

VI. DISCUSIÓN

Indudablemente en el Perú se obtienen tasas altas de tuberculosis (1), a pesar de los esfuerzos del Programa de Control a nivel Nacional. Igualmente, el Hospital Nacional Hipólito Unanue junto a su programa de control de TBC contribuyen a disminuir este problema.

ALIAGA (2), en un estudio sobre tasas de incidencia realizada en 1991 en el Hospital Cayetano Heredia informa sobre este problema.

Por otro lado, se ha demostrado que en poblaciones con alta prevalencia de TBC, la determinación de adenosina deaminasa (ADA) sirve como marcador de las efusiones pleurales de tipo tuberculoso (29), no siendo así en las poblaciones con baja incidencia de TBC (30).

Debido a la alta tasa de incidencia de tuberculosis en la DISA Lima Este (1) y al histórico reconocimiento del Hospital Nacional Hipólito Unanue como un Centro Referencial para el tratamiento de la tuberculosis, es que consideramos válido este estudio en nuestro hospital.

La población que atiende el hospital proviene de su área de influencia (54%) mientras que también atiende a otras jurisdicciones a nivel nacional (46%).

Desde que PIRAS Y GAKIS (14), en 1978 sugirieron que la determinación de ADA en efusiones pleuroperitoneales podría ser útil en el diagnóstico de la

TBC, se han realizado múltiples trabajos al respecto, apoyando este informe inicial (15,16,31,32,34).

El valor promedio de ADA para derrames pleurales tuberculosos hallado en este estudio fue 69.78 U/L valor inferior a lo hallado por otros trabajos (15,16,27,31,35) y mucho menor que lo informado por STRANKINGA (18), quien obtiene un promedio de ADA de 116.5 U/litro, para los derrames pleurales tuberculosos.

En nuestra serie obtuvimos una sensibilidad del 86.2% similar al obtenido por MARITZ (17); GARCIA (27); pero por debajo de lo reportado por PIRAS (14); OCANA (16); PETERSON (15); STRANKINGA (18) que informaron incluso el 100%, mostrando la alta sensibilidad de esta prueba para captar los casos de pleuresías tuberculosas en nuestro medio.

Debemos mencionar que entre los 13 falsos negativos que encontramos, hubieron 4 pacientes con diagnóstico probado el HIV (estadio IV-C), y de TBC, uno de los cuales tuvo el valor mas bajo de ADA (4.0 U/L). Este paciente tenía recuento CD4 menores de 100 cels/mm³; es decir, que su inmunidad celular estaba seriamente afectada por su enfermedad de fondo.

Al respecto, GIBLETT Y COL (36) han señalado deficiencia de ADA en pacientes con compromiso de la inmunidad celular; sin embargo, hay que señalar también que otro paciente con SIDA en el presente trabajo (estadio IV-

C, CD4 menor 500 cels/mm³ tuvo valores altos de ADA (68 U/L) lo que hace difícil concluir al respecto, dado el número pequeño de la muestra.

En nuestro estudio obtuvimos una especificidad de (77.5%), cifra muy similar a lo informado por otros autores (15, 27) pero muy por debajo de lo informado por PIRAS (14) que incluso llegó al 100% de especificidad.

Los 11 falsos positivos obtenidos en nuestro estudio estuvieron en el grupo de Neoplasia (3), neumonías (6), empiema (2). La literatura señala tres patologías frecuentemente asociadas a valores elevados de ADA: empiema, artritis reumatoide y linfomas (18,31,35,37).

El empiema es una patología que más consistentemente está asociado a niveles elevados de ADA (15,16,31,35). En nuestra serie algunos empiemas tuvieron valores mayores de 50 U/L. El promedio de ADA para los empiemas en nuestro estudio fue 96.8 U/L, cifra similar a la hallada por STRANKINGA (18) que encuentra un promedio de 95 U/L que al igual que nuestro estudio llama la atención el amplio rango de sus valores. Es conveniente señalar que el empiema pleural es una patología de fácil diagnóstico con los exámenes rutinarios de todo hospital; además, la pleuresía exudativa tuberculosa rara vez se presenta como empiema. Por lo tanto, el dosaje de ADA en todo empiema resulta innecesario y no es de utilidad cuando se sospecha en esta entidad.

Por otro lado, en nuestro estudio confirma que no hay diferencia significativa entre los niveles de ADA de los derrames tuberculosos y los empiemas.

El otro grupo donde se obtuvo falsos positivos fueron las neumonías; 6 pacientes con valores de ADA mayores en promedio 101 U/L. Algunos reportes (15,16,31) informan casos aislados de neumonía con valores altos de ADA, los mismos que no alteran el análisis estadístico global, pues los promedios de ADA para las neumonías son menores que para la TBC; por ejemplo STRANKINGA (18) encuentra un promedio de ADA para las neumonías de 27 U/L. Este resultado contrasta con el promedio encontrado en nuestro estudio que fue de 68.78 U/L.

Al igual que en los casos de empiemas, las neumonías pueden en la mayoría de las veces diferenciarse clínicamente del curso de una TBC; por tanto solo, en aquellos cuadros atípicos un valor elevado de ADA podría ayudarnos a la discriminación de ambas entidades.

En este estudio hubo diferencias significativas ($p < 0.0001$) entre los valores de ADA del subgrupo de Neoplasias y los derrames TBC, confirmando los resultados de otros autores (13,16,31,35,37,46).

Nosotros tuvimos 3 falsos positivos en el subgrupo de las neoplasias; otros estudios, también encuentran neoplasias de pulmón con valores elevados de ADA (31,39,40).

En este trabajo de investigación hallamos un adenocarcinoma de pulmón con dosaje de ADA con 66 U/L; esto está indicando alta actividad de ADA en carcinomas broncogénicos (31), pero en contraste también encontramos 24 pacientes con neoplasias pulmonares con valores bajo de ADA.

Informamos de otro paciente con ADA elevado, el cual corresponde a un cistoadenocarcinoma de ovario metastásico (ADA: 70.1 U/L); el cual figura en la literatura con alta actividad de esta enzima (31). Valores elevados de ADA también obtuvimos en 1 caso de linfoma No Hodgkin con compromiso pleural (ADA mayor de 130; este resultado hay que resaltarlo pues niveles altos de ADA han sido bien documentados en procesos linfoproliferativos (19,32,39,41, tanto que FERNÁNDEZ Y QUIROZ (39), consideran esta enzima ADA como un marcador de invasivo pleural por procesos linfoproliferativos.

En un trabajo (32) de revisión señalan que los derrames linfomatosos se sobreponen a los derrames TBC e incluso ellos tienen valores más altos de ADA.

En el subgrupo de las neoplasias tuvimos además 2 casos de Mesotelioma, con valores bajos de ADA (14 u 28 U/L). Al respecto BARBE Y COL (40),

hacen una revisión de 5 publicaciones donde encuentran que de 34 mesoteliomas, 13 tenían valores de ADA en promedio de 43 U/L. Exceptuando los linfomas, creemos que las neoplasias cursan con valores bajos de ADA, como lo demostramos en esta serie.

En cuanto a las otras patologías incluidas en los controles, todas ellas tuvieron ADA < 45 U/L, teniendo este subgrupo diferencia significativa ($P < 0.001$ con los derrames TBC. En este subgrupo es importante mencionar dos enfermedades del colágeno encontradas: una serosistis lupica con ADA en 10.9 U/L. Al respecto FONTAN (42) ha encontrado alta actividad de ADA en los casos de compromiso pleural por lupus; nuestros resultados no corroboran este hallazgo.

Asimismo cabe mencionar que la Pleuresía reumatoidea también es otra entidad que se asocia a valores elevados de ADA (32,37). En nuestra serie no tuvimos ningún paciente con esta patología.

Los motivos por la que la actividad de ADA es alta en TBC, artritis reumatoide y algunos tipos de linfomas no es clara aun; sin embargo las evidencias disponibles apoyan la idea de que en estas enfermedades la enzima es localmente sintetizada por células dentro de la cavidad pleural. Mas aun, la determinación de ADA en el suero ha sido encontrada ser menor que ADA en líquido pleural en paciente con derrame tuberculoso (43).

Nuestro estudio confirma la utilidad de ADA para el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa, lo cual es coincidente con otros autores (14,18,29,31,35,37,38,41,44,48,49).

En nuestro estudio el punto de Cohorte para test de ADA igual a 30 U/l tiene y 40 U/l tienen mayor sensibilidad (93% y 89% respectivamente) aunque disminuye discretamente la especificidad de 77% a 75%. Este hallazgo implica en una población de alta prevalencia de tuberculosis como la nuestra un resultado de Test de ADA mayor de 30 debe ser considerado para el diagnóstico de esta patología.

Con relación a los otros parámetros investigados en este estudio se puede comentar lo siguiente:

- Globalmente, predomina el sexo masculino sobre el femenino (63.1%).
- En el grupo de casos el 66.1% fueron varones y 33.9% fueron mujeres.
- En el grupo control predomina el sexo femenino 55.1%, sin diferencia significativa.

La relación sexo masculino con respecto al sexo femenino fue de 1.9 /1.casos. en concordancia con otros trabajos en los que predomina el sexo masculino(1)

En cuanto a la edad, la TBC se presentó mayormente en el grupo adulto joven (15 – 30 años) con un porcentaje de 60.8%, coincidiendo con los hallazgos de ALIAGA (2) y el estimado por el Ministerio de Salud para 2000 (1).

En los controles, el 79.6% estuvieron por encima de los 45 años; esto se debe a las patologías prevalentes en este grupo incluidas por este trabajo de investigación.

En cuanto a los exámenes realizados a los líquidos, debemos referir lo siguiente:

El promedio de hematíes no es contributivo para el análisis respectivo, pues estuvo afectado por varios procedimientos traumáticos pero cuyas muestras fueron inmediatamente centrifugadas para no alterar la determinación de ADA (48).

Los derrames TBC tuvieron un promedio de leucocitos de 783 cel/mm³; este promedio no está de acuerdo con los valores establecidos para dicha

enfermedad (5,44), que usualmente se hayan entre 2500-3000 cel/mm³. Predominaron los linfomononucleares con un porcentaje mayor del 86% . La literatura informa que los derrames TBC tienen esta característica pudiendo encontrarse precozmente un predominio de PMN; esto, indicaría que la diferencia, en este estudio, fue tomado de estadios iniciales de la enfermedad. En cuanto, a los LMN, encontrados en la cavidad pleural la fracción de linfocitos T, estarían elevados tanto en número como en actividad particularmente para la enzima, incluso mayor que un suero (45). Los derrames TBC se caracterizan también por tener los dosajes más altos de proteínas (>5 gr) comparado solo con las de los empiemas; en nuestro estudio hallamos un dosaje promedio de 4.8gr % Con un límite superior de 8.3 gr %. Que confirma esta características de los derrames TBC.

Los niveles de glucosa caen levemente en los derrames TBC (5,27,44), su caída exagerada orienta hacia otras entidades como Neumonías o Artritis Reumatoide en este último se ven cifras de 1 – 14 mg/d.

En nuestro estudio no se determinó el dosaje de glucosa en el líquido pleural, por no ser considerado un examen de rutina en el laboratorio del Hospital, sin embargo creemos que este trabajo servirá como un fundamento para considerar este examen en el futuro.

Se menciona que los Bk en tinción de líquido pleural son raramente vistos al examen directo de líquido pleural (12).

°Nuestra tasa de positividad para cultivos de líquidos pleurales en 8 (4.0%), está de acuerdo a lo descrito por la literatura (3,5,44); ellos encuentran un rendimiento de 0 – 20%, pero en medio de Lowenstein Jensen.

En este estudio se encontró una positividad del cultivo de pleura parietal para el bacilo tuberculoso en 83 casos lo que representa el 40%, y un resultado positivo tanto del cultivo de biopsia como de líquido pleural de 3 casos (1.5%)

En nuestra serie no encontramos correlación entre los valores de los casos y sus respectivos niveles de proteínas.

Tampoco hallamos correlación de ADA con el número de leucocitos en el líquido pleural como lo describen OCANA Y COL (16). No hemos realizado el conteo de linfocitos T en el líquido pleural. Varios autores han confirmado la estimulación de células T en derrames TBC (45,47).

El 100% de las neumonías tuvieron predominio de PMN lo que caracteriza a esta patología (5,44).

La tinción Gram y cultivos para gérmenes comunes fueron negativos en el 100% de las neumonías lo que confirma su naturaleza de derrames estériles (5,46).

En cuanto a las neoplasias llama la atención los números elevados de leucocitos (promedio de 4,479 cel/mm³), se menciona que son células reactivas. El dosaje de proteínas obtenido (4.02gr%) esta de acuerdo con su naturaleza de exudado.

Los empiemas tuvieron un promedio de leucocitos de 13,450 cel/mm³, las cifras mas altas entre los grupos, aunque por debajo de lo requerido para que sea empiema que básicamente se diferencia de los anteriores porque se aísla el germen de dicho derrame (5,44)

En nuestro estudio en 1 caso se aisló el germen y otra era un derrame de aspecto purulento.

En este subgrupo, las proteínas están bastante elevadas (5.4 gr%) comparando solo a los derrames TBC.

En el grupo de otros diagnósticos, debido a la naturaleza de su patologías los leucocitos estuvieron en niveles mas bajos que los otros grupos El dosaje promedio de proteínas de 2.3 gr% le da carácter general de trasudado lo que concuerda con la naturaleza de sus derrames.

**“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN EL LÍQUIDO
PLEURAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE PLEURESÍA TUBERCULOSA”**

Autores	Número	Casos TBC	Sensibilidad	Especificidad
Piras (14)	96	21	1.00	1.00
Matriz (17)	398	107	0.93	0.82
Ocada (16)	221	48	1.00	0.97
Petterson (16)	90	16	1.00	0.79
Niwa	58	28	0.79	0.87
Van Keimperna (30)	95	5	0.80	0.91
Strankinga (18)	86	10	1.00	1.87
García (17)	105	59	0.95	0.74
Segura y Sánchez	143	94	0.86	0.77