

ARTICULO ORIGINAL

Niveles de actividad de la enzima adenosina desaminasa en derrames pleurales tuberculosos y no tuberculosos

Levels of activity of the enzyme adenosine deaminase in tuberculosis and non-tuberculosis pleural effusions

San Martín Acosta VR

Cátedra de Neumología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción

** Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción para escalafón docente como Profesor Asistente de la Cátedra de Neumología.*

RESUMEN

Introducción: La Tuberculosis sigue siendo causa muy importante de derrame pleural, siendo la forma extrapulmonar más frecuente y generalmente para tener el diagnóstico es necesario realizar una técnica agresiva, como la biopsia pleural, que tiene un alto rendimiento. Los granulomas característicos pueden encontrarse en hasta el 80% de los casos y el cultivo de la muestra, o la repetición de la biopsia, puede ser positiva hasta en 90% de los casos. Un valor de adenosina desaminasa por debajo del punto de corte descarta casi con seguridad la existencia de tuberculosis pleural; por el contrario, un valor de adenosina desaminasa superior al punto de corte resulta menos informativo. **Objetivo:** Determinar los valores de adenosina desaminasa en pacientes con derrames pleurales causados por tuberculosis u otras enfermedades, así como el punto de corte para valores de adenosina desaminasa en líquido pleural, que permita la mayor sensibilidad para la tuberculosis. **Material y método:** En este estudio de pruebas diagnósticas, se incluyeron 106 individuos de ambos sexos con derrame pleural. Para determinar el punto de corte que permita la mayor sensibilidad para el diagnóstico de tuberculosis pleural, con la determinación de adenosina desaminasa, se utilizó la Curva Operativa para el Receptor. **Resultados:** En el caso de enfermos con tuberculosis, todos los valores de adenosina desaminasa fueron iguales o mayores a 40 U/L. Los enfermos con trasudados presentaron valores de adenosina desaminasa por debajo de 40 U/L y los pacientes con derrame pleural por neumonía o por cáncer valores de adenosina desaminasa por encima y por debajo de 40 U/L. Considerando como punto de corte, un valor de actividad de adenosina desaminasa igual o mayor a 40 U/L, la sensibilidad de la enzima para el diagnóstico de tuberculosis pleural fue de 100% (95% IC 98,4% - 100%) y la especificidad de 62,6% (95% IC 60,6% - 64,6%) con un valor predictivo negativo de 1. **Conclusión:** A pesar de que la sensibilidad del dosaje de adenosina desaminasa fue de 100% para el diagnóstico de tuberculosis pleural, la concordancia de esta prueba con el estándar de referencia fue apenas moderada. El impacto diagnóstico de acuerdo al cociente de probabilidad negativo, nos permite descartar tuberculosis pleural, si el nivel de adenosina desaminasa en el derrame pleural de un paciente sin virus de inmunodeficiencia humana, está por debajo de 40 U/L, siendo esta su principal utilidad.

Palabras clave: Tuberculosis pleural, prueba diagnóstica, adenosina desaminasa.

Autor correspondiente: Dr. Victor Rodolfo San Martín Acosta. Cátedra de Neumología. Facultad de Ciencias Médicas. UNA. Dr. José Montero e/Dr. Mario Mazzei. Asunción, Paraguay. Correo electrónico: sanmartinvr@yahoo.es

Fecha de recepción 6 de junio 2011, aceptado 22 de septiembre 2011

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis remains the major cause of pleural effusion, being the most frequent extrapulmonary tuberculosis and, to have the diagnosis is often necessary to make an aggressive technique, such as pleural biopsy, which has high performance. The characteristic granulomas can be found in up to 80% of cases and the culture of the sample, or repeat biopsy may be positive up to 90% of cases. Adenosine deaminase value below the cutoff point would almost certainly rule out the existence of pleural tuberculosis, on the contrary, a value of adenosine deaminase higher than the cutoff is less informative. **Objective:** To determine the adenosine deaminase activity in patients with pleural effusions caused by tuberculosis and other diseases as well as the cutoff for adenosine deaminase in pleural fluid, that allows higher sensitivity for tuberculosis. **Patients and methods:** This diagnostic study included 106 subjects of both sexes with pleural effusion. To determine the cutoff point that allows higher sensitivity for the diagnosis of pleural tuberculosis, for the determination of adenosine deaminase it was used the Receiver Operating Curve. **Results:** In the case of patients with tuberculosis, all adenosine deaminase values were equal to or greater than 40U/L. Patients with transudates submitted adenosine deaminase values above 40U/L, and patients with pleural effusion for pneumonia or cancer, have had adenosine deaminase values above and below 40U/L. Considering as cutoff point, a value of adenosine deaminase activity equal to or higher than 40U/L, the sensitivity of the enzyme for the diagnosis of pleural tuberculosis was 100% (95% CI 98.4% - 100%) and specificity of 62.6% (95% CI 60.6% - 64.6%), and a negative predictive value presented a value of 1. **Conclusion:** Although the dosage sensitivity of adenosine deaminase was 100% for the diagnosis of pleural tuberculosis, the correlation of this test with the reference standard was only moderate. The impact diagnosis according to the negative likelihood ratio, can rule out pleural tuberculosis, if the level of adenosine deaminase in the pleural effusion of a patient without human immunodeficiency virus, is below 40U/L, being this is main use.

Keywords: pleural tuberculosis, diagnostic test, adenosine deaminase

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) sigue siendo causa muy importante de derrame pleural en diferentes países, como en España, donde según algunos estudios, llega al 41% de todos los exudados (1, 2). En Brasil se ha encontrado hasta un 89% (3) y en Estados Unidos la TB pleural se presenta en un 5% (4). En sujetos jóvenes, el derrame pleural se relaciona con una reacción de hipersensibilidad retardada a través de la ruptura de un foco caseoso sub-pleural y exposición a los antígenos micobacterianos, mientras que en los adultos se cree que existiría una infección del espacio pleural por enfermedad activa o reactiva (5).

El diagnóstico de certeza de la TB pleural se basa en la demostración en líquido pleural de *Mycobacterium tuberculosis*. Sin embargo, la sensibilidad del frotis y del cultivo en líquido pleural para dicho Bacilo Ácido Alcohol Resistente (BAAR) no supera el 40% (6). Se suma a esto el largo periodo de incubación del cultivo de las muestras que solo se realizan en centros especializados. Por estas razones frecuentemente para tener el diagnóstico es necesario realizar una técnica agresiva, como la biopsia pleural para diagnóstico anatómico-patológico, con una sensibilidad entre el 50 y el 80% (4, 5). En último caso se puede iniciar un tratamiento empírico (6), pues de lo contrario, a falta de un diagnóstico precoz en la TB pleural, aumentan las posibilidades de secuela

a nivel pleural o el desarrollo de una TB pulmonar activa posterior, hasta en el 66% de los casos (7, 8).

Entre el 5 al 10% de los individuos, los bacilos presentes en los pulmones o en los ganglios pasan a la circulación general y dan origen a focos infecciosos que, según su localización, provocan pleuresías (forma de TB extrapulmonar más frecuente), pericarditis, peritonitis, o incluso el Mal de Pott (tuberculosis osteoarticular); también en este caso, las infecciones se curan espontáneamente en cuatro sujetos de cada cinco. En cambio, si la diseminación es a las meninges, suele ser mortal si no se somete al tratamiento adecuado.

En la TB pleural hay dos mecanismos por el cual el espacio pleural se involucra en la TB. La diferencia en la patogénesis resulta en presentaciones clínicas diferentes, manejo diagnóstico, tratamiento y secuela.

En el primer mecanismo, tempranamente en el curso de una infección tuberculosa los microorganismos pueden ganar acceso al espacio pleural y en presencia de una inmunidad mediada por células, producir una respuesta de hipersensibilidad retardada (9, 10). Generalmente esta forma de pleuritis tuberculosa pasa inadvertida y el proceso se resuelve espontáneamente. Sin embargo en algunos pacientes, el comprometimiento tuberculoso de la pleura se manifiesta como una enfermedad aguda con fiebre y dolor pleurítico. Si el derrame es suficientemente grande, se puede producir disnea, aunque generalmente los derrames son pequeños y raramente bilaterales. En aproximadamente 30% de los pacientes no existen evidencias radiográficas de comprometimiento del parénquima pulmonar, sin embargo, la enfermedad del parénquima casi siempre está presente, evidenciado por los resultados de trabajos de disección pulmonar (11).

La segunda variedad de comprometimiento tuberculoso de la pleura es el empiema. Esto es mucho menos común que la pleuresía tuberculosa con derrame y resulta de un gran número de microorganismos que se liberan al espacio pleural, normalmente por la ruptura de una cavidad o de un foco parenquimatoso adyacente (12). Un empiema tuberculoso está normalmente asociado con una evidente enfermedad parenquimatoso pulmonar a la radiografía de tórax y se puede ver aire en el espacio pleural. En ausencia de TB pulmonar concomitante, el diagnóstico de TB pleural requiere toracocentesis y generalmente biopsia pleural. Son tres las entidades que con mayor frecuencia deben diferenciarse de la TB pleural como la neumonía bacteriana, el trombo embolismo pulmonar y la neoplasia pleural (13, 14).

Entre los métodos diagnósticos se halla la biopsia pleural, principal y más frecuente indicación de estudio de un derrame pleural con características de exudado. Las causas de derrame pleural son numerosas. En conjunto, la insuficiencia cardíaca, la TB y las neoplasias representan el 75%. Para el médico general la causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca congestiva, que rara vez requiere de biopsia pleural. En cambio, para el médico especialista de centros hospitalarios de mayor complejidad, las indicaciones más frecuentes son la neoplasia y la TB. La biopsia pleural de infecciones muestra exudado fibrinoso, infiltración celular inflamatoria variable y células mesoteliales reactivas, pero rara vez bacterias o inclusiones virales. En la TB pleural la biopsia tiene un alto rendimiento. Los granulomas característicos, epitelioides con caseificación y células gigantes de Langhans, pueden encontrarse en el 80% de los casos y el cultivo de la muestra, o la repetición de la biopsia puede ser positiva hasta en el 90% de los casos. Ocasionalmente se encuentra sólo una inflamación fibrinosa, con tejido granular rico en células mononucleares, lo cual es un signo indirecto de probable infección tuberculosa. En estos casos, se recomienda realizar cortes histológicos seriados de la muestra y repetir la biopsia pleural si se sospecha de TB (15, 16).

Para el diagnóstico microbiológico la contribución de los laboratorios al diagnóstico y manejo de la TB involucra la detección y aislamiento de la micobacteria, la identificación de las especies de micobacterias o complejos aislados y la determinación de las sensibilidades de los organismos a las drogas antimicobacterianas. La biopsia pleural muestra un infiltrado granulomatoso en aproximadamente 60 a 80% de los pacientes con TB pleural. Sin embargo cuando se cultivan tres especímenes combinados con exámenes microscópicos, el diagnóstico puede llegar hasta el 90% de los casos (17).

La enzima adenosina desaminasa (ADA) participa en la degradación de purinas convirtiendo la adenosina a inosina y la desoxiadenosina a desoxinosina. Es esencial para la diferenciación de células linfocíticas, particularmente de células T y juega un papel en la maduración de monocitos a macrófagos. Una deficiencia hereditaria de ADA se asocia con una deficiente inmunidad celular y humoral. Su actividad normal tiene lugar preferentemente en el tejido linfoide y por ello su concentración estaría elevada en aquellos procesos en los que interviene activamente la inmunidad celular. Concentraciones altas de ADA se han encontrado en enfermedades hepáticas, mononucleosis infecciosas, fiebre tifoidea y leucemia aguda. Fluidos cerebroespinales en meningitis tuberculosa muestran niveles altos de actividad de ADA y derrames pleurales tuberculosos muestran mayores actividades de ADA que derrames pleurales malignos y paraneumónicos. (18).

Un valor de ADA por debajo del punto de corte descarta casi con seguridad la existencia de TB pleural; por el contrario, un valor de ADA superior al punto de corte resulta menos informativo. A medida que la prevalencia de la infección sea menor, una cifra de ADA superior al punto de corte posee menos valor.

En zonas en las que la TB supone una importante causa de pleuresía, como en los países en vías de desarrollo, la cuantificación de ADA se muestra como una prueba sencilla que ayuda al diagnóstico.

El incremento de ADA en líquido pleural está relacionada con la atracción de linfocitos T al foco inflamatorio y su posterior destrucción y liberación de la enzima. Por esta razón esta circunstancia también se presenta en otras afecciones, en neoplasias, enfermedades autoinmunes, o en empiemas no tuberculosos. Desde el punto de vista clínico, es muy interesante que un valor de ADA por debajo del valor discriminante óptimo, prácticamente descarta el origen tuberculoso del proceso (en la mayoría de las publicaciones la sensibilidad de ADA es cercana al 100%). Una excepción es la presencia de VIH, que altera los resultados según el grado de afectación de los linfocitos T, así mismo el tratamiento antibacilar disminuye la actividad de ADA al disminuir la presencia de los bacilos tuberculosos, que son los que atraen a los linfocitos T en la zona (19).

En Paraguay, del total de enfermos de TB, los casos extrapulmonares llegan al 6%, de ellos la forma pleural constituye el 32% (20). La TB pleural presenta grandes dificultades para su confirmación bacteriológica y se diagnostica generalmente por sospecha clínica, pues las técnicas moleculares no se encuentran disponibles en los hospitales de Paraguay, aunque hay una línea de investigación al respecto en el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud de la UNA. Al ser los ensayos moleculares técnicas caras y en razón a los escasos medios económicos de muchos pacientes, se suele iniciar tratamiento de prueba con drogas antibacilares, sin estas pruebas diagnósticas. Cuando existen varias hipótesis diagnósticas, se realiza el diagnóstico diferencial y las pruebas complementarias tratan de aclarar las dudas existentes. Si solamente hay una sospecha diagnóstica, las pruebas complementarias tratan de confirmarla.

Una prueba diagnóstica ideal siempre debe proporcionar la respuesta correcta, es decir, un resultado positivo en todos los individuos que tengan la enfermedad y un resultado negativo en el resto. Debe ser al mismo tiempo rápido, seguro, simple, no doloroso y barato. En la práctica, esto no es muy frecuente, y cuando surge una nueva prueba diagnóstica, esta debe ser evaluada.

No existen en Paraguay estudios previos con respecto al valor diagnóstico del dosaje de ADA en líquidos pleurales y su capacidad de distinguir entre los pacientes que presentan TB pleural y los que no la presentan, por lo que el objetivo general de este trabajo fue determinar los valores de ADA en pacientes con derrames pleurales causados por TB y otras enfermedades como neumonía bacteriana, neoplasia, linfoma, artritis reumatoidea y en trasudados de origen cardíaco, renal y por hipoproteinemia de origen hepático. Los objetivos específicos fueron determinar el punto de corte para valores de ADA en líquido pleural, que permita la mayor sensibilidad para TB, determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del nivel de ADA en líquido pleural, determinar la concordancia entre la biopsia pleural y el dosaje de ADA, para el diagnóstico de TB pleural y el impacto diagnóstico de la valoración de ADA en líquido pleural, de acuerdo al cociente de probabilidad más efectivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes: Estudio analítico de pruebas diagnósticas en 106 individuos de ambos sexos con derrame pleural, que ingresaron a los Servicios de Clínica Médica, Neumología y Cirugía del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, del Hospital Central del Instituto de Previsión Social, del Hospital Nacional de Itauguá y pacientes privados de médicos docentes de la Cátedra de Neumología, a partir de febrero de 1999 hasta noviembre de 2001. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, comparables entre sí por presentar la misma distribución de frecuencia de edad y sexo. Un grupo de 31 pacientes con pleuresía tuberculosa, sin otra enfermedad concomitante y un grupo de 75 pacientes con pleuresía no tuberculosa. Se incluyeron pacientes con TB que fueron reconocidos como tales, cuando reunieron uno de los siguientes criterios: 1. Esputo o líquido pleural positivos en el frotis o cultivo para BAAR o 2. Biopsia pleural con estudio anatómico-patológico patognomónico de TB. Los pacientes sin TB fueron agrupados en los siguientes grupos de acuerdo a los criterios como: 1. Empiema bacteriano con líquido pleural purulento, causado por diseminación por contigüidad de una neumonía de origen bacteriano. 2. Neoplasia con presencia de tejido neoplásico en una muestra de biopsia pleural. 3. Trasudados de origen cardíaco con signos clínico radiológicos de Insuficiencia Cardíaca Congestiva Global (ICCG), alteraciones en el ECG y trasudado. 4. Trasudados de origen renal con signos clínicos, laboratoriales y criterios de trasudado. 5. Hipoproteinemia de causa hepática con signos clínicos y criterios de trasudado, acompañados de lesión hepática concomitante.

Variables: Valor de la actividad de ADA expresada en U/L. Características demográficas: edad, sexo. Sintomatología clínica: tos, fiebre, disnea, expectoración, hemoptisis, pérdida de peso y duración de los síntomas. Factores de riesgos o prevención asociados a la TB: contacto con tuberculosos, VIH y vacunación con BCG. Análisis bioquímicos de rutina: hemograma y eritrosedimentación, bioquímica general (glicemia, urea, creatinina, ac. úrico) y en líquido pleural: proteínas, LDH, glucosa. Imagen radiológica (radiografía de tórax de frente y de perfil). Se tomó la biopsia pleural como estándar de oro dentro de los procedimientos diagnósticos de TB pleural. Para determinar el punto de corte que permita la mayor sensibilidad para el diagnóstico de TB pleural, con la determinación de ADA, se utilizó la Curva Operativa para el Receptor (COR).

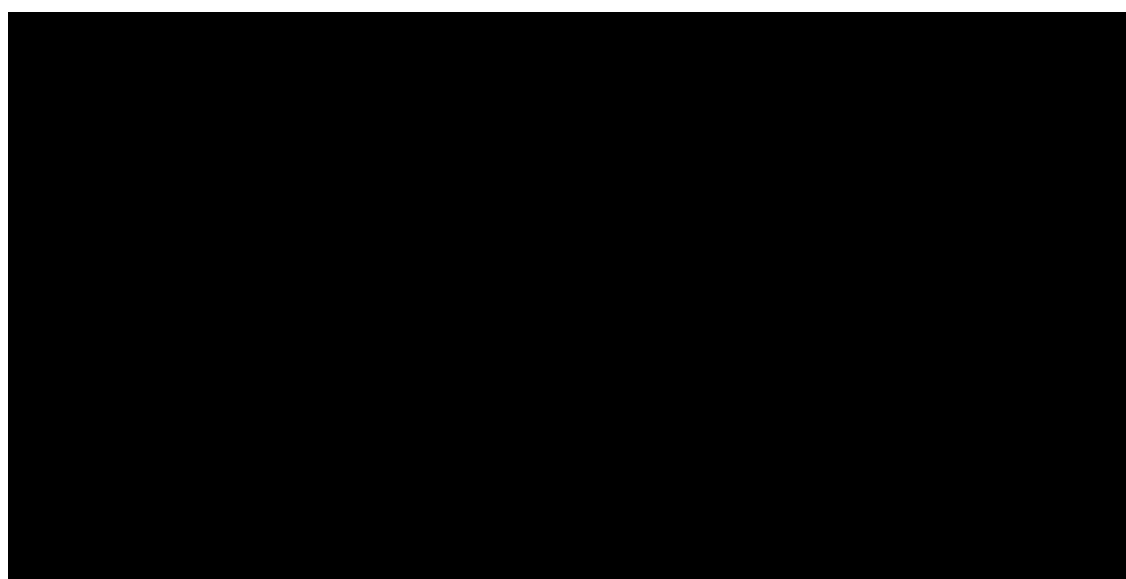
Para determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del nivel de ADA en líquido pleural, se realizó el cálculo por la tabla de 2x2. El impacto diagnóstico de la valoración de ADA en líquido pleural, de acuerdo al Valor Global de la Prueba, el índice de concordancia de Jouden y de Kappa y el cociente de probabilidad, se han obtenido según fórmulas correspondientes.

Determinación de ADA: Para la cuantificación de la actividad de la enzima ADA se empleó el método propuesto por Blake y Berman, adaptado por Boehringer Mannheim. Test cinético rápido, en el cual el amoniaco liberado de la adenosina en la reacción de glutamato deshidrogenasa se une al 2-cetoglutarato con la oxidación paralela de NADPH a NADP. La disminución de la absorbancia a 340nm permite una valoración de la linealidad de la reacción y mediante una fórmula matemática, el cálculo de la actividad en unidades internacionales por litro. El estudio citométrico (recuento y diferenciación) de los elementos celulares que pueden encontrarse en un líquido pleural permiten una aproximación diagnóstica de la etiología del derrame.

Examen histológico: Se realizó por métodos convencionales en cortes de parafina coloreados con hematoxilina y eosina (HyE). La presencia de granulomas con células de Langhans y necrosis caseosa central fue considerada diagnóstica de TB.

RESULTADOS

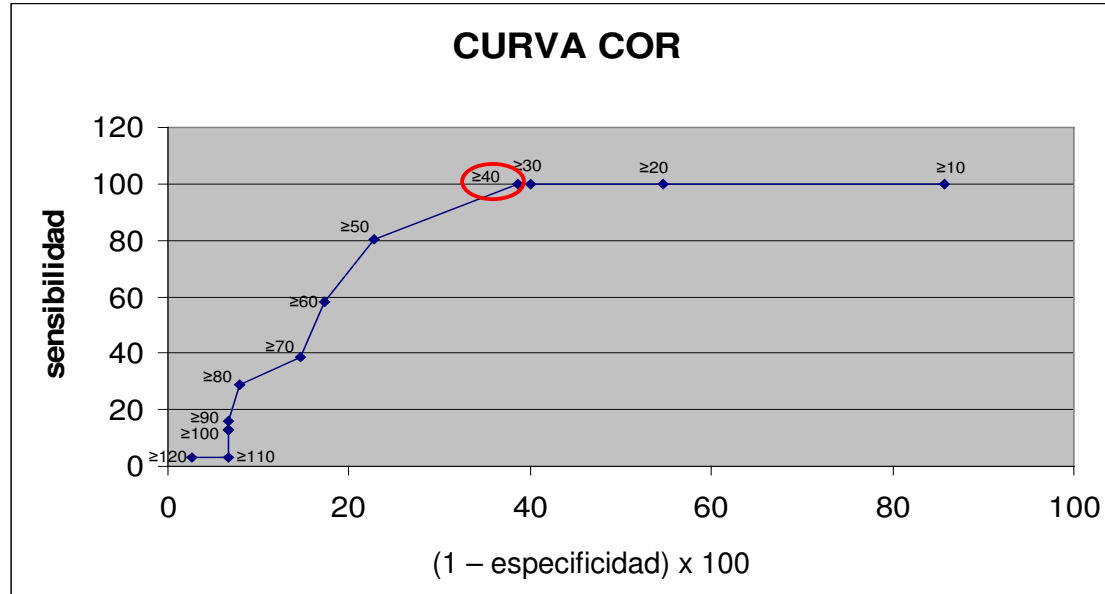
Del total de 106 pacientes con derrame pleural estudiados, 31 (29,2%) tuvieron TB y 75 (70,8%) enfermedades por diferentes causas no tuberculosas. El diagnóstico de los 31 casos de TB se realizó por anatomía patológica (presencia de granulomas con células de Langhans y necrosis caseosa central) y todos evolucionaron favorablemente con el tratamiento específico. Solo en dos pacientes fue posible demostrar la presencia de BAAR por baciloscopia en esputo. Todos los frotis realizados de líquido pleural fueron negativos. Ningún paciente presentó serología positiva para VIH. Los valores de ADA en los derrames pleurales causados por diferentes enfermedades se presentan en la figura 1.



NEO neoplasia; NEUM neumonía; ICCG insuficiencia cardiaca congestiva; FR falla renal; HP hipoproteinemia.

En el caso de enfermos con TB, todos los valores de ADA fueron iguales o mayores a 40U/L. Los enfermos con trasudados presentaron valores de ADA por debajo de 40U/L y los pacientes con derrame pleural por neumonía o por cáncer, mostraron valores de ADA por encima y por debajo de 40U/L. En la curva COR, para determinar el mejor punto de corte para valores de ADA, se incluyeron en el eje de las ordenadas, los distintos valores de sensibilidad y en las abscisas los valores de 1 menos especificidad, que indican las proporciones de falsos positivos. El punto donde se produce la inflexión en la curva correspondió a los valores de ADA iguales o mayores a 40U/L. Ver figura 2.

Figura 2. Curva COR de puntos de corte de ADA para el diagnóstico de TB pleural en pacientes con derrame pleural del Hospital de Clínicas, Hospital Central del Instituto de Previsión Social, Hospital de Itauguá y de consultorios privados, entre febrero de 1999 y noviembre de 2001.



Para la sensibilidad y especificidad se consideró como punto de corte, un valor de actividad de ADA igual o mayor a 40U/L; la sensibilidad de la enzima para el diagnóstico de TB pleural fue de 100% (95% IC 98,4% - 100%) y la especificidad de 62,6% (95% IC 60,6% - 64,6%). Teniendo en cuenta que la prevalencia de la TB pleural entre todas las pleuresías fue del 29%, el valor predictivo positivo (VP+) fue de 0,52 y el valor predictivo negativo (VP-) presentó un valor de 1.

El valor global de la prueba fue de 73,58. El índice J de Jouden presentó un valor de 0,62 por tanto la concordancia es mayor que la esperada por el azar. El coeficiente de Kappa presentó un valor de 0,49 lo que correspondió a un acuerdo moderado. La razón de verosimilitud positiva (RV+) fue de 2,67 e indicó un valor de ADA ≥ 40 U/L casi tres veces más probable en un paciente con TB pleural, que en otro sin TB pleural. La razón de verosimilitud negativa (RV-) de 0, indicó que con un valor de ADA menor de 40U/L, es casi imposible que un derrame pleural sea debido a TB pleural.

DISCUSIÓN

Los derrames pleurales por TB y las neumonías fueron las enfermedades más frecuentemente observadas en este estudio, la prevalencia de cada una es de alrededor del 30%.

En el diagnóstico de derrames pleurales, la TB debe siempre ser considerada, por la alta incidencia de esta enfermedad en el Paraguay (36,1/100.000 habitantes) (20).

Debe recalcar aquí que son tres las entidades que con mayor frecuencia deben diferenciarse de la TB pleural como la neumonía bacteriana, el tromboembolismo pulmonar y la neoplasia pleural (21). El cuadro clínico de la neumonía es generalmente de presentación aguda, con tos productiva purulenta, fiebre con escalofríos. El derrame paraneumónico es un exudado con predominio polimorfonuclear, pero puede presentarse en un paciente portador de TB, motivo por el cual el estudio del líquido pleural es fundamental (22). El tromboembolismo pulmonar puede cursar con dolor pleurítico y fiebre de inicio agudo, que se asocia a disnea y la glucosa se mantiene dentro de límites normales (23). Las neoplasias pleurales, de curso usualmente insidioso, también presentan un exudado mononuclear, pero es posible demostrar células neoplásicas, además de la existencia de un tumor primario. En la mayoría de los casos, la biopsia pleural por punción resuelve el problema, pero ocasionalmente, es necesario recurrir a biopsias pleurales obtenidas por toracoscopia o cirugías convencionales.

El incremento de ADA en líquido pleural está relacionado con la atracción de linfocitos T al foco inflamatorio y su posterior destrucción y liberación de la enzima. Por esta razón, esta circunstancia, también se presenta en otras enfermedades como en neoplasias, enfermedades autoinmunes o empiema no tuberculoso. La cifra límite divisoria propuesta, por encima de la cual podría establecerse el diagnóstico de TB no es igual en todos los estudios. Así, Piras (24) en 1978 propuso, la cifra de 30U/L y Martínez-Vázquez (25) de 43U/L; los primeros con una sensibilidad y especificidad del 100%, los segundos también con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100% pero una casuística cuatro veces superior. Para Blake (26) la sensibilidad desciende aunque manteniéndose por encima del 90% y la especificidad se acerca al 99% si la línea divisoria se acerca a 30 U/L. Cardona ofrece unas conclusiones similares a las de Martínez-Vázquez en 118 derrames pleurales utilizando la cifra de 45U/L como discriminante. Otros autores no muestran estadísticas tan definitivas y así se publicó un caso de derrame neoplásico con un ADA de 81U/L (27, 28). Se encontraron valores superiores a 30U/L en el 13% de los derrames neoplásicos y valores inferiores a 30U/L en el 21% de los tuberculosos. El aspecto más desfavorable de esta determinación es la existencia de falsos positivos en linfomas (29, 30), mesoteliomas y carcinomas metastásicos (31) y falsos negativos en pacientes con VIH (28). La elevación de ADA en la artritis reumatoidea o en el lupus eritematoso diseminado (28, 29) no reduce su interés en países con alta prevalencia de derrame tuberculoso, incluso otras experiencias en distintas condiciones epidemiológicas apoyan su eficacia (5,6).

En este estudio, en el grupo de pacientes con derrame pleural tuberculoso, la actividad de ADA fue significativamente más elevada que en el resto de los grupos tomados en conjunto. Pero para determinar la utilidad de esta enzima no es suficiente encontrar esta diferencia significativa, es necesario determinar la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la prueba. Con el fin de evitar los resultados falsamente negativos, se tomó un valor de ADA igual o mayor a 40U/L como punto de corte, el cual corresponde a la zona de la curva COR donde se produce la inflexión más significativa, con lo cual la sensibilidad del ADA fue de 100% y la especificidad de 62,3%.

Teniendo en cuenta que en este estudio la prevalencia de la TB pleural entre todas las pleuresías fue del 29%, tenemos que el VP+ fue de 0,40 y el VP- presentó un valor de 1. Debido a que ningún paciente con TB presentó un valor de actividad de ADA menor a 40U/L, se puede concluir que un valor menor a este punto de corte descarta una TB pleural; una excepción es la presencia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que altera los resultados según el grado de afectación de los linfocitos T (32).

Asimismo, el tratamiento antibacilar disminuye la actividad de ADA al disminuir la presencia de los bacilos tuberculosos, que son los que atraen a los linfocitos T a la zona. Ninguno de nuestros pacientes fue VIH positivo, lo cual probablemente explica que ninguno haya cursado con un nivel de ADA bajo.

Por otro lado, considerando la especificidad de la prueba en nuestro estudio, un valor superior al punto de corte no fue diagnóstico de TB pleural. Sobre todo, porque el 58% de las neoplasias y el 37% de las neumonías cursaron con valores de actividad de ADA mayores a 40U/L. Los transudados (de origen cardíaco y renal) cursaron con niveles por debajo del valor discriminante.

La utilidad de una prueba es indiscutible cuando la enfermedad, si no se diagnostica, connota un peligro para la vida del paciente, la prueba no produce efectos adversos importantes y existe un tratamiento efectivo para esa enfermedad, tal es el caso de la TB. La determinación de la actividad del ADA, en líquido pleural tiene la ventaja de ser una prueba sencilla y barata y muchos autores (1, 2, 5-8) recomiendan su uso en forma rutinaria sobre todo para el diagnóstico de TB en países donde esta enfermedad es endémica, como en el Paraguay. También se sugiere que la elevación del ADA en los derrames linfocíticos pleurales es virtualmente diagnóstico de TB pleural en países de alta prevalencia de TB ^(5,6) pero esta aseveración no coincide totalmente con nuestros resultados. La determinación de la actividad del ADA no sustituye a los métodos diagnósticos tradicionales. También debe tenerse en cuenta que el dosaje de ADA necesita un adecuado manejo de la muestra para obtener resultados confiables, incluyendo el envío de inmediato del material para su procesamiento, a temperatura ambiente y sin fijadores. Debido a que los marcadores bioquímicos incluyendo ADA e interferón gamma, no tienen la suficiente especificidad, la biopsia pleural es todavía un método de diagnóstico importante y continúa siendo el método de referencia para el diagnóstico de la TB pleural. Otra opción que se ha estado evaluando en varios países y que ganado gran popularidad es la detección en el líquido pleural de ADN de micobacteria por reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (Polymerase Chain Reaction), su utilidad aún necesita ser demostrada y presenta la desventaja de su alto costo y equipos sofisticados.

La interpretación de los parámetros de valor diagnóstico, depende más de un criterio probabilístico, es decir, de la probabilidad de que un resultado positivo o negativo sea verdadero y su utilización estará justificada en países con alta prevalencia en procesos concretos, con preferencia de las que aporten mejor sensibilidad en el caso de enfermedades frecuentes y especificidad en el caso de enfermedades raras. En el Paraguay, ante la frecuencia de TB, en un paciente con derrame pleural, la determinación de ADA podría en determinados casos, incluirse entre los estudios diagnósticos, pues en ausencia de bacilos en las muestras estudiadas, un valor de ADA por encima de 40U/L en un exudado pleural de un paciente joven, es altamente sugerente de TB, en cambio un valor de ADA por debajo de este valor prácticamente descarta dicha enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerra Fabregas JM, Presas Ferrer M, López Muñoz JA, Vidal López G, Angles Besa R. La determinación de la enzima ADA en los exudados pleurales. *Enf Tórax* 1987; 36: 21-4.
2. Normativas SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 349 – 72.
3. Trajman A, Belo MT, Teixeira EG, Belo E, Fernandes D, Castello M. Valor diagnóstico da punção-biopsia pleural: experiencia em um serviço de clínica médica. *J Pneumol* 2001; 27: 11-16.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis incidence-United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56: 245-50
5. Haro M, Ruiz J, Morera J, Gallego M, Manterola J. Análisis de 90 casos de TB pleural en relación a los valores de la ADA. *Med Clin (Barc)* 1997; 108:452-454.
6. Ena J, Valls V, Perez de Oteyza C, Enríquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la ADA en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio meta-analítico. *Med Clin (Barc)* 1990; 95:333-5
7. Uehara C, Lopes I, Nakatani J. Tuberculose pleural. *J Pneumol* 1993; 19: 88-90.
8. Aviles M, Contessotto C, Ontañón J, Muro M, Berliches P, de la Torre J, et al. Estudio comparativo de los niveles de receptor soluble de interleucina 2 y ADA en los líquidos pleurales tuberculosos y de otras etiologías. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 523-6.
9. Berger HW and Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973, 63:88–92.
10. Ellner JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in TB. *Ann Intern Med* 1978, 89:932–3.
11. Stead WW, Eichenholtz A, and Strauss H. Operative and pathologic findings in 24 patients with the syndrome of idiopathic pleurisy with effusion presumably tuberculous. *Am Rev Respir Dis* 1955, 71:473–502.
12. Johnson T M, McCann W, and Davey W. Tuberculous bronchopleural fistula. *Am Rev Respir Dis* 1973, 107:30–41.
13. Light RW. Tuberculous Pleural Effusions. *Pleural Diseases, Third Edition.* San Francisco, Williams and Wilkins. 1995; 154-66.
14. Calderoli F, Romero F. Encuesta Nacional sobre la Resistencia a los Medicamentos Antituberculosos en Paraguay. *Medicus* 2001; 26: 5-9.
15. Frist B, Kaham AV, Koss LG., Comparison of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. *Am J Clin Pathol* 1979, 72:48-9.
16. Prakash UB and Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clinic Proc* 1985, 60:158-65.
17. Light RW. *Pleural Diseases.* Lea & Febiger, Philadelphia, USA, 1983.
18. Salazar M; Cuadra Cuadra J; Quiroz H; López E; Baltazares M; Garrido L; Bañales J. Correlación adenosindesaminasa/ linfocitos en el líquido pleural de origen tuberculoso. *Rev. Inst. Nac. Enfermedades Respir* 1997; 10(3):160-3.
19. Brance M, Coloccini R, Severini J, Jacobo M, Grossi G, Miljevi J. Diagnóstico de derrame pleural en adultos. *Rev. Méd. Rosario* 2001; 74: 122-34.
20. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Informe del Programa Nacional de TB. 2007, Asunción Paraguay
21. Valdés L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest.*1996; 109 (1):158-62.
22. Páez I, Pino P, Gassiot C, Rodríguez J. Derrame pleural paraneumónico y empiema pleural. *Acta Médica* 2000; 9 (1-2):52-8.
23. Goldhaber SZ. Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 1998; 339:93-103
24. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleurals: an aid to differential diagnosis. *B Med J.* 1978; 2:1751-58.
25. Martínez-Vázquez JM, Ocaña I, Ribera E, Capdevila JA, Fernández de Sevilla T, Segura R, et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina deminasa. *Med Clin* 1984; 83:578-86.

26. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of Tuberculosis. *S Afr Med J.* 1982; 62:19-21.
27. Monteagudo M, Munder X, Arderiu MA. Elevated adenosine deaminase in neoplastic pleural fluid. *Chest* 1986; 90(3):466-69.
28. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions: Comparison of tumor markers. *Chest*; 1985; 87(3):351-4.
29. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Segura RM, Pascual C. Adenosine deaminase in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986; 67:141-5.
30. Coitinho C, San Martín R, Mier C, Rodríguez R, Zunino Torres S, Rivas C. Utilidad de la dosificación de ADA en el diagnóstico de la Tuberculosis pleural. Primera experiencia nacional. *Rev Med Urug* 2007; 23: 19-24.
31. Cardona Iguacén MJ, Orts Costa J, Rodríguez Sanchón B, Fuentes Arderiu J, Manresa Presas F. Tuberculosis pleural y determinación de ADA. *Med Clin (Barc)* 1985; 85:559-61.
32. R. Miller, S. Howling, A. Reid, P. Shaw. Pleural effusions in patients with AIDS. *Sex transm infect* 2000; 76:122-5

