



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA.

**COMPARACIÓN DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN TIEMPO
REAL (PCR) CON ADENOSINA DESAMINASA (ADA) EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EVALUADOS DE ENERO A
MARZO DEL 2020 EN EL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS (HNERM).**

NOMBRE DEL AUTOR: SHIRLEY LEIDY LIMAYLLA IPARRAGUIRRE.
NOMBRE DEL ASESOR: ENRIQUE VALDIVIA NUÑEZ.

LIMA – PERÚ

2020

1. Resumen:

Introducción: La tuberculosis es considerada desde hace años, un problema de Salud Pública a nivel mundial. El Perú es uno de los países de Latinoamérica con más casos reportados de tuberculosis, siendo la forma de presentación pulmonar la más frecuente. Dentro de las formas extra pulmonares, la afectación pleural es la más diagnosticada. Hasta el momento, el gold estándar en el diagnóstico ha sido biopsia pleural; sin embargo existen pruebas como adenosina desaminasa (ADA) que se utiliza para establecer diagnóstico en ausencia de biopsia pleural. A su vez poco se sabe si el resultado de otras pruebas adicionales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) sea útil para su diagnóstico. **Objetivos:** Comparar reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) con adenosina desaminasa (ADA) en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural evaluados de enero a marzo del 2020 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo de corte transversal, donde se incluirán todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis pleural que acudan al Servicio de Neumología del HNERM de Enero a Marzo del 2020.

Palabras clave: tuberculosis pleural, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR), adenosina desaminasa (ADA).

2. Introducción:

Se estima que entre dos y tres mil millones de personas están infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* (MT) en todo el mundo. De todos estos, solo entre el 5 y el 15% desarrollarán la enfermedad de tuberculosis (TBC) durante su vida.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó en el año 2017 que existían aproximadamente 282.000 casos de tuberculosis en la región de las Américas, esta cifra representaba un 3% de la carga mundial de TB (10 millones de casos). La OMS también señala que en las Américas, la tasa de incidencia más alta se observó en el Caribe con 61,2 por 100.000 habitantes, seguido de América del Sur con 46,2 por 100.000 habitantes. Cabe resaltar que un poco más de la mitad de casos en América se concentran en Brasil, Perú y México (1).

En el Perú la tuberculosis es una enfermedad con alta prevalencia, según el último reporte Nacional Peruano de la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) para el año 2017, se notificaron alrededor de 27 570 casos nuevos de tuberculosis, de todos estos casi la mitad de casos se encontraban en el departamento de Lima (2).

La tuberculosis pulmonar es la forma de presentación más frecuente que existe, pero de las formas extra pulmonares la más común es la afectación pleural.

Los pacientes con TB pleural suelen ser hombres jóvenes (70%) que presentan un síndrome agudo o subagudo caracterizado por fiebre (> 80%), tos (75%), dolor torácico pleurítico (70%) u otros síntomas potenciales (disnea, síntomas constitucionales). (3, 4).

Los derrames pleurales son unilaterales en el 95% de los casos, llegando a ocupar la mitad o más del hemitórax en casi el 50% (4), a veces coexisten con afectación del parénquima pulmonar ipsilateral en 15-27% en las radiografías de tórax (4, 5); se describe que en las

tomografías de tórax se observa con mayor frecuencia imágenes compatibles con micronódulos y engrosamiento del septo interlobular.(6)

El diagnóstico de TBC pleural puede sospecharse cuando existe un cuadro clínico y radiológico compatible, acompañado de un adecuado estudio de líquido pleural. Se observa en el estudio citoquímico de líquido pleural un predominio linfocítico (> 50% del recuento total de leucocitos) en aproximadamente el 90% de los casos, siendo los líquidos neutrófilos más característicos al principio del curso de la enfermedad. Curiosamente, cuando el líquido es rico en neutrófilos, la probabilidad de aislar la MT del líquido pleural aumenta significativamente (4). Aproximadamente dos tercios de los pacientes exhiben concentraciones de proteína pleural mayores de 5 g / dL, mientras que los niveles de glucosa <60 mg / dL y pH <7.20 se observan en <25% y <10% de los casos, respectivamente (4).

El diagnóstico de TBC pleural también es dado por la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo de líquido pleural y/o alteraciones histopatológicas compatibles con tuberculosis en tejido pleural, siendo esta última considerada como el Gold estándar para su diagnóstico. Sin embargo, debido a que estos resultados no pueden ser realizados de forma regular a nivel nacional, constituye una limitante en su diagnóstico temprano e inicio de tratamiento.

Otra de las formas descritas para establecer diagnóstico de TB pleural, es a través de estudio de ADA de líquido pleural. La adenosina desaminasa (ADA) constituye el biomarcador más utilizado. Es un marcador inflamatorio no específico involucrado en la diferenciación y proliferación de linfocitos y la activación de macrófagos y neutrófilos siendo indicativos de respuesta inflamatoria local (9). Cifras por encima de 40 U/L son consideradas diagnóstica de TB pulmonar; pero se debe tener en cuenta que se pueden producir falsos positivos por lo que demanda personal capacitado para su adecuado procesamiento.

A pesar de las múltiples formas descritas en las que se puede aislar *Mycobacterium tuberculosis* en líquido o tejido, este sigue siendo un reto diagnóstico debido a su lento crecimiento y la baja sensibilidad diagnóstica en la mayoría de casos.

Por eso es necesario utilizar nuevos métodos diagnósticos rápidos y seguros para su detección. En este contexto, durante los últimos años se usa con más frecuencia pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, esta prueba ha demostrado tener buena sensibilidad y especificidad diagnóstica pero hasta el momento solo se encuentra validada en muestras de esputo, siendo de uso limitado en muestras extra pulmonares.

En nuestro medio, existe una alta tasa de incidencia de tuberculosis, por eso es importante el diagnóstico oportuno de esta enfermedad. Por eso queremos comparar el resultado de PCR en líquido pleural y ADA en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural, y de esta manera realizar un diagnóstico temprano y brindar manejo oportuno a estos pacientes.

3. Objetivos:

Objetivo General:

1.- Comparar reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) con adenosina desaminasa (ADA) en pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural evaluados de enero a marzo del 2020 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

Objetivos Específicos:

1.- Determinar la frecuencia de resultados de PCR en tiempo real positivos para *M. tuberculosis* en líquido pleural en pacientes con diagnóstico confirmado de TBC pleural.

2.- Determinar la frecuencia de resultados de ADA en líquido pleural por encima del límite superior normal según rangos del laboratorio del HNERM en pacientes con TBC pleural confirmada.

4. Material y Método:

- a) **Diseño del estudio:** Se realizará un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal.
- b) **Población:** Todos los pacientes diagnosticados con tuberculosis pleural que acudan al Servicio de Neumología del HNERM en el periodo de Enero a Marzo del 2020.

Criterios de inclusión:

- 1. Diagnóstico confirmado o definitivo de TBC pleural y eso es:
 - Biopsia de pleural con inflamación crónica granulomatosa con células gigantes multinucleadas tipo Langhans con o sin necrosis caseosa.
 - Cultivo positivo para *M. Tuberculosis* en el líquido pleural.
 - Cultivo positivo para *M. Tuberculosis* en tejido pleural.
- 2. Resultado de ADA y PCR en líquido pleural.

Criterios de exclusión:

- 1. Efusión pleural maligna.
 - 2. Empiema.
- c) **Muestra:** Al ser un estudio observacional, descriptivo de corte transversal no aplica calcular el tamaño de muestra.
 - d) **Definición operacional de variables:** Las variables que se utilizaran serán recolectadas en una tabla diseñada para la recogida de datos (Figura 2).

Variable	Indicador	Categorías	Criterios de medición	Tipos	Escala de medición
Edad	Edad en años	18 a 90	Registro en historia clínica	Numérica	Cuantitativa Discreta
Sexo	Sexo del paciente	Masculino Femenino	Registro en historia clínica	Categórica	Nominal
Contacto con tuberculosis	Antecedente de haber tenido contacto con persona enferma con tbc	Sí No	Registro en historia clínica	Categórica	Nominal
ADA	Valor de ADA		U/dl	Numérica	Cuantitativa Continua
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> presente en líquido pleural	Presencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> presente en líquido pleural hallada por PCR	Sí No	Registro en historia clínica	Categórica	Nominal

e) Procedimientos y técnicas:

Recolección de datos

Se revisarán las historias clínicas de pacientes con tuberculosis pleural diagnosticado con biopsia pleural, que hayan acudido a consulta ambulatoria, emergencia o unidad de neumología intervencionista del servicio de Neumología durante el período de enero a marzo del 2020.

Al momento de revisar la historia clínica se recogerán datos como citoquímico de líquido pleural, ADA de líquido pleural, PCR en líquido pleural. De no encontrarse algún resultado en la historia se buscarán los resultados en Laboratorio de Bioquímica o en Patología según corresponda.

Se registrarán los datos en una ficha de recolección (Anexo A), luego serán registrados en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel 2013.

Instrumentos

Mediante una ficha de recolección (Anexo A) se registrarán los siguientes datos: sexo, edad, contacto con persona enferma con TBC, valor de ADA en líquido pleural, presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural.

Métodos para el control de calidad de los datos

Se utilizará una ficha de recolección usando formularios de Google que generan directamente una base de datos en el programa Microsoft Excel.

f. Aspectos éticos del estudio

El protocolo de investigación del estudio será evaluado por el Comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia para su aprobación, así como por el Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-EsSalud para la autorización de la ejecución del trabajo de investigación. Se respetará la confidencialidad de la información de la historia clínica. Los participantes serán nominados según el número de ficha. Debido a que los pacientes serán sometidos a una toracocentesis se deberá informar y firmar consentimiento a todos los pacientes incluidos en el estudio.

g. Plan de análisis

Se plantea realizar un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes. Las medidas de tendencia central y medidas de dispersión serán calculadas para las variables numéricas y frecuencias absolutas y frecuencias relativas para las variables categóricas usando el programa estadístico SPSS 25.

h. Referencias Bibliográficas:

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. [internet]. Washington: OPS,2018. [consultado 10 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.paho.org>.
2. Rios Vidal J. Situación de Tuberculosis en el Perú y la respuesta del Estado (Plan de Intervención, Plan de Acción). Lima: MINSA 2018. [consultado el 14 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/portaldpctb/recursos/20180605122521.pdf>.
3. Porcel JM. Tuberculous Pleural Effusion. Lung [internet]. 2009 [consultado 19 de Dic]; 187: 263-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19672657>.
4. Bielsa S, Palma R, Pardina M, et al. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. Int J Tuberc Lung Dis. [internet]. 2013 [consultado el 20 de Dic]; 17: 85-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23164256>.
5. Valdés L, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, et al. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia Spain. Eur J Intern Med [internet]. 2012 [consultado el 20 de Dic]; 23: 727-32. Disponible en: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(12\)00172-0/fulltext](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(12)00172-0/fulltext).
6. Ko JM, Park HJ, Kim CH. Pulmonary changes of pleural TB: up-to-date CT imaging. Chest [internet]. 2014; [consultado el 20 de Dic]; 146: 1604-11. Dispoible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086249>.
7. Porcel, José M. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Ann Transl Med. [internet]. 2016; [consultado el 10 de Oct]; 4(15):282. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980363/>.
8. Rosa M. Palma, Silvia Bielsa. Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Meta análisis de estudios españoles. Arch Bronconeumol. [internet]. 2019; [consultado 12 Dic]; 55(1):23–30. Disponible en <https://www.archbronconeumol.org/es-eficacia-diagnostica-adenosina-desaminasa-liquido-articulo-S0300289618301972>.
9. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl SR, Zwerling AA, Joshi R. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion what works and what does not?. Eur Respir J. [internet]. 2008; [consultado 18 de Nov]; 31(5): 1098–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448504>.

i. Presupuesto:

Recursos Humanos

Nº	PERSONAL	COSTO/DIA	DIAS	TOTAL
1	Asesor	10	30	300
2	Digitador	20	30	200
3	Estadístico	50	30	200
SUB TOTAL				700

Recursos Materiales

Nº	MATERIALES	COSTO/UNIDAD	CANTIDAD	COSTO
1	Papel 80 g.	35	2 millar	70
2	Sobres manila	0.5	50	25
3	Engrapador	50	2	100
4	Grapas	7.5	2 caja	14
5	Lapiceros	0.5	50unid.	25
6	Borrador	1.00	15	15
7	Folders	3.5	30	105
8	Calculadora	10	3	30
9	Tablero de Madera	8	10	80
10	USB	30	3	90
SUBTOTAL				554

Recursos Financieros

N°	SERVICIO	COSTO/DIA	DIAS	TOTAL
1	Movilidad	40	10	400
2	Refrigerio	25	10	250
3	Fotocopias	10	10	100
4	Llamadas telefónicas	5	10	100
5	Servicio Internet	3	36	108
6	Servicio anillado	5	1	5
SUB TOTAL				563

Presupuesto Total

N°	ASPECTOS ADMINISTRATIVOS DEL PROYECTO	TOTAL
1	Recursos Humanos	S/ 700
2	Recursos Materiales	S/ 554
3	Servicios	S/ 563
SUBTOTAL		S/ 1817

j. Cronograma de Actividades

Nº	ACTIVIDADES	MESES 2019 - 2020													
		MA Y	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DI C	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
1	Revisión bibliográfica	X	X												
2	Elaboración del proyecto	X	X	X											
3	Revisión del proyecto				X	X	X								
4	Presentación de autoridades			X											
5	Preparación del material de trabajo						X	X							
6	Selección de la muestra		X						X						
7	Recolección de datos									X	X	X			
8	Verificación de información											X	X		
9	Evaluación de la ejecución												X		
10	Tabulación de datos												X		
11	Codificación y preparación de datos para análisis												X	X	
12	Análisis e interpretación												X	X	
13	Redacción informe final													X	X
14	Impresión y presentación del informe final														X

k. Anexo A

Sexo	Masculino		Femenino	
Edad	años			
Contacto con paciente con TBC.	Sí		No	
ADA	<40			
	>40			
Presencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en PCR	Sí		No	