



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

ADENOSINA DESAMINASA EN HUMOR ACUOSO PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE UVEITIS TUBERCULOSA  
INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGIA 2014-2018

PRESENTADO POR  
JORGE GUSTAVO RIVERA FERNANDEZ

ASESOR  
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR AL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
OFTALMOLOGIA

LIMA – PERÚ  
2018



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**  
**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**ADENOSINA DESAMINASA EN HUMOR ACUOSO PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE UVEITIS TUBERCULOSA**

**INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGIA 2014-2018**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
OFTALMOLOGIA**

**PRESENTADO POR**

**JORGE GUSTAVO RIVERA FERNANDEZ**

**ASESOR**

**DR. GABRIEL NIEZEN MATOS**

**LIMA, PERÚ**

**2018**

## ÍNDICE

	Páginas
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.3.1 Objetivo general	2
1.3.2 Objetivos específicos	2
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	3
1.4.2. Viabilidad	3
1.5 Limitaciones	3
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>5</b>
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	7
2.3 Definición de términos básicos	17
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>19</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	19
3.2 Variables y su operacionalización	20
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>21</b>
4.1 Diseño metodológico	21
4.2 Diseño muestral	21
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	25
<b>CRONOGRAMA Y RECURSOS</b>	<b>26</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## CAPÍTULO I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa crónica que afecta primariamente al pulmón, pudiendo diseminarse a cualquier órgano <sup>1,2</sup>. En el Perú, la tuberculosis es considerada como una enfermedad endémica <sup>3</sup>. En el 2014, Perú ocupó el tercer lugar en incidencia de tuberculosis a nivel de Latinoamérica con 120 casos nuevos por cada 100 000 habitantes <sup>3</sup>. La prevalencia de la tuberculosis a nivel ocular varía entre 1 y 18 % dependiendo de la localización geográfica, siendo mayor en países en vías de desarrollo <sup>4</sup>.

La tuberculosis ocular (TBO) puede afectar a cualquier parte del globo ocular y presentarse con diversa sintomatología <sup>4-6</sup>. La uveítis tuberculosa es la afectación más frecuente y grave de la TBO pudiendo conllevar a compromiso irreversible de la visión, incluida la ceguera <sup>7-9</sup>.

El diagnóstico de uveítis tuberculosa se realiza en base a criterios clínicos y laboratoriales <sup>10</sup>. Sin embargo, los hallazgos clínicos son inespecíficos y pueden confundirse con otras uveítis crónicas granulomatosas <sup>4,11</sup>. Entre los criterios de laboratorio se encuentran las pruebas de confirmación microbiológica que consisten en la identificación del *Mycobacterium tuberculosis* en los fluidos oculares, y las pruebas indirectas o de evidencia inmunológica (prueba de Quantiferon y prueba de tuberculina) <sup>12,13</sup>.

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima que se eleva en enfermedades con respuesta celular inmune por linfocitos T <sup>14</sup>. Se ha estudiado ampliamente su valor en fluidos corporales como líquido pleural <sup>15</sup>, cefalorraquídeo y peritoneal <sup>16</sup>, encontrándose elevado en casos de pleuritis, meningitis y peritonitis tuberculosa <sup>17,18</sup>. Existen pocos estudios sobre los valores de ADA en humor acuoso (ADA-HA) y su variación en patologías uveíticas <sup>19,20</sup>. En el 2006, encontraron un valor de corte de 4 UI/L de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa <sup>19</sup>. Sin embargo, no se han hallado otros estudios que corroboren estos hallazgos. Por lo tanto, consideramos de suma importancia describir el comportamiento de los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa

y en pacientes con otras uveítis no tuberculosas; así como determinar un punto de corte de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Formulación del problema general**

¿Cuáles son los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa y pacientes con otras uveítis no tuberculosas atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología de Perú (INO) durante los años 2014 -2018?

### **1.2.2 Formulación de problemas específicos**

- ¿Existe diferencia entre los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa y pacientes con otras uveítis no tuberculosas atendidos en el INO durante los años 2014 -2018?
- ¿Cuál es el punto de corte de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa en pacientes atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Estimar los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa, pacientes con otras uveítis crónicas y pacientes sin patología uveítica atendidos en el Instituto Nacional de Oftalmología de Perú (INO) durante los años 2014 -2018.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

- Evaluar si existe diferencia entre los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa, pacientes con otras uveítis crónicas y pacientes sin patología uveítica atendidos en el INO durante los años 2014 -2018.
- Estimar un punto de corte de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa en pacientes atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

La tuberculosis es una enfermedad de salud pública en el Perú, que a pesar de los avances científicos en el diagnóstico y tratamiento no se ha podido controlar adecuadamente la diseminación de esta enfermedad.

La tuberculosis ocular es una afectación capaz de comprometer la visión y llevar hasta la ceguera irreversible, si es que no recibe el tratamiento oportunamente.

Contar con un análisis de bajo costo y fácil acceso, como el ADA en humor acuoso, nos permitirá realizar diagnóstico lo más precoz posible y evitar las complicaciones de la tuberculosis ocular.

### **1.4.2 Viabilidad**

Al ser un lugar de referencia nacional, el servicio de úvea del INO concentra la mayor casuística de uveítis crónicas, incluyendo pacientes con tuberculosis ocular; por lo que el tiempo planteado no será inconveniente juntar la cantidad necesaria de pacientes para el estudio.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no será necesario el consentimiento informado de los pacientes, pero si se guardará la confidencialidad de los datos recolectados, así mismo el presente estudio será evaluado por el comité de ética del INO.

## **1.5 Limitaciones**

Debido a que se revisarán historias clínicas, muchas de estas no podrían encontrarse adecuadamente llenadas, pudiendo faltar datos requeridos del estudio. De ser así debería plantearse estudios prospectivos que nos permitan asegurar la obtención de todas las variables.

Al ser la uveítis tuberculosa una enfermedad poco frecuente, se tomarán todos los casos existentes en un periodo de tiempo, pudiendo ser insuficiente para el

tamaño muestral requerido para generalizar los resultados a la población. De ser así se incluirán mayor cantidad de años al periodo de tiempo del estudio.

El diagnóstico de uveítis tuberculosa en nuestro estudio no será realizado por pruebas confirmatorias de tuberculosis ocular, como cultivo o reacción en cadena de polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis*, en fluidos oculares. Por tal motivo se han incrementado los criterios clínicos y laboratoriales para definir uveítis tuberculosa en nuestro estudio.

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de investigación.

*Basu et al.*, (2014) a través de un estudio retrospectivo de 40 pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular demostró que esta patología conlleva a pérdidas severas irreversibles de la agudeza visual en la mayoría de los ojos afectados por lo que el diagnóstico y el manejo temprano de esta condición pueden recobrar significativamente la pérdida de la visión. <sup>21</sup>

*Ang et al.*, (2016) describe que la tuberculosis ocular es principalmente un diagnóstico clínico presuntivo, debido a que el test Gold estándar para su diagnóstico no es usualmente usado: el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* requiere semanas para procesar y la reacción en cadena de la polimerasa tiene baja sensibilidad para detectar el DNA del *M. tuberculosis*. <sup>22</sup>

*Lou et al.*, (2015) realizaron una encuesta a 244 expertos en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis ocular de todo el mundo, encontrándose que los médicos de los países en vías de desarrollo utilizaban más la tomografía computarizada de tórax y el test de tuberculina para el diagnóstico comparado a países desarrollados. Se concluyó que tanto el diagnóstico como el tratamiento son heterogéneos a nivel mundial. <sup>23</sup>

*Agarwal et al.*, (2017) describieron nuevos métodos de imágenes que nos ayudan en el diagnóstico de tuberculosis ocular, es así como describen la angiografía fluoresceínica como ayuda para determinar la actividad de la enfermedad; la angiografía con verde de indocianina nos ayuda a evaluar la vasculatura coroidea juntamente con la angiografía fluoresceínica nos permite determinar las zonas de isquemia en la coriocapilaris. <sup>24</sup>

*Figueira et al.*, (2017) desarrollaron un consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis ocular, concluyendo que se debería realizar un tamizaje de tuberculosis ocular a todo paciente con uveítis de etiología desconocida, recurrente o que no responda a la terapia convencional; así mismo mencionan que el tamizaje para estos casos debería incluir test de tuberculina, test de quantiferon, una historia clínica completa e imágenes de tórax. <sup>25</sup>

*Urzua et al.*, (2017) usando una serie de casos retrospectiva de 35 pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular, encontraron como factores de mal pronóstico a una mayor duración de los síntomas al momento del diagnóstico y a ser paciente anciano, lo cual se asoció a baja visión y ceguera legal, concluyendo que se debe realizar la referencia temprana al especialista de úvea con el fin de realizar el diagnóstico lo antes posible. <sup>9</sup>

*Ahn et al.*, (2013) a través de un estudio prospectivo evaluaron a 181 pacientes con signos sugestivos de uveítis tuberculosa, determinándose que la sensibilidad y la especificidad del Quantiferon para el diagnóstico de uveítis tuberculosa fue de 100 % y 72 % respectivamente; concluyendo que esta prueba es útil para el diagnóstico de uveítis tuberculosa especialmente como test de screening. <sup>18</sup>

*Tao et al.*, (2014) usando un estudio de metaanálisis incluyendo a 17 estudios, encontró una sensibilidad de 93 % y especificidad de 94 % para el valor de ADA en líquido ascítico con una línea de corte de 39 UI/L para el diagnóstico de tuberculosis peritoneal. <sup>16</sup>

*Biswas et al.*, (2016) usando un diseño prospectivo incluyó a 66 pacientes que presentaban efusión pleural, encontraron que el 77.8 % de los líquidos pleurales que presentaban ADA mayor de 40 UI/L fueron tuberculosis por biopsia o cultivo, concluyendo que este marcador puede ayudar a diferenciar la efusión pleural tuberculosa de la no tuberculosa. <sup>15</sup>

*Nanwani et al.*, (2016) usando un estudio prospectivo incluyó a 300 casos y relacionó el valor del ADA con el diagnóstico de tuberculosis pleural, ascítica y meníngea. Encontró para fluido pleural, usando un nivel de corte de 55 UI/L del ADA, una especificidad 86 % y sensibilidad 93 %; para líquido ascítico, usando un nivel de corte 60UI /L, una especificidad de 94 % y sensibilidad de 92 %; y para fluido cefalorraquídeo , usando una nivel de corte de 10 UI/L , una especificidad de 97 % y sensibilidad de 88 % . <sup>17</sup>

*Henry et al.*, (2017) realizaron un estudio prospectivo involucrando a 86 casos con meningitis donde estimaron el valor de ADA en líquido cefalorraquídeo para todos los casos. En este estudio se demostró que el valor de ADA en líquido cefalorraquídeo es un importante test diagnóstico para diferenciar meningitis

tuberculosa de otras causas de meningitis utilizando como punto de corte el valor de 6.65 UI/L. <sup>26</sup>

*Cerrate et al.*, (2006) realizaron un estudio prospectivo de 30 pacientes que incluían uveítis tuberculosa y no tuberculosa, determinando que los pacientes con uveítis tuberculosa presentaron valores de ADA en humor acuoso entre 6 y 34 UI/L mientras que en los grupos controles el rango variaba de 3 a 4 UI/L; es así que plantearon un nivel de corte de 4 UI /L de ADA en humor acuoso para el diagnóstico de uveítis tuberculosa. <sup>19</sup>

*Yáñez et al.*, (2011) realizaron un estudio retrospectivo donde revisó 59 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular, encontrando que el 57 % fueron ADA positivo en humor acuoso, tomando como nivel de corte 6UI/L; concluyendo que el presente examen puede ser usado como apoyo para el diagnóstico de tuberculosis ocular. <sup>20</sup>

## **2.2 Bases teóricas**

### **2.2.1 Definición de tuberculosis ocular**

La tuberculosis es una enfermedad transmitida por vía aérea causada principalmente por el *Mycobacterium tuberculosis* o por alguna de las micobacterias relacionadas: *M. bovis*, *M africanum* y *M microti*. <sup>2</sup>

La tuberculosis ocular (TBO) involucra a cualquier infección por M. tuberculosis en el ojo; pudiéndose dividir en TBO primaria y TBO secundaria. La TBO primaria es aquella que la puerta de entrada es directamente el ojo, provocando enfermedad conjuntival, corneal y escleral. La TBO secundaria es aquella donde el microorganismo se disemina por vía hematógica al ojo, provocando una uveítis tuberculosa. <sup>2</sup>

El M. tuberculosis se adquiere por inhalación y es responsable de la infección inicial del huésped, pudiendo desarrollar una respuesta inmunológica.<sup>8</sup> La diseminación del microorganismo puede darse por vía linfática o por vía hematógica a sitios distantes, pudiendo llegar al ojo. Es conocido que sólo el 10 % de las personas infectadas progresan y desarrollan la enfermedad, quedando el otro 90 % en estado latente. <sup>2, 8</sup>

Es así que una tuberculosis ocular puede ocurrir como consecuencia de una infección primaria, una diseminación de una infección sistémica, una reactivación de una TB latente, o una enfermedad inmune- mediada. <sup>2</sup>

La prevalencia de la tuberculosis ocular varía entre 0.2-18% <sup>6</sup>. Esto depende de la zona geográfica estudiada, es así que los países desarrollados tienen prevalencias más bajas y los países en vías de desarrollo tienen prevalencias más altas. A continuación, se presenta un resumen de las prevalencias de tuberculosis ocular encontradas en la literatura, en diversas partes del mundo:

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Porcentaje de Tuberculosis Ocular</b>
Abrahams y Jians	1986	China	4
Henderly et al.	1987	Estados Unidos	0.2
Palmares et al.	1990	Portugal	2.2
Thean et al.	1996	Reino Unido	0.28
Kaimbo et al.	1998	Congo	6
Islam y Tabbara	2002	Arabia Saudita	10.5
Sengun et al.	2005	Turquía	1.3
Hanmade et al.	2009	Arabia Saudita	7
Al shakarchi et al.	2014	Iraq	11.4
Lieberman et al.	2014	Chile	2.3
Manandhar	2016	Nepal	4

Fuente: Kumar A, Chawla R, Sharma N, editores. Ocular Tuberculosis. Springer International Publishing; 2017

## 2.2.2 Diagnóstico de la tuberculosis ocular

Las manifestaciones clínicas de la TBO pueden ser variadas y afectar a cualquier parte del ojo, siendo la uveítis la manifestación más común<sup>1</sup>. Entre las uveítis tuberculosas la presentación más común es la coroiditis diseminada, correspondiente a lesiones discretas entre un número desde 5 hasta cientos de ellas.<sup>2</sup> Otras manifestaciones incluyen uveítis anteriores crónicas, uveítis intermedias, panuveítis, granulomas coroidales, coroiditis serpinginosa like, vasculitis retinales, etc.<sup>1</sup>

El diagnóstico se debe sospechar en base a los hallazgos clínicos, microbiológicos y laboratoriales. Debido a que la TBO es paucibacilar muy pocas veces se logra aislar al *M. tuberculosis* por medio de frotis o cultivo en fluidos oculares, por lo que se dispone de métodos alternativos de ayuda al diagnóstico, como la reacción en cadena polimerasa (PCR), test de Quantiferon, test de tuberculina (PPD) y radiografía de tórax.<sup>10</sup>

A continuación, se presentan las principales ventajas y desventajas de los exámenes de laboratorio usados en tuberculosis ocular:

EXAMENES INMUNOLOGICOS	MECANISMO	VENTAJA	DESVENTAJAS
Test de Tuberculina (PPD)	Test de hipersensibilidad cutánea a proteína purificada derivada de MTB	Bajo costo Disponibilidad amplia Buen marcador de la respuesta inmune mediada por células	No específico para MTB No distingue entre TB latente y activa Puede ser positivo en vacunados con BCG Interpretación es dependiente de la persona que mide la induración Puede ser negativo en inmunosuprimidos
Quantiferon TB Gold	Test de liberación de inmunoglobulina gamma, después de la estimulación in vitro de los linfocitos del paciente con antígenos de MTB	Más específico para MTB No influencia de la BCG No sujeto a errores de lectura.	Más costoso Incapaz de distinguir TB latente de TB activa.

<b>EXAMENES MICROBIOLÓGICOS</b>	<b>MECANISMO</b>	<b>VENTAJA</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Baciloscopia	Identificación del bacilo ácido alcohol resistente.	Ampliamente usado Para muestras con alta carga bacilífera (como esputo)	Baja sensibilidad Otros organismos también pueden ser ácido alcohol positivo.
Cultivo	Detecta el crecimiento del MTB después de sembrar en un medio de cultivo	GOLD ESTANDAR	Resultados pueden tardar 6 semanas en un medio sólido
Histopatología	Inflamación granulomatosa Presencia de bacilo.	Permite evaluar el daño del tejido	Baja sensibilidad

<b>EXÁMENES MOLECULARES</b>	<b>MECANISMO</b>	<b>VENTAJA</b>	<b>DESVENTAJAS</b>
Amplificación de DNA (PCR)	Detecta la presencia de DNA MTB en las muestras clínicas	Alta especificidad Mejor sensibilidad que la baciloscopia Resultados se obtienen rápidamente Puede detectar resistencia a drogas	ALTO COSTO Disponibilidad limitada Sensibilidad variable

Fuente: Kumar A, Chawla R, Sharma N, editores. Ocular Tuberculosis. Springer International Publishing; 2017

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima involucrada en el metabolismo de la purina, siendo necesaria para la ruptura de los ácidos nucleicos en los tejidos.<sup>14</sup> Así mismo, es bien conocida el aumento de sus valores normales en líquidos corporales de pacientes con tuberculosis, pudiendo ser usada también a nivel ocular.

El ADA ha sido estudiada muy ampliamente encontrándose elevada en diversos fluidos corporales y en presencia de tuberculosis extrapulmonares. Es así que es usada como un examen diagnóstico útil en tuberculosis pleural, tuberculosis gastrointestinal o meningitis tuberculosa.

A continuación, presentamos los principales puntos de corte del ADA en diversos líquidos corporales para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonares, encontrados en la literatura:

<b>Líquidos corporales</b>	<b>Punto de corte del ADA</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
Líquido pleural	55 U/L	93 %	86 %
Fluido ascítico	60 U/L	94 %	92 %
Líquido cefalorraquídeo	10 U/L	97 %	88%

Fuente: Nanwani<sup>1</sup> P, Kapoor<sup>2</sup> A, Khatri<sup>3</sup> S. Body fluid, Adenosine deaminase (ADA), Tuberculosis (TB). Diagn VALUE ADENOSINE DEAMINASE Act Tuberc NON TUBERCULOUS LYMPHOCYTIC BODY FLUIDS. 22 de febrero de 2016

### **2.2.3 Clasificación de la tuberculosis ocular**

Diversos autores han usado diferentes definiciones y clasificaciones para los casos de tuberculosis ocular, lo que hace difícil realizar comparaciones de hallazgos entre los estudios.

En el 2015, Gupta et al. planteó criterios para realizar el diagnóstico de TBO, clasificándolas en TBO confirmada, TBO probable y TBO posible de la siguiente manera: <sup>10</sup>

#### **TB ocular CONFIRMADA**

Al menos 1 signo clínico sugestivo de TB ocular, con exclusión de otras causas de uveítis, y confirmación microbiológica del TB de tejidos o fluidos oculares.

Signos clínicos sugestivos de TB ocular:

Presencia de células en cámara anterior o vítreo con:

- Sinequias posteriores amplias.
- Perivasculitis retinal con o sin coroiditis / cicatrices discretas.
- Coroiditis serpinginosa multifocal
- Granulomas coroidales (simple o multifocal)
- Granuloma del disco óptico
- Neuropatía óptica (papilitis, neuroretinitis)

Confirmación microbiológica de tejidos o fluidos oculares:

- Cultivo positivo.
- Identificación histológica de bacilo alcohol resistente (BK)
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del DNA del micobacterium

## **TB ocular PROBABLE**

En casos de uveítis activa, pero no confirmación microbiológica, que cumpla con:

- Al menos 1 signo sugestivo de TB ocular.
- Evidencia de infección TB (radiografía de tórax) o de TB extraocular (evidencia clínica o confirmación microbiológica en otros fluidos corporales)
- Historia documentada de exposición a TB “o” evidencia inmunológica de infección TB (PPD + “o” Quantiferon + )

## **TB ocular POSIBLE**

1 o más signos clínicos de TB ocular más cualquiera de los dos:

- Evidencia de infección TB (radiografía de tórax) o de TB extraocular (evidencia clínica o confirmación microbiológica en otros fluidos corporales)  
Sin exposición documentada o evidencia inmunológica.
- Historia documentada de exposición a TB “o” evidencia inmunológica de infección TB (PPD + “o” Quantiferon +), sin evidencia de infección por TB o TB extraocular.

El uso de la prueba terapéutica, es decir una respuesta positiva a la terapia antituberculosa después de un periodo de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento, nos apoya en retrospectiva a soportar el diagnostico de tuberculosis intraocular y puede ser usado como un criterio diagnostico adicional <sup>10</sup>.

### 2.2.5 Tratamiento de la tuberculosis ocular

Las drogas de primera elección para el tratamiento de la tuberculosis son: isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomina y etambutol.<sup>27</sup> Se dice que son de primera línea porque son bactericidas, siendo la isoniacida y la rifampicina efectivos contra micobacterias extracelulares de división activa y contra las intracelulares de división lenta, la pirazinamida activa contra micobacterias intracelulares de crecimiento lento, y la estreptomina y el etambutol contra organismos que se dividen activamente.<sup>27</sup>

El tratamiento médico según lo recomendado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) consiste en un curso de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. La terapia combinada es altamente efectiva en poblaciones susceptibles; sin embargo, cuando el mecanismo de patogénico es inmunológico, el tratamiento sigue siendo controvertido. En adultos el régimen consiste en la siguiente manera: isoniazida 5mg/kg/día, rifampicina 10mg/kg/día, etambutol 15 mg/kg/día y pirazinamida 20-25 mg/kg/día<sup>6</sup>.

Las guías de la CDC recomiendan que la duración del tratamiento antituberculoso sea de 6 a 9 meses, considerándose un curso de 9 meses para las enfermedades extrapulmonares, incluida la afectación ocular.<sup>21,22</sup> Sin embargo, para los casos de afectación ocular se ha reportado la extensión del tratamiento hasta un máximo de 12 a 19 meses, sin existir un consenso sobre el tiempo adecuado de tratamiento.<sup>27</sup>

Los efectos adversos de la terapia antituberculosa involucran síntomas inespecíficos, erupciones, debilidad generalizada, reducción de la lívido, hepatotoxicidad asociada con isoniazida y pirazinamida, toxicidad del VIII par craneal asociada a la estreptomina, neuritis óptica asociada a etambutol dependiente de la dosis por lo que tiene que ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal y en casos de dosis superior a 15 mg/kg y neurotoxicidad asociada a isoniazida<sup>6</sup>.

La tuberculosis pulmonar y otras formas de tuberculosis extrapulmonares son de fácil control debido a la disponibilidad de muestras clínicas en forma de esputo y otros tejidos. Sin embargo, en el caso de tuberculosis ocular, ya que los tejidos intraoculares no son fácilmente disponibles, la respuesta al tratamiento se analiza completamente basada en la evaluación clínica. Es importante evaluar la respuesta terapéutica a los tratamientos antituberculosos y monitorear la toxicidad ocular de estos medicamentos sin comprometer el efecto terapéutico. En caso de respuesta favorable dentro de los 2 meses, la extensión del tratamiento a 6 meses puede ser suficiente. Pacientes que no responden al tratamiento incluso a los 2-3 meses podrían necesitar una segunda línea de tratamiento o un tratamiento alternativo conjuntamente con la evaluación con una reevaluación sistémica completa por un especialista en enfermedades infecciosas <sup>6</sup>. El punto final para la terapia es evaluado por el oftalmólogo en términos de resolución de la inflamación intraocular. En caso de respuesta deficiente, debería ser considerada una forma grave de tuberculosis intraocular o algún otro diagnóstico alternativo. Si no hay reducción de la inflamación intraocular después de la fase de iniciación de 2 meses, la utilidad de continuar la terapia antituberculosa debe ser reevaluada. Gupta et al demostraron resolución de la inflamación intraocular en casi el 95% de sus pacientes después de 6-15 meses de tratamiento con el régimen de cuatro medicamentos. Hay pautas claras para pacientes con tuberculosis pulmonar que presentan recaídas, en programas de tuberculosis en todo el mundo. Sin embargo, en casos de tuberculosis intraocular, la decisión de reiniciar el tratamiento antituberculoso en pacientes previamente tratados o en caso de reactivación de lesiones previas aún no está claro <sup>6</sup>.

Los corticoides tienen un rol en el tratamiento de la tuberculosis ocular, específicamente en la uveítis tuberculosa. <sup>27</sup> La adición de corticoides puede ayudar a suprimir la inflamación causada por la infección y a evitar la reacción de Jarisch- Herxheimer, que se refiere al empeoramiento paradójico luego de días de iniciado la terapia antituberculosa debido a la expresión de citoquinas en respuesta al incremento de endotoxinas provenientes de los microorganismos muertos. <sup>1, 27</sup>

### **2.2.5 Pronóstico de la tuberculosis ocular.**

Las complicaciones reportadas en los pacientes con uveítis tuberculosas son graves y suelen comprometer la visión de manera irreversible. Entre las más frecuentes complicaciones reportadas en la literatura destacan: sinequias posteriores en 360 grados asociado o no a membranas pupilares, catarata, glaucoma, edema macular cistoide, desprendimiento de retina, glaucoma neovascular, etc.<sup>27</sup> En casos muy severos los pacientes pueden requerir enucleación o evisceración por ojo ciego doloroso, procedente de una panoftalmitis no controlada inclusive con tratamiento antituberculoso.<sup>27</sup>

Diversos estudios han evaluado cuales son los factores que pueden conllevar a un pobre pronóstico visual en pacientes con tuberculosis ocular. Entre los más estudiados destacan los siguientes<sup>6, 27</sup>:

- Etnicidad africana
- Edad mayor a 50 años
- Género femenino
- Mayor tiempo de duración de la uveítis
- Retraso en la realización del diagnóstico mayor a 500 días
- Presencia de uveítis intermedia
- Presencia de uveítis posterior o panuveítis
- Administración de terapia corticoide antes de iniciarse la terapia antituberculosa.

### 2.3 Definiciones conceptuales

**Uveítis:** proceso inflamatorio que afecta a la capa intermedia vascular del ojo.

**Coroiditis:** inflamación de un segmento de la úvea, la coroides, donde se encuentra la mayor cantidad de vasos sanguíneos que irrigan el ojo.

**Sinequias posteriores;** uniones entre el borde de la pupila y la capsula anterior del cristalino, producida por inflamación crónica en el segmento anterior del ojo.

**Perivasculitis retinal:** inflamación de la pared de los vasos retinales, tanto arteriales como venosas.

**Papilitis:** inflamación de la papila óptica o cabeza del nervio óptico por diversas etiologías.

**Neuroretinitis:** inflamación de la cabeza del nervio óptico (papilitis) asociado a colección de líquido y exudado en la mácula.

**Desprendimiento de retina:** separación de la retina neurosensorial del epitelio pigmentario de la retina por diversas etiologías.

**Glaucoma neovascular:** presencia de formación de nuevos vasos sanguíneos en diversas estructuras del ojo, produciendo bloqueo de la malla trabecular con incremento de la presión intraocular, debido a un proceso de isquemia retinal.

**Enucleación:** cirugía que consiste en retirar todo el globo ocular respetando los músculos extraoculares.

**Evisceración:** cirugía que consiste en retirar el contenido intraocular respetando la esclera y los músculos extraoculares.

**Panuveítis:** proceso inflamatorio que afecta a los 3 segmentos del ojo : anterior , intermedio y posterior.

**Baja Visión:** condición donde la agudeza mejor corregida se encuentra por menos de 20/70.

**Ceguera legal:** condición donde la agudeza visual mejor corregida se encuentra por debajo de 20 /200.

**Quantiferon:** test inmunológico realizado en sangre periférica, que mide la cantidad de interferón gamma que producen los linfocitos T; útil para el diagnóstico de infección por tuberculosis.

## **CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de la hipótesis principal y derivadas**

#### **3.1.1 Hipótesis general**

El promedio del valor de ADA-HA para los pacientes con uveítis tuberculosa resultará aproximadamente 14 UI/L. Para los casos de uveítis no tuberculosas el promedio aproximado de ADA-HA será 2,3 UI/L.

#### **3.1.2 Hipótesis específicas**

- Existirá diferencia de los valores promedio de ADA-HA en los grupos de estudio. Este promedio se encontrará mayor en el grupo de uveítis tuberculosa, seguido por el grupo de uveítis no tuberculosa.
- El punto de corte sugerido de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa se encontrará aproximadamente en 4 UI/L.

### **3.2 Variables y definición operacional:**

#### **3.2.1 Variables de estudio**

- ADA en humor acuoso
- Edad
- Sexo
- Ojo involucrado

### 3.2.2 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
ADA en humor acuoso	Resultado del análisis de ADA humor acuoso obtenido a través de paracentesis de cámara anterior.	Cuantitativa	Unidades Internacionales/ Litro (UI/L)	Razón	0 al 100		Historia Clínica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Cuantitativa	Años	Razón	18 al 100		Historia Clínica
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Cualitativa		Nominal	Femenino	SI / NO	Historia Clínica
					Masculino	SI / NO	
Ojo involucrado	Ojo que se encuentra afectado por la enfermedad	Cualitativa		Nominal	Ojo derecho (OD)	SI / NO	Historia Clínica
					Ojo izquierdo (OI)	SI / NO	
					Ambos ojos (AO)	SI / NO	

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

#### **4.1.1 Tipo de estudio**

El tipo de estudio es observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

Según la intervención del investigador es observacional, ya que no se manipularán las variables del estudio.

Según la relación causal es analítico, debido a que se comparará el nivel del ADA-HA en los dos grupos de estudio.

Según el número de mediciones es transversal, debido a que se considerará tomará una sola toma de las variables.

Según la planificación de la toma de datos es retrospectivo, ya que se tomarán los datos de un punto hacia atrás en el tiempo.

#### **4.1.2 Diseño de investigación**

El diseño de investigación es de cohortes retrospectiva.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **4.2.1 Población universo**

Pacientes atendidos en el servicio de úvea del Instituto Nacional de Oftalmología entre 2014 -2018.

#### **4.2.2 Población del estudio**

Se evaluará a pacientes atendidos en el INO. Los pacientes se clasificarán en 2 grupos: pacientes con diagnóstico de uveítis tuberculosa (grupo 1) y pacientes con uveítis crónicas no tuberculosa (grupo 2). A todos los pacientes se les solicitó, durante su evaluación diagnóstica en el servicio de úvea del INO, examen de ADA-HA y los resultados están registrados en la historia clínica.

#### **4.2.3 Tamaño de la población de estudio**

Se tomarán todos los casos de uveítis tuberculosa y de uveítis no tuberculosa con examen de ADA en humor acuoso, encontrados en el periodo de estudio.

Se requerirá un tamaño muestral mínimo de 34 pacientes para el grupo de uveítis tuberculosa, utilizando la desviación estándar esperada de ADA en 4.43 UI/L <sup>26</sup>, un error absoluto aceptado de 1.5 UI/L y un nivel de confianza del 95%. Se considerará esta misma cantidad de muestra para los grupos 2 y 3.

#### **4.2.4 Muestreo o selección de la muestra**

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Se incluirán en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de uveítis tuberculosa y uveítis crónica no tuberculosa que tengan reportado examen de ADA-HA en la historia clínica.

#### **4.2.5 Criterios de selección**

Los pacientes serán separados en 2 grupos de estudio:

##### Grupo 1: Pacientes con uveítis tuberculosa

##### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de úvea del INO desde enero del 2014 hasta enero del 2018.
- El diagnóstico de uveítis tuberculosa será establecido si cumplen con los siguientes criterios:
  1. Signos clínicos sugestivos de uveítis tuberculosa, definido como presencia de células en cámara anterior o vítreo más alguno de los siguientes hallazgos:
    - Sinequias posteriores amplias
    - Perivasculitis retinal con o sin corioiditis asociada
    - Corioiditis serpiginosa like

- Granuloma coroidal (simple o multifocal)
  - Granuloma disco óptico
  - Neuropatía óptica (papilitis, neuroretinitis)
2. Exclusión de otras entidades uveíticas.
  3. Prueba de tuberculina (PPD) positiva definida como induración  $\geq 10$  mm, o prueba de Quantiferon-TB-Gold positiva.
  4. Respuesta clínica positiva al tratamiento antituberculoso a los 2 meses de iniciado la terapia. Definida como reducción en 2 niveles de inflamación o reducción al grado 0 de inflamación. La inflamación en la cámara anterior será graduada de 0 a 4+ en función del número de células que se pueden contar en cámara anterior con un haz de luz de 1 mm x 1 mm e inclinación de 45° con la lámpara de hendidura. La inflamación vítrea será dada por 5 grados de turbidez vítrea en función de la visibilidad de los detalles de las estructuras retinianas explorados por oftalmoscopia binocular indirecto <sup>23</sup>.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de uveítis tuberculosa y concomitantemente tengan alguna uveítis de otra etiología.
- Pacientes que se les haya tomado la prueba de ADA en humor acuoso luego de iniciado el tratamiento antituberculoso.
- Pacientes que se encuentren inmunosuprimidos, tengan VIH positivo, o se encuentren en tratamiento con corticoides o inmunosupresores.

### Grupo 2: Uveítis crónica no tuberculosa

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de úvea del INO desde enero del 2014 hasta enero del 2018.

- Pacientes con diagnóstico de uveítis crónicas no tuberculosa, realizado por médico oftalmólogo subespecialista en uveítis e inflamaciones oculares.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes que se les haya tomado la prueba de ADA en humor acuoso luego de iniciado el tratamiento específico de la enfermedad.
- Pacientes que se encuentren inmunosuprimidos, tengan VIH positivo, o se encuentren en tratamiento con corticoides o inmunosupresores.

#### **4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se solicitará al departamento de Estadística la relación de pacientes con diagnóstico de tuberculosis ocular y la relación de pacientes con uveítis crónicas no tuberculosas durante el periodo 2014-2018.

Se pedirán los permisos correspondientes al área de archivos de historias clínicas del INO, y se solicitarán las historias clínicas brindadas por el departamento de Estadística.

Se revisarán las historias clínicas brindadas por el área de archivo del INO, luego de ser clasificadas en alguno de los dos grupos se obtendrán los datos de las variables a través de una ficha de recolección de datos elaborada por el investigador (anexo 2).

#### **4.4 Procesamiento y análisis de la información**

Se obtendrán los valores promedios de ADA-HA en los grupos de estudio, así como sus valores máximos, mínimos y desviación estándar.

Para comparar el valor de ADA-HA se utilizará la prueba de ANOVA si tiene distribución normal o la prueba Kruskal-Wallis si no tiene distribución normal.

Para calcular el punto de corte para el valor de ADA-HA en uveítis tuberculosa se utilizará el análisis de curvas operativas del receptor (análisis ROC por sus siglas en inglés: Receiver-Operating Characterística).

Para hallar significancia estadística se considerará un valor  $p < 0.05$ .

#### **4.5 Aspectos éticos**

Se manejará la recolección de datos con los números de historias clínicas, manteniendo la confidencialidad del nombre de los pacientes.

El estudio será aprobado por el comité de ética del Instituto Nacional de Oftalmología.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo, donde se recolectará información de historias clínicas no se realizará consentimiento informado.

### CRONOGRAMA Y RECURSOS

MES 2018	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SETIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
<b>ACTIVIDAD MENSUAL</b>												
Elaboración del proyecto investigación	X	X	X	X	X							
Presentación del proyecto de investigación						X	X					
Solicitud de historias clínicas								X				
Recolección de información de las historias									X			
Análisis de la información										X		
Revisión de resultado											X	
Elaboración del informe final												X
Presentación del trabajo de investigación												X

## RECURSOS

### 1. Humanos

Asesor de investigación  
Metodólogo  
Estadístico  
Revisor de informe final

### 2. Económicos

Peculio personal

### 3. Físicos

Archivo de historias clínicas  
Laptop  
Impresora  
Software SPSS

## PRESUPUESTO

Rubro	Detalle	Monto
<b>Asesoría</b>	Metodólogo	700
	Estadístico	300
<b>Utilería</b>	Papel	20
	Lapiceros	10
	Folder	10
	Borrador	10
	Software SPSS	10
<b>Servicios</b>	Fotocopiadora	20
	Imprenta	70
	Empaste	50
<b>Mantenimiento</b>	Impresora	50
<b>TOTAL</b>		1250

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Gupta V, Shoughy SS, Mahajan S, Khairallah M, Rosenbaum JT, Curi A, et al. Clinics of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2015;23(1):14-24.
2. Foster CS, Vitale AT. *Diagnosis and treatment of uveitis.* New Delhi; London: Jaypee Brothers Medical; 2013.
3. Pan America Health Organization. *Tuberculosis in the Americas. Regional Report 2015.*
4. Vos AG, Wassenberg MWM, de Hoog J, Oosterheert JJ. Diagnosis and treatment of tuberculous uveitis in a low endemic setting. *Int J Infect Dis.* noviembre de 2013;17(11):e993-9.
5. Gutiérrez C, Roque J, Romaní F, Zagaceta J. Prevalencia de sintomáticos respiratorios en población peruana de 15 a más años: análisis secundario de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, 2013–2015. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2017;34(1):98–104.
6. Kumar A, Chawla R, Sharma N, editores. *Ocular Tuberculosis.* Cham: Springer International Publishing; 2017. (Essentials in Ophthalmology).
7. Goyal JL, Jain P, Arora R, Dokania P. Ocular manifestations of tuberculosis. *Indian J Tuberc.* abril de 2015;62(2):66-73.
8. Basu S, Wakefield D, Biswas J, Rao NA. Pathogenesis and Pathology of Intraocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 4 de julio de 2015;23(4):353-7.
9. Urzua CA, Lantigua Y, Abuauad S, Liberman P, Berger O, Sabat P, et al. Clinical Features and Prognostic Factors in Presumed Ocular Tuberculosis. *Curr Eye Res.* 3 de febrero de 2017;1-6.
10. Gupta A, Sharma A, Bansal R, Sharma K. Classification of Intraocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2015;23(1):7-13.
11. Yeh S, Sen HN, Colyer M, Zapor M, Wroblewski K. Update on ocular tuberculosis: *Curr Opin Ophthalmol.* noviembre de 2012;23(6):551-6.
12. Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K, Accorinti M, Sharma A, Gupta A, et al. Diagnosis of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 5 de julio de 2016;1-9.
13. Kataria P, Kumar A, Bansal R, Sharma A, Gupta V, Gupta A, et al. devR PCR for the Diagnosis of Intraocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2015;23(1):47-52.

14. Bello A, Cubillán G, Fuentes Z, Orozco L, Waard J de. Diagnostic Usefulness of Adenosin Deaminase (ADA) and its isoenzymes 1 and 2 in Pleural Tuberculosis. 30 de enero de 2014.
15. Biswas B, Sharma SK, Negi RS, Gupta N, Jaswal VMS, Niranjana N. Pleural effusion: Role of pleural fluid cytology, adenosine deaminase level, and pleural biopsy in diagnosis. *J Cytol Indian Acad Cytol.* 2016;33(3):159-62.
16. Tao L, Ning H-J, Nie H-M, Guo X-Y, Qin S-Y, Jiang H-X. Diagnostic value of adenosine deaminase in ascites for tuberculosis ascites: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* mayo de 2014;79(1):102-7.
17. Nanwani1 P, Kapoor2 A, Khatri3 S. Body fluid, Adenosine deaminase (ADA), Tuberculosis (TB). *Diagn VALUE ADENOSINE DEAMINASE Act Tuberc NON TUBERCULOUS LYMPHOCYTIC BODY FLUIDS.* 22 de febrero de 2016.
18. Ahn SJ, Kim KE, Woo SJ, Park KH. The Usefulness of Interferon-gamma Release Assay for Diagnosis of Tuberculosis-related Uveitis in Korea. *Korean J Ophthalmol.* 2014;28(3):226
19. Cerrate A. Adenosina deaminasa en humor acuoso para el diagnóstico de tuberculosis intraocular (Tesis de Magister en Medicina) Lima (Pe): UPCH; 2006.
20. Bety Yáñez Álvarez. Tuberculosis ocular. Uso de ADA como parametro de actividad - Revista Electrónica de PortalesMedicos.com. 2011. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/3244/2/Tuberculosis-ocular.-Uso-de-ADA-como-parametro-de-actividad>
21. Basu S, Monira S, Modi RR, Choudhury N, Mohan N, Padhi TR, et al. Degree, duration, and causes of visual impairment in eyes affected with ocular tuberculosis. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 1 de febrero de 2014;4(1):3.
22. Ang M, Vasconcelos-Santos DV, Sharma K, Accorinti M, Sharma A, Gupta A, et al. Diagnosis of Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 5 de julio de 2016;1-9.
23. Lou SM, Larkin KL, Winthrop K, Rosenbaum JT, members of Uveitis Specialists Study Group. Lack of Consensus in the Diagnosis and Treatment for Ocular Tuberculosis among Uveitis Specialists. *Ocul Immunol Inflamm.* 2 de enero de 2015;23(1):25-31.
24. Figueira L, Fonseca S, Ladeira I, Duarte R. Ocular tuberculosis: Position paper on diagnosis and treatment management. *Rev Port Pneumol.* febrero de 2017;23(1):31-8.
25. Agarwal A, Mahajan S, Khairallah M, Mahendradas P, Gupta A, Gupta V. Multimodal Imaging in Ocular Tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm.* febrero de 2017;25(1):134-45.

26. Henry RA. Determination and Validation of a Lower Cut Off Value of Cerebrospinal Fluid Adenosine Deaminase (CSF-ADA) Activity in Diagnosis of Tuberculous Meningitis. J Clin Diagn Res. 2017
27. Kee AR, Gonzalez-Lopez JJ, Al-Hity A, Gupta B, Lee CS, Gunasekeran DV, et al. Anti-tubercular therapy for intraocular tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Surv Ophthalmol. septiembre de 2016;61(5):628-53.

## ANEXO 1 MATRIZ DE CONSISTENCIA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO.	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN
ADENOSINA DESAMINASA EN HUMOR ACUOSO PARA EL DIAGNÓSTICO DE UVEITIS TUBERCULOSA INSTITUTO NACIONAL DE OFTALMOLOGÍA 2014-2018	<b>PREGUNTA GENERAL</b>	<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>HIPÓTESIS GENERAL</b>	El tipo de estudio es observacional, analítico, transversal y retrospectivo. El diseño de investigación es de cohortes retrospectiva.	La población del estudio serán pacientes atendidos en el servicio de úvea del INO entre 2014 -2018 Los pacientes se clasificarán en 2 grupos: pacientes con diagnóstico de uveítis tuberculosa (grupo 1) y pacientes con uveítis crónicas no tuberculosa (grupo 2).	Se utilizará una ficha de recolección de datos (anexo) elaborada por el investigador
	¿Cuáles son los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa y pacientes con otras uveítis no tuberculosas atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018?	Estimar los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa, pacientes con otras uveítis crónicas y pacientes sin patología uveítica atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018.	El promedio del valor de ADA-HA para los pacientes con uveítis tuberculosa resultará aproximadamente 14 UI/L. Para los casos de uveítis no tuberculosas el promedio aproximado de ADA-HA será 2,3 UI/L.			
	<b>PREGUNTAS ESPECÍFICAS</b>	<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>HIPÓTESIS ESPECÍFICAS</b>	Es observacional, ya que no se manipularán las variables del estudio. Es analítico, debido a que se comparará el nivel del ADA-HA en los dos grupos de estudio.	<b>PROCESAMIENTO DE DATOS</b>	
	¿Existe diferencia entre los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa y pacientes con otras uveítis no tuberculosas atendidos en el INO durante los años 2014 -2018?	Evaluar si existe diferencia entre los valores de ADA-HA en pacientes con uveítis tuberculosa, pacientes con otras uveítis crónicas y pacientes sin patología uveítica atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018.	Existirá diferencia de los valores promedio de ADA-HA en los grupos de estudio. Este promedio se encontrará mayor en el grupo de uveítis tuberculosa, seguido por el grupo de uveítis no tuberculosa.	Se obtendrán los valores promedios de ADA-HA en los grupos de estudio Para comparar el ADA-HA se utilizará la prueba de ANOVA si tiene distribución normal o la prueba Kruskal-Wallis si no tiene distribución normal.		
¿Cuál es el punto de corte de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa en pacientes atendidos en el INO durante los años 2014 - 2018?	Estimar un punto de corte de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa en pacientes atendidos en el INO durante los años 2014 -2018.	El punto de corte sugerido de ADA-HA para el diagnóstico de uveítis tuberculosa se encontrará aproximadamente en 4 UI/L.	Es transversal, debido a que se considerará tomará una sola toma de las variables. Es retrospectivo, ya que se tomarán los datos de un punto hacia atrás en el tiempo.	Para calcular el punto de corte para el valor de ADA-HA en uveítis tuberculosa se utilizará el análisis de curvas operativas del receptor (ROC). Significancia estadística se considerará un valor $p < 0.05$		

## ANEXO 2: INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

#### GRUPO 1: UVEITIS TUBERCULOSA

Historia Clínica:..... Edad: ..... Sexo: F – M

Tuberculosis en el pasado SI NO

Ojo involucrado: OD OI

Hallazgos encontrados:

Vasculitis retinal SI Granuloma del nervio óptico SI

Coroiditis serpinginosa like SI Neuroretinitis SI

Granuloma coroidal simple SI Papilitis SI

Granulomas coroidales multifocales SI

Radiografía de tórax patológica SI NO NO PRESENTA

Test de tuberculina (PPD) Positivo Negativo NO PRESENTA

**ADA en humor acuoso** ..... UI /L

#### GRUPO 2 : UVEITIS NO TUBERCULOSA

HC: .....

Edad ..... Sexo: F – M

Ojo involucrado: OD OI

**ADA en humor acuoso:** ..... UI /L