



Estudio de coste-efectividad de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis pleural en función del procesamiento de la muestra en el laboratorio

Herrero Lobo L
Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Comarcal de
Mendaro. Gipuzkoa.
lucia.herrerolobo@osakidetza.net

Resumen

Introducción: En la práctica habitual la adenosina desaminasa (ADA) se procesa cuando el líquido pleural se ha diagnosticado como exudado de predominio linfocitario. En nuestro centro (Hospital de Mendaro), que atiende a la comarca gipuzkoana del Bajo Deba, y como consecuencia de la alta incidencia de tuberculosis, se realiza la determinación de ADA a todos los líquidos pleurales desde el año 1994. Sean trasudados o exudados, el ADA se procesa al mismo tiempo que el resto de determinaciones bioquímicas. En la actualidad la incidencia de tuberculosis es menor, por lo que se plantea la posibilidad de cambiar la estrategia diagnóstica. El objetivo del estudio es realizar una evaluación económica de las diferentes estrategias de uso del ADA en el diagnóstico de la tuberculosis pleural.

Métodos: Se plantean tres alternativas de procesamiento: ADA en todos los líquidos, solo en exudados o solo en exudados de predominio linfocitario. Los parámetros del modelo se han obtenido del estudio retrospectivo llevado a cabo en el hospital analizando todos los derrames pleurales vistos en nuestro centro en el periodo 2003-2009 (394 líquidos), que se han diferenciado por los criterios de Light y Porcel. El punto de corte para el ADA se ha obtenido del mismo estudio (40 UI/l), mediante curvas ROC. Los datos de coste se han recogido por microcosting, contabilizando costes de personal, material fungible y estructura, para obtener el coste unitario por determinación. El análisis de coste efectividad se ha realizado mediante un árbol de decisiones construido con el programa DATA TreeAge.

Resultados: Los costes unitarios por determinación son de 6,75 € procesando ADA en todos los líquidos y 13,3 euros en exudados y exudados linfocitarios. El coste por intervención es de 6,75 € para ADA en todos, 11,84 € para exudados y 7,48 € para exudados linfocitarios. La efectividad diagnóstica es la misma para las alternativas ADA en todos y en exudados y menor en exudados linfocitarios (efectividad incremental -0,0025). Procesar ADA solo en los exudados linfocitarios es una alternativa dominada por las otras dos.

Conclusiones: El procesamiento sistemático de ADA en todos los líquidos pleurales es más efectivo y más barato que realizarlo solo en los líquidos de tipo exudativo o exudativo de predominio linfocitario, por lo cual se decide mantener el procedimiento que se seguía en este hospital, procesando ADA al inicio cuando recibimos el líquido en el laboratorio.

Palabras clave: Adenosina desaminasa, Líquido pleural, Tuberculosis, Coste-efectividad.

Cost-effectiveness study of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis according to the processing of the sample in the laboratory

Abstract

Introduction: In regions with a high prevalence of tuberculosis, a widespread laboratory practice consists in determining adenosine deaminase (ADA) in pleural fluids when this fluid has been labelled as an exudate with lymphocytes predominance. Our hospital provides health services in the Lower Deba Region (Gipuzkoa), in Basque Country, in Northern Spain. Historically there has been a high incidence of tuberculosis in our region, therefore since 1994 ADA determination has been implemented in every pleural effusion analysis, regardless if it was an exudate or a transudate, and it is processed simultaneously with rest of the biochemical determinations. Nowadays, incidence of tuberculosis has dropped and a change in the diagnosis procedure has been suggested in order to cut costs. The aim of this research is to make an economical evaluation of the different strategies of ADA use in diagnosing pleural tuberculous effusions.

Methods: Three processing alternatives are being considered: determining ADA in all fluids; determining ADA only after knowing that it is an exudate; determining ADA when it is considered as an exudate with lymphocytic predominance. The model's parameters have been obtained from a retrospective research, carried out in our hospital, from 2003 to 2009 (394 fluids). This research has the aim of settling the accuracy of ADA in the diagnosis of pleural tuberculous effusions. We have used Light and Porcel criteria to classify the fluid as an exudate or a transudate and the predominance of cells, and cut-off ADA value has been obtained from our research (40U/l). The cost data have been evaluated by microcosting, calculating staff costs, fungible materials and structure, in order to obtain the unit cost of determination. The analysis of cost-effectiveness has been implemented by a tree of decisions, built up with the DATA TreeAge program.

Results: Our results go as follows: unit cost of determination processing ADA in every fluid effusions is 6.75 € and processing ADA in exudates 13.30 €, the same cost of processing ADA in exudates with lymphocytic predominance. Cost per intervention is 6.75 € for ADA in the first strategy, 11.84 € in the second and 7.48 € in the third. Test accuracy is equal for the first and the second strategy and lower in the exudates with lymphocytic predominance (incremental effectiveness -0.0025). Processing ADA only in the lymphocyte-predominant exudates is an alternative dominated by the other two.

Conclusions: Systematic processing of ADA in all pleural fluid effusions is more effective and cheaper than carrying it out only in exudative or lymphocyte-predominance exudative fluids. Therefore regarding these results, we have decided to maintain the procedure as it is established, that means, ADA determination is carried out in all pleural effusions.

Keywords: Adenosine deaminase, Pleural fluid, Tuberculosis, Cost-effectiveness.

Introducción

La adenosina desaminasa (adenosina aminohidrolasa EC 3.5.4.4, ADA) fue descrita por primera vez por Kaplan y col en 1952¹. Es una enzima fundamentalmente citosólica que participa en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Cataliza la desaminación irreversible de la adenosina (y desoxiadenosina) para formar inosina (y desoxiinosina) y amonio². Se han descrito al menos tres isoenzimas: ADA1, proteína monomérica de aproximadamente 35kDa, ADA1+CP (*combining protein*) formada por dos moléculas ADA1 unidas mediante una proteína y ADA2³. Las dos isoenzimas principales son ADA1 y ADA2, con un pH óptimo, constante de Michaelis y especificidad de sustrato distintos. ADA1 tiene afinidades similares por la adenosina y la 2'-desoxiadenosina, con un ratio de actividad 2'-desoxiadenosina desaminasa/ADA aproximadamente de 0,75 y se encuentra en la mayoría de tejidos, fundamentalmente en los eritrocitos. ADA2 presenta mucha mayor afinidad por la adenosina (ratio de actividad 2'-desoxiadenosina desaminasa/ADA de aproximadamente 0,25) y se encuentra exclusivamente en el sistema monocito-macrófago⁴, liberándose al exterior cuando estos son estimulados por microorganismos. Los valores elevados de ADA en líquido pleural de origen tuberculoso se deben sobre todo a la actividad ADA2⁵. Gakis y colaboradores proponen el uso del ratio de actividad 2'-desoxiadenosina desaminasa/ADA para discernir exudados tu-

berculosos y no tuberculosos. Una ratio bajo apoyaría el origen tuberculoso del derrame pleural⁶. No obstante, en la actualidad el análisis de las isoenzimas de ADA es inviable en la práctica clínica, debido a que no logra discriminar completamente los derrames secundarios a tuberculosis y a su elevado coste.

La función primordial del ADA es la participación en la proliferación y diferenciación celular linfocitaria, de forma que su mayor actividad se encuentra en el timo y en la mucosa intestinal. Entre las células de la sangre su actividad es mayor en leucocitos, especialmente en linfocitos, que en eritrocitos. Es un regulador de la maduración de linfocitos, fundamentalmente linfocitos T.

Su determinación ha sido de interés desde 1978, cuando se demostró que su actividad está aumentada en diversos fluidos biológicos como consecuencia de procesos infecciosos (tuberculosis, brucelosis, fiebre tifoidea) y síndromes proliferativos, en los que se produce una respuesta inmune de tipo celular⁷. Aumenta en exudados pleurales tuberculosos, por lo que se viene empleando el ADA en líquido pleural cuando este es de tipo exudativo y con predominio linfocitario para el diagnóstico de los derrames pleurales. Es un test simple, que no requiere de técnicas sofisticadas ni gran implementación de laboratorio, siendo de gran aplicabilidad en la práctica clínica cotidiana, poco invasivo y que presenta una alta sensibilidad y especificidad, hasta del 92% y del 90%, respectiva-

mente⁸. Destaca su valor predictivo negativo, ya que un valor inferior al punto discriminante en líquido pleural excluye con una alta probabilidad el origen tuberculoso del derrame⁹, pero sobre todo su valor radica en la rapidez del resultado. En la mayoría de los pacientes con derrame pleural de origen tuberculoso, ni los signos clínicos ni las pruebas de imagen son concluyentes de tuberculosis; con un valor de ADA elevado y ante la sospecha clínica de enfermedad tuberculosa se puede iniciar antes tratamiento tuberculostático y evitar posibles contagios, sin tener que esperar al cultivo o biopsia¹⁰.

Pueden hallarse cifras elevadas de ADA en exudados no tuberculosos, especialmente en derrames secundarios a procesos neoplásicos (fundamentalmente linfomas, adenocarcinomas y mesoteliomas), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, neumonías yempiemas¹¹.

La determinación de ADA adquiere una mayor relevancia en el estudio de pacientes menores de 35 años con derrame pleural¹², debido a que la probabilidad de neoplasia en estos pacientes es reducida y la prevalencia de tuberculosis en España elevada¹³. En la actualidad se aboga por realizar determinación de ADA a los líquidos pleurales de tipo exudativo y predominio linfocitario, independientemente de la edad del paciente.

En nuestro hospital, que atiende a la comarca gipuzkoana del Bajo Deba, el empleo del ADA es distinto. Se realiza su determinación en todos los líquidos pleurales, ya sean exudativos o trasudativos, al mismo tiempo que el resto de parámetros bioquímicos y el recuento y diferenciación celular. Se tomó esta decisión en el año 1994, coincidiendo con la pandemia de VIH, cuando la tasa de incidencia de tuberculosis en nuestra comarca era muy

elevada, muy superior a la media nacional¹⁴. Entre mayo de 1996 y abril de 1997 nuestro hospital participó en el Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT) que se llevó a cabo en España para intentar establecer la situación real de la enfermedad en nuestro país. Tomaron parte 13 comunidades autónomas, entre ellas el País Vasco, y se abarcó el 67% de la población. Se obtuvo una tasa media de incidencia de 38,5 casos por 100 000 habitantes. El País Vasco comunicó una tasa de 38,9 por 100 000, muy cercana a la media nacional y entre las 11 comarcas sanitarias entonces existentes en el País Vasco, la del Bajo Deba gipuzkoana se destacaba ampliamente sobre las demás con 85 casos por 100 000 en el citado periodo de un año.

Ante este contexto epidemiológico y debido a los inconvenientes de los métodos disponibles para el diagnóstico de la tuberculosis pleural (se han descrito sensibilidades del 20%-30% para el cultivo y del 50%-80% para la biopsia del líquido pleural¹⁵, la demora del cultivo y los riesgos inherentes de la biopsia), determinar ADA a todos los líquidos pleurales resultó ser una buena opción diagnóstica dadas las ventajas que ofrecía la técnica, pero en la actualidad la incidencia de la tuberculosis es menor que en la década de los 90. Según el estudio de la tuberculosis en la comarca del Bajo Deba llevado a cabo por el Servicio de Medicina Interna de nuestro hospital en el periodo 1995-2006¹⁶, hemos pasado de ser una zona de elevada incidencia de enfermedad tuberculosa a presentar una incidencia intermedia. En el citado estudio la tasa de incidencia media de tuberculosis fue de 64,5 casos por 100 000 habitantes, con una evolución descendente clara desde 1999; mientras en el cuatrienio 1995-1998 la tasa de incidencia media era de 91,6 casos por 100 000 habitantes y año, en el periodo 2003-

2006 esta era de 34,9 por 100 000 habitantes y año.

Nos encontramos en un contexto epidemiológico distinto y se ha planteado la posibilidad de cambiar de estrategia a la hora de procesar los líquidos pleurales en el laboratorio, existiendo la posibilidad de que ya no resulte tan útil la determinación de ADA en todos los líquidos pleurales. Nosotros apoyamos seguir empleando el ADA, *a priori* un test de bajo coste, en todos los líquidos pleurales, por las ventajas que aporta y la simplicidad de realizarlo. Para la toma de decisiones hemos realizado una evaluación económica, comparando tres posibles situaciones de empleo del ADA: realizar su determinación a todos los líquidos pleurales, realizarla solo en los líquidos pleurales exudativos o solo en los líquidos pleurales exudativos de predominio linfocitario.

Las ventajas del procesamiento sistemático del ADA en todos los líquidos pleurales son:

- Una mayor rapidez en el diagnóstico de la tuberculosis pleural, permitiendo una instauración más temprana del tratamiento tuberculostático, evitando posibles contagios.
- Evitar los falsos negativos de los exudados de predominio polimorfonuclear, en los que no se realiza el ADA y después se diagnostican como tuberculosis.
- Realizar menor número de pruebas más invasivas como la biopsia.

El inconveniente de procesar ADA en todos los líquidos sería un coste en principio mayor, por realizar mayor número de pruebas.

El objetivo del estudio es calcular la relación coste-efectividad del ADA, es decir, el coste económico del ADA por

caso de tuberculosis diagnosticada en cada una de las tres situaciones propuestas. *A priori*, realizar ADA a todos los líquidos que recibimos en el laboratorio resultaría más caro que realizarlo solo a los exudados o más aún que realizarlo exclusivamente a los exudados de predominio linfocitario, pero hemos de tener en cuenta que si tomamos esta última opción, la de realizar ADA únicamente en los líquidos de tipo exudativo y predominio linfocitario, dejaríamos de realizar ADA a aquellos exudados que debutan con predominio polimorfonuclear y que *a posteriori* se confirman como tuberculosis. En esta situación perderíamos la gran ventaja que ofrece el ADA: rapidez en el resultado, de gran valor en nuestra área, con una incidencia intermedia de tuberculosis. En nuestro hospital, ante un derrame pleural exudativo y sospecha clínica de enfermedad tuberculosa, con un valor de ADA elevado y habiendo descartado otras causas que aumentan la actividad del ADA, se comienza tratamiento, ganando días hasta la confirmación del diagnóstico. Proponemos realizar ADA en una situación intermedia, los líquidos exudativos, en cuyo caso evitamos los falsos negativos de los exudados con predominio polimorfonuclear en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. Cabe suponer que el test presentaría mayor eficacia diagnóstica realizando ADA a todos los exudados y no solo a los de predominio linfocitario. No planteamos la posibilidad de realizar ADA en los derrames trasudativos, dado que los derrames tuberculosos son todos exudativos. Las causas que provocan el derrame trasudativo son distinguibles en la práctica clínica de la enfermedad tuberculosa; insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica son las más frecuentes. De hecho, en la mayoría de los derrames debidos a estas causas no se realiza toracocentesis y esto nos lleva a pensar

que si realizáramos determinación de ADA a todos los líquidos y no solo a los exudados el número total de ADA realizado no sería muy superior, y esto nos permitiría realizar un procesamiento sistemático de todos los líquidos pleurales que recibimos en el laboratorio.

El procesamiento sistemático de los líquidos pleurales supone una ventaja para el laboratorio, procesando todos los líquidos por igual y empleando menor tiempo. Consiste en centrifugar el líquido y procesarlo en el autoanalyzer una sola vez, determinando al mismo tiempo glucosa, proteínas LDH y ADA. Si realizamos la determinación de ADA solo a los exudados o solo a los exudados de predominio linfocitario, debemos reprocesar la muestra en el autoanalyzer para determinar ADA. El tiempo empleado por el técnico para el procesamiento del líquido es mayor y también el del facultativo responsable de su validación, ya que ha de decidir si realizar o no ADA según el resultado de proteínas y LDH en la alternativa de procesar ADA solo a los líquidos exudativos y según las proteínas, LDH y predominio leucocitario en la alternativa de procesar ADA solo a los líquidos exudativos de predominio linfocitario. El trabajo del administrativo es el mismo en las tres opciones planteadas, así como el coste del reactivo. Tener que dedicar más tiempo en su determinación supondrá un coste de personal mayor.

Métodos

Para conocer que tipo de procesamiento es el más coste-efectivo, se construye en DATA TreeAge un árbol de decisiones para las tres opciones planteadas:

1. Realizar ADA al principio del procesamiento del líquido, es decir, en todos los líquidos.

2. Realizar ADA solo en los exudados.
3. Realizar ADA solo en los exudados de predominio linfocitario.

El proceso de obtención de datos para calcular las probabilidades de transición del líquido pleural ha sido un estudio retrospectivo de todos los derrames pleurales valorados en nuestro centro entre enero de 2003 y diciembre de 2009. La incidencia media anual de tuberculosis en nuestra comarca en dicho periodo ha sido 32,4 casos por 100 000 habitantes. La frecuencia del derrame pleural tuberculoso depende de la incidencia de tuberculosis en cada país. En España es un problema importante, ya que se estima que la pleura está afectada en el 23,3% de todos los pacientes con tuberculosis¹⁷.

Se han analizado 321 episodios de derrame pleural correspondientes a 287 pacientes; 182 hombres y 105 mujeres, con una edad media de 69,2 años (DE: 18,4) y en los que se obtuvieron 394 muestras de líquido pleural. En todos los líquidos pleurales analizados se ha determinado ADA, recuento celular, pH, LDH, proteínas, glucosa, tinción de Gram, baciloscopia, cultivo habitual y de Lowenstein y citología.

Para el estudio hemos diferenciado los líquidos en trasudativos y exudativos, y estos en exudados de predominio linfocitario y exudados de predominio polimorfonuclear, por ser el derrame pleural tuberculoso de tipo exudativo y predominio linfocitario.

Se han empleado los criterios de Light para diferenciar los líquidos pleurales en exudativos y trasudativos¹⁸. Según estos criterios los derrames pleurales se diferencian en trasudativos y exudativos según los niveles de LDH y proteínas en líquido pleural. En los derrames pleurales exudativos se encuentran al menos uno de los siguientes criterios,

mientras que en los trasudativos no se encuentra ninguno:

- Proteínas en líquido pleural/proteínas séricas > 0,5.
- LDH en líquido pleural/LDH sérica > 0,6.
- LDH en líquido pleural > 2/3 del límite superior normal para el suero.

El predominio celular leucocitario se ha valorado según los criterios propuestos por Porcel¹⁹. El líquido se ha clasificado como linfocitario cuando los linfocitos superan el 50% del total de leucocitos y como polimorfonuclear cuando los leucocitos polimorfonucleares suponen el 50% o más del total.

El ADA se determinó mediante espectrofotometría a 340 nm y 37 °C en autoanalizadores Roche (Hitachi 917 y Cobas 6000), con reactivo de Bio-Systems.

El punto de corte del ADA se ha obtenido del mismo estudio. Si comparamos por diagnóstico las medias de ADA de todos los líquidos estudiados mediante un ANOVA se concluye que estas son diferentes (F: 39,181; grados de libertad: 6,278; $p < 0,001$), salvo entre tuberculosis y empiema, donde no hay diferencias significativas (media: 66,53 UI/l y DE: 17,15 para la tuberculosis, y media: 70,88 UI/l y DE: 41,49 para el empiema). Sin embargo, ambos tipos de derrame se diferencian claramente por la celularidad, siendo de predominio linfocitario en la tuberculosis (media: 89,54%; DE: 7,62) y polimorfonuclear en el empiema (media 88,35%; DE: 11,57). La media del valor de ADA en líquido pleural para el derrame meta-neumónico ha sido 24,85 UI/l (DE: 10,72), para el derrame neoplásico 27,58 UI/l (DE: 30,63) y para los trasudados 13,17 UI/l (DE: 4,96). La curva ROC resultante para los diferentes

valores de ADA ofreció un valor AUC de 0,950 (IC 95%: 0,925 a 0,975) para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. Se ha tomado como punto de corte un valor de ADA de 40 UI/l, que ofreció una sensibilidad del 95,8% y una especificidad del 88,5% para el diagnóstico de tuberculosis pleural, con un valor predictivo positivo del 45,7% y un valor predictivo negativo del 99,5%.

Para calcular la efectividad del ADA se ha tomado como *gold standard* diagnóstico de derrame pleural tuberculoso los siguientes criterios:

- Cultivo de Lowenstein positivo en líquido pleural, biopsia pleural o esputo.
- Presencia de inflamación granulomatosa en biopsia pleural.
- Cuadro clínico, radiológico y analítico sugestivo de tuberculosis pleural y curación mediante tratamiento tuberculostático, con un seguimiento clínico de al menos seis meses.

En caso de tener varias determinaciones de ADA en un mismo episodio se contabilizó la de mayor valor a efectos de diagnóstico. A todos los diagnosticados de derrame pleural tuberculoso se les hizo un seguimiento de al menos seis meses en consulta externa.

En 31 episodios se ha llegado al diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (9,66%). El diagnóstico de confirmación se ha realizado mediante cultivo de Lowenstein en nueve casos (29,0%), presencia de granulomas en biopsia pleural en cuatro casos (12,9%) y cuadro compatible y curación con tratamiento específico en 18 casos (58,1%).

De los 394 líquidos estudiados, 43 han resultado de tipo trasudativo, todos ellos con resultado de ADA negativo. Los líquidos de tipo exudativo han sido

351, de los cuales 222 presentaron predominio linfocitario y 129 predominio polimorfonuclear. Entre los 222 exudados linfocitarios, 44 tuvieron un resultado de ADA positivo y 178 negativo. En los 129 exudados con predominio polimorfonuclear, el ADA fue positivo en 36 y negativo en 93.

Entre los trasudados no se confirmó diagnóstico de tuberculosis en ninguno de los casos y ninguno presentó resultado de ADA positivo. De los 44 exudados de predominio linfocitario con resultado de ADA positivo se confirmaron como tuberculosis 34, y diez fueron no tuberculosos. Entre los 178 exudados linfocitarios con ADA negativo cinco fueron tuberculosos y 173 no tuberculosos. De los 93 exudados de predominio polimorfonuclear con ADA negativo todos se confirmaron como no tuberculosos y de los 36 con ADA positivo fueron 35 no tuberculosos y se confirmó tuberculosis en uno de ellos.

Las probabilidades de transición del líquido pleural se resumen en la tabla 1.

Los cálculos del coste económico de la determinación de ADA en líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculo-

sis se han realizado por *microcosting*. Se han contabilizado los costes de personal, material fungible y estructura para obtener el coste total por determinación de ADA. En el coste del personal se han imputado los tiempos empleados por el facultativo, técnico y administrativo. Se han contabilizado los tiempos requeridos por el personal para las tres alternativas planteadas y los costes unitarios se han obtenido con las tablas salariales de Osakidetza del año 2009. En el material se han valorado los costes de reactivo y los derivados de la técnica y se han añadido costes de estructura. Para el cálculo del coste de material se ha considerado la media del coste de reactivo de los últimos tres años (2007, 2008 y 2009) y la media de las determinaciones reales realizadas en ese mismo periodo, contabilizando las determinaciones de ADA empleadas tanto en muestras como en calibraciones y controles y las que se han tenido que desechar por motivo de estabilidad de la técnica. El coste de estructura se ha obtenido del departamento de contabilidad analítica del hospital.

- Coste tiempo facultativo: se ha valorado el tiempo empleado en la

Tabla 1. Probabilidades de transición del líquido pleural

Líquidos pleurales	394	Trasudado	43			ADA negativo	37	TBC +	0
								TBC -	37
						ADA positivo	0	TBC +	0
								TBC -	0
						ADA negativo	6	TBC +	0
								TBC -	6
						ADA positivo	0	TBC +	0
								TBC -	0
		Exudado	351	Predominio linfocitario	222	ADA negativo	178	TBC +	5
								TBC -	173
						ADA positivo	44	TBC +	34
								TBC -	10
				Predominio PMN	129	ADA negativo	93	TBC +	0
								TBC -	93
						ADA positivo	36	TBC +	1
								TBC -	35

toma de decisiones y validar el resultado del ADA en el contexto global de las determinaciones realizadas por líquido pleural, añadiendo tiempos de control de la técnica.

- Coste tiempo técnico: se han sumado los tiempos empleados para realizar los procesos requeridos para obtener las determinaciones bioquímicas que se realizan junto con la determinación de ADA y dividido por la suma de ellas. Se han valorado tiempos requeridos para centrifugar y alicuotar la muestra, procesarla en el autoanizador y registrar los resultados en el sistema informático del laboratorio (SIL). A todo ello se le suma el tiempo de acondicionamiento del control de la técnica.
- Coste tiempo administrativo: tiempo de registro y edición de informe por determinación de ADA dentro del cómputo total del tiempo empleado para una petición con perfil de líquido pleural.
- Coste material: en el coste de reactivo por unidad de ADA determinada se han añadido costes de calibración y control de la técnica, y los derivados de las limitaciones de la estabilidad de la misma.
- Coste estructura: se ha imputado un 1,50% de costes de estructura.

Realizando la determinación de ADA a todos los líquidos, el facultativo estudia el líquido una sola vez, al final, cuando ya tiene todos los resultados (pH, glucosa, proteínas, LDH, ADA y recuento celular). El tiempo empleado por el facultativo es el de validación del líquido, y este tiempo se refiere al conjunto de determinaciones. Si el facultativo ha de decidir si realizar o no ADA, tiene que estudiar el líquido dos veces, una primera vez para tomar la

decisión y una segunda para validarlo. El tiempo de facultativo requerido para la toma de decisión se refiere solo al ADA, y es este tiempo el que marca la diferencia entre ambas opciones. El tiempo que el facultativo emplea si se realiza ADA solo a los líquidos de tipo exudativo y exudativo linfocitario es mayor al tener que decidir si realizar ADA o no. En estas dos situaciones el tiempo añadido con respecto a la primera opción es el mismo, en un caso se toma la decisión en función de las proteínas y LDH y en otro de las proteínas, LDH y predominio celular leucocitario, y este tiempo empleado debemos referirlo solo al ADA, mientras que al procesar ADA sistemáticamente a todos los líquidos, el facultativo emplea su tiempo para estudiar todos los parámetros determinados, correspondiendo al ADA su parte proporcional.

Realizando la determinación de ADA a todos los líquidos pleurales sin distinción, el tiempo empleado por el técnico por ADA realizado es menor que si se realiza el ADA solo a los líquidos de tipo exudativo o de tipo exudativo de predominio linfocitario. Al realizar ADA a todos los líquidos desde el inicio de su procesamiento el técnico procesa el líquido solamente una vez y en ese tiempo realiza cuatro determinaciones (glucosa, proteínas, LDH y ADA), luego el tiempo que el técnico emplea para el ADA al realizar su determinación de forma sistemática a todos los líquidos es menor si lo comparamos con el tiempo que el técnico precisa para procesar ADA si lo tiene que realizar solo a los exudados o solo a los exudados de predominio linfocitario. En estas dos opciones el tiempo es el mismo; habría que procesar el líquido dos veces: una primera vez para obtener el valor de LDH y proteínas y una segunda para realizar ADA. En esta situación el líquido ya está listo para procesarlo en el au-

toanalizador, no hay tiempos de alícuotado ni centrifugado, y el tiempo de autoanalizador necesario es el mismo, pero esta vez con un menor rendimiento; cuatro determinaciones (glucosa, LDH, proteínas y ADA) frente a una. Este tiempo, al tener que imputarlo en este caso todo al ADA, es el que marca la diferencia entre procesar ADA desde el inicio y procesar ADA en un segundo paso, luego la ventaja de tener el líquido acondicionado para su procesamiento es mínima debido al bajo rendimiento del autoanalizador procesando el líquido para realizar solamente una determinación.

El tiempo de respuesta del autoanalizado varía en función de la carga de trabajo. En el mejor de los casos se obtiene el resultado de ADA a los 12 minutos, pero este puede prolongarse hasta la media hora o más si coincide con la hora de máxima carga de trabajo. Lo habitual es un tiempo no superior a los 15 minutos. El tiempo medio que se ha considerado para calcular costes es de 15 minutos.

El tiempo empleado por el personal administrativo es el mismo en las tres opciones propuestas. El administrativo registra el mismo perfil (pH, glucosa, proteínas, LDH, ADA y recuento celular) y editará el informe una sola vez tanto si se realiza ADA de forma sistemática como si se realiza solo en los casos en los que el líquido sea de tipo exudativo o de tipo exudativo de predominio linfocitario. Se ha calculado la parte proporcional para el ADA.

Resultados

Los tiempos medios de personal calculados por determinación de ADA realizada son de 2,17 minutos para facultativo, 6,70 minutos para técnico y 0,67

minutos para administrativo al procesar ADA de forma sistemática a todos los líquidos y de 4,67 minutos para facultativo, 17,0 minutos para técnico y 0,67 minutos para administrativo al procesar ADA solo en los líquidos de tipo exudativo y exudativo de predominio linfocitario.

El cálculo de los tiempos ha sido el siguiente:

- Procesando ADA desde el inicio:
 - Tiempo facultativo:
 - Control técnica: 0,5 min.
 - Validar el resultado: 10 min. para seis determinaciones: 1,67 min.
 - Total tiempo facultativo: 2,17 min.
 - Tiempo técnico:
 - Centrifugar: 6 min. para cuatro determinaciones: 1,5 min.
 - Alicuotar: 0,5 min. para cuatro determinaciones: 0,125 min.
 - Preparar control ADA: 1 min.
 - Programar autoanalizador: 0,5 min. para cuatro determinaciones: 0,125 min.
 - Procesar en autoanalizador: 15 min. para cuatro determinaciones: 3,75 min.
 - Registro de resultados en SIL: 1 min. para cinco determinaciones: 0,2 min.
 - Total tiempo técnico: 6,7 min.
 - Tiempo administrativo:

- Registrar y editar informe: 4 min. para seis determinaciones: 0,67 min.
- Total tiempo técnico: 17 min.
- Tiempo administrativo:
 - Registrar y editar informe: 4 min. para seis determinaciones: 0,67 min.
- Procesando ADA solo a exudados o a exudados de predominio linfocitario:
 - Tiempo facultativo:
 - Control técnica: 0,5 min.
 - Decidir realizarlo: 3 min.
 - Validar el resultado: 7 min. para seis determinaciones: 1,17 min.
 - Total tiempo facultativo: 4,67 min.
 - Tiempo técnico:
 - Preparar control: 1 min.
 - Programar autoanalizador: 0,5 min.
 - Procesar en autoanalizador: 15 min.
 - Registro resultado en SIL: 0,5 min.

El coste de personal para la alternativa de procesar ADA sistemáticamente en todos los líquidos es de 4,87 €, y de 11,32 € al tener que reprocesar el líquido en las alternativas de procesar ADA solo en los exudados y solo en los exudados de predominio linfocitario.

La media anual del coste de reactivo en los últimos tres años (2007, 2008 y 2009) ha sido de 712,34 €, con una media de determinaciones anuales de 400, entre muestras, repeticiones, calibraciones, controles y las desechadas por inestabilidad de la técnica. El coste medio por determinación de ADA es de 1,78 €, el mismo para las tres alternativas de procesamiento.

Al sumar costes de personal, reactivo y estructura obtenemos un coste unitario por determinación de 6,75 € al realizar ADA de forma sistemática desde el inicio del procesamiento del líquido y de 13,3 € al realizarlo solo en los lí-

Tabla 2. Tiempos de procesamiento medios y costes unitarios por determinación de ADA de las tres alternativas

	ADA al inicio	ADA exudados	ADA exudados linfocitarios
Tiempo facultativo (min.)	2,17	4,67	4,67
Tiempo técnico (min.)	6,7	17	17
Tiempo administrativo (min.)	0,67	0,67	0,67
Coste facultativo (€)	1,76	3,78	3,78
Coste técnico (€)	2,88	7,31	7,31
Coste administrativo (€)	0,23	0,23	0,23
Coste total personal (€)	4,87	11,32	11,32
Coste material (€)	1,78	1,78	1,78
Coste estructura (€)	0,1	0,2	0,2
Coste total (€)	6,75	13,3	13,3

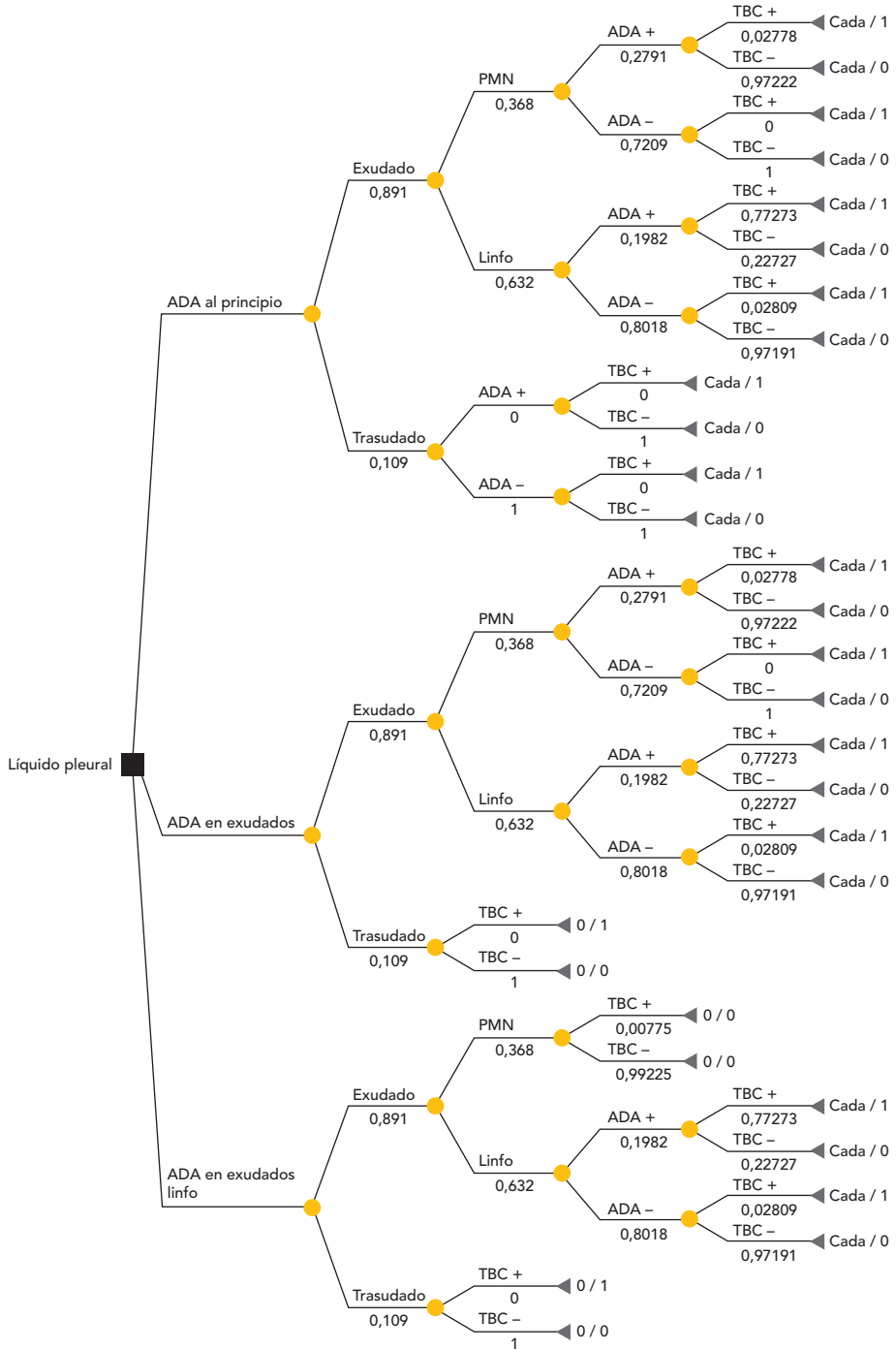


Fig. 1. Árbol de decisiones DATA

Tabla 3. Análisis coste-efectividad DATA

Estrategia	Coste intervención	Coste incremental	Efectividad media	Efectividad incremental	Coste-efectividad incremental
ADA al principio	6,75 €	–	0,1015	–	–
ADA en exudados	11,84 €	5,09 €	0,1015	0,0000	Indefinida
ADA en exudados infocitarios	7,48 €	0,73 €	0,0989	–0,0025	Dominada

quidos exudados y exudados de predominio linfocitario.

Los tiempos de procesamiento medios y los costes unitarios por determinación de ADA para cada alternativa se resumen en la tabla 2.

Traduciendo a la práctica clínica los costes unitarios del ADA, las probabilidades de transición de los líquidos pleurales recibidos en el laboratorio y la efectividad diagnóstica del test para cada alternativa, obtenemos un coste por intervención o paciente de 6,75 € al procesar ADA desde el inicio a todos los líquidos, de 11,84 € realizando su determinación solo a los exudados y de 7,48 € si la realizamos solo a los exudados linfocitarios. La efectividad media es la misma para las alternativas de procesar ADA en todos los líquidos y en los exudativos, de 0,1015, y menor para la alternativa de exudados de predominio linfocitario, de 0,0989.

El árbol de decisiones construido se presenta en la figura 1 y los resultados del análisis de coste-efectividad en la tabla 3.

Discusión

La evaluación económica en salud se ha consolidado en los últimos años como un instrumento para la toma de decisiones^{20,21}. El análisis de coste-efectividad se puede emplear para decidir si implantar o no una nueva prueba o proce-

dimiento de laboratorio y realizar guías de diagnóstico. En este sentido se han definido criterios para el análisis de coste-efectividad en política sanitaria²²⁻²⁴ y grados de recomendación según el coste/efectividad incremental²⁵.

El estudio coste-efectividad se basa en la efectividad diagnóstica, calidad de vida expresada en años de vida ganados (AVG o AVAC) y el coste de la estrategia a estudio, y se ha de comparar con otra alternativa para los mismos pacientes²⁶. Hay que destacar la importancia de realizar un análisis de calidad y que la validez de la nueva alternativa se haya documentado de forma rigurosa²⁷.

La principal aportación de este estudio consiste en documentar que el procesamiento sistemático de ADA en todos los líquidos pleurales es más efectivo y más barato que realizar ADA solo en los líquidos de tipo exudativo o exudativo de predominio linfocitario, por lo cual se decide mantener el procedimiento que se seguía en este hospital, procesando ADA al inicio cuando recibimos el líquido en el laboratorio, junto con el resto de determinaciones bioquímicas. En nuestra cartera de servicios seguiremos incluyendo el ADA en el perfil bioquímico de todo líquido pleural.

Las probabilidades de transición con las que se ha trabajado provienen de un estudio que se ha documentado con episodios de derrame pleural de nuestro centro, mediante un estudio retrospectivo de los siete últimos años y se ha

empleando como *gold standard* el cultivo de Lowenstein de líquido pleural, biopsia pleural o esputo, la biopsia pleural y el cuadro clínico, radiológico y analítico sugestivo de tuberculosis pleural y curación mediante tratamiento tuberculostático con seguimiento clínico de al menos seis meses. El estudio retrospectivo presenta la limitación del posible sesgo de información, pero el valor del mismo reside en disponer del resultado de ADA en todos los líquidos: trasudados, exudados linfocitarios y polimorfonucleares, y este resultado se ha obtenido de la base de datos del programa informático del laboratorio. No disponer de la confirmación microbiológica o anatomopatológica de tuberculosis en todos los líquidos y haber incluido como *gold standard* criterios clínicos, radiológicos y analíticos y curación mediante tratamiento presenta sus inconvenientes, pero hay que tener en cuenta que la pleuresía tuberculosa es paucibacilar en más de la mitad de los casos y que la biopsia cerrada presenta riesgos para el paciente.

Los costes unitarios de las tres alternativas planteadas para el procesamiento del ADA en el estudio del líquido pleural se han obtenido añadiendo al coste de material los costes de personal implicado en su procesamiento, partiendo de la media del tiempo empleado por el personal técnico, facultativo y administrativo. El tener que reprocesar el líquido para realizar el ADA aumenta de forma considerable el tiempo que el técnico y el facultativo precisan para el estudio del líquido pleural; aumenta 2,15 veces para el facultativo y 2,54 veces para el técnico, y este tiempo al traducirlo en costes unitarios conlleva a que la opción de procesar ADA solo en los líquidos pleurales de tipo exudativo y exudativo de predominio linfocitario sea prácticamente dos veces más cara que realizar ADA desde el inicio de su procesamiento a todos los líquidos pleurales. El coste de personal al reali-

zarlo en todos los líquidos supone un 72,15% del coste unitario total y un 85,11% si lo realizamos solo en los de tipo exudativo o exudativo de predominio linfocitario. El coste de reactivo es mínimo, es el coste de personal el que encarece la determinación, por lo que resulta más barato realizar ADA a todos los líquidos pleurales de forma sistemática, por tener que dedicar menos tiempo en su determinación. El gasto en reactivo será mayor al realizar mayor número de determinaciones, teniendo que realizar ADA también a los líquidos trasudativos, pero estos suponen solo aproximadamente el 10% de los líquidos de nuestro centro. Procesando ADA a todos los líquidos estamos ahorrando dinero y tiempo y ese tiempo lo podemos dedicar a otras tareas del laboratorio, mejorando a su vez el tiempo de respuesta.

El coste por intervención menor es el de procesar ADA desde el inicio a todos los líquidos pleurales. El coste incremental por intervención si procesáramos ADA solo a los exudados sería de 5,09 € y de 0,73 € si lo procesáramos solo a los exudados linfocitarios. El coste aumenta más en exudados porque estaríamos realizando un 32,74% más intervenciones que si procesáramos ADA solo en los de predominio linfocitario.

La efectividad diagnóstica realizando ADA en todos los líquidos es la misma que realizar ADA solo en los exudados al no haber ningún caso de tuberculosis entre los trasudados; somos igualmente efectivos pero con un coste menor. Sin embargo, realizando ADA solo en los líquidos de tipo exudativo de predominio linfocitario perdemos efectividad (efectividad incremental de $-0,0025$), se diagnostica un caso menos de tuberculosis, por lo que la opción de realizar ADA en todos los líquidos es dominante en este caso, por ser más barata y más efectiva.

Concluimos que la alternativa de procesar ADA en todos los líquidos recibidos en el laboratorio resulta más coste-efectiva que procesar ADA solo en los de tipo exudativo de predominio linfocitario, característica de los derrames pleurales tuberculosos, y que optando por realizar ADA sistemáticamente en todos los líquidos y no solo a los de tipo exudativo estamos minimizando costes. El ADA es una prueba diagnóstica muy valorada por los internistas de nuestro hospital: con cuadro clínico y radiológico sugestivo de tuberculosis, ADA en líquido pleural elevado y habiendo descartado otras causas de derrame pleural, se inicia tratamiento tuberculostático sin esperar a la biopsia o el cultivo. Se adelanta el inicio del tratamiento y se evitan posibles contagios, realizando menor número de biopsias. A su vez, el ADA presenta un valor predictivo negativo elevado, del 99,5% en nuestro estudio. Al procesar ADA de forma sistemática en todos los líquidos, disponemos del valor de ADA en los exudados de predominio polimorfonuclear y en los que debutan de esta manera y que luego se confirman como tuberculosis. Es en estos líquidos donde el ADA presenta un mayor valor diagnóstico y que si optáramos por procesar ADA solo en exudados linfocitarios no tendríamos de su valor. El procesamiento sistemático del ADA en todos los líquidos pleurales es útil en la práctica clínica y el estudio de evaluación económica realizado apoya seguir manteniendo esa estrategia.

Bibliografía

1. Kaplan NO, Colowick SP, Ciotti MM. Enzymatic determination of adenosine derivatives. *J Biol Chem.* 1952; 194:579-91.
2. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Isoenzimas y formas múltiples de las

enzimas en bioquímica clínica. Monografía del Comité de Publicaciones de la SEQC. 1996;11:13-5.

3. Eintracht S, Silver E, Sonnenberg P, Koornhof HJ, Saffer D. Analysis of adenosine deaminase isoenzyme-2 (ADA-2) in cerebrospinal fluid in the diagnosis of tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(1):137-8.
4. Kataria YP, Khurshid I. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculosis pleural effusion. *Chest.* 2001;120(2):334-6.
5. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 1996;9:747-51.
6. Gakis C, Calia GM, Naitana AGV, Ortu AR, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity: correct interpretation of findings. *Chest.* 1991;99:1555-6.
7. Burgess LJ, Maritz MJ, Le Roux I, Taljaard JJF. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax.* 1995;50: 672-4.
8. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respir Med.* 2008;102(5):744-54.
9. Jiménez D, Díaz G, Pérez E. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J.* 2003; 21:220-4.
10. Zarić B, Kurua V, Milovancev A, Markovic M, Sarcev T, Carak V et al. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions:

- what is the role of adenosine deaminase. *Lung*. 2008;186:233-40.
11. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-De-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1983;84:51-3.
 12. Valdés L, Álvarez D, San José E, Rencela P, Valle JM, García-Pazos JM et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Inter Med*. 1998;158:2017-21.
 13. Valdés L, Álvarez D, San José E, Juanatey JRG, Pose A, Valle JM et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax*. 1995;50:600-3.
 14. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanaraweewong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest*. 1999; 116(1):97-103.
 15. Burgess LJ, Maritz MJ, Le Roux I, Taljaard JJF. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996;109: 414-9.
 16. García-Zamalloa A, Arrizabalaga J. Tuberculosis en la comarca del Bajo Deba (Guipúzcoa) en el periodo 1995-2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(4):187-93.
 17. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):349-72.
 18. Light RW. Clinical practice. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25): 1971-7.
 19. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung*. 2009;187(5):263-70.
 20. Puig-Junoy J, Oliva J. Evaluación económica de intervenciones sanitarias: el coste de oportunidad de no evaluar. *Reumatol Clin*. 2009;5(6): 241-3.
 21. Llano del J, Oliva J. Medicina coste-efectiva y medicina basada en la evidencia: su impacto en el proceso de decisiones clínicas. *Med Clin (Barc)*. 2000;114(3):34-41.
 22. Russell LB, Gold MR, Siegel JE, Daniels D, Weinstein MC. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA*. 1996;276(14): 1172-7.
 23. Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Ruseell LB. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*. 1996;276(15):1253-8.
 24. Sacristán JA, Oliva J, Llano del J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit*. 2002;16(4):334-43.
 25. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluation. *Can Med Assoc J*. 1992;146(4):473-81.
 26. Detsky AS, Naglie G. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 1990;113(2):147-54.
 27. Brennan A, Akehurst R. Modelling in health economic evaluation. What is its place? What is its value? *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):445-59.