

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

Fundada en 1551

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO**



Tesis

Digitales UNMSM

**“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN
LIQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNOSTICO DE PLEURESÍA
TUBERCULOSA (1998 -2001)”**

TRABAJO DE INVESTIGACION

Para optar el Título de :

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

AUTORES

PATRICIA ROSALÍA SEGURA NÚÑEZ DE PAREDES

RICARDO MANUEL SÁNCHEZ SEVILLANO

LIMA – PERÚ

2004

INDICE

1. JUSTIFICACIÓN
2. INTRODUCCIÓN
3. MARCO TEORICO
4. MATERIAL Y METODOS
5. RESULTADOS
6. DISCUSIÓN
7. CONCLUSIONES
8. BIBLIOGRAFIA

I. JUSTIFICACIÓN:

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa con alta tasa de incidencia y prevalencia en nuestro medio, es por ello que necesitamos métodos diagnósticos rápidos y de fácil acceso para el tratamiento adecuado. La piedra angular en tuberculosis pulmonar sigue siendo el hallazgo del Mycobacterium en el esputo. No sucede así en la tuberculosis pleural en la cual el Mycobacterium tuberculosis no se encuentra frecuentemente.

El test de ADA es un análisis , de bajo costo y de fácil acceso en los servicios de salud por lo que su determinación nos permite el diagnóstico por su alta sensibilidad y especificidad .especialmente en los lugares de alta prevalencia como el nuestro.

La tasa de incidencia de tuberculosis (todas las formas) según departamentos para el Perú en el año 2000 es como sigue:

Menos de 49/100,000 habitantes

- Amazonas
- Apurímac
- Cajamarca
- Huancavelica
- Piura
- Puno

Tasa de incidencia 50 – 99/100,000 habitantes

- Ancash
- Ayacucho
- Cusco
- Huánuco
- Junín
- Lambayeque
- Pasco
- San Martín
- Tumbes

Tasa de incidencia 100 a 149/100,000 habitantes

- Arequipa
- La Libertad
- Loreto y Moquegua

La tasa de incidencia motivo de nuestro trabajo por encima de 150/100,000 habitantes.

- Callao
- Ica
- **Lima**
- Madre de Dios

- Tacna
- Ucayali

Asimismo, debemos decir que para el año 2000 de las 14 Direcciones de Salud, sólo cuatro presentaron altas tasas de incidencia de Tuberculosis pulmonar frotis positivo: Callao, Lima Sur, **Lima Este** donde se encuentra como centro de referencia nuestro hospital y Madre de Dios. Es importante también afirmar que la tasa de morbilidad para dicho año era el mayor en Lima Este con 307.63/100,000 habitantes, solo superado por el Callao con 320.80/100,000 hab. Una situación similar ocurrió con la tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar, donde la Dirección de Lima Este tuvo 256.60/100,000 (Callao con una tasa de 266.38/100,000 hab.)

El Ministerio de Salud a través de los Informes Operacionales evaluados en el Consolidado del año 2000 revelaron una **tasa anual de tuberculosis extrapulmonar de 22.14/100,000 habitantes**, que equivale a la cuarta parte de la tasa de incidencia de la tuberculosis pulmonar.

En cuanto a la tuberculosis pleural, no hay estudios de cohorte que facilite esta información, tanto por la condición de ingreso y egreso del paciente, así mismo porque en la información operacional del Ministerio de Salud no lo diferencia.

Sin embargo, está descrito que la tuberculosis pleural es la más frecuentes de las formas extrapulmonares.

Una zona de alta incidencia de tuberculosis pulmonar, alta incidencia de TBC frotis positivo y alta tasa de morbilidad nos obliga como hospital referencial realizar este trabajo para el mejor diagnóstico y manejo.(1)

II. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) continúa siendo un problema de salud pública en nuestro medio (1) y es más patente en áreas urbano marginales (2), por ello es de interés la investigación de nuevos métodos diagnósticos de alto rendimiento y bajo costo que ayuden a optimizar el diagnóstico de TBC.

Las entidades de salud tienen la responsabilidad de garantizar una atención individual integral a su población afiliada y beneficiaria, por lo tanto deben procurar actividades, intervenciones y procedimientos de educación, información y promoción de la salud y de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los enfermos tuberculosos. Así, se hace necesario definir y estandarizar las actividades, intervenciones y procedimientos técnico-científicos y administrativos que garanticen la atención integral del usuario y contribuyan a controlar la tuberculosis en nuestro país. (2)

Los derrames pleurales son bastantes frecuentes en la enfermedad tuberculosa (3) y su diagnóstico diferencial es un reto clínico. La literatura describe hasta un 19% de derrames pleurales sin diagnóstico definitivo (4) Este se establece usualmente por biopsia pleural (5) donde se hallan los granulomas en 60 a 80% de las biopsias iniciales (3,6,7,8,9,10) y por cultivos de las mismas que son positivas hasta en un 90% de casos (8,11). Los bacilos ácidos alcohol resistentes (BAAR) son raramente vistos a la tinción del Zeihl – Neelsen de extendidos de líquido pleural (12), y los cultivos son positivos en solo 25% de

los casos (6,7). Así, el diagnóstico sobre bases clínicas se hace hasta en un 14 a 20%.

Desde que GIUSTI (13) en 1974, dio a conocer un método de análisis enzimático para la medida de la actividad de la adenosina deaminasa (11), se han realizado múltiples estudios al respecto, mostrando la utilidad de la determinación de esta enzima en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa (14,18).

La adenosina deaminasa (ADA) es una enzima de la vía catalítica de las purinas que hidroliza la Adenosina en inosina y Amonio y está ampliamente distribuida en el cuerpo humano (19). Se sabe que es un producto de los linfocitos activados (20,21) y su actividad es mayor en los linfocitos T, (22,23); asimismo, su aumento esta en relación a una respuesta de tipo celular frente a un antígeno, el Mycobacterium.

En nuestro país se han realizado algunos estudios sobre la utilidad de esta prueba, para el diagnóstico de tuberculosis (24,25,26,27), y como ellos, es nuestro interés evaluar dicha utilidad en el diagnóstico de los derrames; así como posibilitar exámenes pleurales en una zona de alta frecuencia de tuberculosis como es el área de atención del Hospital Nacional Hipólito Unanue, así como la estandarización y uso rutinario de esta prueba en dicho Hospital.

III. MARCO TEORICO

ENFERMEDADES DE LA PLEURAL

ESTRUCTURA Y FUNCION

El espacio pleural esta situado entre el pulmón y la pared torácica y normalmente contienen una capa muy fina de líquido. El espacio pleural, junto con esta capa fina de líquido, sirve como sistema de acoplamiento entre el pulmón y la pared torácica. La membrana serosa que recubre el parénquima pulmonar se denomina pleura visceral, mientras que la que recubre la pared torácica, el diafragma y el mediastino, se denomina pleural parietal.

DERRAME PLEURAL

Un paciente sufre un derrame pleural cuando existe una cantidad excesiva de líquido en el espacio pleural. En Estados Unidos se producen anualmente mas de un millón de casos de derrame pleural.

ETIOLOGÍA

Se acumula líquido pleural cuando su formación supera a su absorción. Normalmente, el líquido penetra en el espacio pleural procedente de los capilares de la pleura parietal y es eliminado a través de los linfáticos situados en la pleura parietal. También puede entrar líquido al espacio pleural

procedente de los espacios intersticiales del pulmón a través de la pleura visceral o de la cavidad peritoneal a través de los pequeños agujeros en el diafragma. Los linfáticos poseen capacidad para absorber 20 veces más líquido del que se forma normalmente.

En consecuencia, puede aparecer un derrame pleural cuando existe una formación excesiva de líquido pleural (procedente de la pleura parietal, de los espacios intersticiales del pulmón o de la cavidad peritoneal), o cuando está reducido el drenaje de líquido por los linfáticos.

ENFOQUE DIAGNOSTICO

Cuando se encuentra un paciente con un derrame pleural se debe tratar de determinar la causa. Existen muchas causas diferentes de acumulación de líquido pleural.

El primer paso consiste en determinar si el derrame pleural es un trasudado o un exudado. Se produce un derrame pleural trasudativo cuando están alterados los factores sistémicos que intervienen en la formación y absorción de líquido pleural. Las principales causas de derrame pleurales trasudativos en Estados Unidos son: insuficiencia ventricular izquierda (500,000 anuales) , embolia pulmonar (75,000 anuales) y cirrosis (50,000 anuales). Producen un derrame pleural exudativo cuando están alterados los factores locales que intervienen en la formación y absorción de líquido pleural. Las principales

causas de derrames pleurales exudativos son: neumonía bacteriana (3,000,000 anuales), enfermedad maligna (22,000 anuales), infección viral (100,000 anuales) y embolia pulmonar (75,000 anuales). La principal razón para esta diferenciación es que solamente están indicados procedimientos diagnósticos adicionales en caso de derrames exudativos, para definir la causa de la enfermedad local.

Los derrames pleurales trasudativos y exudativos se diferencian mediante la determinación de los valores de lactato deshidrogenasa (DHL) y de proteína en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos cumplen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno:

1. Proteínas en líquido pleural /proteínas séricas > 0.5
2. LDH líquido pleural /LDH sérica > 0.6
3. LDH en líquido pleural superior a los $2/3$ de límite superior de la normalidad para suero.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LOS DERRAMES PLEURALES

DERRAMES PLEURALES TRASUDATIVOS

- A. Insuficiencia cardiaca congestiva
- B. Enfermedad del pericardio

- C. Cirrosis
- D. Síndrome nefrótico
- E. Diálisis peritoneal
- F. Obstrucción de la vena cava superior
- G. Mixedema
- H. Embolias pulmonares
- I. Urinotorax

DERRAMES PLEURAL EXUDATIVOS

A. ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

- a. Enfermedad metastásica
- b. Mesotelioma

B. ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

- a. Infecciones bacterianas
- b. Tuberculosis
- c. Infecciones fúngicas
- d. Infecciones virales
- e. Infecciones parasitarias

C. EMBOLIZACION PULMONAR

D. ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO

- a. Perforación esofágica
- b. Enfermedad pancreática
- c. Abscesos intra abdominales
- d. Hernia diafragmática
- e. Post cirugía abdomen.

E. ENFERMEDADES COLÁGENO – VASCULARES

- a. Pleuritis reumatoide
- b. Lupus eritematoso sistémico
- c. Lupus farmacológico
- d. Linfadenopatía inmunoblástica
- e. Síndrome de Sjogren
- f. Granulomatosis de Wegener
- g. Síndrome de Churg Straus

F. Síndrome post lesión cardiaca

G. Exposición al asbesto

H. Sarcoidosis

I. Uremia

J. Síndrome de Meiggs

K. Síndrome de Uñas amarillas

L. Enfermedad pleural inducida por fármacos

- a. Nitrofurantoina
- b. Dantroleno
- c. Metisergida
- d. Bromocriptina
- e. Procarbacin
- f. Amiodarona

M. PULMON ATRAPADO

N. RADIOTERAPIA

O. QUEMADURAS ELÉCTRICAS

P. HEMOTÓRAX

Q. LESIÓN IATRÓGENA

R. SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

S. QUILOTÓRAX

Cuando un paciente presenta un derrame pleural exudativo deben realizarse las siguientes pruebas en el líquido pleural: descripción del líquido, valores de amilasa, recuento celular diferencial, estudios microbiológicos y citológicos.

PLEURITIS TUBERCULOSA

En muchas partes del mundo, la causa más frecuente de derrame pleural exudativo es la tuberculosis, aunque en Estados Unidos es relativamente rara.

Se cree que los derrames pleurales tuberculosos son debidos fundamentalmente a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural. Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico pleurítico o todos ellos.

El líquido pleural es un exudado con predominio de linfocitos. El diagnóstico se suele establecer por la demostración de granulomas en la biopsia con aguja.

El tratamiento adecuado consiste en Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida por 5 meses.

TORACOCENTESIS Y BIOPSIA PLEURAL

La toracocentesis debe realizarse para obtener líquido pleural en todos los derrames pleurales de etiología dudosa y puede estar indicada para aliviar los síntomas en los derrames de causa conocida. Cuando el derrame es de causa desconocida se debe realizar biopsia pleural cerrada en el mismo acto.

Cuando el líquido pleural es poco abundante o cuando su presencia o localización es poco clara en las radiografías usuales o en decúbito lateral. la

toracocentesis debe efectuarse bajo control fluoroscópico, con ecografía, tomografía que aumentan el rendimiento y seguridad de la exploración. Aunque la utilización de los procedimientos especiales aumentan el gasto para el paciente, las ventajas en rendimiento, en seguridad o en ambos aspectos, justifican su uso en este contexto.

En el líquido pleural obtenido debe estudiarse la densidad, el recuento y fórmula leucocitaria, la concentración de proteínas y glucosa, la deshidrogenasa láctica, el pH y la amilasa. Deben obtenerse muestras por tinción de Gram, cultivos, y citología exfoliativa: en algunos casos se debe determinar también el factor reumatoide y los niveles del complemento.

Hay que registrar el aspecto microscopio del líquido, la cantidad obtenida y la localización precisa de la toracocentesis, Un nivel de LDH superior a 200 UI, una relación de concentración de proteínas entre el líquido y el suero superior a 0.5 y una relación de LDH entre el líquido y el suero superior a 0.6 indican un proceso exudativo en lugar de trasudativo. Un pH bajo (7.20) con frecuencia indica la presencia de un empiema que requiere tubo de drenaje. Entre los hallazgos diagnósticos específicos están el líquido de aspecto opalescente y perlado, característico del quilotórax, los frotis positivo para tuberculosis u otras infecciones; la marcada elevación de la amilasa que indica un derrame secundario, pancreático o ruptura esofágica: y unas cifras muy bajas de

glucosa que con frecuencia se observan en los derrames asociados con la artritis reumatoide.

Como se ha mencionado, la biopsia cerrada (con aguja) debe seguir a la toracocentesis siempre que el diagnóstico sea dudoso. Es importante dejar cierta cantidad de líquido dentro de la cavidad, ya que ello hace mas segura y fácil la biopsia. La hemorragia, el neumotórax y la fístula broncopleural inducida al cortar la pleura visceral se producen mas fácilmente cuando no queda líquido y también es mas difícil obtener la biopsia.

Para la biopsia de la pleura parietal existen diversos tipos de agujas Todas ellas tienen un borde cortante y algún dispositivo para retener el material. La aguja se inserta en el derrame pleural y luego se saca hasta que esta en contacto con la pleura parietal, de la cual se toma la muestra con el borde cortante. Por lo general se toman tres biopsias de diferentes zonas en la misma sesión. Hay que tener cuidado para colocar la guja en la posición menos probable de tocar los vasos intercostales.

Todo el líquido que se va a utilizar para el diagnóstico se debe extraer antes de realizar la biopsia, ya que la hemorragia posterior puede oscurecer el verdadero carácter de dicho líquido.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 METODOLOGÍA

Esta serie corresponde a un estudio con diseño de corte retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo (caso-control), basado en la revisión de las historias clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios en los diferentes servicios del Hospital Nacional Hipólito Unánue que acudieron al servicio de PROCEDIMIENTOS DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA.

El estudio fue realizado en los períodos comprendidos entre octubre de 1998 a octubre de 2001, fecha en la cual el Departamento de Neumología comenzó nuevamente a realizar procedimientos gracias a la donación de agujas de biopsia tipo Abrahams por parte del Programa de Fortalecimiento de los Servicios de Salud.

4.2 MATERIALES

4.2.1. POBLACION Y MUESTRA

Se tomó como población de estudio a todos los pacientes mayores de 15 años hospitalizados y ambulatorios de todos los servicios del Hospital Nacional Hipólito Unánue que acudieron con el diagnóstico

de derrame pleural al Servicio de Procedimientos del Departamento de Neumología durante el período de 1998 a 2001, a los cuales, previa autorización de los mismos, se les recolectó muestras del líquido pleural para ser enviados al laboratorio y realizar el estudio cito bioquímico, test de ADA. Asimismo el estudio Histopatológico de la biopsia pleural en el Departamento de Anatomía Patológica .

Los casos definitivos eran los que tenían resultado positivo de cultivo Bk de líquido y/o de pleura parietal.

4.2.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Identificación correcta del paciente para la búsqueda de la Historia Clínica
- Pacientes con diagnóstico de derrame pleural mayores 15 años
- Historia Clínica completa
- Registro de biopsia pleural
- Derivación o Ingreso al Programa de Control de Tuberculosis para el tratamiento respectivo.
- Resultados positivo de Bk de líquido y/o biopsia pleural

4.2.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- No autorización del paciente
- Muestra insuficiente de biopsia pleural
- Historia clínica con omisiones o extraviada
- Tratamiento antituberculosos o antecedente de antes tratado.
- Derrame pleural con trasudado por cantidad de proteínas en gr/dl en líquido pleural.

Tuvimos 350 pacientes con derrame pleural y resultado de biopsia, de los cuales 49 tuvieron diagnóstico diferente a tuberculosis. De los 301 restantes, a 100 no se les realizó cultivo de Bk, por lo que no fueron considerados casos . Asimismo, de los 201 pacientes sólo 94 tuvieron resultado comprobado de cultivo positivo para Bk en líquido o biopsia pleural, considerados casos definitivos.

4.2.2. PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO

- Las muestras obtenidas, inmediatamente fueron centrifugadas en el laboratorio a 1500 – 200PRM durante 15 minutos, siendo el sobrenadante guardado en frascos viales estériles y refrigerado a 20 grados centígrados para su conservación y posterior determinación de ADA(24)

- La determinación de ADA fue realizada en el laboratorio de Inmunología del hospital.

- La prueba fue realizada según el método de GIUSTI (13,24), el cual está basado en la medición indirecta de la formación de Amonio, producido cuando la Adenosina Deaminasa actúa en exceso de adenosina.

- Las muestras de líquido pleural (LP), contaron con los siguientes análisis.
 - A. Examen citológico : recuento celular y diferencial
 - B. Bioquímico: proteínas
 - C. Tinción Zeihl Neilsen y cultivo para BK de líquido pleural
 - D. En algunos casos cultivo de Bk para biopsia pleural

Se revisaron las historias clínicas, los libros de registro de toracocentesis y biopsia pleural, el libro de registro de laboratorio de microbiología y bioquímica y el libro de registro de patología clínica.

En pocas oportunidades se pudo realizar un seguimiento del paciente hasta el alta para obtener el diagnóstico final.

Se revisò el libro de derivaciones de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural.

4.2.3 SELECCIÓN DEL GRUPO CASOS

Se establecieron dos categorías válidas para el grupo de casos.

A. CASO DEFINITIVO

- Identificación de BK por tinción y /o cultivo en líquido pleural y/o biopsia y /o esputo
- Asimismo biopsia compatible con Tuberculosis.

Bajo estos argumentos, se incluyeron a 94 pacientes con TBC Pleural.

B. CASO CONTROL

Estuvo conformado por 49 pacientes con patologías diagnosticadas, entre las que se incluyeron los siguientes subgrupos:

| DIAGNOSTICO | NUMERO |
|---------------|--------------|
| ICC | 1 Pacientes |
| Por Neoplasia | 27 Pacientes |
| Empiema | 2 Pacientes |
| Neumonía | 14 Pacientes |
| Otros | 5 Pacientes |

V. RESULTADOS

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

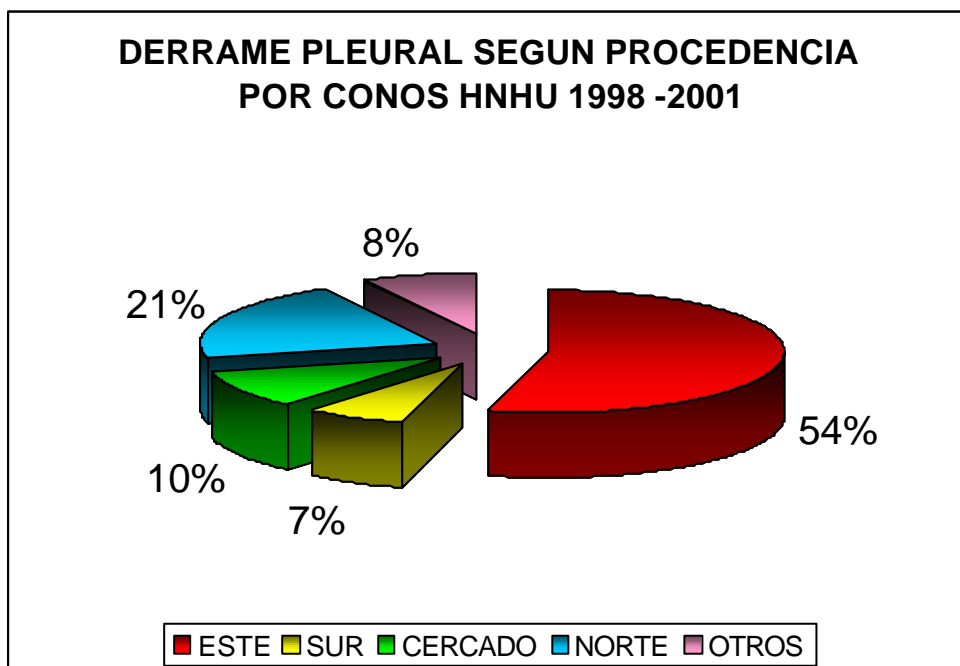
CUADRO No. 1

| DIAGNÓSTICO DE DERRAME PLEURAL HNHU 1999 - 2001 | | | | | | |
|---|------------------|-------|-----------------|-------|--------|-------|
| | TBC PULMONAR | | NO TUBERCULOSIS | | TOTAL | |
| EDAD CODIFICADA | NUMERO N = 94 | % | NUMERO | % | NUMERO | % |
| 15 – 30 AÑOS | 56 | 60.8 | 4 | 8.2 | 60 | 53.4 |
| 31 – 45 AÑOS | 20 | 21.6 | 6 | 12.2 | 26 | 20.3 |
| 46 – 60 AÑOS | 8 | 8.0 | 10 | 20.4 | 18 | 9.7 |
| 61 – 75 AÑOS | 8 | 8.0 | 16 | 32.7 | 24 | 11.1 |
| MAYOR 75 AÑOS | 2 | 1.6 | 13 | 26.5 | 15 | 5.5 |
| TOTAL | 94 | 100.0 | 49 | 100.0 | 143 | 100.0 |

El grupo etáreo más frecuente con diagnóstico de tuberculosis pleural fue el comprendido entre los 15 a 45 años (82%) mientras que en el grupo con diagnóstico diferente fue en los mayores de 60 años (59%).

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

GRAFICO No. 1



LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS DEPARTAMENTO NEUMOLOGIA

La mayor cantidad de pacientes procedieron de Lima Este, zona de influencia del Hospital Nacional Hipólito Unanue (54%) En segundo lugar estuvieron los pacientes procedentes de Lima Norte, específicamente San Juan de Lurigancho (21%), y el resto de otras zonas (25%).

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

CUADRO No. 2

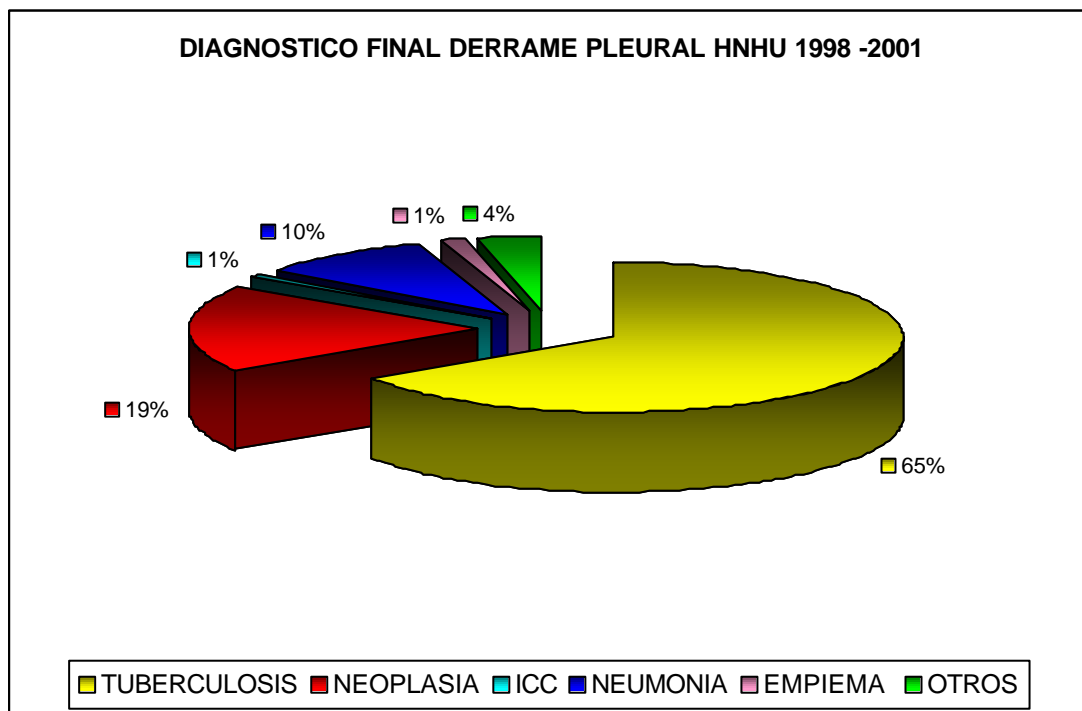
| DIAGNÓSTICO FINAL DERRAME PLEURAL HNHU 1998 - 2001 | | |
|---|-------------------|-------------------|
| DIAGNÓSTICO | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| TUBERCULOSIS | 94 | 65.7 |
| NEOPLASIA | 27 | 18.8 |
| NEUMONIA | 14 | 9.7 |
| EMPIEMA | 2 | 1.4 |
| ICC | 1 | 0.7 |
| OTROS | 5 | 3.7 |
| TOTAL | 143 | 100.0 |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS DEPARTAMENTO NEUMOLOGÍA

La etiología más frecuente de los derrames pleurales que acudieron al Servicio de Procedimientos de Neumología fue tuberculosis 94 (65.7%), seguido de Neoplasias pulmonares 27 (18.8%), Tuvimos 14 pacientes con diagnóstico de neumonía (9.7%). Completan el cuadro La Insuficiencia Cardíaca Congestiva, la colagenopatía y otros.

“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN EL LIQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNOSTICO DE PLEURESÍA TUBERCULOSA”

GRAFICO No. 2

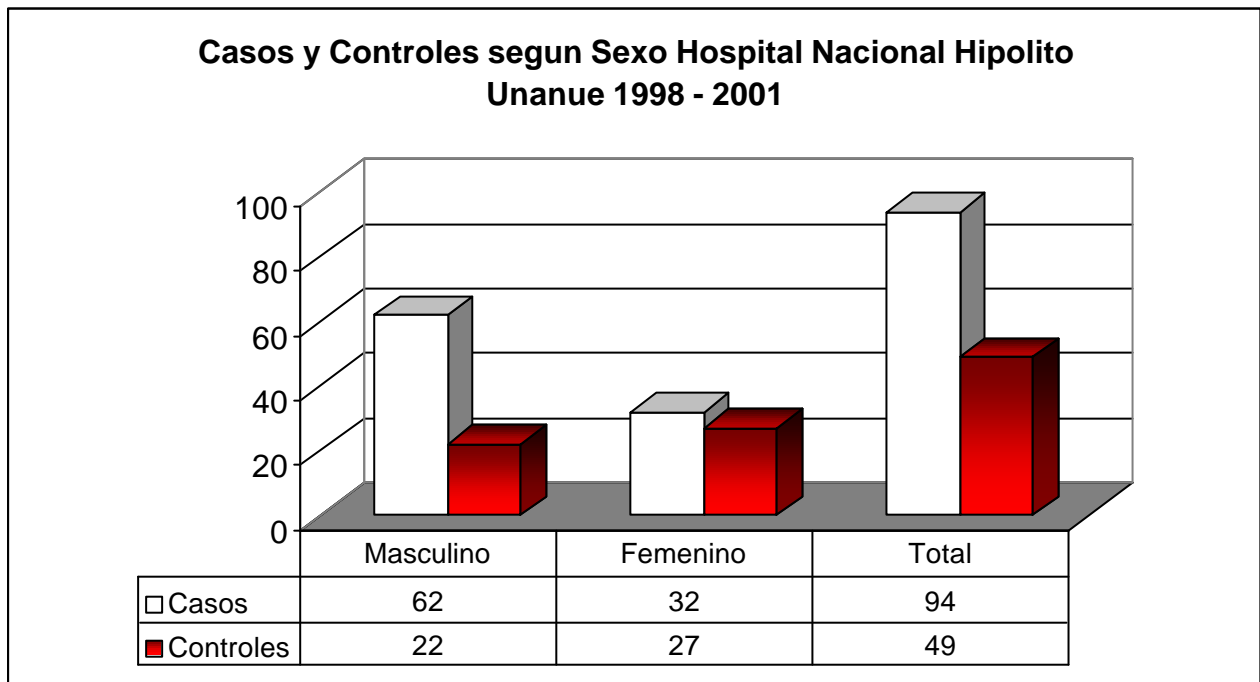


LIBRO DE PROCEDIMIENTOS DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA

En forma esquemática vemos que el 65% de los derrames pleurales que acudieron al Servicio de Procedimientos del Hospital Nacional Hipólito Unanue en los períodos comprendidos entre 1998 – 2001 fueron causados por tuberculosis.

“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN EL LIQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNOSTICO DE PLEURESÍA TUBERCULOSA”

GRAFICO No. 3

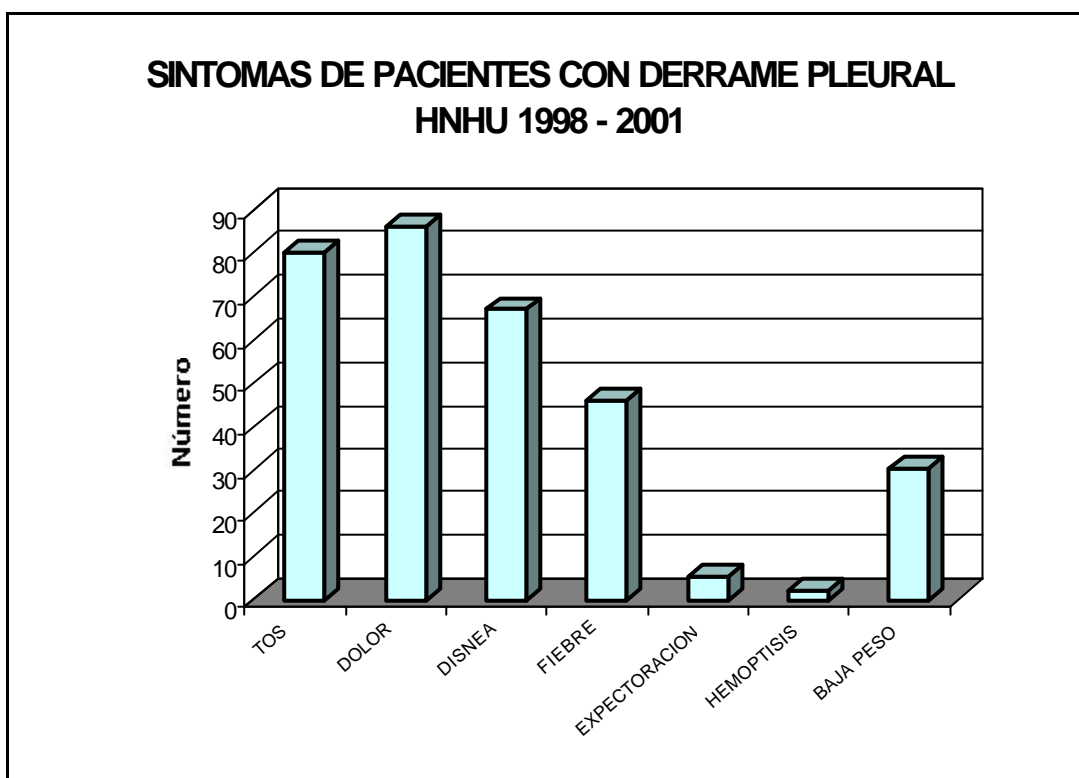


LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

Globalmente, el sexo masculino predominó en el estudio. En relación a los casos de tuberculosis pleural predominó el sexo masculino 62 (66.1%), mientras que en los controles predominó el sexo femenino sin diferencia significativa 32 (55.1%).

“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN EL LIQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNOSTICO DE PLEURESÍA TUBERCULOSA”

GRAFICO No. 4



Libro de Registro de Procedimientos HNHU

El síntoma más frecuente de los pacientes que acudieron con diagnóstico de derrame pleural al Servicio de Procedimientos fue dolor torácico 86 (91.4%), seguido por tos 80 (85.1%), disnea 67 (70.8%), fiebre 46 (48.8%), además de pequeños porcentajes de pacientes presentaron baja de peso, expectoración o hemoptisis.

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

CUADRO No. 3

| EDAD DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME PLEURAL QUE ACUDEN AL SERVICIO DE PROCEDIMIENTOS HNHU – 1998 - 2001 | | |
|---|-------------|---------------|
| | TBC | NO TBC |
| N | 94 | 49 |
| PROMEDIO | 32.4 | 61.7 |
| MEDIANA | 26.0 | 67.0 |
| DESVIACION ESTANDAR | 15.7 | 18.9 |
| MINIMO | 14 | 18 |
| MAXIMO | 86 | 90 |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS DEPARTAMENTO NEUMOLOGÍA

La edad promedio de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural fue de 32.4 años con una desviación estándar de 15.7 con edad mínima de 14 y máxima de 86. Mientras que en los casos controles la edad promedio es mayor de 61.7, con desviación estándar de 18.9, edad mínima de 18 y máxima de 90 años.

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

CUADRO No. 4

| LADO AFECTADO EN EL DERRAME PLEURAL SEGÚN CAUSA HNHU 1998 - 2001 | | | | | | |
|---|--------------|-------------|--------|-------------|-------|-------|
| LADO | TUBERCULOSIS | | NO TBC | | TOTAL | |
| | N | % | N | % | N | % |
| IZQUIERDO | 51 | 53.8 | 21 | 42.9 | 72 | 52.3 |
| DERECHO | 42 | 45.8 | 28 | 57.1 | 70 | 47.4 |
| BILATERAL | 1 | 0.4 | 0 | 0 | 1 | 0.3 |
| TOTAL | 94 | 100.0 | 49 | 100.0 | 143 | 100.0 |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS DEPARTAMENTO NEUMOLOGÍA

En los casos de tuberculosis pleural ha predominado el lado izquierdo con 51 pacientes (53%), lado derecho con 42 (45%) y un caso con derrame bilateral.

Por otro lado, en el grupo de controles predominó el lado derecho con 28 pacientes (57%) sin embargo sin diferencia significativa con el grupo de casos.

Globalmente, predominó el lado izquierdo con 183 pacientes (53.2.3%) a expensas del número del grupo de tuberculosis pleural.

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

CUADRO No.5

| COLOR DE LÍQUIDO PLEURAL DE LOS PACIENTES CON DERRAME PLEURAL | | | | | |
|---|---------|--------------|-----------|--------------|-------|
| DIAGNÓSTICO | CITRINO | SEROHEMÁTICO | PURULENTO | TRANSPARENTE | TOTAL |
| TUBERCULOSIS | 88 | 4 | 1 | 1 | 94 |
| NO TBC | 32 | 14 | 3 | 0 | 49 |
| TOTAL | 120 | 18 | 4 | 1 | 143 |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

En el presente estudio, podemos notar que el color citrino del líquido pleural predominó en ambos grupos, pero la relación entre este color y otros en los casos de tuberculosis es ostensiblemente mayor, que en el grupo control.

El valor predictivo positivo del color citrino para el diagnóstico de tuberculosis pleural es de 89%.

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

CUADRO No. 6

| DIAGNÓSTICO FINAL | RESULTADO | | TOTAL |
|-------------------|---------------|---------------|-------|
| | TEST POSITIVO | TEST NEGATIVO | |
| TUBERCULOSIS | 81 | 13 | 94 |
| NO TUBERCULOSIS | 11 | 38 | 49 |
| TOTAL | 92 | 51 | 143 |

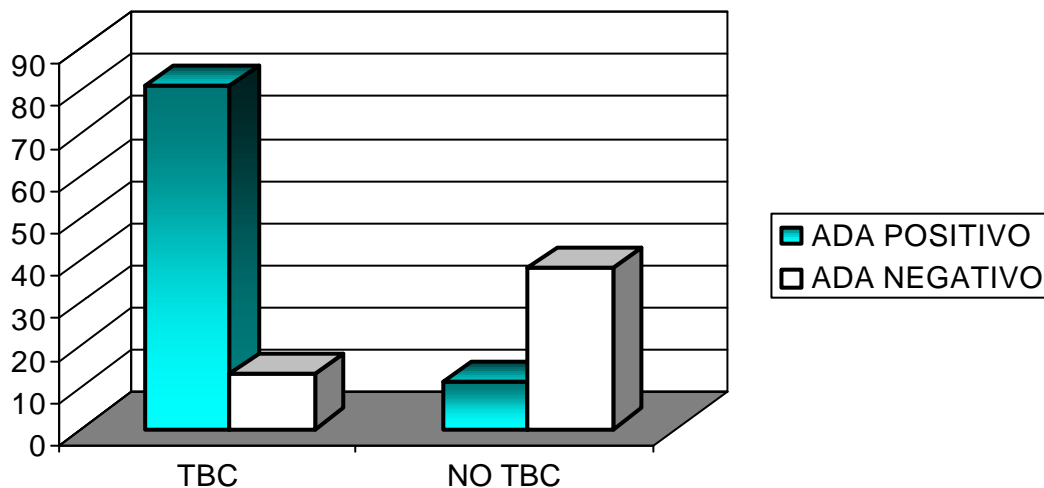
LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

De 94 pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural, 13 pacientes (13%) fueron falsos negativos al test de ADA, mientras que de 49 pacientes con un diagnóstico definitivo diferente a TBC, resultaron falsos positivos 11 (22%) para dicho test.

“ADENOSINA DEAMINASA: LA UTILIDAD DE SU DETERMINACIÓN EN EL LIQUIDO PLEURAL PARA EL DIAGNOSTICO DE PLEURESÍA TUBERCULOSA”

GRAFICO No. 5

DIAGNOSTICO FINAL TEST DE ADA SEGÚN CASOS Y CONTROLES
HNHU 1998 - 2001



LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

Gráficamente, se puede observar que la mayoría de los pacientes que acudieron para el diagnóstico resultaron tuberculosis, y que fue alto el porcentaje con test de ADA positivo. En los Controles sin embargo el número fue mayor y predominó el test de ADA negativo.

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

CUADRO No. 7

| DIAGNÓSTICO | RESULTADO TEST ADA | | TOTAL |
|------------------------|--------------------|--------------|-------|
| | ADA POSITIVO | ADA NEGATIVO | |
| TUBERCULOSIS | 81 | 13 | 94 |
| NEOPLASIA | 3 | 24 | 27 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA | | 1 | 1 |
| NEUMONIA | 6 | 8 | 14 |
| EMPIEMA | 2 | | 2 |
| OTROS | | 5 | 5 |
| TOTAL | 92 | 51 | 143 |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

De 94 pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural, 13 pacientes (13%) fueron falsos negativos al test de ADA, mientras que de 49 pacientes con un diagnóstico definitivo diferente a TBC, resultaron falsos positivos 11 (22%) para dicho test en patologías como: neumonía (6), empiema (2) y neoplasias (3),.

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

SENSIBILIDAD DEL TEST DE ADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO
UNANUE 1998 – 2001

FÓRMULA

$$\text{SENSIBILIDAD} = \frac{\text{ENFERMOS CON ADA(+)}}{\text{ENFERMOS CON ADA(+) Y ADA(-)}} \times 100$$

ENTONCES: $81 / 81 + 13 \times 100 = 86.1\%$

La sensibilidad del Test de ADA para nuestro trabajo es de **86.1%**

ESPECIFICIDAD DEL TEST DE ADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO
UNANUE 1998 – 2001

FORMULA

$$\text{ESPECIFICIDAD} = \frac{\text{NO TBC CON ADA (-)}}{\text{NO TBC CON ADA(+) Y ADA(-)}} \times 100$$

ENTONCES: $38 / 11 + 38 \times 100 = 77.5 \%$

La especificidad del Test de ADA en nuestro trabajo es de **77.5%**

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

VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP) DEL TEST DE ADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 1998 – 2001

FORMULA

$$\text{VPP} = \frac{\text{ENFERMOS CON ADA (+)}}{\text{TBC Y NO TBC CON ADA(+)}} \times 100$$

ENTONCES: $81 / 11 + 81 \times 100 = 88.0 \%$

El valor predictivo positivo del del Test de ADA en nuestro trabajo es de **88.0%**

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) DEL TEST DE ADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL EN EL HOSPITAL NACIONAL HIPÓLITO UNANUE 1998 – 2001

FORMULA

$$\text{VPN} = \frac{\text{NO TBC CON ADA (-)}}{\text{TBC Y NO TBC CON ADA(-)}} \times 100$$

ENTONCES: $38 / 13 + 38 \times 100 = 74.5\%$

El valor predictivo positivo del del Test de ADA en nuestro trabajo es de **74.5%**

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

GRAFICO No. 6

DIAGRAMA DE TALLOS Y HOJAS PARA EL RESULTADO DE TEST DE ADA VS DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS PULMONAR. HNHU 1998 - 2001

Frecuencia Rango ADA

| | |
|-------|----------------------------------|
| 1.00 | Extremos (= < 4) |
| 3.00 | 0 . & |
| 9.00 | 1 . 79&& |
| 5.00 | 2 . 06& |
| 13.00 | 3 . 0789& |
| 39.00 | 4 . 2555555555556899&& |
| 32.00 | 5 . 12234567788899 |
| 62.00 | 6 . 0000112223344455566677889999 |
| 47.00 | 7 . 0000012334455667788899 |
| 33.00 | 8 . 01112233455677& |
| 25.00 | 9 . 1235667889& |
| 10.00 | 10 . 13&&& |
| 8.00 | 11 . 19&& |
| 4.00 | 12 . && |
| 10.00 | Extremos (>= 135) |

Intervalo: 10.00

Casos por hoja: 2 casos

& significa fracción

Cuando se realiza la comparación de sensibilidad y especificidad tomando en cuenta los puntos de corte entre 30 y 40 U / l del resultado de test de ADA. Se obtuvieron los siguientes resultados

Punto de corte 30

Sensibilidad $87 / 94 \times 100 = 92\%$

Especificidad $37 / 12 + 37 \times 100 = 75\%$

Punto de corte 40 U/l

Sensibilidad $83 / 94 = 89\%$

Especificidad $37 / 37 + 12 = 75\%$

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

Cuadro No. 8

VALORES CITOBIOQUÍMICOS DEL LÍQUIDO PLEURAL EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS HNHU 1998 - 2001

| | PROTEÍNAS | LEUCOCITOS | ADA |
|---------------------|-----------|------------|-------|
| N | 301 | 301 | 301 |
| PROMEDIO | 4.8 | 783 | 69.78 |
| MEDIANA | 4.9 | 350 | 68.00 |
| DESVIACION ESTANDAR | 1.1 | 4.00 | 28.61 |
| VALOR MINIMO | 1.4 | 4.00 | 4 |
| VALOR MAXIMO | 8.3 | 7200 | 201 |

En los pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural, se encontró:

- El valor promedio de las proteínas fue de 4.8 g/d con valor mínimo de 1.4 g/d y el valor máximo de 8.3g/d.
- La cantidad de leucocitos tuvo como promedio de 783 con valor mínimo de 4 y valor máximo de 7200.
- El valor promedio de test de ADA 69.7%, con un valor mínimo de 4 y un valor máximo de 201.
- El porcentaje mínimo de mononucleares fue de 60%.

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

Cuadro No. 9

| Cultivo de Bk del líquido y pleura parietal en Pacientes con Diagnóstico Definitivo de Tuberculosis Pleural HNHU 1998 – 2001 (n= 201) | | |
|--|---------------|--------|
| Cultivo Bk positivo solo en líquido pleural | 8 pacientes | 4.0% |
| Cultivo Bk positivo en biopsia pleural | 83 pacientes | 40.0 % |
| Cultivo Bk positivo en líquido y biopsia pleural | 3 pacientes | 1.5% |
| Cultivo Bk negativo en líquido y biopsia pleural | 107 pacientes | 54.5% |
| TOTAL | 201 pacientes | 100.0% |

LIBRO DE REGISTRO DE PROCEDIMIENTOS HNHU

No realizamos el cultivo de biopsia o líquido pleural en 107 pacientes, por lo que de un total de 201 se analizaron los resultados de cultivo: 8 tuvieron cultivo positivo para Bk en el líquido pleural y negativo en la biopsia. Asimismo, 83 de nuestros pacientes tuvieron cultivo positivo para Bk en la biopsia mas no en el líquido. Y finalmente, 3 pacientes tuvieron cultivo positivo tanto en la biopsia como el líquido para Bk.

Entre los pacientes diagnosticados con TBC (Casos), cabría decir que existen mas resultados ADA positivos que negativos. ¿Este resultado es debido a la presencia del “TBC”? Para responder esta pregunta se utiliza como grupo control al grupo de pacientes que no les diagnosticaron TBC (“No TBC”). Se revisaron los casos y controles, encontrándose los siguiente:

| | | Resultado Test de ADA | | |
|-------------------|--------|-----------------------|-----------|-----|
| | | ADA (+) | ADA (-) | |
| Diagnóstico Final | TBC | 81 | 13 | 94 |
| | No TBC | 11 | 38 | 49 |
| | | 92 | 51 | 143 |

Análisis de la Tabla:

Odds Ratio = 23.91 < 10.67 < OR < 54.65 >. La razón de productos cruzados es estadísticamente significativa ya que su intervalo de confianza de 95% se aleja de 1 y por lo tanto, no lo incluye. Luego, es correcto concluir que la razón de productos cruzados (Odds Ratio) es estadísticamente significativa con P igual o menor a 0.05 . En nuestros datos P=0.0000000.

Conclusión:

En el grupo de pacientes con TBC se obtienen 23.9 veces mas ADA (+), que en el grupo de pacientes con “No TBC”.

DIGITACION Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos en la Ficha Recolectora fueron depositados y digitados en un sistema computarizado bajo el programa de Microsoft Word y Microsoft Excel 2000.

Para el análisis estadístico, se evaluó la distribución normal de los valores de ADA para cada grupo de estudio mediante el Software SSPS.

Para la comparación de los resultados de ADA obtenidos para cada grupo, se utilizaron el test de Kruskal – Wallis y U de Mann-Whitney, respectivamente.

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 |

VII. CONCLUSIONES

1. La determinación de ADA es una prueba útil para el diagnóstico de las efusiones pleurales de origen tuberculoso en zonas de alta prevalencia como nuestro medio.
2. De 94 pacientes con diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural, 13 pacientes (13%) fueron falsos negativos al test de ADA, mientras que de 49 pacientes con un diagnóstico definitivo diferente a TBC, resultaron falsos positivos 11 (22%) para dicho test.
3. La sensibilidad del Test de ADA para nuestro trabajo es de 86.2% para el diagnóstico de tuberculosis pleural, mientras que la especificidad es de 77.5%.
4. El valor predictivo positivo fue de 88.0% y el valor predictivo negativo 74.5%
5. En la pleuresía tuberculosa se obtiene 23.6 veces más ADA positivo que en las enfermedades no tuberculosas.
6. El valor promedio de Test ADA en los pacientes con diagnóstico final de tuberculosis pleural es de 69.8, mientras el valor promedio de Test ADA en los pacientes control es menor (30.1).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **INFORME TUBERCULOSIS EN EL PERÚ. 2000**, Dirección General de Salud de las Personas, Programa Nacional de Control de Enfermedades Transmisibles – Control de Tuberculosis. Ministerio de Salud. pp. 25- 28
- 2.- **ALIAGA, S.** Tasa de casos de TBC en el HNCH: Impacto de un programa de control. Tesis Médico Cirujano. UPCH, 1996.
- 3.- **ALVAREZ, S.** Et al Extra pulmonary Tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1989; 63: 25-55.
- 4.- **STOREY** et al (1986). Pleural effusion; a diagnostic dilemma. *J Am Med Assoc.* 236, 2183.
- 5.- **LIGHT, RW** (1993). *Pleural Diseases.* P-. 119. Lea and Febiger. Philadelphia.
- 6.- **BERGER, HW.** Tuberculous Pleurisy. *Chest*, 1993; 63: 88-92.
- 7.- **SCHARER L.** Isolation of tubercle bacilli from needle biopsy specimens of parietal pleura. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 466-8.
- 8.- **LEVINE H.** et al. Diagnosis of tuberculosis pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med* 1980; 126: 269-71.
- 9.- **CARCELEN, A.** La Biopsia de pleura y/o peritoneo en pleuresía o peritonitis exudativa. Tesis doctoral. Lima, 1972.

10.- FERNÁNDEZ A., CHEESMAN R., BAER E., PAJARES V., MALASPINA M valor de la punción biopsia pleural en el diagnóstico etiológico de los derrames pleurales. 1980. I Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima- Perú.

11.- ACCINELLI R., YI A., PIÑEIRO A Importancia del cultivo de pleura en el diagnóstico de Tuberculosis pleural (informe preliminar), 1982. II Congreso Peruano de Medicina Interna. Lima- Perú.

12.- ONADEKO BO. Tuberculous pleural effusion clinicals patterns and management in Nigerias. Tubercle 1988; 59: 269-75.

13.- GIUSTI G. Adenosine Deaminase. In Methods of Enzymatic Analysis, Bermeyer H. U. ed, Academic Press, N. York, 1984, 2: 1099.

14.- PIRAS MA et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions : An aid to differential diagnosis. Br Med J 1978; 2: 1751-2.

15.- PETERSON T et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. Act Med Scand 1984; 299-304.

16.- OCAÑA et al. Adenosime deaminase in pleural fluid. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest 1983; 84: 51-3.

17.- MARITZ FJ et al. ADA estimation in the differentiation of pleural effusions. S Afr Med J 1982; 62: 556-8.

18.- STRANKINGA WF et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pleural effusions : a diagnostic test. Tubercle 1987; 68: 137-40.

19.- MARTIN B: Human adenosine deaminase distribution and properties. J. Bios Chem. 251: 5448, 1986.

20.- HOVI T. et al. Effect of adenosine deaminase in Lymphocyte proliferation, Clin Exp Immunology 1986 ; 23 : 395-403.

21.- CARSON DA et al. Effect of adenosine deaminase inhibition upon human Lymphocyte blast genesis. J. Clin Invest. 1986; 57: 274-82.

22.- TUNG R. et al. Adenosine deaminase activity in chronic Lymphocyte Leukemia. Relationship to B and cell subpopulation. J Clin Invest 1986; 57: 756-61.

23.- NISHIDA Y et al. The differences in purine metabolism between T and B lymphocytes. Exp Hematol 1980; 8: 593-8.

24.- CRISANTO M. Test de adenosina deaminasa para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes con derrame pleural. Tesis para optar el título de laboratorista clínico. Lima 1992.

25.- ROJAS B. Determinación de adenosina deaminasa en líquido pleural. Tesis para optar Título de Tecnólogo Médico. Lima. 1989.

26.- REYES J. Diagnóstico rápido de meningitis tuberculosa mediante dosaje de actividad de adenosina deaminasa (ADA) en LCR. Tesis de Bachiller en Medicina. Lima. 1988.

27.- GARCIA, J. Utilidad de la determinación de Adenosina Deaminasa. TE-UPCH. 1995.

28.- GERHART W et al. Evaluation of test data from clinical studies. Scand J Clin Lab Invest 1986; 46 (suppl 181): 1-74.

29.- BANALES JL et al. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the Literature. Chest; 1991 Feb; 99 (2): 355-7.

30.- VAN KEIMPEMA AR et al. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. Eur. J Respir Dis 1987; 71: 15-8.

31.- HAYASHI R et al. Measurement of adenosine deaminase activity in pleural effusion with special reference to carcinomatous and tuberculous pleuritis. Jpn J Respir Dis 19: 35, 1989.

32.- SEGURA RM et al. Adenosine deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis. Clin Biochem 1989; 22:141-8.

33.- GUPTA DK et al. Efficacy of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. Indian J Chest Dis Allied Sci 1990. 32 (4): 2-8.

34.- PEREZ DE OTEYZA C et al. Adenosine deaminase in pleural effusions. Its usefulness in the diagnosis of tuberculous pleurisy. Ann Med-Intern 1989 may; 6 (5): 244-8.

35.- MORUWAKI Y et al. Discrimination of tuberculosis from carcinomatous pleural effusions by biochemical markers: adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. Jpn J Med 1987; 28 (4): 478-84.

36.- GIBLETT ER et al. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. Lancet II: 1067,1972.

37.- OCAÑA I et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. Ann Rheum Dis 1988; 47: 394-7.

38.- BLANCO – VACA F et al . Analysis of adenosine deaminase and its subtractions as a diagnostic parameter in tuberculous pleural effusion. Rev Clin Esp. 1989; 184 (!): 7-11.

39.- FERNANDEZ J et al Adenosina deaminasa en tumores: un marcador de invasión pleural por procesos linfoproliferativos. Medic Clin 1992;98 (7): 276-7.

40.- BARBE F et al. Adenosina deaminasa y mesotelioma. Med Clin 1990; 95: 276-7.

41.- ENA J et al. Utilidad y limitaciones de la adenosina deaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin 1990; 95: 333-5.

42.- FONTAN B. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. Chest 93 (2): 303-7. 1988.

43.- PEREZ VIDAL R et al. High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. Chest 1986;90:625.

44.- LOWELL JR. Pleural effusions. A comprehensive Review. Baltimore: University Park Press, 1987.

45.- ALLNER JJ. Pleural fluid and peripheral blood lymphocyte function in tuberculosis. Ann Intern Med 1978; 89: 932-6.

46.- JI WOON KIM et al. C reactive protein, sialic acid and adenosine deaminase levels in serum and pleural fluid from patients with pleural effusions. Kor j Intern med 1988; 3 (2): 122-7.

47.- FUJIWARA H et al In vitro tuberculin reactivity of lymphocytes from patients with tuberculous pleurisy. Infect Immun 1982; 35: 402-9.

48.- NISHIKAWA H et al Clinical significance of measurement of adenosine deaminase activity in pleural effusions for differential diagnosis of pleuritis: Influence of the hemolysis in pleural effusion on (ADA) activity. Jpn J Respir Dis 24: 230. 1986.

49.- BLAKE J et al. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. S Afr Med J 1982; 62: 19-21.