todos los casos de TB a nivel nacional (2)(3).

Según el género y los grupos de edad se han determinado 27 299 casos nuevos en el año 2015, de los cuales 16 680 (61,1%) fueron varones. Según el género el grupo de menores de 15 años no presento diferencia en cuanto al género. El grupo de edad entre 15 y 64 años constituye el mayor número de casos, con un 84%, seguido por el grupo de edad entre los.15 y 24 años con una proporción de casos del 29% (2)(3).

#### 2.1.4. Agente etiológico de la Tuberculosis

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa, transmisible, curable, usualmente crónica, de presentación clínica variable, producida por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y afecta principalmente a los pulmones aunque, en un 33 % de los pacientes, hay afectación de otros órganos (19).

El *Mycobacterium tuberculosis* pertenece a la familia Mycobacteriaceae y al género Mycobacterium, donde también se engloban *M. leprae* y muchas especies ambientales denominadas globalmente micobacterias atípicas o no tuberculosas. Podemos encontrar entre los diferentes tipos de micobacterium alguno de ellos:

- ***M. tuberculosis*** es el responsable de la mayor cantidad de casos de tuberculosis en el mundo. Se encuentra relacionado con poblaciones con malas condiciones higiénico sanitarias, inmigrantes provenientes de zonas con alta prevalencia o contactos con enfermos de tuberculosis(20)(21).

- ***M. bovis*** provoca tuberculosis en animales como vacas, perros, gatos, cerdos, pájaros y, menos frecuentemente, en primates y humanos (22)(23)(24).

- ***M. bovis* bacilo de Calmette-Guérin (BCG)** es la cepa usada para la vacunación y es menos virulenta que *M. bovis*. En 1924 se distribuyó a

*laboratorios de todo el mundo y se mantiene a través de pases sucesivos(25)(26)*

*- **M. africanum** es el causante de infección de primates, ganado, cerdos y responsable y es el responsable de la TB humana en África Ecuatorial (27)(28)(29).*

*- **M. microti** encontrada en roedores de campo, cerdos, conejos, llamas, musarañas y recientemente en gatos y, en menor proporción, en humanos inmunocomprometidos e inmunocompetentes (30)(31).*

*- **M. pinnipedii** afecta principalmente a focas y leones marinos con pocos casos conocidos en humanos(32)*

Las micobacterias en general se caracterizan por presentar bacilos delgados, aerobios estrictos, no esporulados e inmóviles. Su tamaño es aproximadamente de 0,2 a 0,6  $\mu\text{m}$  de ancho por 1,0 a 10  $\mu\text{m}$  de largo. Se tiñen de rojo por la tinción de Ziel-Neelsen, esto como consecuencia de la coraza lipídica constitutiva de su pared, también a su propiedad de resistencia a la decoloración por alcohol ácido, por la que se les llama bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR). (ANEXO1)

Tienen un material genético rico en guanina y citosina en el ADN(20).

La pared celular de las micobacterias contiene una elevada cantidad de lípidos.

Su composición proporciona escasa permeabilidad, lo que conlleva a la ineficacia de muchos agentes antimicrobianos (20).

Poseen una importante resistencia a ácidos, álcalis y desinfectantes químicos, mueren a los 65 °C al menos durante 30 minutos y por la acción de la luz ultravioleta del sol (20).

La tuberculosis posee un curso corto de la enfermedad, al inicio se puede expresar como una enfermedad pulmonar crónica, que puede diseminarse de los pulmones a cualquier órgano del cuerpo (extra pulmonar), situación que complica su diagnóstico y tratamiento (20).

#### **2.1.5. Transmisión**

La vía aérea es la forma de transmisión más común de *M. tuberculosis*. Aunque la tuberculosis puede afectar a cualquier órgano, el pulmón es la vía de entrada en prácticamente todos los casos. El contagio suele producirse a partir de un enfermo de tuberculosis pulmonar, bronquial o laríngea que, al hablar, reír, cantar, toser o estornudar expulsa al aire pequeñas gotas de Flugge (gotitas diminutas que contienen bacilos). Es por tanto que el huésped humano actúa como reservorio natural (20).

La infección va a depender del tamaño de la gota, si ésta posee un tamaño de más o menos 10 micras, va a caer fácilmente al suelo, o si en contacto con un individuo sano entra directamente por vía digestiva, no perdura la bacteria pero si su tamaño es mayor 1 a 5 micras y entra en contacto con las vías respiratorias de un individuo las bacterias lograrán alcanzar los alveolos pulmonares (20).

Otras posibles vías de contagio son la vía digestiva, como en el caso de *M. bovis* por ingesta de leche contaminada, por vía urogenital, vía cutáneo mucosa, inoculación directa y vía transplacentaria, habitualmente por enfermedad endometrial o diseminada en la madre, esta vía puede considerarse extremadamente rara, también puede ocurrir una transmisión por inoculación en personas que manejan muestras, como trabajadores de laboratorios de microbiología, etc. (34).

### **2.1.6. Mecanismo de infección**

Una vez que el *M. tuberculosis* ingresa al organismo y supera los filtros mecánicos, llega a los alvéolos provocando una reacción inflamatoria inespecífica (en donde predominan los neutrófilos) y al cabo de 48-72 horas se pone en contacto con los macrófagos alveolares (MA), siendo considerados como la primera línea de defensa contra la infección (35).

Dependiendo de su capacidad microbicida o virulencia, las micobacterias mueren o sobreviven. Si sobreviven, se multiplican lentamente dentro de los macrófagos; puede tardar de 2 a 12 semanas para que el organismo logre detectar una reacción inmune. Antes de provocar una reacción de inmunidad celular; los bacilos solos o dentro de los macrófagos a través de la vía linfática alcanzan los ganglios hiliares y luego, por vía hematógena pueden ingresar a cualquier órgano (35).

Los antígenos de la micobacteria entre ellos una lipoproteína de 19kDa denominada lipoarabinomanano (LAM) y glicoproteínas entre otros, se unen al receptor tipo *toll 2* (TLR2) e inducen la producción de moléculas como interleucina-1 (IL-1), TNF- $\alpha$  y óxido nítrico (NO) los que a su vez activan señales intracelulares para la producción de



proteínas involucradas en la respuesta inmune, siendo los responsables de la activación de los linfocitos T CD4/CD8 que se van a encargar del control inmunológico de la enfermedad (35).

*Mycobacterium tuberculosis* elabora la toxina necrotizante (TNT) que destruye los macrófagos por hidrólisis del NAD (nicotinamida adenina dinucleótido). La toxina llega al citosol de los macrófagos infectados e hidroliza el NAD, por un mecanismo desconocido.

### **2.1.7. Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones más comunes de la tuberculosis son la tos crónica, la producción de esputo, la anorexia, el adelgazamiento, la fiebre, los sudores nocturnos y la hemoptisis. También se pueden presentar formas atípicas con infiltrados tenues, derrame pleural, linfadenopatías hiliares y otras formas de TB extra pulmonar (36)(37)(38).

De acuerdo a su forma de presentación la tuberculosis se puede dividir en tuberculosis pulmonar y tuberculosis extrapulmonar.

#### **Tuberculosis pulmonar**

##### **- Tuberculosis pulmonar primaria.**

La tuberculosis pulmonar primaria se presenta tras la infección por los bacilos del complejo *M. tuberculosis*. El aire inspirado se distribuye mejor en el lóbulo medio y el inferior, siendo ellos los lóbulos afectados y van acompañados de adenopatías hiliares o paratraqueales (36) (37) (38).

En los niños pequeños y las personas inmunosuprimidas pueden desarrollarse lesiones que evolucionan en la formación de cavidades y provocan derrame pleural. Si los bacilos alcanzan el torrente sanguíneo, podrán diseminarse por varios órganos donde producirán nuevas lesiones granulomatosas pudiendo sufrir una tuberculosis diseminada (36) (37) (38).

### **- Tuberculosis pulmonar secundaria.**

La tuberculosis pulmonar secundaria se produce por una reactivación de una infección latente. La concentración de oxígeno es mayor en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores o en los segmentos superiores de los lóbulos medios, de tal manera que favorece a la multiplicación de los bacilos (36)(37)(38).

La forma de presentación de la tuberculosis pulmonar secundaria es variable y pueden presentar pequeños infiltrados parenquimatosos hasta extensas cavidades. Estas cavidades o cavernas vierten su contenido en las vías respiratorias diseminando la infección a otras áreas pulmonares (36)(37)(38).

Las manifestaciones clínicas en ambas formas se presentan con síntomas de varias semanas de evolución, predominado los síntomas generales como fiebre, sudores fríos, pérdida de peso, anorexia, malestar y debilidad (36)(37)(38).

### **Tuberculosis extrapulmonar**

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la tuberculosis extrapulmonar con la infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*, afectando fuera del parénquima pulmonar a los otros tejidos y órganos (1).

Los factores de riesgo son la edad, el sexo femenino, la existencia de infección por VIH y afectaciones del paciente como la presencia de insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus o la existencia de inmunodepresión (39).

La diferencia de la tuberculosis pulmonar con la tuberculosis extra pulmonar es la poca cantidad de bacilos (paucibacilar). Los signos y síntomas no son muy específicos, el diagnóstico es difícil, debido a que la baciloscopia y cultivo generalmente son negativas. La sospecha clínica juega un papel muy importante en la definición de la enfermedad (40)(41).

Según su localización la tuberculosis extra pulmonar puede ser:

#### **- Linfadenitis tuberculosa**

Afecta a los ganglios linfáticos y es la forma más común de tuberculosis extrapulmonar en el mundo. Los ganglios cervicales y supraclaviculares son los que se afectan con más frecuencia. Se presentan con más frecuencia en niños y adultos jóvenes. No presentan manifestaciones clínicas evidentes, pero pueden llegar a producir síntomas inflamatorios, como úlceras (42)(43)

La clínica sólo presenta un aumento no doloroso en el tamaño de los ganglios que, habitualmente, no presenta fiebre. A pesar de suministrar el tratamiento los ganglios afectados pueden no reducirse o, incluso, aumentar de tamaño(42)(43).

#### **- Tuberculosis genitourinaria**

La tuberculosis genitourinaria es muy frecuente en los hombres y muchos de los pacientes presentan enfermedad pulmonar simultánea. El lugar predilecto del bacilo es en la zona de la corteza renal, luego se puede diseminar por uréter, vejiga y uretra

(44)(45) La manifestación clínica empieza con un cuadro de cistitis con una evolución insidiosa de polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria, piuria, dolor abdominal. Puede causar una destrucción renal (44)(45).

La tuberculosis genital es más frecuente en mujeres y se asocia a la tuberculosis urinaria. Afecta a las trompas de Falopio y al endometrio, en el caso de los varones daña a la próstata, epidídimo y testículos. Provoca dolores pélvicos, trastornos menstruales y esterilidad (46)(47).

#### **- Tuberculosis osteoarticular**

Se desarrolla principalmente en los huesos y articulaciones. Suele afectar principalmente a la columna vertebral (espondilitis tuberculosa o mal de Pott) que suele afectar a 2 o más cuerpos vertebrales adyacentes (48)(49).

En los niños es más propensa a afectar la columna torácica superior y en el caso de los adultos perjudica la zona torácica inferior o la zona lumbar (48)(49).

La tuberculosis osteoarticular también tiene predilección por las formas articulares y posteriormente la osteomielitis extraespinal. Las articulaciones afectadas más frecuentes son las caderas y las rodillas (48)(49).

La enfermedad tiene una evolución lenta, al inicio se presentan síntomas inespecíficos o falta de ellos generando un retraso en el diagnóstico (48)(49).

## **-Tuberculosis del sistema nervioso central**

La tuberculosis del SNC es la forma más severa de la enfermedad, presenta las tasas de mortalidad más altas. Tiende a afectar al cerebro, médula espinal, nervios craneales y espinales, meninges y cráneo(50).

Se presenta en 3 categorías: meningitis tuberculosa, tuberculoma intracraneal y aracnoiditis espinal tuberculosa. (50)

- La meningitis tuberculosa tiene una presentación a lo largo de 1 o 2 semanas. Comienza con cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental, pudiendo derivar a un cuadro de cefalea intensa, confusión, letargo y rigidez de nuca. Frecuentemente se afectan los pares craneales. Sin el tratamiento adecuado se produce coma con hidrocefalia, hipertensión intracraneal y muerte. Incluso a pesar de un buen tratamiento, el 25 % de los pacientes permanecerán con secuelas, sobre todo si se producen retrasos en la instauración de una terapia adecuada (51)
- Los tuberculomas son focos de conglomerados granulomatosos dentro del parénquima cerebral. Puede presentarse cefalea, convulsiones y signos neurológicos focales o pueden ser asintomáticas (52).
- La aracnoiditis espinal tuberculosa se instala en forma lenta en el curso de semanas a meses y puede culminar con un síndrome meníngeo. Presentan dolor radicular o espinal, hiperestésias o parestesias; parálisis de neurona motora inferior; y disfunción vesical o del esfínter rectal (53).

### **- Tuberculosis digestivo/peritoneal**

La localización digestiva/peritoneal es una forma de presentación poco habitual de tuberculosis.

La tuberculosis gastrointestinal se desarrolla por dos motivos, bien deglución de esputos con bacilos o bien tras ingesta de leche de vacas afectadas por tuberculosis bovina. Aunque cualquier parte del aparato digestivo puede afectarse, las localizaciones más habituales son el íleon terminal y el ciego. Los pacientes presentan dolor abdominal, obstrucción intestinal, hematoquecia y tumoración abdominal palpable (54).

También es habitual la fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna.

La pared intestinal puede presentar úlceras y fístulas (54).

La tuberculosis peritoneal se debe principalmente a la ingestión de material contaminado (deglución de esputo proveniente de una tuberculosis pulmonar), por extensión directa de órganos contiguos que estén comprometidos con la infección, o por vía hematógena. Se presenta de forma insidiosa con dolor abdominal, fiebre y ascitis (55)

### **- Tuberculosis pericárdica**

Es una forma de presentación poco frecuente. Se encuentra ligada a los pacientes VIH positivo; resulta de la diseminación de un foco tuberculoso, que puede provenir ya sea de la pleura, el pulmón, o ganglios mediastinales. Suele manifestarse clínicamente por un comienzo con fiebre, dolor sordo retroesternal y roce pericárdico, además, en muchos casos aparece derrame. A pesar de recibir un tratamiento correcto la enfermedad suele evolucionar al desarrollo de una pericarditis constrictiva crónica(56).

### **- Tuberculosis miliar diseminada.**

La tuberculosis miliar se denominada así, debido a la observación patológica en la superficie del pulmón de pequeños nódulos blanquecinos, fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. Los órganos afectados con mayor frecuencia son hígado, bazo, pulmón, ganglios linfáticos, meninges, médula ósea y glándulas suprarrenales (57)

### **- Tuberculosis pleural**

La tuberculosis pleural constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente de dicha infección y es uno de los motivos más habituales de derrame pleural. Se presenta con frecuencia variable, hasta en un 30% de los pacientes con tuberculosis.

La micobacteria invade directamente la cavidad pleural a través de la ruptura de focos caseosos subpleurales, se desarrolla entre las 6 a 12 semanas después de la infección primaria, en donde se libera su contenido en el espacio pleural. Los antígenos de las proteínas del bacilo (ANEXO2) inducen una reacción de hipersensibilidad tardía que estimula la secreción de citoquinas que a su vez activan a los macrófagos. Produciendo una alteración en la permeabilidad capilar y un deterioro del drenaje linfático, que origina el derrame pleural (DP).

La sintomatología de los pacientes es variable. El 86% de los casos presenta fiebre, el 75% presenta dolor torácico de características pleuríticas y la tos suele estar presente en el 70% de casos y pueden acompañarse de otros síntomas de afectación sistémica. La clínica varía en función de la población. En los ancianos el periodo sintomático

tiende a ser más prolongado, mientras que los pacientes VIH positivos son, normalmente, menos sintomáticos. Por el contrario, los jóvenes suelen presentar una clínica más aguda, con fiebre elevada.

El diagnóstico de la tuberculosis pleural requiere de la demostración de bacilos tuberculosos en el esputo, en el Líquido Pleural o en las muestras de biopsia pleural (BP), o bien la observación, de granulomas.

Debido a la sensibilidad y especificidad de la prueba de esputo y el tiempo prolongado en el diagnóstico del cultivo son consideradas muchas veces pruebas subestimadas, en el diagnóstico, cuyas positividades oscilan entre el 41,7 y el 52% (8).

La tinción del Líquido pleural para el diagnóstico de un DPTB, puede ser positiva en el 20% de los casos de pacientes con VIH positivos, sin embargo, en un paciente inmunocompetente no es recomendable debido a su rentabilidad del 5%

El cultivo MODS (microscopic-observationdrug-susceptibility) es un medio líquido, barato, altamente sensible y relativamente rápido que a su vez puede proporcionar datos de susceptibilidad a fármacos. Este cultivo es más recomendado que el de Löwenstein-Jensen, tanto en el Líquido pleural (20% vs 7%) como en la biopsia pleural (81% vs 51%), con un menor tiempo de espera.

Al ser el DPTB paucibacilar, los métodos microbiológicos utilizados son poco sensibles. Las técnicas de amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos específicas debido a la baja carga bacilar que contienen las muestras, a la probable presencia de



sustancias en el LP que inhiban la amplificación, a la secuencia genómica amplificada y al posible secuestro intracelular de las micobacterias. Esta sensibilidad y el precio de cada determinación hacen que no se realice de rutina en el estudio de un DP.

La biopsia pleural es el método más sensible para el diagnóstico de los DPTB pero se trata de un tratamiento invasivo para el paciente. El cultivo de la biopsia contribuye a mejorar el diagnóstico del 79,8 al 91,5%.

Las pruebas mencionadas tienen limitaciones, poseen una baja rentabilidad, en el caso del cultivo el tiempo de espera es muy prolongado y en la biopsia a pesar de ser una prueba definitiva es una técnica invasiva para el paciente; por lo tanto para mejorar la rentabilidad diagnóstica se viene evaluando la utilidad de biomarcadores en el líquido pleural como se viene realizando en esta investigación, debido a que interviene en la respuesta inmunológica de la tuberculosis (Figura 2)

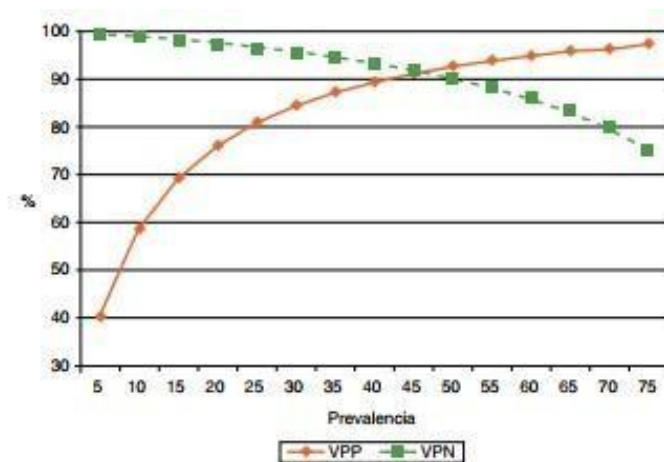
Por ese motivo se propone trabajar con la prueba adenosina desaminasa (ADA), que es una enzima que, aunque es ubicua en su distribución, juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T.

La ADA presenta dos isoenzimas: ADA1 y ADA2. La primera se halla en todas las células, mientras que la última solamente se encuentra en los monocitos/macrófagos y se eleva cuando estas células se estimulan por microorganismos vivos en su interior.

Los niveles de ADA también se elevan tanto en los DPTB con bajo número de células CD4+65 debido a que los monocitos no se ven afectados por la infección retroviral, como en aquellos en los que las células predominantes son los neutrófilos. Una razón

podría ser que los neutrófilos liberen citoquinas que atraigan a los monocitos y a los macrófagos, células productoras de ADA-2, al espacio pleural, contribuyendo así a la alta actividad de la ADA en estos derrames.

Efecto de la prevalencia del derrame pleural tuberculoso en los valores predictivos positivo y negativo de adenosina desaminasa, para el diagnóstico del mismo (sensibilidad 90%, especificidad 93%). Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, su valor predictivo positivo también lo es, por lo que su utilidad radica en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo). Si la prevalencia es alta, el valor predictivo positivo también está elevado, por lo que puede ser útil para confirmar la enfermedad. VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.



**Figura 3.** Efecto de la prevalencia del derrame pleural tuberculoso en los valores predictivos positivo y negativo de adenosina desaminasa, para el diagnóstico del mismo (sensibilidad 90%, especificidad 93%). Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, su valor predictivo positivo también lo es, por lo que su utilidad radica en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo). Si la prevalencia es alta, el

valor predictivo positivo también está elevado, por lo que puede ser útil para confirmar la enfermedad. VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

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

La ADA también presenta falsos negativos, pero determinaciones repetidamente bajas parecen descartar la enfermedad. La ADA no deja de ser un biomarcador inflamatorio, por lo que no sustituye al cultivo ni informa sobre la sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Por tanto, en zonas con alto nivel de resistencias micobacterianas, ante un exudado linfocítico con una ADA elevada sería deseable intentar una BP, enviar muestras para cultivo y testar la sensibilidad a fármacos.

## **2.2. Antecedentes**

### **2.2.1 Antecedentes internacionales**

- **Zúñiga C. Y colaboradores.** Determinación de adenosina desaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis.

La determinación de la enzima adenosina desaminasa ha sido ensayada en diferentes líquidos y desde 1973 se sugiere que este elevada en el líquido cefalorraquídeo en la

meningitis tuberculosa aunque existen opiniones en pro y en contra. Se hizo un estudio de 332 muestras de LCR en pacientes con diferentes enfermedades neurológicas entre ellos algunos con probada presencia de la micobacteria. En nuestra opinión la prueba de adenosina desaminasa es un método auxiliar eficaz de bajo costo y gran rapidez para confirmar la sospecha tuberculosis del sistema nervioso. Su sensibilidad es de un 64 % en nuestro estudio, pero su negatividad no descarta la tuberculosis y el tratamiento lo altera. (12)

• **Betancur C. y colaboradores. Valor diagnóstico de la adenosíndesaminasa en pacientes con pleuritis tuberculosa en la ciudad de Medellín 1991-1993.**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo en 145 pacientes: 88 con diagnóstico de tuberculosis pleural confirmada promedio del cultivo o biopsia y 57 con derrame pleural no tuberculoso. Fue practicado en varias instituciones de salud de la ciudad de Medellín durante el período 1991-1993, con el fin de valorarla utilidad de la adenosíndeaminasa en el diagnóstico de tuberculosis pleural. Se obtuvo para dicha prueba una sensibilidad de 92.04% y una especificidad de 89.47%, mostrando que la adenosíndeaminasa es una importante herramienta diagnóstica de bajo costo en nuestro medio.(7)

• **Martín J. Y collaborators. Evaluation of adenosine deamina(ADA) in patients with tuberculouspleuritis**

Adenosine deaminase activity (ADA) measured by a colorimetric method was prospectively analyzed in 63 patients with pleural effusion of different pathogenesis: 1) tuberculosis (12 cases), 2) neoplasms (15 cases), 3) metapneumonia and empyema (9 cases), 4) miscellaneous (2 cases), 5) idiopathic (10 cases), and 6) transudate (14

cases). Mean values of ADA in the tuberculous group were significantly higher ( $p < 0.0005$ ) than those observed in the remaining groups of patients ( $108.26 \pm 25.23$  U/l and  $17.45 \pm 11.28$  U/l, respectively). Applying a discriminative ADA value of 45 U/l the test showed a 100 % sensitivity, a 98 % specificity, and a predictive value of 92 % for a positive test and 100 % for a negative test. Therefore, our results are in agreement with the literature and evidence that ADA activity has a good sensitivity and specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. (8)

### 2.2.2. Antecedentes nacionales

- **Boris J. Y colaboradores en el artículo titulado Validity of both adenosine deaminase test and differential cell count for pleural tuberculosis diagnosis**

**Objective:** To determine the validity of both adenosine deaminase (ADA) test and differential cell count for pleural tuberculosis diagnosis. Design: Retrospective study for diagnosis precision. Setting: Huacho Hospital, Ministerio de Salud, Huacho, Peru.

**Material:** Medical records of patients with ADA test in pleural fluid. Interventions: Medical records study of patients with ADA test in pleural effusion performed from January 2005 through December 2007. ADA test values and differential cell counts were analyzed by ROC curve. Sensitivity (Se), specificity (Sp), predictive values (VPP and VPN) and likelihood ratios (LRP and LRN) were found for each variable. Main outcome measures: ADA test cut-off point for pleural tuberculosis diagnosis. **Results:** Tuberculosis was responsible for most cases of pleural effusion; 47,5 UI/L was the cut-off point by ROC curve, with Se and Sp 73% and 90%, respectively (IC 95%: 0,74 - 0,95;  $p < 0,001$ ). The ROC curve for differential cell count cut-off point was 0,725, with Se and Sp 60,9 and 64,7, respectively (IC 95%: 0,47 - 0,79;  $p = 0,129$ ). **Conclusions:** The best cut-off point for pleural tuberculosis diagnosis was 47,5 UI/L. This test worked

better to confirm the disease rather than ruling it out. Thus, a larger percentage of lymphocytes in the differential cell count (>72%) will increase the suspicion of pleural tuberculosis.(6).

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño de la investigación**

Es un estudio de Observación, Descriptivo, porque no se manipula el fenómeno, solo se observa, describen y miden las variables en juego. También es retrospectivo y transversal debido a que estudiaron las historias clínicas del área Microbiología para evaluar la utilidad diagnóstica de la prueba de ADA en el hospital de emergencia José Casimiro Ulloa dentro del periodo de tiempo de Enero del 2016 hasta Julio del 2017.

### **3.2. Población**

La población de estudio está constituida por las historias clínicas de los pacientes del área de microbiología del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa del periodo Enero 2016 hasta Julio del 2017.

#### **3.2.1. Criterios de Inclusión:**

Fueron incluidos en la investigación las historias clínicas de pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- Historias clínicas de pacientes que se les haya realizado el examen de adenosindesaminasa en el filtrado pleural
- Historias clínicas de pacientes que se les haya realizado el examen de coloración del esputo o biopsia pleural con tinción o cultivo positivos, biopsia pleural con necrosis de caseificación, evidencia clínica y radiológica de Tuberculosis, recuento de linfocitos.
- Pacientes mayores de 18 años que no hayan presentado tratamiento de la enfermedad.

### **3.2.2. Criterios de Exclusión:**

- Aquellas historias clínicas que no consignaron un diagnóstico definitivo o carecían de datos de acuerdo a lo requerido en el estudio.
- Pacientes menores de 18 años

### **3.3. Muestra:**

No se calculó el tamaño de la muestra debido a que se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión que fueron atendidos en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa durante el periodo de Enero del 2016 hasta Julio del 2017.



### 3.3. Operacionalización de Variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Forma de Registro
<b>Principal:</b> Utilidad diagnóstica	Diagnóstico	Prueba de adenosindesaminasa	Discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 40 Unidades/L</li> <li>• &gt;40 Unidades/L</li> </ul>
Grupo de diagnóstico	Casos confirmados de la tuberculosis pleural	Ficha de datos	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>
	Casos probables de la tuberculosis pleural			
Grupo etario	Tiempo de vida del niño en años.	Documento Nacional de Identidad / Ficha de datos	Discreta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 – 1 años</li> <li>• 1 – 3 años</li> <li>• 4 – 5 años</li> <li>• 6 - 7 años</li> </ul>
Sexo	Tipo de género sexual.	Documento Nacional de Identidad / Ficha de datos	Binaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
Lugar de procedencia	Distrito de Lima	Ficha de datos	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ancón</li> <li>• Barranco</li> <li>• Callao</li> <li>• Cañete</li> <li>• Cercado de lima</li> <li>• Chorrillos</li> <li>• Comas</li> <li>• La Molina</li> <li>• Miraflores</li> <li>• San Isidro</li> <li>• San Juan de Miraflores</li> <li>• Santiago de surco</li> <li>• San Juan de Lurigancho</li> <li>• Surquillo Villa María de Triunfo</li> </ul>

### **3.3. Procedimientos y Técnicas:**

Se obtuvo la autorización del área microbiología del Hospital de emergencia Casimiro Ulloa para contar con el acceso a las historias clínicas de los pacientes a quienes se les realizó la prueba de ADA en el líquido pleural, desde Enero 2016 hasta Julio 2017.

Se recopiló información sobre la edad, el sexo, procedencia el diagnóstico de tuberculosis pleural (examen de coloración del esputo o biopsia pleural con tinción o cultivo positivos para *Mycobacterium tuberculosis*)

Los niveles de ADA fueron medidos usando el método espectrofotométrico descrito por Giusti y Galanti a partir de derrames pleurales. Para la determinación del punto de corte para la prueba de adenosina desaminasa, se calculó el promedio más dos desviaciones estándar de los valores del test de ADA de los casos de etiología no tuberculosa como son reportadas por otros autores.

Se determinó el valor predictivo positivo (VP+), valor predictivo negativo (VP), la sensibilidad, especificidad y el índice de youden.

### **3.4. Plan de Análisis de Datos:**

Los datos de validez y eficacia de la prueba ADA se evaluaron mediante los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos mediante el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados – EPIDAT versión 3.1. en un intervalo de confianza del 95%, además se evaluó el punto de corte de la prueba ADA como se referencia en algunos autores.

Se analizó la relación de la prueba adenosina desaminasa (ADA) con las variables área de Servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa, procedencia de los pacientes, sexo y edad mediante el estadístico chi cuadrado

## CAPITULO IV RESULTADOS

### 4.1 Resultados

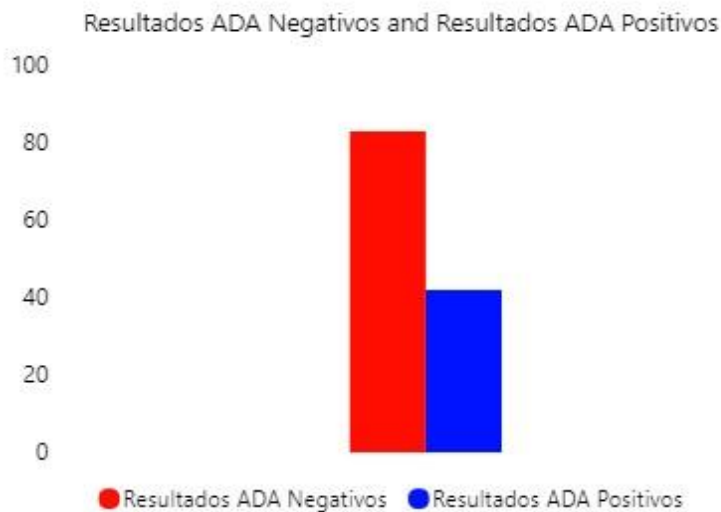
La prueba ADA fue evaluada a partir de 125 pacientes con signos y síntomas compatibles con Tuberculosis Pleural. Los pacientes evaluados presentaron una edad media de 55.72 y sus edades variaron de 10 a 97 años en IC del 95%. En relación a la variable sexo se evaluaron 46.4 probables casos de sexo femenino y 53.6 de casos masculinos.

Las muestras de los pacientes fueron obtenidas de 4 servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa, habiendo seleccionado pacientes que cumplían con los criterios de inclusión en las siguientes áreas: Hospitalización (51.2%), Trauma shock (26.4%), Unidad de cuidados intensivos (14.4%) y el área de reposo de damas (8%).

A partir del filtrado pleural de los pacientes se logró obtener 5 tipos de muestra: Líquido pleural (46.4%), Líquido cefalorraquídeo (37.6%), Líquido ascítico (13.6%), Líquido sinovial (1.6 %) y suero (0.8 %).

Se ha logrado identificar 2 grupos de diagnóstico: los casos confirmados de tuberculosis pleural (presencia de bacilos en fluido pleural, esputo o biopsia pleural con tinción o cultivo) y los casos probables de la tuberculosis (evidencia clínica y radiológica de Tuberculosis), se han identificado 23 casos confirmados y 102 casos probables.

De los 125 pacientes evaluados con la prueba adenosina desaminasa (ADA), se logró determinar la presencia de marcadores de tuberculosis pleural, en un 33.6% de casos (N=42) como se observa en la Figura 1.



**Figura1. Casos de Tuberculosis pleural a partir de la prueba adenosina desaminasa (resultados expresados en N° de pacientes)**

El valor promedio del test de ADA obtenido de los casos TB Pleural es 74,8 (DE: 49.4) UI/L y en los no caso TB Pleural es 12,3(D.E: 15.2) UI/L. El punto de corte que discrimina entre los casos negativos y positivos se realizó calculando el promedio más dos desviaciones estándar de los valores del test de ADA de los casos de etiología no tuberculosa siendo su valor 42,7 UI/L.

Los valores obtenidos con el punto de corte se encuentran tabulados en la Tabla 1:

	Test ADA(-)	Test ADA (+)
<b>Diagnostico TBC Pleural (-)</b>	78	19
<b>Diagnostico TBC Pleural (+)</b>	0	23

**Tabla 1. Cuadro de contingencia del Test ADA Vs el Diagnostico de TBC pleural**

También se evaluó la validez de la prueba diagnóstica a partir de la sensibilidad y se obtuvo un 100% de probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la capacidad de la prueba diagnóstica para detectar la presencia de *Tuberculosis pleural* en el paciente. También se determinó la especificidad de la prueba diagnóstica obteniendo un 81.4% de la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la capacidad para detectar a los pacientes sanos.

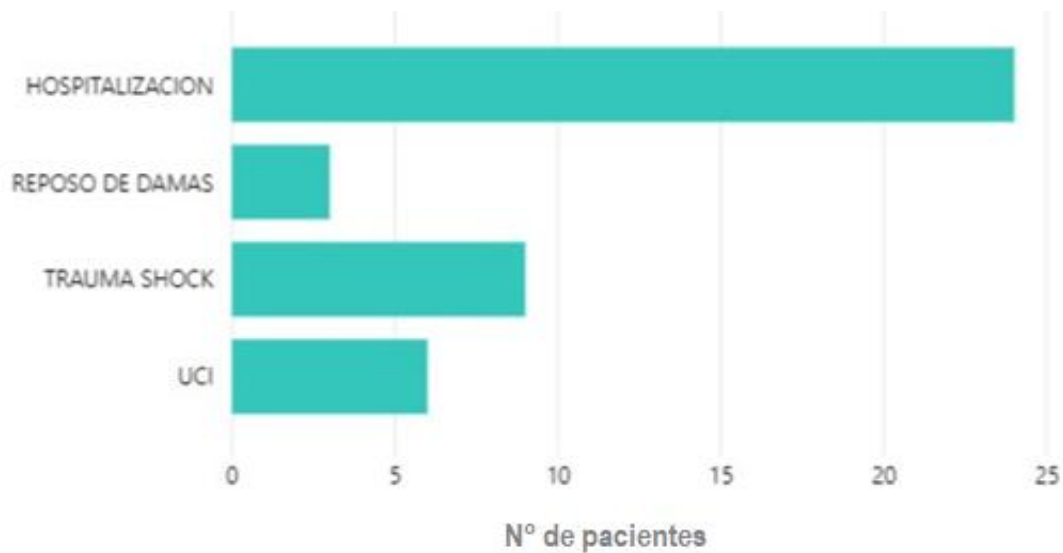
También se evaluó la eficacia de la prueba diagnóstica partir del valor predictivo positivo obteniendo una probabilidad de 54.8% de ser considerado realmente un paciente enfermo con *Tuberculosis pleural*, mientras que el valor predictivo negativo tiene una probabilidad de 100% de ser realmente un paciente sano.

Se determinó el rendimiento de la prueba diagnóstica a partir del el Índice Youden con un valor de 0.81. Todos estos estadísticos fueron evaluados a partir de programa para análisis epidemiológico de datos tabulados – EPIDAT versión 3.1. en un intervalo de confianza del 95% como se muestra en la Tabla 2.

<b>Parámetros</b>	<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Sensibilidad (%)</b>	100	100% - 100%
<b>Especificidad (%)</b>	81.4	73.8% - 88.9%
<b>Valor predictivo positivo (%)</b>	54.8	39.7% - 69.8%
<b>Valor predictivo negativo (%)</b>	100	100% - 100%
<b>Índice de youden</b>	0.81	0.74 - 0.89

**Tabla 2. Parámetros de eficacia y validez de la prueba diagnóstica ADA**

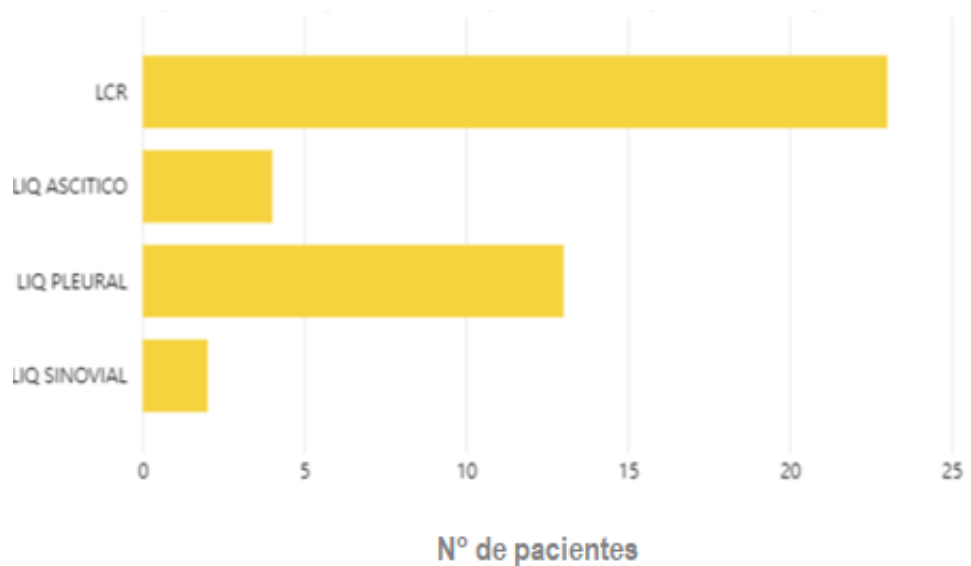
En relación a las muestras obtenidas en los 4 servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa el mayor porcentaje de casos con tuberculosis pleural avaluado con la prueba de ADA fue reportado en el servicio de hospitalización con 19.2%(N= 24) como se observa en la Figura 2. Del análisis de la prueba de chi cuadrado se observaron que los niveles de la prueba adenosina desaminasa (ADA) no varían con relación a la variable área de Servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa observándose que no existía una relación significativa ( $p>0.05$ ).



**Figura 2. Casos de Tuberculosis pleural por área de Servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa**

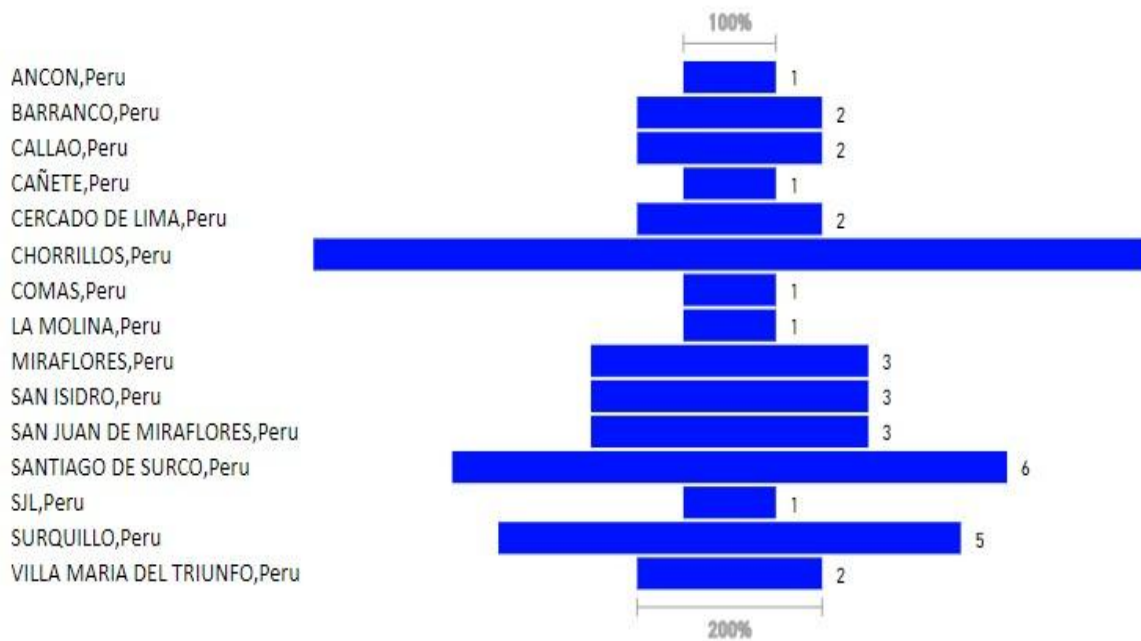


En relación con los tipos de muestras obtenidas del derrame pleural en los pacientes evaluados el mayor porcentaje de casos con tuberculosis pleural fue registrado en la muestra de líquido cefalorraquídeo con un 18.4%(N= 23) seguido de la muestra de líquido pleural con un 10.4%(N= 13), como se observa en la Figura 3. Del análisis de la prueba de chi cuadrado se observaron que los niveles de la prueba adenosina desaminasa (ADA) variaron en función al tipo de muestra, presentando una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).



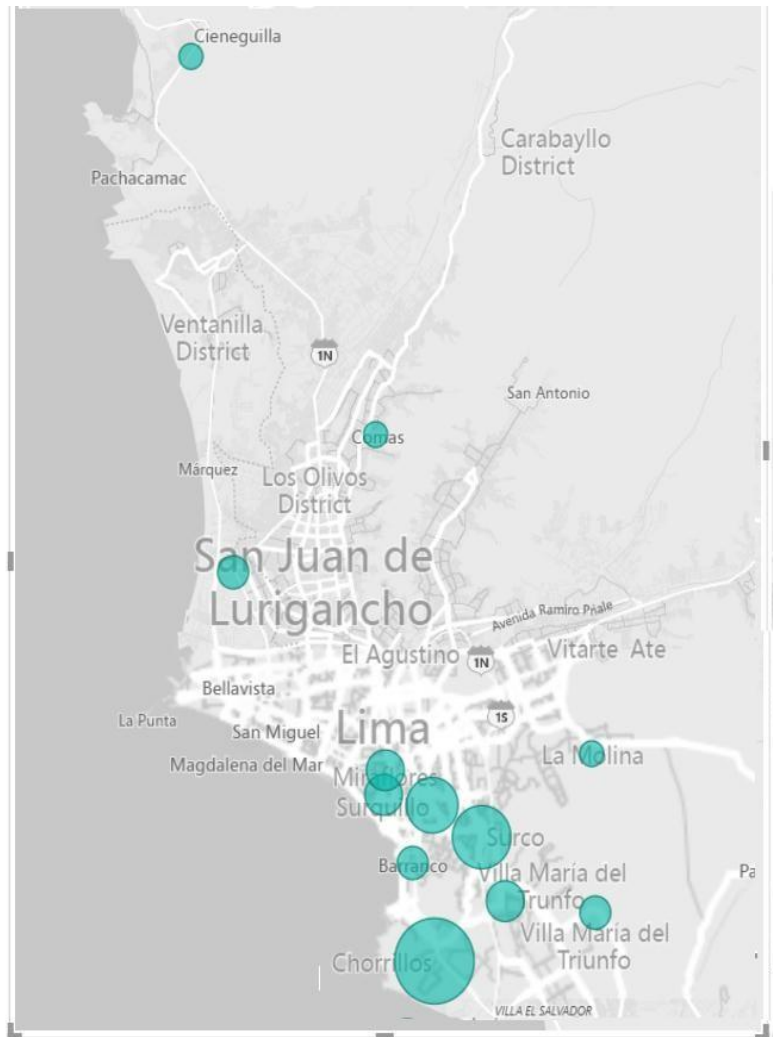
**Figura 3. Casos de Tuberculosis pleural por tipo de muestra obtenida.**

También se evaluaron los casos de tuberculosis pleural por procedencia de los pacientes atendidos en Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa, observando que la presencia de tuberculosis pleural fue mayor en el distrito de Chorrillos (7.2%) como se observa en la Figura 4 y 5



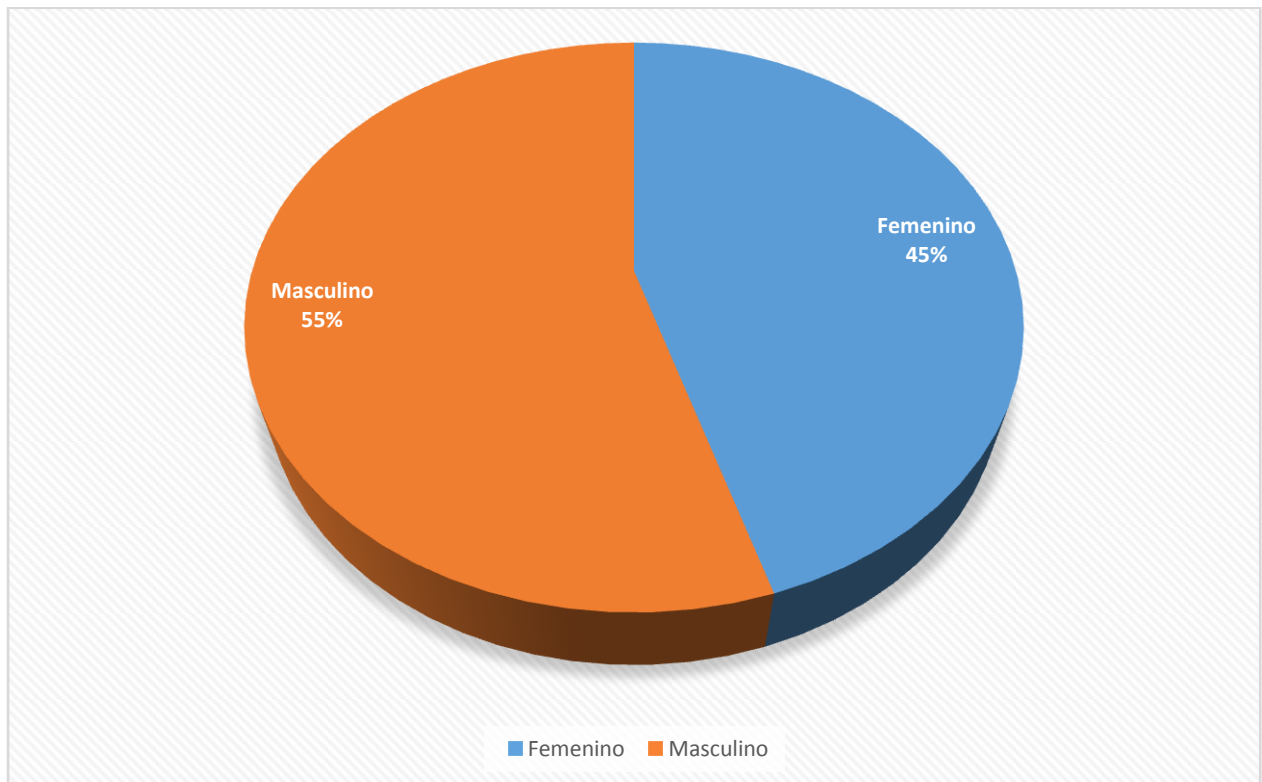
**Figura 4. Casos de Tuberculosis pleural por distrito de procedencia de los pacientes atendidos en el Hospital de emergencia Casimiro Ulloa.**

En la Figura 5 se puede observar la presencia de casos de tuberculosis pleural representados por un círculo con diferentes tamaños, los de mayor tamaño representa la mayor frecuencia de casos.



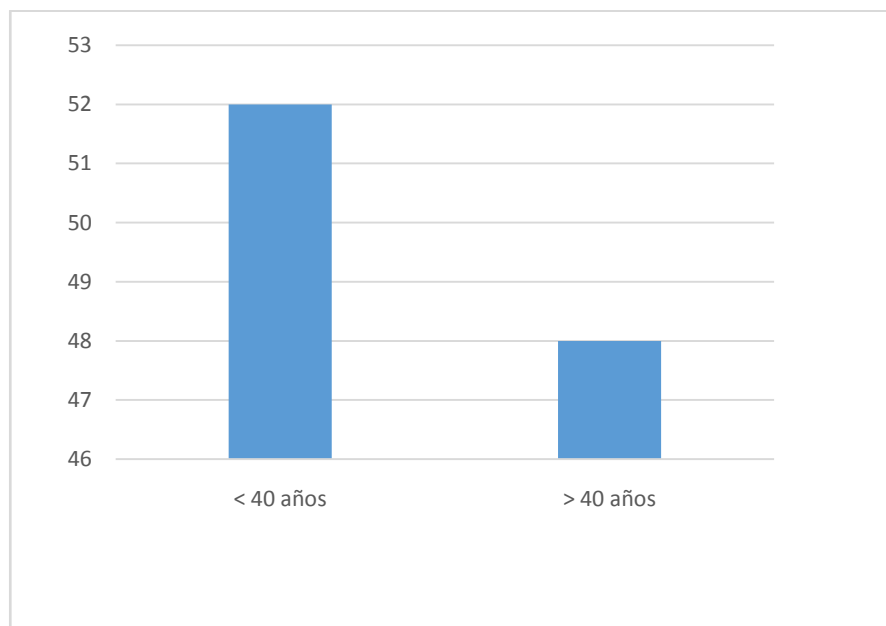
**Figura 5. Área de estudio con casos de Tuberculosis pleural por distrito de procedencia de los pacientes atendidos en el Hospital de emergencia Casimiro Ulloa.**

El 45.2 % de casos con tuberculosis pleural fueron de sexo femenino y el 54.8% de casos positivos fueron de sexo masculino, como se puede apreciar en la figura 6 ,Del análisis de la prueba de chi cuadrado se observaron que los niveles de adenosindeaminasa (ADA) no variaron con relación a la variable sexo y no se logró observar que existía una relación significativa ( $p>0.05$ ) ,



**Figura 6. Casos de Tuberculosis pleural por género sexual atendidos en el Hospital de emergencia Casimiro Ulloa.**

El 52% de casos de tuberculosis pulmonar tenían edades menores de 40 años y el 48% de casos representaban al grupo etario mayor de 40 años. Se evaluó si la variable edad afecta a los niveles de adenosindeaminasa (ADA) a partir de filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa y no se logró observar que existía una relación significativa ( $p>0.05$ ).



**Figura 7. Casos de Tuberculosis pleural por rango de edad atendidos en el Hospital de emergencia Casimiro Ulloa (datos en porcentajes)**

## 4.2 Discusión de Resultados

- Los resultados obtenidos en la investigación realizada mostraron coincidencia con los trabajos realizados por investigadores en otras realidades tal es el caso de Boris J. y colaboradores (6) los cuales encontraron una sensibilidad de 90% para la prueba, lo cual coincide con nuestros resultados, dejando entre ver que la prueba sigue siendo de utilidad en nuestro medio a pesar de los años que han pasado desde su instauración.
- El estudio realizado por Zúñiga (12), en el cual se hicieron mediciones a partir de muestras de líquido cefalorraquídeo demostró que a pesar de que se puede usar la técnica de ADA en este tipo de muestras su porcentaje de sensibilidad y especificidad es más bajo en comparación a estudios realizados en otras realidades asimismo no tiene la misma sensibilidad que hemos encontrado en nuestro estudio por lo cual podríamos afirmar que el uso de ADA en otros líquidos o exudados corporales no es tan sensible como con el líquido pleural.
- Betancur y colaboradores (7) encontraron que la prueba de ADA tiene una sensibilidad de 92 % lo cual coincide con nuestros hallazgos, por lo cual podemos afirmar que así como en otras realidades, en nuestra realidad de salud pública la prueba continua teniendo vigencia por su sensibilidad y especificidad, también podemos afirmar que un punto importante para tomar en cuenta es el bajo costo para realizar dicha prueba, algo que es de suma importancia en un sistema de salud como el nuestro donde los recursos son tan escasos.
- En el estudio realizado por Martin J y colaboradores (8), en donde se evaluó la prueba ADA tomando en cuenta su sensibilidad y especificidad con otras patologías las cuales fueron descartadas lográndose identificar el 100 % de casos de tuberculosis mediante la prueba de ADA, en nuestro caso no

identificamos otras patologías pero la prueba si pudo discriminar entre casos positivos de tuberculosis y casos negativos de tuberculosis.

### **4.3 Conclusiones**

- El estudio demostró que de la técnica adenosindesaminasa en filtrado pleural tiene una especificidad de 81.4% y una sensibilidad de 100% para nuestro medio y en el hospital José Casimiro Ulloa, por lo cual se requeriría de una muestra multicéntrica para lograr hacer una conclusión respecto a la utilidad diagnóstica para todo nuestro sistema de salud.
- El trabajo de investigación demostró que la prueba de adenosindesaminasa (ADA) partir de filtrado pleural es válida y eficaz para determinar tuberculosis pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa.
- Las variables sexo, edad y las áreas de los servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa no afecta a los niveles de adenosindesaminasa (ADA).
- El nivel de la prueba adenosina desaminasa (ADA) variaron en función al tipo de muestra, presentando una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

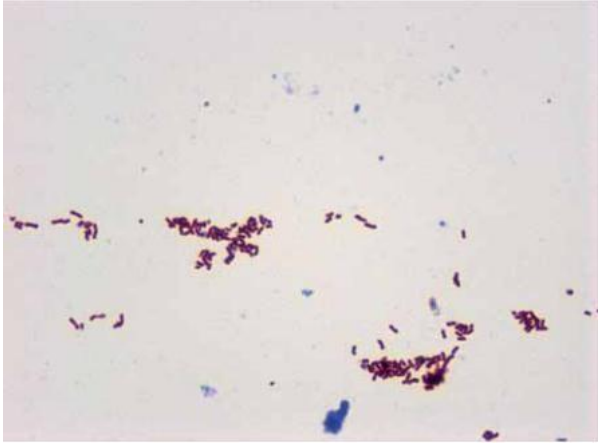
#### **4.4 Recomendaciones**

- El estudio realizado demostró que la prueba ADA a partir de filtrado pleural, es una prueba que tiene una gran utilidad y que su sensibilidad y especificidad está dentro de los valores esperados por tal motivo se recomienda seguir usando esta prueba en los hospitales donde se esté usando o implementar dicha prueba en los lugares donde no se cuente con los recursos para realizar pruebas diagnósticas más sofisticadas.
- Se recomienda realizar un estudio de seguimiento con un número mayor de pacientes durante un periodo más largo para lograr tener conclusiones estadísticamente más significativas en cuanto a la población peruana.



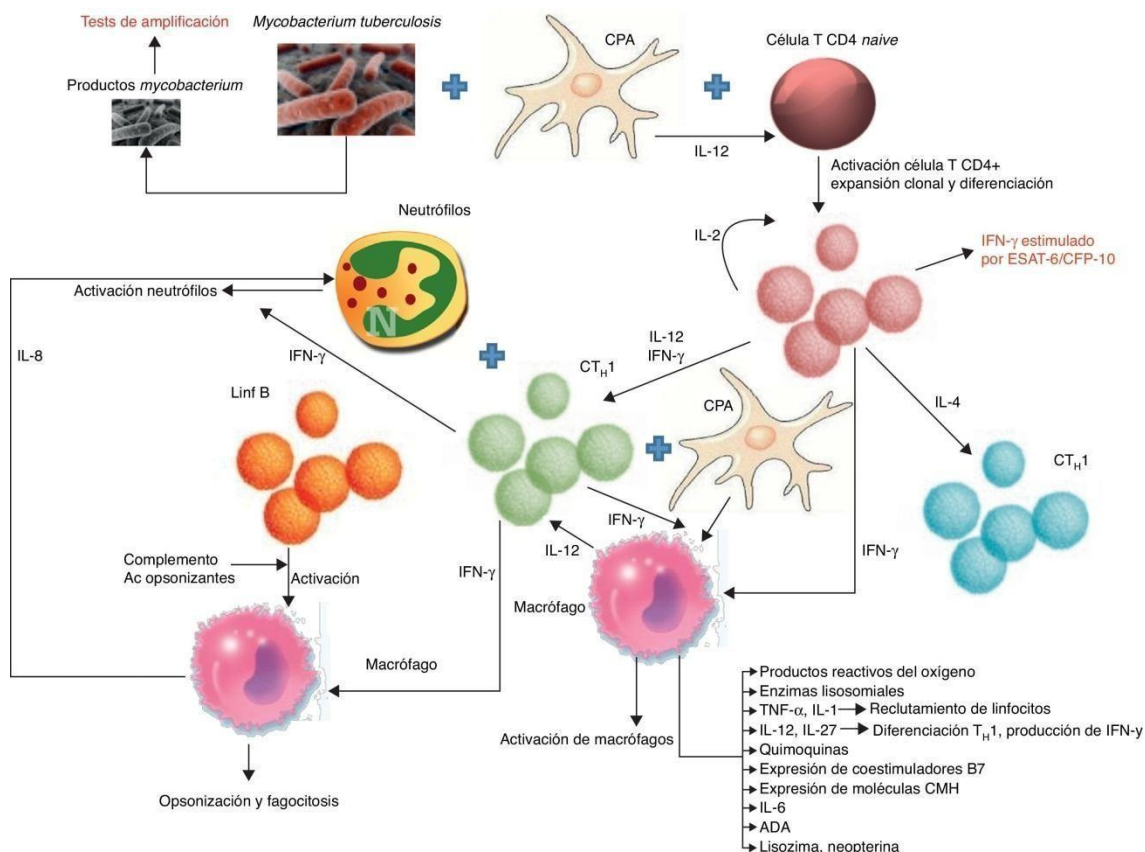
## ANEXOS

### ANEXO1: Mycobacterium no tuberculosis, EN COLORACION DE ZIEHL-NEELSEEN



ANEXO1. Tinción de Ziehl-Neelsen de Mycobacterium no tuberculosis (MNT) tras crecimiento en medio líquido MGIT (33)

## ANEXO 2: RESPUESTA INMUNITARIA DEL DERRAME PLEURAL



**ANEXO 2.** Esquema de las vías y biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos. B7: proteínas expresadas por las células presentadoras de antígeno; CFP: culture filtrate protein; CMH: complejo principal de histocompatibilidad; CPA:

célula presentadora de antígeno; CTH1: linfocito T responsable de la inmunidad celular o retardada; CTH2: linfocito T responsable de la inmunidad humoral; ESAT: early secreted antigenic target; IFN-γ: interferón-gamma; IL: interleucina; Lin B: linfocito B.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial Salud. Global Tuberculosis. 2016.
2. Soto M, Chávez AM. Análisis de la Situación epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015. Ministerio Salud, Dir. Gen Epidemiol[Internet]. 2015;128.
3. Availablefrom:<http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/tbc/asistbc.pdf>
4. Valentina Alarcón, Edith Alarcón, Cecilia Figueroa AM-T. Tuberculosis en el Perú\_ Situación epidemiológica, avances y desafíos para su control \_Alarcón \_ Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública.RevPeruMedExp. 2017;34(2):299–310.
5. Victorynami, susana medina mt. Tuberculosis Extrapulmonarenel Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Años 1990 a 1995. AnlaFacMedUnivNac Mayor San Marcos. 2009;57(4).
6. Baró A M, Acevedo V L, Lagos B ME. Utilidad de la determinación de adenosina deaminasa en líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico de tuberculosis meníngea. Experiencia de 4 años en un hospital de Provincia. RevMedChil. 1996;124(3):319–26.
7. Boris QJ, Ram G. Validez de la prueba de adenosina deaminasa y del recuento diferencial de leucocitos para el diagnóstico de tuberculosis pleural tuberculosis diagnosis. AnFacmed. 2010;71(1):18–22.
8. Betancur CA, Granada JF, López LM, Morales G. Valor diagnóstico de la adenosina deaminasa en pacientes con pleuritis tuberculosa en la ciudad de Medellín 1991-1993. Acta Médica Colomb. 1994;19(4):172–9.
9. J.J. Martín Villasclaras, JA. Lillo Muñoz, A. Huertas Fuentes RGH, Moreno y JS. valoración de la adenosina desaminasa (ada) en la pleuritis tuberculosa. ArchBronconeumol. 1991;27:13–6.
10. Abrao FC, Abreu IRLB De, Miyaki DH, Busico MAM, YounesRN, Ferreira C. Role of adenosine deaminase and the influence of age on the diagnosis of pleural tuberculosis. INT J TUBERC LUNG DIS. 2014;18(April):1363–9.
11. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D. Metaanalysis of Indian studies evaluating adenosine deaminase for diagnosing tuberculous pleural effusion. Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(10):1386–91.

12. Xu HB, Jiang RH, Li L, Sha W, Xiao HP. Diagnostic value of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for tuberculous meningitis: A meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(11):1382–7.
13. antay rodríguez lj. prevalencia de tuberculosis en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos del hospital de emergencias josé casimir oulloa – lima, durante el periodo agosto 2013 – julio 2015. Universidad Alas Peruanas; 2015.
14. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–70.
15. Herzog H. History of tuberculosis. Vol. 65, *Respiration.* 1998. p. 5–15.
16. Cervellera MJB. La tuberculosis en la historia. *An (Reial Acadèmia Medica Comunitat Valencia).* 2011;12(1):1–8.
17. Daniel TM. The origins and precolonial epidemiology of tuberculosis in the Americas: Can we figure them out? Vol. 4, *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2000. p. 395–400.
18. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-Year Follow-Up of a Controlled Trial of Five 6-Month Regimens of Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1987;136(March):1339–42.
19. Tejada C., Jacoby E. CD y LD. Impacto socioeconómico de la Tuberculosis en el Perú. 2012;1156. Available from: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/minsa/1820.pdf>
20. Pfyffer GE. Mycobacterium: General Characteristics, Laboratory Detection, and Staining Procedures\*. In: *Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition* [Internet]. 2015. p. 53669. Available from: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555817381.mcm11.ch30>
21. Horsburgh CR. Tuberculosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2014;23(131):36 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24591660>
22. Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet.* 2016;387(10024):1211–26.
23. O'Reilly LM, Daborn CJ. The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: A review. *Tuber Lung Dis.* 1995;76(SUPPL. 1):1–46.
24. Adesokan HK, Jenkins AO, Van Soolingen D, Cadmus SIB. Mycobacterium bovis infection in livestock workers in Ibadan, Nigeria: Evidence of occupational exposure. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16(10):1388–92.

25. Thoen C, LoBue P, De Kantor I. The importance of *Mycobacterium bovis* as a zoonosis. In: *Veterinary Microbiology*. 2006. p. 339–45.
26. Marquez-Batalla S, Fraile-Villarejo E, Belhassen-García M, Gutierrez Zubiare N, Cordero-Sánchez M. Disseminated infection due to *Mycobacterium bovis* after intravesical BCG instillation. *World J Clin Cases* [Internet]. 2014;2(7):301–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4097160&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Gomez E, Chiang T, Louie T, Ponnappalli M, Eng R, Huang DB. Prosthetic joint infection due to *Mycobacterium bovis* after intravesical instillation of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). *Int J Microbiol*. 2009;
28. de Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*—review of an important cause of human tuberculosis in West Africa. Vol. 4, *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2010.
29. Isea-Peña MC, Brezmes-Valdivieso MF, González-Velasco MC, Lezcano Carrera MA, López-Urrutia-Lorente L, Martín-Casabona N, et al. *Mycobacterium africanum*, an emerging disease in high-income countries? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(10):1400–4.
30. de Jong BC, Antonio M, Gagneux S. *Mycobacterium africanum*—review of an important cause of human tuberculosis in West Africa. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2010;4(9):e744. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927191>
31. Frank W, Reisinger EC, Brandt-Hamerla W, Schwede I, Handrick W. *Mycobacterium microti*—pulmonary tuberculosis in an immunocompetent patient. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2009;121(7–8):282–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19562286>
32. Smith NH, Crawshaw T, Parry J, Birtles RJ. *Mycobacterium microti*: More diverse than previously thought. *J Clin Microbiol*. 2009;47(8):2551–9.
33. Cousins D V., Bastida R, Cataldi A, Quse V, Redrobe S, Dow S, et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003;53(5):1305–14.
34. González-Martin J. *Microbiología de la tuberculosis*. Vol. 15, *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2014. p. 25–33.
35. V. Túniz Bastida MRGR, Lado MLP del M y FLL. *Epidemiología de la tuberculosis*. *Med Integr*. 2002;39(5):172–80.

36. Olivas MAS, Zavala MPV, Montes J, Olivas JAS, Méndez IF. Inmunología y terapéutica de la vacuna BCG. Vol. 55, Revista Alergia México. 2008. p.153–63.
37. Anton Pozniak (MD F. Clinical manifestations and complications of pulmonary tuberculosis. UpToDate. 2016;677(type 2):8–13.
38. Quast TM, Browning RF. Pathogenesis and Clinical Manifestations of Pulmonary Tuberculosis. Disease-a-Month. 2006;52(11–12):413–9.
39. García JR, González a. [Tuberculosis: pathogenesis and clinical manifestations]. Acta científica Venez [Internet]. 2001;52 Suppl 1:5–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11899707>
40. Arciniegas W, Orjuela DL. Tuberculosis extrapulmonar: revisión de 102 casos en el Hospital Universitario San Jorge de Pereira, 2000-2004. Tuberculosis. 2006;(19):71–80.
41. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res [Internet]. 2004;120(4):316–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15520485>
42. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. Vol. 50, Archivos de Bronconeumología. 2014. p. 435–43.
43. Dobón P, Serrano C, Cerdá J, Rodríguez R, Navarro M, Megías A, et al. Tuberculosis ganglionar. Acta Pediatr Esp. 2003;61(5):265–7.
44. Moreno Caballero B, López Faraldo ÁM. Linfadenitis tuberculosa. Vol. 15, FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2008. p.457–8.
45. Lumbreras PE, Hernández AP, Zorzo OH, Fernández AS, Urrutia M. Tuberculosis genitourinaria y osteoarticular (mal de pott). Arch Esp Urol. 2009;62(4):314–6.
46. Mantilla Hernández JC, Cárdenas Durán N, Castellanos Bustos DA. Tuberculosis genitourinaria: reporte de 11 casos en el Hospital Universitario de Santander, Colombia, 2003-2008. Rev Univ Ind Santander, Salud. 2009;41(2):181–96.
47. Jacob JT, Nguyen TML, Ray SM. Male genital tuberculosis. Lancet Infect Dis [Internet]. 2008;8(5):335–42. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147330990870101447>.
48. Nikolajsen IL, Pallisgaard G. Female genital tuberculosis. Ugeskr Laeger. 1998;160(44):6352–3.

49. Klettke SA, Simon AD. Osteoarticular tuberculosis. *ApplRadiol*.2014;43(6):28–30.  
Childs SG. Osteoarticular Mycobacterium tuberculosis. *Orthop Nurs*.1996;15(3):25–8.
50. Michaux RP, Gorri EA, Briggs ER. Tuberculosis del sistema nerviosocentral. *Rev argent radiol*. 2000;64(2):91–7-
51. SCHWARZ G. Patogenia de la meningitis tuberculosa. *RevChilpediatr??a*. 1945;16:979–83.
52. Monteiro R, Carneiro JC, Costa C, Duarte R. Cerebral tuberculomas - Aclinicalchallenge. *RespirMed Case Reports*. 2013;9(1):34–7.
53. Al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neurotuberculosis: areview. *ClinNeurolNeurosurg*. 1992;94(SUPPL.):30–3.
54. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *CurrOpinInfectDis*.2009;22(5):490–6.
55. Guirat a, Koubaa M, Mzali R, Abid B, Ellouz S, Affes N, et al. Peritoneal tuberculosis. *Clin Res HepatolGastroenterol*. 2011;35(1):60–9.
56. Salinas-Bostrán A, De Górgolas-Hernández-Mora M, Fernandez-GuerreroML, Fortés-Alen J. Pericarditis tuberculosa: una entidad infrecuente deuna enfermedad frecuente. Vol. 27, *Enfermedades Infecciosas yMicrobiologíaClinica*. 2009. p. 306–7.
57. Fontana-Campos M, Alarcón-Frutos S, González-Tarrio Polo L,LópezGuarch Ramírez P. Tuberculosis miliar en paciente inmunocompetente. A propósito de un caso. *Semergen*.2008;34(10):524–6

SOLICITO:

Permiso para realizar Trabajo de Investigación

DAVILA ILDEFONSO IRIS VIOLETA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA CLINICA

Yo, Astrid Lucía Sánchez Huilca, identificada con DNI N° 47518977,  
Ante Ud. respetuosamente me presento y expongo:

Que habiendo culminado la carrera profesional de **TECNOLOGIA MEDICA** en la especialidad de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica en la Universidad Alas Peruanas, solicito a Ud. permiso para realizar el trabajo de Investigación en su Institución titulado "UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA ADENOSIN DEAMINASA EN EL FILTRADO PLEURAL DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE EMERGENCIA JOSÉ CASIMIRO ULLOA - ENERO 2016 A JULIO 2017 " para optar el grado de **LICENCIADO TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA PATOLOGICA** , en un periodo mínimo de 03 semanas ,

POR LO EXPUESTO: Ruego a usted acceder a mi solicitud.

Lima, 14 de agosto del 2017





## MATRIZ DE CONSISTENCIA

### “UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA TÉCNICA ADENOSIN DESAMINASA EN EL FILTRADO PLEURAL DE PACIENTES DEL HOSPITAL DE EMERGENCIA JOSÉ CASIMIRO ULLOA - ENERO 2016 AJULIO 2017”

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	VARIABLES DE ESTUDIO	DIMENSIONES E INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	METODOLOGÍA
<p><b><u>Problema General:</u></b></p> <p>¿Cuán útil es la técnica adenosindesaminasa para el diagnóstico de tuberculosis pleural en pacientes con filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa?</p>	<p><b><u>Objetivo General:</u></b></p> <p>Evaluar la utilidad diagnóstica de la técnica adenosindesaminasa en pacientes con filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa.</p>	<p><b><u>Variable Principal:</u></b></p> <p>Utilidad diagnóstica</p>	<p>Diagnóstico</p>	<p>Prueba de adenosindesaminasa</p>	<p><b><u>Diseño de Estudio:</u></b> Retrospectivo transversal.</p> <p><b><u>Población:</u></b> Pacientes con filtrado pleural atendidos en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa.</p> <p><b><u>Muestra:</u></b> Se incluyó todos los pacientes.</p>
<p><b><u>Problemas Específicos:</u></b></p> <p>¿Cuál es la validez y la eficacia de la técnica adenosindesaminasa (ADA) a partir de filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa?</p>	<p><b><u>Objetivos Específicos:</u></b></p> <p>Determinar la validez y la eficacia de la prueba adenosindesaminasa (ADA) a partir de filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa.</p>	<p><b><u>Variables Secundarias:</u></b></p> <p>Validez y eficacia</p>	<p>valor predictivo positivo (VP+)</p> <p>valor predictivo negativo (VP-)</p> <p>cociente de verosimilitud positivo (CV+)</p> <p>cociente de verosimilitud negativo (CV-)</p> <p>punto de corte (ROC:receiveroperatingcharacteristic)</p>	<p>Prueba de adenosindeaminasa</p>	
<p>¿Existe relación entre los niveles de adenosindesaminasa (ADA) con el sexo y edad del paciente y el área de Servicios del Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa en donde es atendido?</p>	<p>Describir la validez y eficacia diagnóstica de la técnica adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa ,según sexo ,edad y área de Servicios del Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa..</p>	<p>Grupo etario</p> <p>Sexo</p>	<p>&lt; de 40 años</p> <p>&gt; De 40 años</p> <p>Femenino</p> <p>Masculino</p>	<p>DNI</p>	
<p>¿Cuál es la frecuencia de casos según el lugar de procedencia de los pacientes con filtrado pleural atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa?</p>	<p>Estimar la frecuencia de casos según el lugar de procedencia de los pacientes con filtrado pleural atendidos en el Hospital de Emergencia José Casimiro Ulloa.</p>	<p>Lugar de procedencia</p>	<p>Distritos de Lima</p>	<p>Historia clínica</p>	
<p>¿Existe una relación significativa entre el tipo de muestra a emplear y la validez de la técnica de adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en pacientes atendidos en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa?</p>	<p>Establecer si existe relación entre el tipo el tipo de muestra a emplear y la validez de la técnica de adenosindesaminasa (ADA) para el diagnóstico de tuberculosis pleural a partir de filtrado pleural en pacientes atendidos en el Hospital de emergencia José Casimiro Ulloa</p>	<p>Tipo de muestra</p>	<p>LCR</p> <p>Líquido ascítico</p> <p>Líquido pleural</p> <p>Líquido sinovial</p>	<p>Historia clínica</p>	

