

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, surrounded by various symbols including a crown, a castle, a lion, and a mountain. The Latin motto "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERAS" is inscribed around the perimeter of the seal.

**UTILIDAD DE ADENOSIN DEAMINASA (ADA) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO FRENTE
A BIOPSIA PLEURAL EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PLEURAL (TBP) EN EL
HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS (HGSJDD) DEL AÑO
2009 AL 2010.**

**OSCAR EMILIO PINZÓN FLORES
BERNARD ALEXANDER REYES LEIVA**

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Medicina Interna**

Febrero 2013



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

Los Doctores:

Oscar Emilio Pinzón Flores

Carné Universitario No.: 100018152

Bernard Alexander Reyes Leiva

Carné Universitario No.: 100018272

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestras en Ciencias en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Utilidad de adenosin deaminasa (ADA) como método diagnóstico frente biopsia pleural en pacientes con tuberculosis pleural (TBP) en el Hospital General San Juan de Dios del año 2009 al 2010"**.

Que fue asesorado: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Y revisado por: Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2013.

Guatemala, 16 de enero de 2013

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Guatemala 21 de septiembre de 2012

Doctor
Edgar Axel Oliva González
Coordinador Específico de Programas de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios
Edificio.-

Estimado doctor Oliva González:

Por este medio le informo que asesoré y revisé el contenido del Informe Final de Tesis con el título **“Utilidad de adenosin deaminasa (ADA) como método diagnóstico frente a biopsia pleural en pacientes con Tuberculosis pleural (TP) en el Hospital General San Juan de Dios del año 2009 al 2010”**; presentado por los doctores: **Bernard Alexander Reyes Leiva y Oscar Emilio Pinzón Flores**, el cual apruebo por llenar los requisitos solicitados por la Maestría en Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Sin otro particular, me suscribo de usted

Atentamente,

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
Asesor y Revisor de Tesis
Docente Postgrado Medicina Interna
Escuela de Estudios de Postgrado
Hospital General San Juan de Dios

Cc .Archivo
MECA/Roxanda U.

AGRADECIMIENTOS
DR. OSCAR EMILIO PINZON FLORES

A Dios nuestro padre todo poderoso por su infinito amor.

A nuestro señor Jesucristo y a la Santísima madre María por cuidarme y acompañarme en este largo camino.

A mis padres, Blanca y Oscar, que con su amor y dedicación lograron fomentar en mi amor, principios e ideales, que hoy son la base de mi vida.

A mi esposa e incondicional amiga Claudia, por su amor y comprensión.

A mis hijos Oscar Gabriel y Emma, porque su presencia a llenado de bendiciones y alegrías mi vida.

A mis hermanos Jenifer, Kelly y Guillermo, por su cariño y apoyo incondicional. A mi tía Clemencia, mis abuelitos Clemente[†], Marta, Violeta y Justo, por ser dignos ejemplos de una vida de amor y perseverancia. A mis tíos Justo y Armando que a pesar de la distancia siguen siendo un gran ejemplo.

A Rosita por cuidar siempre de nosotros.

A mis amigos porque han sido parte importante de mi vida brindándome su apoyo en todo momento.

A mis maestros, que gracias a su esfuerzo y dedicación lograron transmitir ese conocimiento a las nuevas generaciones.

Al Hospital General San Juan de Dios y a la Universidad San Carlos de Guatemala, por hacerme sentir en casa y permitirme formarme como especialista.

Y a todos y todas que de alguna manera contribuyeron a que este sueño se cumpliera, muchas gracias.

AGRADECIMIENTOS
DR. BERNARD ALEXANDER REYES LEIVA

A Dios, dador de la vida, sabiduría y entendimiento, con el objetivo de cumplir su propósito en esta vida a Él sea la honra y la gloria.

A mis padres, Edelmira Leiva Galván y Edvin Rodolfo Reyes Escobar, por darme su amor, apoyo y consejo incondicional.

A mi novia, Rosa Isabel Mayorga Rosales por su amor, apoyo, consejo y comprensión.

A mis hermanas, Sara Elisa y Sharon Melissa, por su amistad, cariño y apoyo.

A mis abuelos, por sus oraciones a nuestro creador y apoyo.

A mis tíos y tías, quienes de una u otra forma me apoyaron.

A mis primos y primas, por su apoyo, en especial a Rodin Ipiña⁺ y familia.

A mis catedráticos, por cada una de sus enseñanzas sobre el arte de la medicina interna.

A mis pacientes, quienes son el motivo para brindarles una mejor atención médica y humana.

A mis colegas de promoción y amigos por brindarme su apoyo en diversos momentos.

Al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios y Universidad de San Carlos de Guatemala, por abrirme las puertas para alcanzar este logro.

Al Hospital Distrital de Poptún, Petén, por darme la oportunidad de desarrollar mi Ejercicio Profesional Supervisado de Medicina Interna.

ÍNDICE

COTENIDO	PÁGINA
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	11
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	12
V. RESULTADOS	19
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	22
6.1 CONCLUSIONES	23
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
VIII. ANEXOS	27

ÍNDICE DE TABLAS

COTENIDO	PÁGINA
I. Tabla 1	19
II. Tabla 2	20

RESUMEN

INTRODUCCION: El diagnóstico bacteriológico de tuberculosis pleural (TBP) en el líquido pleural (LP) es lento y poco sensible, mientras que la biopsia pleural de mejor rendimiento es cruenta y costosa. La dosificación de la adenosindeaminasa (ADA) en el LP se describe como un método valioso para el diagnóstico de tuberculosis pleural sin embargo no existe experiencia en nuestro medio. El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad de ADA como método diagnóstico respecto a biopsia pleural en pacientes con diagnóstico de TBP.

METODOLOGIA: Estudio descriptivo observacional longitudinal en 64 pacientes ingresados con derrame pleural al Departamento de Medicina Interna del Hospital General San Juan de Dios durante el año 2009 y 2010. Se efectuó biopsia pleural mediante la aguja de Cope y análisis de ADA en la Universidad Mariano Gálvez utilizando el método de Giusti. Se creó una base de datos en el programa EpiInfo ® versión 3.5.1, permitiendo visualizar y medir el resultado de cada prueba, posteriormente se realizó el análisis estadístico descriptivo de las variables en estudio.

RESULTADOS: De un total de 64 de pacientes con derrame pleural, se seleccionó una muestra de 32 a los que se hizo biopsia pleural y determino el valor de ADA en líquido pleural. El ADA fue positivo en 21 (65.62%), de ellos 15 (46.87%) presentaban en la biopsia proceso granulomatoso con o sin tinción de Kinyoun positiva para Bacilos Acido Alcohol Resistente (BAAR); 6 (28.58%) sin proceso granulomatoso o negativa para BAAR. Se observó una relación masculino-femenino 2:1 en el diagnóstico de TBP y la comorbilidad con mayor prevalencia fue desnutrición proteico-calórica (47%)

CONCLUSIONES: El análisis de ADA frente a biopsia pleural, según el estudio, posee una sensibilidad de 93.75% (IC 95% 78.76-100.00) y una especificidad de 62.50% (IC 95% 35.65-89.35). La determinación de ADA en LP parece tener mayor utilidad para descartar la posibilidad de TBP, que para realizar diagnóstico.

PALABRAS CLAVES: Adenosin deaminasa (ADA), tuberculosis pleural (TBP), biopsia pleural (BP).

I. INTRODUCCION

La tuberculosis pleural (TBP) constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente y se presenta con frecuencia variable, según el país, en hasta un 30% de los pacientes. El diagnóstico definitivo TBP puede ser difícil debido a la baja sensibilidad y/o especificidad de las herramientas de diagnóstico no invasivo tradicional. En la mayoría de series de pacientes con TBP, los resultados de las tinciones del líquido pleural para bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) son casi siempre negativos, y los cultivos del líquido pleural son positivos para micobacterias en menos del 25 % de los casos. Por otra parte, la biopsia pleural demostrará pleuritis granulomatosa en el 80% de los pacientes con TBP, y cuando un cultivo de muestra obtenida por biopsia se combina con el estudio histológico, el diagnóstico puede establecerse en aproximadamente el 90 % de los casos. ⁽¹⁾

La TBP se cree que es el resultado de una reacción de hipersensibilidad retardada en respuesta a la presencia de antígenos micobacterianos en el espacio pleural. Esta reacción inmunológica hace que la estimulación y la diferenciación de los linfocitos, a su vez activen a los macrófagos para un mayor efecto bactericida. ⁽²⁾

Los niveles de la Adenosin deaminasa (ADA), enzima que se encuentra en la mayoría de las células, se incrementan en los derrames pleurales tuberculosos, y esta determinación ha adquirido popularidad como una prueba de diagnóstico en las zonas de alta incidencia de TBP. ADA está involucrada en la proliferación y diferenciación de los linfocitos, especialmente los linfocitos T quienes liberan ADA cuando son estimuladas en presencia de microorganismos vivos intracelulares. Por este motivo, ADA ha sido considerada como un marcador de la inmunidad mediada por células y, en particular, como marcador de la activación de los linfocitos T. En varios informes se han sugerido que un nivel elevado de ADA en el líquido pleural predice TBP con una sensibilidad de 90 a 100 % y una especificidad del 89 a 100 %. Existen isoformas de ADA, pero los más prominentes son ADA1 y la ADA2. Debido a que es una prueba muy sensible, el ADA puede ser una prueba útil para descartar el diagnóstico de tuberculosis cuando el nivel de ADA es < 40 U/L y su especificidad aumenta con una concentración de ADA > 50 U/L. ^(3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

Una prueba de ADA positiva en pacientes con derrame pleural reduce costo, tiempo y recurso humano-físico para el inicio de tratamiento, ya que otras pruebas (biopsia, cultivos, etc.) demoran en ser entregadas e implican mayor riesgo para el paciente al momento de realizarse. En el Hospital General San Juan de Dios de la Ciudad de Guatemala, se opta por realizar diagnóstico de TBP por biopsia pleural, pero desde hace aproximadamente tres años la Unidad de Investigación de la Universidad Mariano Gálvez ha dado su apoyo para realizar pruebas de ADA, siendo la única entidad en Guatemala que posee el aval para la realización de las mismas. Es de suma importancia que un hospital nacional y de referencia tenga al alcance opciones diagnósticas que no solamente reduzcan costos sino opten por ofrecer un diagnóstico temprano, es ahí donde radica la importancia de este estudio en dar a conocer la utilidad de ADA frente a biopsia pleural.

II. ANTECEDENTES

La tuberculosis es considerada una de las enfermedades más antiguas en la historia de la humanidad y hasta la fecha sigue teniendo un gran impacto en la sociedad.

La gran mayoría de casos de tuberculosis son producidos por *Mycobacterium tuberculosis*, especie de la familia de *Mycobacteriaceae*, orden Actinomycetales. Junto con otras tres especies muy relacionadas, *Mycobacterium bovis*, *africanum* y *microti*, forman el grupo de micobacterias tuberculosas (*M. tuberculosis complex*).^(16, 17)

Las micobacterias son bacilos alcohol ácido resistentes (BAAR), aerobios estrictos, inmóviles, intracelulares, no esporulados, gram positivo (aunque la tinción es muy irregular). Se reproducen muy lentamente, son resistentes a los ácidos y álcalis y tienen una gran envoltura de ácidos micólicos, ácidos grasos ramificados de 60-80 átomos de carbono; dentro de los macrófagos son capaces de enlentecer su metabolismo de forma indefinida.⁽¹⁷⁾ La transmisión de micobacterias es principalmente por vía respiratoria y su transmisibilidad depende de los siguientes factores: a) características del enfermo; b) contexto de la exposición; c) duración de la exposición; y d) susceptibilidad del receptor.⁽¹⁷⁾

Algunas situaciones médicas aumentan el riesgo para que la infección progrese a enfermedad, pero no todas en la misma medida. Así, por ejemplo, la diabetes aumenta 3 veces el riesgo, la silicosis 30 veces, la infección por VIH más de 100 veces, y en fase de sida, hasta 170 veces.⁽¹⁷⁾

La tuberculosis puede presentarse de forma pulmonar y extrapulmonar; el enfoque en esta investigación va dirigido hacia la tuberculosis pleural.⁽¹⁷⁾

2.1 Tuberculosis pleural

La tuberculosis pleural (TBP) constituye la manifestación extrapulmonar más frecuente^(17, 18) y se presenta con frecuencia variable, según el país, en Estados Unidos ocurre en el 17% de los casos extrapulmonares. La TBP es más frecuente en hombres y el aumento de la incidencia con la edad entre los 5 y 45 años. Este patrón epidemiológico se modifica por la

presencia de infección por el VIH, aunque la afectación pleural aparece relativamente menos frecuente entre las personas infectadas con VIH. ^(17, 19)

La micobacteria invade directamente la cavidad pleural a través de la ruptura de focos caseosos subpleurales alrededor de 6 a 12 semanas después de la infección primaria. Los antígenos de las proteínas del bacilo inducen una reacción de hipersensibilidad tardía que estimula la secreción de citoquinas que a su vez activan a los macrófagos, alteran la permeabilidad de los vasos pleurales y causan la formación de granulomas. El derrame pleural es consecuencia de la inflamación pleural granulomatosa aguda y de la salida de líquido desde nidos subpleurales hasta el espacio pleural. ^(19, 20, 21)

Por lo general el derrame pleural por tuberculosis se presenta como un derrame pequeño a moderado, unilateral aunque infrecuentemente puede presentarse como derrames masivos, y bilaterales. ⁽¹⁶⁾

El diagnóstico de TBP generalmente se establece mediante el análisis del líquido pleural y biopsia pleural. En pacientes con derrame pleural que puede ser tuberculoso, la toracentesis diagnóstica debe ser realizada con el objetivo de obtener suficiente líquido para realizar el recuento de células, examen citológico, análisis bioquímico y microbiológico, pero suficiente cantidad de líquido se debe dejar para permitir para una biopsia con aguja si el diagnóstico no es evidente. El líquido es casi siempre de color pajizo, a pesar de que puede ser un poco sanguinolento. El recuento de leucocitos se puede documentar en el rango de 100 a 5000 células/L. Al principio del curso del proceso, los leucocitos polimorfonucleares pueden predominar, pero pronto se convierten en células mononucleares de la mayoría. El líquido es exudativo, con una concentración de proteína superior al 50% de la concentración de proteína de suero, y el nivel de glucosa puede ser normal a bajo. La presencia de más del 10% de eosinófilos o 5% de células mesoteliales se evidencia en contra de una etiología tuberculosa. ^(22, 23, 24)

El tratamiento se compone de regímenes estándar de medicamentos antituberculosos, en ocasiones requiere drenaje a través de tubo de toracostomía, los cuales pueden repetirse para aliviar los síntomas. El uso de corticosteroides puede aumentar la tasa de resolución y la disminución del líquido residual, pero se indica en raras ocasiones.

La segunda variedad de TBP, mucho menos frecuente, es un empiema, por lo general de la ruptura de una cavidad o un parénquima adyacente a través de una fístula broncopleurales. El empiema tuberculoso se asocia generalmente con evidente enfermedad del parénquima pulmonar en la radiografía de tórax. En esta situación, el líquido generalmente es exudado, espeso, turbio y puede contener colesterol, lo que hace que el fluido pueda verse “quiloso” (derrame pseudoquilo). El contenido celular es relativamente alto y en su mayoría compuesto por linfocitos. El frote y cultivo para micobacterias son por lo general positivos, lo que hace innecesaria la biopsia pleural.

Además de la quimioterapia antituberculosa, el drenaje quirúrgico con un tubo de toracostomía es necesario comúnmente y puede ser requerido por un período de tiempo prolongado. En pacientes seleccionados, el procedimiento de elección, es la creación de un colgajo de Eloesser, en el que se extirpa una pequeña porción de costilla que cubre el espacio de empiema y la piel se sutura a la pleura.

2.1.1 ADA en líquido pleural

Una de las alternativas diagnósticas con que contamos hoy en día, es la utilización de la medición cuantitativa de ADA en líquido pleural.

La determinación de la actividad de la ADA surge en 1,980 y ha demostrado ser de gran rendimiento, fácil ejecución, rápida y de bajo costo, y ha confirmado su gran utilidad para el diagnóstico de la TBP. La ADA es una enzima polimórfica del catabolismo de las purinas que cataliza la desaminación de adenosina y desoxiadenosina para producir inosina y desoxiinosina, respectivamente, liberando amoníaco en el proceso. ^(8, 23)

Esta enzima se distribuye ampliamente en el organismo humano, encontrándose actividad de ADA en prácticamente todos los tejidos. Sin embargo, su mayor actividad se encuentra en el tejido linfóide, principalmente en los linfocitos T y varía durante la diferenciación de éstos y en la maduración de los macrófagos. ^(13, 24, 25)

Algunos autores consideran a la ADA como un marcador de la inmunidad mediada por células y aunque su actividad puede estar aumentada en empiemas y derrames causados por otras causas como: linfomas, enfermedades autoinmunes y lupus eritematoso sistémico (LES). Su indicación principal es en el diagnóstico de los derrames tuberculosos ^(25, 26). Hasta

el momento la determinación de la ADA no se realiza en nuestro medio y, por lo tanto, no existe experiencia sobre su utilidad para mejorar y acelerar el diagnóstico de la TBP.

Varios estudios sugieren que valores elevados de ADA en el líquido pleural predicen TBP con una especificidad de 90 a 100% y con una sensibilidad de 89 a 100% utilizando el método de Giusti, el valor de corte varía de 47 a 60 U/ L ⁽¹¹⁾. Al utilizar conjuntamente la reacción en cadena de polimerasa y la ADA la sensibilidad aumenta, es decir la capacidad diagnóstica, pero disminuye la especificidad en hasta un 20% ^(2, 27). Otras pruebas que se han comparado con la determinación de ADA son su isoenzima ADA-2, el nivel de IFN gamma, lisozima, reacción en cadena de polimerasa, y más recientemente los niveles de neopterina ^(2, 4). La comprobación de un nivel de 80 U/L o más es de alto valor diagnóstico, ya que las otras enfermedades que pueden provocarlo, como son el empiema, artritis reumatoide y linfoma, son usualmente diferenciables clínicamente. Con este punto de corte, la sensibilidad de la ADA es de 95% y su especificidad de 90%. Por otra parte, una cifra inferior a 20 U/L hace muy improbable una TBC.

En la actualidad se conocen dos isoenzimas de la ADA: tipo 1 que se encuentra elevada en el empiema y tipo 2 que está elevada en la tuberculosis pleural. Esta medición no se ha incorporado aún al uso rutinario en clínica en nuestro medio.

El interferón gama es el único parámetro en líquido pleural con rendimiento similar a la ADA, pero debido a su elevado costo no se recomienda su uso clínico. La determinación de lisozima ha sido postulada en el diagnóstico de la TBP, pero su rendimiento es menor que el de la ADA e interferón. La utilidad diagnóstica de la detección de anticuerpos contra antígenos micobacterianos es baja, por lo que no se recomienda su uso clínico. La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), basada en la amplificación del DNA micobacteriano en muestras de líquido pleural, ha resultado ser poco específica, por lo que su uso rutinario no es recomendable aún.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza aislando al bacilo de Koch del líquido pleural, de la expectoración o de una muestra de tejido pleural. La sensibilidad publicada del cultivo de expectoración es de 4%, la del cultivo líquido pleural de 10 -35 % y la del cultivo de

biopsia pleural de 39 - 65%. La baciloscopia de líquido pleural tiene tan bajo rendimiento diagnóstico por lo que no se recomienda.

2.1.2 Biopsia pleural con aguja

Los ejemplares pequeños de la pleura parietal se pueden obtener con la biopsia con aguja, a menudo llamados biopsia "a ciegas" o "cerrada con aguja". Las agujas más utilizadas para este procedimiento son la aguja de Cope y la aguja de Abrams.⁽²⁸⁾ Dado que la biopsia con aguja de la pleura es útil sobre todo para establecer el diagnóstico de tuberculosis pleural o derrame maligno, este procedimiento debe ser considerado cuando uno de estos diagnósticos se sospecha.

En la enfermedad pleural maligna, la biopsia con aguja de la pleura será positiva en 60% a 40% de los pacientes.^(29, 30) En general, el rendimiento de la citología del líquido pleural tiende a ser mayor, probablemente debido a que las muestras de células se desprenden por toda la pleura, mientras que la biopsia con aguja tomar sólo un área localizada.⁽²⁸⁾

La biopsia con aguja de pleura tiene mayor utilidad para el diagnóstico de TBP que de malignidad. Inicialmente la biopsia es positiva para los granulomas en 50% a 80% de los pacientes.⁽³¹⁾ La demostración de granulomas en la biopsia pleural es prácticamente diagnóstico de pleuritis tuberculosa, la necrosis caseosa o la detección de bacilos ácido-alcohol resistentes no necesita ser demostrado, aunque, en raras ocasiones, las enfermedades micóticas, sarcoidosis, o pleuritis reumatoide puede producir pleuritis granulomatosa. Cuando se sospecha de pleuritis tuberculosa, una porción de la muestra de la biopsia pleural debe ser cultivada para micobacterias. En una serie de 21 pacientes con pleuritis tuberculosa, ya sea el examen microscópico o cultivo de biopsia fue positiva en 20 de los 21 pacientes (95%).⁽³²⁾ Si la biopsia inicial no es diagnóstica y el paciente cursa con pleuritis tuberculosa, se indicará la realización de una segunda biopsia, la cual obtendrá el diagnóstico en el 10% al 40% de los casos.^(20, 31)

El mayor valor de la biopsia con aguja de un paciente con tuberculosis es la obtención de material para el cultivo de *M. tuberculosis* y determinación de la susceptibilidad a los medicamentos. A menudo, la presentación de un paciente con un derivado proteico purificado reciente (PPD), la conversión y un derrame pleural exudativo con linfocitosis es

clásica y es poco probable que se deba a un diagnóstico que no sea la TBP. El diagnóstico también puede apoyarse en las medidas, cuando sea posible, de líquido pleural ADA. En esos casos, el tratamiento de la tuberculosis se puede ofrecer con confianza sin biopsia con aguja para confirmación. Sin embargo, cuando el paciente puede haber estado expuesto a organismos resistentes a las drogas, la biopsia con aguja aumentará la probabilidad de obtener el cultivo de microorganismos y está es recomendada. La inducción del esputo también puede ser útil para el cultivo del organismo, incluso cuando el paciente se sospecha que sólo tiene compromiso pleural y la radiografía de tórax no muestra afectación pulmonar, en este contexto, la inducción de esputo ha demostrado tener un rendimiento similar a la del cultivo de la biopsia pleural (52% vs 62%).⁽³³⁾ La toracoscopia médica tiene un mayor rendimiento que la biopsia con aguja a ciegas para la obtención de material pleural para cultivo. Cuando se compararon los diferentes enfoques 51 pacientes, la toracoscopia obtuvo un cultivo positivo de M. la tuberculosis en 76%, mientras que la aguja Abrams obtuvo una cultura en el 48%.⁽³⁴⁾

Las dos principales complicaciones de la biopsia con aguja de la pleura son neumotórax y hemorragia.^(28, 34) Es probable que muchos desarrollen neumotórax debido a las fugas de aire a través de la aguja de biopsia y no necesariamente la punción del pulmón. Un hemotórax puede dar lugar, si una arteria o vena intercostal es inadvertidamente puncionada. En una serie mayor, un hemotórax fatal ocurrió en 2 de 227 procedimientos de biopsia.⁽³⁵⁾ La aguja de la biopsia pleural también puede ser erróneamente incluida en el hígado, el bazo o el riñón, que puede conducir a la hemorragia en estos órganos. Sin embargo, en general, las complicaciones hemorrágicas son raras.

2.1.2.1 Aguja de Abrams

La aguja de Abrams, quizás la más utilizada, dispone de tres elementos: un trocar externo con ventana lateral y punta biselada para facilitar la penetración y una cánula interna con borde cortante en el extremo más distal.⁽²⁸⁾

La aguja previamente montada se introduce a través de la incisión y se realiza una presión firme junto a una rotación de izquierda a derecha comprobando cómo atraviesa el plano muscular, la zona de mayor resistencia, sobre todo cuando además el espacio intercostal es estrecho. Debe evitarse la entrada brusca en la cavidad pleural para evitar la lesión

pulmonar. Para evitarlo, la mano que no empuja la aguja debe sostenerla firmemente, apoyándose en el dorso del paciente para frenar el avance brusco.

Una vez que se entra en el espacio pleural, se abre la ventana de biopsia del trocar externo rotando la parte interna sobre la externa. La posición de la ventana viene marcada por un indicador externo sobre el collar hexagonal del trocar externo. Se extrae hacia la jeringa una cierta cantidad de líquido pleural para comprobar la existencia de una cámara suficiente y se coloca la ventana hacia abajo. Se retira hacia fuera unos milímetros para que la ventana quede lo más cerca de la pleura, siempre aspirando para comprobar que continuamos en la cámara. Una vez en la posición adecuada, la aguja se oblicua hacia arriba entre 30 y 60 grados, de tal forma que la ventana abierta se apoye sobre la pleura parietal. La última maniobra consiste en cerrar la ventana por rotación del trocar interno sobre el externo con lo cual se obtiene por corte un fragmento de biopsia. Tras ello se retira la aguja entera procurando tapar el orificio inmediatamente para evitar la entrada de aire.

Es necesario obtener por el mismo procedimiento unas cuatro biopsias para estudio anatomopatológico depositándolas en formol y otras dos para estudio microbiológico (tinción de Ziehl y cultivo en medio de Lowenstein). Para mejorar la tolerancia de la técnica y acortar el tiempo de realización, es posible tomar varias muestras con una única entrada colocando la aguja en varias inclinaciones desde la posición vertical. Finalizada la obtención de biopsias, se realizara una última entrada y una vez en la cámara se conectara a vacío obteniendo el mayor volumen de líquido posible hasta que el paciente refiera algún síntoma, en general tos o dolor en el hombro, momento en el que se retirará la aguja (previamente cerrada la ventana para no dañar el paquete vascular o el nervio intercostal). La incisión inicial se cerrará con uno o dos puntos de sutura.

2.1.2.2 Aguja de Cope

Cuando se compara con la de Abrams, la utilidad diagnóstica es similar, aunque con la de Cope, se obtienen muestras de menor tamaño.

Tiene cuatro componentes: una cánula cortante externa, un trocar biopsia con una abertura en forma de arpón en la punta que se introduce por dentro de la cánula con un indicador proximal en ángulo recto que señala la posición de la abertura distal, un estilete y un trocar

más fino. El estilete es introducido en el trocar fino y a su vez se coloca en la cánula externa. El conjunto se monta en el interior del trocar biopsia.

Los pasos son muy similares a los descritos con la aguja de Abrams:

- Previa anestesia local de la zona, se realiza una incisión mínima en la pared a través de la cual se introduce el conjunto. Una vez que se sobrepasa la pared, se extrae el estilete interno y se coloca una jeringa al extremo externo para comprobar la situación en el espacio pleural.
- La aguja biopsia es rotada entonces tomando como referencia la señal del ángulo recto del trocar biopsia procurando que esté hacia abajo.
- Aunque la biopsia puede realizarse a 90°, para mejorar la toma de muestras puede inclinarse 30° más hacia la superficie de la espalda del paciente.
- El trocar biopsia es sujetado firmemente en esta posición con una mano mientras que la cánula externa es avanzada con un movimiento de la otra mano, consiguiendo un fragmento de la pleura atrapada. Con cada maniobra se consigue una muestra, por lo cual son necesarias diversas maniobras para obtener diferentes muestras.

2.1.2.3 Complicaciones

La biopsia pleural es un procedimiento seguro si es realizada por personal experimentado. Como toda técnica tiene su curva de aprendizaje. Las complicaciones más frecuentes asociadas con la técnica vienen condicionadas en parte por el grado de experiencia con la técnica y con las circunstancias de cada paciente:

- La reacción vaso vagales relativamente frecuente y puede minimizarse con adecuada premedicación con atropina.
- El neumotórax (entre 3-15%) puede ser originado por laceración del pulmón, por entrada inadvertida de aire cada vez que se extrae la aguja o por entrada por el propio orificio alrededor de la aguja.
- El hemotórax puede ocurrir por lesión directa de vasos intercostales al puncionar inadvertidamente en la propia zona intercostal o por rotura de una brida vascularizada.
- Más infrecuente es el daño de órganos adyacentes como riñón, hígado y bazo.⁽²⁰⁾

III. OBJETIVOS

3.1 General

Determinar la utilidad de adenosin deaminasa (ADA) como método diagnóstico respecto a biopsia pleural en pacientes con tuberculosis pleural en Hospital General San Juan de Dios (HGSJDD) del año 2009 al 2010.

3.2 Específicos

3.2.1 Determinar la correlación del ADA en líquido pleural y biopsias pleurales con presencia o no de proceso granulomatoso y/o bacilos ácido alcohol resistente (BAAR).

3.2.2 Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con ADA y biopsia pleural positiva para tuberculosis pleural.

IV. MATERIALES Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo observacional longitudinal.

4.2 Área de estudio

Hospital General San Juan De Dios.

4.3 Población

Pacientes ingresados con derrame pleural al Hospital General San Juan de Dios durante los años 2009 y 2010.

4.4 Muestra

Pacientes ingresados con derrame pleural al Hospital General San Juan de Dios y que se les haya efectuado biopsia pleural y niveles de ADA en líquido pleural, durante los años 2009 y 2010.

4.5 Periodo de estudio

Enero del año 2009 a diciembre del 2010.

4.6 Unidad de análisis

Historia clínica de pacientes que son ingresados con derrame pleural al Hospital General San Juan de Dios, informe patológico de biopsia pleural y ADA realizado por la Universidad Mariano Gálvez según método de Giusti.

4.7 Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo femenino y masculino.
- Pacientes mayores de 13 años de edad.

4.8 Criterios de exclusión

- Evidencia de proceso de origen bacteriano y/o neoplásico.
- Diagnóstico previo de Tuberculosis pulmonar y/o extrapulmonar.

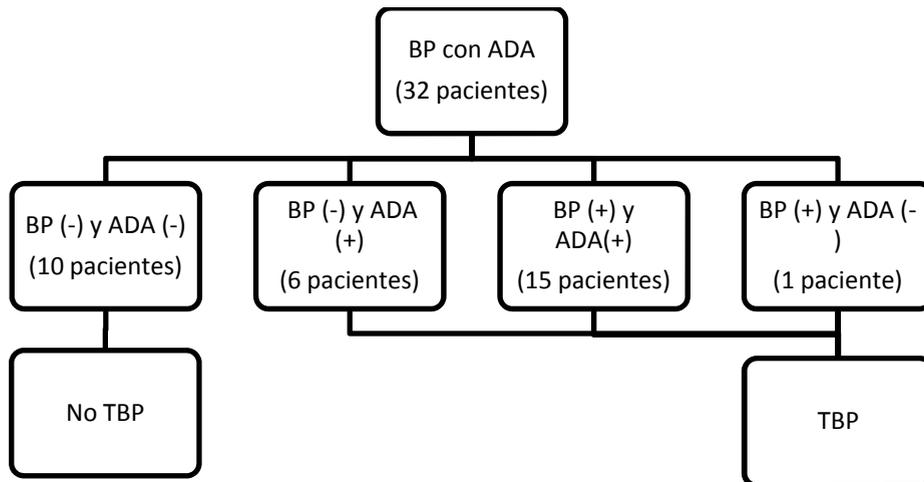
- Contraindicaciones para efectuar toracentesis y biopsia pleural. (anticoagulación, alteración del estado de conciencia y/o conducta, etc.)

4.9 Metodología

La información fue obtenida de pacientes con diagnóstico de derrame pleural ingresados al Hospital General San Juan de Dios, la muestra se obtuvo de forma aleatoria sistemática. Se efectuó la recolección de la información mediante un cuestionario que incluyó los datos generales del paciente, antecedentes, síntomas y resultado de ADA e informe de biopsia pleural, este último otorgado por el Departamento de Patología del HGSJDD.

Se evaluaron 64 casos de pacientes con derrame pleural (DP) ingresados al Hospital General San Juan de Dios en el periodo de Enero 2009 a Diciembre del 2010, de los que se seleccionaron 32 a los que se les realizó biopsia pleural y medición de Adenosin deaminasa (ADA) en líquido pleural, clasificándolos según el resultado de ADA en: 21 (59%) con ADA positivo (+) y 11 (49%) con ADA negativo (-).

SELECCIÓN DE PACIENTES CON DERRAME PLEURAL A QUIENES SE REALIZO BIOPSIA PLEURAL (BP) Y ADENOSIN DEAMINASA (ADA)



BP: Biopsia pleural. ADA (+): Adenosin deaminasa positivo (>35U/L). ADA (-): Adenosin deaminasa negativo. TBP: Tuberculosis pleural.

4.10 Recolección de muestra

Se realizó radiografía de tórax en proyecciones postero-anterior y lateral, para identificar la localización y el porcentaje del derrame pleural.

La muestra de líquido pleural y biopsia se obtuvo en La Unidad de Endoscopia del Departamento de Medicina Interna, mediante toracentesis por punción.

a) Como todo procedimiento invasivo, se explicó al paciente el motivo por el que se realiza y el objetivo a conseguir, así como algunos aspectos de la técnica como duración, síntomas, colaboración, etc.

b) Técnica de biopsia pleura

Se realizó pre-medicación con 0.5- 1mg de atropina, por vía intramuscular media hora antes. Con el paciente sentado, se procede a trazar una línea que va sobre la línea media escapular, e inmediatamente por debajo de la misma, se ubicó el espacio intercostal a puncionar. ⁽²⁷⁾

Se colocó anestesia local con Lidocaína al 2%, la cual se administró por planos. Se buscó el borde superior de la costilla inferior para evitar el daño del paquete vásculo-nervioso intercostal. Se administró la anestesia en dicha área y se procedió a realizar la punción sobre el borde superior de la costilla inferior de dicho espacio.

Pasos:

- Se realizó una incisión pequeña y profunda de 0.5-1cm mediante bisturí en la zona donde se ha localizado y disección en el tejido subcutáneo hasta llega a la pared costal.
- Se procedió a introducir la aguja de biopsia.
- Se tomaron 5 ml de líquido pleural y luego se procedió a realizar la biopsia pleural obteniendo en promedio 1 a 2 fragmentos.

c) Transporte de la muestra

El líquido pleural fue almacenado en tubos de vidrio sin anticoagulante, que se preservaron a temperatura 0 C, evitando su congelación, Posteriormente era trasladada la muestra en cajas térmicas para preservar la cadena frío, a la Unidad de Investigación de la Universidad Mariano Gálvez.

La determinación de ADA se efectuó por el método de Giusti ^(11, 13). En él la ADA transforma a la adenosina en inopina y amoníaco; el amoníaco reacciona con el

hipoclorito de sodio y fenol a 37°C, para formar indofenol, que da un intenso color azul. El indofenol se midió espectrofotométricamente a 630 nm. frente a un blanco reactivo. Los resultados se expresaron en U/L a 37°C y se consideraron positivos aquellos cuyo valor fuera superior a 35U/L.

La biopsia de pleura fue colocada en frascos con formol al 10% (5cc) y luego se transportó al Departamento de Patología del Hospital General San Juan De Dios.

4.11 Operacionalización de las variables

Variable	Definición Teórica	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Dato obtenido verbalmente por el médico y anotado en el historial clínico.	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Características físicas y constitutivas que diferencian al hombre de la mujer	Dato obtenido verbalmente por el médico y anotado en el historial clínico, para clasificar masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal:	Femenino Masculino
Escolaridad	Tiempo durante el que un alumno asiste a la escuela o a cualquier centro de enseñanza.	Dato obtenido verbalmente por el médico y anotado en el historial clínico.	Cuantitativa	Numérica	Años cursados
Síntomas	Fenómeno que revela la existencia de una	Datos subjetivos obtenidos	Cualitativa	Nominal	Tos Fiebre

	enfermedad	verbalmente por el médico y anotados en el historial clínico.			Dolor pleurítico Pérdida de peso
ADA	Prueba de Adenosin Deaminasa, Rango normal de 0 a 34 U/L, positivo mayor a 35 U/L.	Resultado dado por la unidad de investigación de la UMG.	Cuantitativo	Númérico	Unidades por Litro (U/L)
Biopsia pleural	Biopsia de pleura parietal efectuada por médico neumólogo del HGSJDD.	Informe de biopsia pleural por el Departamento de Patología del HGSJDD.	Cualitativo	Nominal	Biopsia negativa: sin proceso inflamatorio granulomatoso y sin evidencia Bacilos alcohol ácido resistente (BAAR) en la tinción Kinyoun. Biopsia positiva: con proceso inflamatorio granulomatoso y/o evidencia BAAR en la tinción Kinyoun.

4.12 Base de datos

La información recolectada formó parte de una base de datos que fue de guía para establecer la relación causal entre ADA y biopsia pleural; se utilizó la prueba de correlación entre variables a través del programa EpiInfo ® versión 3.5.1, permitiendo visualizar y medir el resultado de cada prueba, y luego se realizó las conclusiones y recomendaciones del estudio.

4.13 Aspectos éticos

La biopsia pleural y análisis de ADA son procedimientos que se efectúan a pacientes con derrame pleural en el Hospital General San Juan de Dios como parte de las herramientas diagnósticas y no fue parte de la investigación su aplicación y desarrollo. Ante ello no se requirió de consentimiento informado y/o autorización por los pacientes para efectuar el estudio.

V. RESULTADOS

La muestra estudiada fue de 32 pacientes, de éstos la edad promedio fue de 40.48 ± 17.83 años (13 a 79 años), se observo que los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural son más jóvenes 37.11 ± 15.26 (14 a 74 años).

De la muestra 23 (71.8%) pertenecen al sexo masculino, con una proporción de 2:1 tanto en el grupo de ADA positivo como ADA negativo (Tabla 1).

TABLA 1
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS Y DE LABORATORIO.

VARIABLES	BIOPSIA PLEURAL		TOTAL N (%) 32 (100)
	POSITIVA N (%) 16 (50)	NEGATIVA N (%) 16 (50)	
EDAD Años	37.11±15.26 (14-74)	43.85±20.39	40.48±17.83 (13-79)
SEXO			
Femenino	3 (9.3)	6 (18.8)	9 (28.1)
Masculino	13 (40.6)	10 (31.2)	23 (71.8)
ESCOLARIDAD Años cursados	5.88±3.89	2.28±3.47	4.08±1.84
SINTOMAS			
Tos	16 (50.00)	16(50.00)	32
Fiebre	10 (43.47)	13(56.52)	23
Disnea	11 (64.70)	6 (35.29)	17
Dolor torácico	10 (62.5)	6 (37.50)	16
Pérdida de peso	10 (58.8)	7 (41.2)	17
COMORBILIDADES			
Desnutrición proteica y/o calórica	8 (53.3)	7 (46.7)	15
Diabetes Mellitus	1 (50)	1 (50)	2
Otros	1 (20)	4 (20)	5
RESULTADO DE ADA			
ADA positiva	15 (46.8)	6 (18.7)	21 (65.6)
ADA negativa	1 (3.1)	10 (31.2)	11 (34.3)

ADA: Adenosin deaminasa; BAAR: Bacilo Acido Alcohol Resistente; ADA (+): Adenosin deaminasa positivo (>35U/L); ADA (-): Adenosin deaminasa negativo; TBP: Tuberculosis pleural.

TABLA 2
BIOPSIA PLEURAL Y ANALISIS DE ADA EN PACIENTES CON DERRAME PLEURAL
INGRESADOS AL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS, GUATEMALA
AÑO 2009 Y 2010

	BP +	BP -	TOTAL
ADA +	15	6	21
ADA -	1	10	11
TOTAL	16	16	32

BP: Biopsia pleural; ADA (+): Adenosin deaminasa positivo; ADA (-): Adenosin deaminasa negativo; TBP: Tuberculosis pleural. Sensibilidad 93.75% (IC 95% 78.76-100.00).

Especificidad de 62.50% (IC 95% 35.65-89.35)

En relación al nivel educativo no se observó mayor diferencia; el promedio fue de 4.08±1.84 años.

Respecto a las características clínicas, puede observarse que los síntomas respiratorios disnea y dolor torácico fueron más frecuentes en los pacientes con tuberculosis pleural (64.70 y 62.5 % respectivamente).

La desnutrición proteico y/o calórica fue la comorbilidad con mayor prevalencia en la población estudiada (46.87%), seguida de Diabetes Mellitus (6.25%) para ambos grupos. (Tabla 1)

De la muestra estudiada 16 pacientes tenían biopsia positiva para tuberculosis, de ellos 15 (93.75%) tenían ADA positivo. De los 16 pacientes que tuvieron biopsia pleural sin evidencia de proceso granulomatoso y/o BAAR en la tinción de Kinyoun compatible con tuberculosis 10 (62.5%) mostraron actividad negativa del ADA. El valor promedio de ADA en pacientes ADA positivo y BP positiva fue de 57.82 U/L (41.2 – 87.9)

Cuando se analizaron los resultados de ADA vs biopsia pleural se observó que la prueba de ADA tiene una Sensibilidad del 93.75% (IC 95% 78.76-100.00) y una Especificidad de 62.50% (IC 95% 35.65-89.35) (Tabla 2).

VI. DISCUSION Y ANÁLISIS

El diagnóstico de tuberculosis pleural (TBP) es un reto a afrontar en nuestro medio, ya que el diagnóstico bacteriológico es lento, mientras que la biopsia pleural (BP), de mejor rendimiento es cruenta y costosa, es por ello que precisamos de un método rápido y confiable para el diagnóstico de esta patología. En nuestro estudio tratamos de determinar la utilidad de la determinación de Adenosin deaminasa (ADA) en el líquido pleural (LP), como un método valioso para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Al analizar las características socio demográficas de la muestra estudiada se encontró que en su mayoría eran pacientes jóvenes en edad productiva, datos que eran similares a los observados por Riantawan y colaboradores.⁽³⁶⁾

Los síntomas asociados en orden de frecuencia fueron tos y fiebre, similar a lo observado por M. Haro y colaboradores; seguido de disnea, dolor pleurítico y pérdida de peso.⁽³⁵⁾

Al analizar a los hallazgos histopatológicos sugerentes de tuberculosis, se demostró una correlación del 93.7% con ADA positivo dato similar al reportado por Ocamá y colaboradores quienes demostraron en su estudio que los pacientes con tuberculosis tenían ADA positivo en el líquido pleural con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97%.⁽¹⁰⁾ En los estudios realizados por R. Light y colaboradores se observó que la actividad de ADA era mayor en pacientes con tuberculosis con una sensibilidad del 92.3% para esta prueba.⁽¹⁾

Ocamá y colaboradores también demostraron que existía un grupo de pacientes que tenían tuberculosis con rangos de ADA menor a 45UI/L lo cual se correlaciona con los resultados obtenido en este estudio.⁽¹⁰⁾

Es importante señalar que existen entidades en las cuales el valor de ADA puede ser falso positivo como en linfoma, procesos inmunológicos y otras enfermedades granulomatosas, por lo que es importante correlacionar los hallazgos clínicos e histopatológicos.^(1, 3, 8)

6.1 Conclusiones

- 6.1.1 El estudio determinó que ADA permite el diagnóstico de TBP con una sensibilidad del 93.75% (IC 95% 78.76-100.00) y especificidad del 62.50% (IC 95% 35.65-89.35).
- 6.1.2 Las principales características socio demográficas de los pacientes con ADA y biopsia pleural positiva fueron: ser de sexo masculino que cursaban con desnutrición proteico-calórica y cuyos síntomas principales eran tos, fiebre y disnea.
- 6.1.3 La prueba de ADA es un método económico, menos invasivo y que requiere menor nivel de especialización para la obtención de la muestra respecto a biopsia pleural, debiendo considerarle como una prueba a utilizar en el protocolo de estudio del derrame pleural en países en los que existe una alta prevalencia de tuberculosis.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Light R. "Diagnostic principles in pleural disease". *Eur Respir J*. 1995.
2. Roth J. "Searching for tuberculosis in the pleural space". *Chest*. 1999;116:3-5
3. Ocana I, Martinez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. "Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin". 1986; 67(2): 141-5.
4. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaraard JJF. "The utility of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy". *Thorax* 1995; 50: 672-4.
5. Trajman A, Kaisermann M, Kritski A, et al. "Diagnosing pleural tuberculosis". *Chest* 2004; 125: 2366-2367.
6. Ferrer J. "Pleural tuberculosis". *Eur Respir J*. 1997; 10(4):942-7.
7. Cordero P, Gil V; Greses J, Soler J, Perpina M; Sanchis F, Sanchis P. "The clinical characteristics of pleural tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus infection". *Arch Bronconeumol*. 1995; 31(10):512-8
8. Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. "Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients". *Arch Inter Med*. 1998; 158: 2017-2021.
9. American Thoracic Society. "Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children". *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. 161.1376- 1395.
10. Ocana I, Martinez Vasquez JM, Segura RM, Fernandez De-Sevilla T, Capdevila JA. "Adenosine deaminase in pleural fluids: Tests for diagnosis of tuberculous pleural effusion". *Chest* 1983; 84(1): 51-3.
11. Giusti G, Galanti B. "Adenosine deaminase". In: Bergmeyer HU. Ed. *Methods of enzymatic analysis*. 2 Ed. New York: Academic Press, 1974: 1092-6.
12. Carstens ME, Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaraard JJF. "Isoenzymes of adenosine deaminase in pleural effusions: a diagnostic tool?". *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(10): 831-5.
13. Chen ML, Yu WC, Lam CW, Au KM, Chan AY. "Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase activity in tuberculous pleurisy". *Clin Chim Acta* 2004; 341(1-2): 101-7.
14. Zerbini E, Imaz MS, Franco R, Togneri A, Kuszniars G, Etchart A, et al. "Utilidad de la determinación de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis extra pulmonar". Buenos Aires: Ministerio de Salud y Acción Social, 2001.

15. Rothschild B, Martin L, Lev G, Bercovier H, Bar-Gal G, Greenblatt C, Donoghue H, Spigelman M, Brittain D. "Mycobacterium tuberculosis complex DNA from an extinct bison dated 17,000 years before the present". *Clin Infect Dis*. 2001, Volume 33:305-11.
16. Light R. "Diagnostic principles in pleural disease". *Eur Respir J*. 1997; 10: 476-481.
17. Raviglione M, O'Brien RJ. "Tuberculosis". Fauci D, Kasper D, Braunwald E, Longo D, Hauser S. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill. 17th Ed., 2008. 1006-1018.
18. Leung A. "Pulmonary Tuberculosis: The Essentials". *Radiology* 1999 210:307-322.
19. McAdams, H. et al. "Radiologic Manifestations of Pulmonary Tuberculosis". *RCNA*, vol. 33(4): 655-678, 1995.
20. Conde M, Chindamo A, Rezende V, Soares S, Mello F, Reingold A, Daley C, Kritski A. "Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis". *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 723-725.
21. Tozkoparan E. et al. "The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy". *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9:1040-5.
22. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton I.J. et al. "ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis". *British Association Lung Research Symposium*. Cambridge. Royaume-Uni. 1999.
23. Carrion-Valero F, Perpiñá-Tordera M. "Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis". *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(7): 673-9.
24. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta GB, Saltini C. "Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta – analysis". *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7 (8): 777-86.
25. Lima D, Colares K, Fonseca B. "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*. 2003; 124:909-914
26. Kataria, YP, Khurshid, I "Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion". *Chest* 2001;120,334-336
27. Martin J. "Técnicas de biopsia en patología pleural". *Neumosur* 2006; 18(3): 137-142
28. Prakash UBS, Relman HM. "Comparison of needle biopsy with cytological analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases". *Mayo Clin Proc* 1985; 60:158-164.
29. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, et al. "Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle". 1990; 150:1190-1194.

30. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. "A prospective study of closed pleural biopsies". *JAMA* 1971; 218:377-380.
31. Levine H, Metzger W, Lacera D, et al. "Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimens". *Arch Intern Med* 1970; 126:269-271.
32. Von Hoff DD, Li Volsi V. "Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura". *Am J Clin Pathol* 1975; 64:200-203.
33. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, et al. "Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: A direct comparative study". *Eur Respir J* 2003; 22:589-591.
34. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, et al. "Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy". *Arch Intern Med* 1984; 144:325-328.
35. Haro Manuel, Ruiz Manzano Juan, Morera Josep, Gallego Miguel, et al. "Análisis de 90 casos de tuberculosis pleural en relación a los valores de ADA". Servicios de Neumología y Microbiología. Hospital Universitario GermansTrias, Barcelona. 1996.
36. Riantawan MD. "Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and Bayesian analysis". *Chest* 1999; 116: 97-101

VII. ANEXOS

ANEXO No. 1

Hospital General "San Juan de Dios"
Guatemala, C.A.

Oficio CI-309/2012

3 de octubre de 2012

Doctores
Oscar Emilio Pinzón Flores
Bernard Alexander Reyes Leiva
DEPTO. MEDICINA
Edificio

Doctores Pinzón y Reyes:

El Comité de Investigación de este Centro Asistencial, les comunica que el Informe Final de la Investigación Titulada "UTILIDAD DE ADENOSIN DEAMINASA (ADA) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO FRENTE A BIOPSIA PLEURAL EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PLEURAL (TP) EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS DEL AÑO 2009 AL 2010", ha sido aprobado para su impresión y divulgación.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,




Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado
COORDINADORA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

c.c. archivo

Julia

Teléfonos Planta 2321-9191 ext. 6015
Teléfono Directo 2321-9125

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

LOS AUTORES CONCEDEN PERMISO PARA REPRODUCIR TOTAL O PARCIALMENTE Y POR CUALQUIER MEDIO LA TESIS TITULADA: “**UTILIDAD DE ADENOSIN DEAMINASA (ADA) COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO FRENTE A BIOPSIA PLEURAL EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS PLEURAL (TBP) EN EL HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS (HGSJDD) DEL AÑO 2009 AL 2010**”, PARA PROPÓSITOS DE CONSULTA ACADÉMICA. SIN EMBARGO QUEDAN RESERVADOS LOS DERECHOS DE AUTOR QUE CONTIENE LA LEY, CUANDO SEA CUALQUIER OTRO MOTIVO DIFERENTE AL QUE SE SEÑALA LO QUE CONDUZCA A SU REPRODUCCIÓN O COMERCIALIZACIÓN TOTAL O PARCIAL.