
Utilización de la adenosin desaminasa (ADA) como parámetro en el diagnóstico de pacientes con tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y del SNC

Use of adenosine deaminase (ADA) as a parameter in the diagnosis of patients with extrapulmonary tuberculosis: pleural, peritoneal and NCS

Dasha García Huertas *
Alfredo Escala Maccaferri **
Maritza Guerrero Cedeño ***
José Cevallos Orozco ****

Resumen

Tipo de estudio: estudio estadístico descriptivo transversal multicéntrico entre agosto de 2001 y abril de 2002.

Objetivo: aplicar el ADA como un método de diagnóstico adicional, sencillo, barato y rápido que nos permite tener certeza diagnóstica y efectividad ante la sospecha de tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y sistema nervioso central.

Resultados: de los 31 pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis extrapulmonar: 19 pacientes presentaron derrame pleural con diagnóstico presuntivo de tuberculosis pleural; 14 presentaron valores de ADA superiores a los 45U/L, confirmando este diagnóstico en 13.

De los 7 pacientes que presentaron ascitis, con diagnóstico presuntivo de tuberculosis peritoneal, 2 presentaron valores de ADA superiores a las 35U/L, confirmando en los 2 casos este diagnóstico. Una paciente presentó valores de ADA inferiores a las 35U/L confirmando también el diagnóstico de tuberculosis peritoneal.

De los 5 pacientes que presentaron meningitis con sospecha de que sea tuberculosa, los 5 pacientes presentaron valores de ADA superiores a las 6U/L confirmando el diagnóstico.

Conclusiones: se pudo comprobar que la determinación del ADA para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar tiene una sensibilidad y especificidad superior al 80% con valores de cohorte mayor de 45U/L para líquido pleural, mayor de 35U/L para líquido ascítico, mayor de 6U/L para LCR.

Se pudo establecer un valor predictivo positivo del ADA en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar superior al 90%.

Palabras claves: tuberculosis extrapulmonar, Adenosin desaminasa, diagnóstico.

Summary

Type of study: We made a statistic descriptive study of patients with presumed diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: pleural, peritoneal and central nervous system at the Abel Gilbert Ponton Hospital & Luis Vernaza Hospital in Guayaquil, since August 2001 to April 2002.

Objective: The object of our study was to apply the ADA as an additional method of diagnose, which allows us to have a certain diagnosis when there is an extrapulmonary tuberculosis suspicion: pleural, peritoneal and nervous central system.

Results: Of all the thirty one (31) patients with presumed diagnosis of extrapulmonary tuberculosis, nineteen (19) patients presented a pleural leak with a presumed diagnosis of tuberculous pleuritis, while the other fourteen (14) presented values of ADA higher than 45 U/L, confirming the diagnosis in thirteen (13) of the cases.

Seven (7) patients presented Ascitis with a presumed diagnosis of peritoneal tuberculosis, two (2) patients presented ADA values superior to 35 U/L, confirming in the two cases this diagnosis. A patient presented ADA values inferior to 35U/L confirming also a peritoneal tuberculosis.

Five of the patients presented meningitis with a suspect of tuberculosis meningitis. All the five (5) patients presented values of ADA superior to 6 U/L confirming the diagnosis.

Conclusions: We could proof that the determination of ADA for the of diagnose tuberculosis extrapulmonary, it has a sensibility specificity superior to the 80% with values that go up to 45 U/L for the pleural liquid, and up to 35 U/L for the astistic liquid, and finallu up to the 6 U/L for LCR.

Was established a positive predictive value of ADA in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis superior to the 90%.

* Médico Internista, Hospitales Abel Gilbert Pontón y Luis Vernaza, Guayaquil - Ecuador

** Director de Tesis. Director Escuela de Graduados, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica

*** Patóloga del Hospital Luis Vernaza, Guayaquil – Ecuador

**** Neumólogo, Médico Tratante del Hospital Abel Gilbert Pontón, Guayaquil - Ecuador

Introducción

La tuberculosis es la principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. La OMS ha estimado que un tercio de la población mundial (1722 millones de personas) está infectado por el *Mycobacterium tuberculosis* y que anualmente aparecen 10 millones de casos nuevos de tuberculosis activa y fallecen 3 millones de personas a consecuencia de esta enfermedad. En países en desarrollo ocurre 98% de las defunciones por tuberculosis, de los cuales el 75% afecta al grupo de edad económicamente productiva (15–50 años). El 26% de estas muertes son evitables, porque a pesar de ser una enfermedad transmisible y de alta prevalencia, es prevenible y curable (18).

En el Ecuador la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública, constituyendo la décima causa de muerte entre los hombres y décimatercera entre las mujeres en el año 1998. En los últimos 15 años la incidencia ha tenido una tendencia ascendente. En 1998, se notificaron 7.164 casos nuevos de todas las formas, lo que representa una tasa de incidencia de 58.8 por 100.000 habitantes a nivel nacional, de ellos hubo 4.832 casos nuevos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva, lo que significa una tasa de 39.7 por 100.000 habitantes (9).

Con respecto a la tuberculosis, hace algunos años la OPS/OMS, incluyó al país dentro del grupo de extrema severidad. Los factores socioeconómicos desfavorables que el Ecuador ha experimentado durante los últimos años, han permitido que se agudice y dificulte las medidas de control de la tuberculosis. Son frecuentes las formas de tuberculosis extrapulmonar con 435 casos según INEC en 1999 (12).

La pleuritis tuberculosa constituye el 65% de los derrames pleurales; por lo tanto en todo exudado pleural es importante descartar que sea de origen tuberculoso el que se dificulta a través de diagnóstico bacteriológico, por la escasa rentabilidad de la baciloscopia y la exigua positividad de los medios de cultivo (5, 10, 15, 17, 23).

La tuberculosis peritoneal se manifiesta con ascitis cuyo diagnóstico diferencial sigue planteando problemas en la práctica clínica diaria, ya que el

análisis bioquímico convencional del líquido ascítico no permite establecer con precisión el diagnóstico etiológico de dicho síndrome clínico (7).

Otra de las formas de tuberculosis extrapulmonar es la meningitis tuberculosa considerada como una urgencia médica por lo cual es necesario establecer el correcto diagnóstico para dar la terapéutica específica. El único diagnóstico seguro de tuberculosis es demostrar la presencia del bacilo de Koch en el cultivo con un rendimiento bacteriológico de hasta un 20% con el inconveniente del tiempo de espera de 4 a 8 semanas (11); por lo que ha sido necesario desarrollar nuevas técnicas que permitan establecer el diagnóstico de tuberculosis (8, 10, 11, 14, 16).

La determinación de ADA es útil en las formas de tuberculosis extrapulmonar con examen microscópico negativo principalmente en la pleural, peritoneal y SNC mostrando ser muy eficaz (2, 5).

En nuestro medio esta claramente justificada la utilización rutinaria de ADA en razón de la alta prevalencia de tuberculosis y la baja rentabilidad bacteriológica (17).

En base a ello apoyamos su utilización rutinaria para diagnóstico de las formas extrapulmonares, por su sencilla técnica, bajo costo, sensibilidad y especificidad cercanas al 95% (17).

Materiales y métodos

Este estudio fue realizado en el período comprendido entre agosto de 2001 hasta abril de 2002; los pacientes fueron tomados en los hospitales Abel Gilbert Pontón y Luis Vernaza.

Los **criterios de inclusión** fueron:

Pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y SNC.

1. Síntomas y signos de tuberculosis extrapulmonar pleural: tos productiva o no productiva, fiebre, disnea, anorexia, dolor punta de costado, pérdida de peso, derrame pleural.

- Síntomas y signos de tuberculosis extrapulmonar peritoneal: fiebre, disnea, anorexia, dolor abdominal, pérdida de peso, ascitis, diarrea o estreñimiento, plenitud gástrica.
- Síntomas y signos de tuberculosis extrapulmonar del sistema nervioso central: fiebre, cefalea, pérdida de peso, vómitos, valoración semiológica neurológica positiva para meningitis.

El **criterio de exclusión** fue:

- Se excluyeron de la prueba terapéutica (no se les suministró tratamiento antifímico) a todos aquellos pacientes que obtuvieron valores de adenosin desaminasa en el líquido pleural y peritoneal de 6,8 - 18.2 U/L y en el LCR 0.0 – 1.64 U/L que son los valores normales referenciales.

Los **criterios de no inclusión** fueron:

- Todos aquellos pacientes que no presentaron síntomas y signos presuntivos de tuberculosis extrapulmonar : pleural, peritoneal y SNC, los mismos que no presentaron fiebre, pérdida de peso, derrame pleural, ascitis, meningitis etc.

Una vez seleccionados los 31 pacientes que corresponden al universo se les realiza los siguientes procedimientos:

- Tóracocentesis
- Paracentesis
- Punción lumbar

A cada uno de los líquidos obtenidos se les realizaron las siguientes pruebas:

- Químicos: Test de Rivalta y proteínas en líquidos pleuroperitoneales. Glucosa y microproteínas en LCR.
- Citológico: Contaje celular total y contaje celular diferencial en líquidos pleuroperitoneales y LCR.
- Prueba de Inmunocitoquímica: Adenosin – desaminasa en líquidos pleuroperitoneales y LCR. Se valoraron solo aquellos pacientes que obtuvieron valores de ADA por encima de los

valores de referencia considerados dentro de los valores normales, líquido pleural y peritoneal 6.8–18.2U/L, y en LCR 0.0 – 1.64U/L.

Se les procedió a realizar:

- Bacteriológicos: Tinción de Ziehl Neelsen, Cultivo de BDK en líquidos pleuroperitoneales y LCR, y
- Se les suministró tratamiento antifímico durante dos meses con lo cual se valoró la mejoría clínica de los pacientes, comparando los síntomas y signos con aquellos con los que el paciente ingresó o permaneció durante su hospitalización, con lo que se confirma su diagnóstico ante una prueba terapéutica efectiva (tabla 1).

Tabla 1

Esquema de tratamiento utilizado: 6 meses (96 dosis)

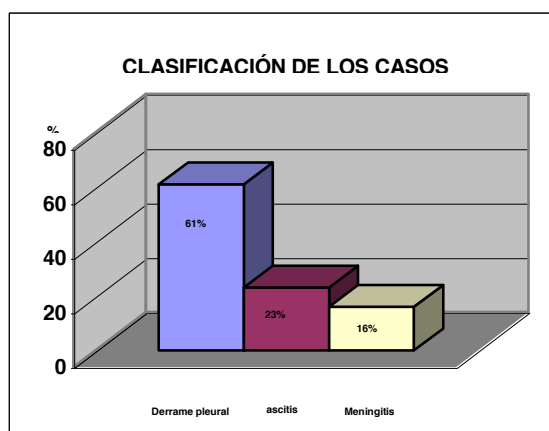
Fase	Duración	Frecuencia	Medicamentos
Primera	2 meses (48 dosis)	Diario Excepto Domingos	Isoniacida 300 mg/día Rifampicina 600 mg/día Etambutol 1200 mg/día Pirazinamida 1500 mg/día
Segunda	4 meses (48 dosis)	Tres veces x semana (Lun-Mier-Vier)	Isoniacida 600mg/día Rifampicina 600 mg /día ⁹

- Aquellos pacientes en los que se obtuvo valores de ADA dentro de los referenciales considerados normales, no se les suministró tratamiento antifímico, comprobándose otras patologías como LES, ICC, cirrosis.

Resultados

De 31 pacientes con diagnóstico presuntivo de tuberculosis extrapulmonar el mayor porcentaje lo constituyeron los que presentaron derrame pleural (tuberculosis pleural) con el 61%; ascitis con un 23% (sospecha de tuberculosis peritoneal) y meningitis con un porcentaje del 16% (gráfico 1).

Gráfico 1



ADA en Tuberculosis extrapulmonar : H.A.G.P y H . L.V. Guayaquil

El cultivo para BDK de los líquidos respectivos, y/o esputo y ganglionar:

- 25 presentaron resultado negativo lo que constituye el 80%.
- 6 pacientes presentaron resultado positivo 20% (tabla 2):

Tabla 2

CULTIVO DE B.D.K. EN LIQ. PLEURAL		
CULTIVO DE B.D.K.	POSITIVO	NEGATIVO
Esputo	2(4 semana)	17
Ganglionar	0	19
Líquido	1(4sem)-2(8 sem)	16
CULTIVO DE B.D.K. EN LIQ. ASCÍTICO		
Esputo	0	7
Ganglionar	0	7
Líquido	0	7
CULTIVO DE B.D.K. EN LIQ. CEFALORRAQUÍDEO		
CULTIVO DE B.D.K.	POSITIVO	NEGATIVO
Esputo	0	5
Ganglionar	1(4sem.)	4
Líquido	0	5

Relación del ADA en líquido pleural

De los 19 pacientes con derrame pleural y diagnóstico presuntivo de tuberculosis pleural al realizar la determinación de adenosin desaminasa (ADA) se obtuvo:

- ❖ 3 pacientes con valores normales de ADA (<18,2U/L) en los que posteriormente se determinó otros diagnósticos como son:
 - 1 paciente con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC),
 - 1 paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) y
 - 1 paciente con derrame pleural de etiología desconocida.
- ❖ 2 pacientes con valores de ADA de 18,3 a 45U/L en los que posteriormente se determinó los siguientes diagnósticos:
 - 1 paciente que recibió tratamiento antifímico y no presentó mejoría clínica de sus síntomas al que posteriormente se diagnosticó de cáncer de pulmón.
 - 1 paciente con diagnóstico de tuberculosis que recibió tratamiento antifímico y ,presentó mejoría clínica de los síntomas.
- ❖ 14 pacientes con valores de ADA de más de 45U/L en los que posteriormente se determinó los siguientes diagnósticos.
 - 13 pacientes con diagnóstico de tuberculosis que recibieron tratamiento antifímico y presentaron mejoría clínica de los síntomas a los 2 meses de tratamiento.
 - 1 paciente con ADA de 89 U/L que no presentó mejoría clínica de los síntomas con el tratamiento antifímico, al que posteriormente se le diagnóstico de cáncer de pulmón.

Relación del ADA en líquido ascítico

De los 7 pacientes con ascitis:

- ❖ 3 presentaron valores de ADA < 18,2 U/L en los que se determinó los siguientes diagnósticos :
 - 1 paciente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II (DM II) y nefropatía
 - 2 pacientes con diagnóstico de cirrosis.
- ❖ 2 pacientes con niveles de ADA de 18,3 a 35 U/L en los que se determinó los siguientes diagnósticos
 - 1 paciente que recibió tratamiento antifímico y no presentó mejoría clínica de sus síntomas al que posteriormente se diagnosticó cirrosis.

- 1 paciente con diagnóstico de tuberculosis que recibió tratamiento antifímico y, presentó mejoría clínica de los síntomas.
- ❖ 2 pacientes con niveles de ADA de > de 35 U/L en los que se determinó los siguientes diagnósticos:
 - 2 pacientes con diagnóstico de tuberculosis que recibieron tratamiento antifímico y presentaron mejoría de los síntomas a los 2 meses de tratamiento.

Relación del ADA en LCR

De los 5 pacientes con diagnóstico presuntivo de meningitis tuberculosa los valores de ADA fueron iguales y superiores a las 6 U/L con un rango de 6 U/L a 14,6 U/L.

- ❖ Los 5 pacientes recibieron tratamiento antifímico se observó mejoría de los síntomas.
 - Uno de los pacientes a pesar de haber presentado mejoría clínica murió por vasoespasmos y/o infarto cerebral.
 - Un paciente murió por complicaciones de meningitis tuberculosa.

Para probar si el ADA tiene una efectividad superior al 80% en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y SNC, se utilizó la prueba de oro (Test de Gold Standard) que consiste en determinar el valor predictivo positivo (efectividad), sensibilidad y especificidad.

Valor predictivo positivo

Ante la posibilidad de que un paciente esté o no enfermo, se le somete a una prueba diagnóstica, cuyo resultado puede ser positivo o negativo; si la prueba resulta positiva, el diagnóstico de que el paciente está enfermo será correcto con una probabilidad alta; por el contrario, si la prueba es negativa, el diagnóstico de paciente sano también será probablemente correcto.

La sensibilidad y la especificidad son dos valores de probabilidad que cuantifican la fiabilidad diagnóstica de una prueba; para diferenciar correctamente a las personas enfermas de las que no lo están. Para establecer estos valores, se toma una muestra de candidatos a padecer la enfermedad y a todos ellos se les aplica la prueba diagnóstica, construyendo la tabla 3:

Tabla 3

	Pacientes que tienen la enfermedad	Pacientes que no tienen la enfermedad
Positivos: Pacientes que aparentemente tienen la enfermedad	a) Verdaderos positivos	b) Falsos positivos
Negativo: Pacientes que aparentemente no tienen la enfermedad	c) Falsos negativos	d) Verdaderos negativos

Valor predictivo positivo: es la probabilidad de que un individuo padezca la enfermedad cuando la prueba diagnóstica ha sido positiva. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{a}{a + b}$$

Al aplicar este análisis discriminante, para comprobar la efectividad de que un método inmunocitoquímico como la adenosin desaminasa (ADA) en tuberculosis extrapulmonar tiene un valor predictivo positivo superior al 80%; si consideramos como pruebas positivas para tuberculosis todas las pruebas con resultados superiores a los valores de cohorte para cada líquido corporal como nos muestra la tabla 4.

Tabla 4

Valores de cohorte	Líquido corporal
ADA >45 U/L	Líquido pleural
ADA >35 U/L	Líquido ascítico
ADA >6 U/L	LCR

De lo que se deduce:

$$\text{Sensibilidad del ADA} = \frac{a}{a + c} = \frac{20}{20 + 2} = 0,90 \times 100 = 90\%$$

$$\text{Especificidad del ADA} = \frac{d}{b + d} = \frac{8}{1 + 8} = 0,88 \times 100 = 88\%$$

$$\text{Valor predictivo Positivo del ADA} = \frac{a}{a + b} = \frac{20}{21} = 0,95 \times 100 = 95\%$$

$$\text{Valor predictivo negativo del ADA} = \frac{d}{c + d} = \frac{8}{10} = 0,80 \times 100 = 80\%$$

(Tabla 5)

Tabla 5

Adenosin desaminasa (ADA)	Pacientes que tienen la enfermedad	Pacientes que no tienen la enfermedad
Positivos:	a) Verdaderos positivos	b) Falsos positivos
>45 U/L	13	1
>35 U/L	2	0
>6 U/L	5	0
Total	20	1
Negativo:	c) Falsos negativos	d) Verdaderos negativos
<45 U/L	1	4
<35 U/L	1	4
<6 U/L	0	0
Total	2	8

Discusión

En los últimos años se ha hecho un considerable esfuerzo de investigación en la búsqueda de técnicas alternativas en el diagnóstico de la tuberculosis.

Una prueba inmunocitoquímica que tenga que asumir de forma positiva las deficiencias de las técnicas de diagnósticos tradicionales y ser aceptada universalmente, debe permitir diagnosticar la tuberculosis de reactivación en su fase inicial, las tuberculosis pulmonares con baciloscopías negativas, las formas de tuberculosis extrapulmonares y la tuberculosis infantil. Dentro de los métodos destinados a la detección de marcadores en muestras clínicas para el diagnóstico de tuberculosis, se han desarrollado diferentes técnicas.

Una de ellas es una técnica sencilla que permiten establecer un diagnóstico presuntivo de determinadas formas de tuberculosis mediante determinación cuantitativa de adenosin desaminasa (ADA), esta enzima comenzó a tener interés en 1972 cuando se asoció su déficit con algunas formas de inmunodeficiencias; desde entonces existe gran interés por su elevada actividad en procesos relacionados con una respuesta aumentada de la inmunidad celular (3, 15, 17).

La misma que es de amplia distribución en el organismo (eritrocitos, linfocitos corteza cerebral), pero es el tejido linfoide donde su importancia es mayor ya que su actividad catalizadora, permite la diferenciación linfocitaria. **Es una enzima que participa en el catabolismo de las purinas permitiendo el paso de adenosina a inosina (3, 22). Su actividad en fluidos corporales se**

correlaciona con el número, maduración y el nivel de estimulación de los linfocitos T, por lo cual esta se aumenta en los líquidos con abundantes linfocitos de la pleuritis, pericarditis, peritonitis y meningitis tuberculosas.

La determinación de ADA en líquido pleuroperitoneal y LCR, ha mostrado ser muy eficaz en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar (tuberculosis pleural, peritoneal y meningitis tuberculosa) en los últimos años, aportando una elevada sensibilidad y especificidad con algunos falsos positivos en derrames metaneumónicos, empiemas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, linfomas y mesoteliomas (3, 5).

La pleuritis tuberculosa continúa siendo una de las causas más importantes de derrame pleural, aún sin recibir tratamiento, el derrame pleural se suele resolver espontáneamente. Sin embargo, existe una alta probabilidad de aproximadamente el 65% de desarrollar una tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, por lo tanto en toda evaluación del exudado pleural es importante descartar el diagnóstico de pleuritis tuberculosa (5, 10, 15, 25) siendo difícil el diagnóstico bacteriológico de ésta.

Mientras que la escasa rentabilidad de la baciloscopía es unánime en la literatura, nuestra positividad en los medios de cultivo es baja (17).

El único diagnóstico seguro de tuberculosis depende de la demostración del Bacilo de Koch en el cultivo (8). Se ha encontrado que la determinación de la actividad catalítica del ADA es superior en los derrames pleurales tuberculosos.

En los diferentes estudios se ha tomado como valor discriminativo de ADA de 45U/L (20, 22) para líquido pleural con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% (17, 20) de lo que se deduce que una actividad de ADA inferior a dicha cifra es muy improbable que corresponda a una pleuritis tuberculosa (17).

El frotis directo del líquido ascítico para la detección de micobacterias casi nunca es positivo debido a la baja concentración de micobacterias en la peritonitis tuberculosa, con una sensibilidad del 50% (24).

Otros estudios evidencian que la determinación de ADA en líquido ascítico es útil en el diagnóstico de peritonitis tuberculosa con cifras de sensibilidad y especificidad del 95% para un valor de corte de 35 U/L, con falsos positivos escasos que se dan en carcinomatosis peritoneal (6).

En el caso de la meningitis tuberculosa, en el curso de la enfermedad pueden resultar daños irreversibles del cerebro y para obtener resultado positivo por medio del cultivo es necesario esperar de 4 a 8 semanas y resultará positivo en un 45% de los casos (11, 21).

Se ha demostrado niveles altos de ADA que superan tres veces a los valores encontrados en los pacientes con meningitis viral, bacteriana, hemorragia subaracnoidea y cualquier otro desorden del SNC (1), con unos valores de corte de 6 U/L (4, 13) valores por encima de los cuales es altamente sugestivo el diagnóstico de tuberculosis con una sensibilidad del 87%, una especificidad del 84% y un valor predictivo positivo del 87% (tabla 6).

Tabla 6

ADA en tuberculosis extrapulmonar

Tipo de TB	L.corporal	ADA: Valores de corte	Sensibilidad	Especificidad
Pleuritis TB	L. pleural	45 U/L	100%	97% ^{17,20}
Peritonitis TB	L.Ascítico	35 U/L	95%	95% ⁶
Meningitis TB	LCR	6 U/L	87%	84% ^{4,13}

En los estudios realizados por diferentes autores utilizando la actividad del ADA en diversos líquidos corporales pleural, ascítico, cefalorraquídeo para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar se han obtenido diferentes valores de cohorte, superiores a ellos aumentan la probabilidad de un diagnóstico de certeza de tuberculosis extrapulmonar (tabla 7).

Tabla 7

Líquido pleural				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Martínez, et al	España	43 U/L	100%	95% ¹⁶
Bandres, et al	España	23 U/L	100%	96% ³
Martín, et al	España	45 U/L	100%	98%
Orts, et al	España	43.8 U/L	100%	96%
Blake	EEUU	30 U/L		4
Ocaña, et al	España	50 U/L	100%	97% ¹⁹
Slaats, et al	Alemania	30 U/L		23
Segura, et al	España	45 U/L	100%	97% ²⁰
Haro	España	> 45 U/L	83%	98%
García	Ecuador	45 U/L	90%	88%
Líquido Ascítico				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Crespo	España	35 U/L	95%	95% ⁶
Segura	España	42.6 U/L	100%	92%
García	Ecuador	35 U/L	100%	
LCR				
Autores	País	Niveles de cohorte de ADA	Sensibilidad	Especificidad
Ribera, et al	España	15.7 +/- 4.3 U/L		21
Blake	EEUU	6 U/L		
Kjeldsberg	EEUU	6 U/L	87%	84%
García	Ecuador	6 U/L	100%	100%

En base a ello apoyamos su utilización rutinaria para diagnóstico de las formas de tuberculosis extrapulmonar como son: la pleuritis, la peritonitis y meningitis tuberculosa mediante el análisis de este marcador (ADA) en los exudados pleuroperitoneales y LCR, reforzado por su sencillez técnica, bajo costo, alta sensibilidad y especificidad (17).

Conclusiones

1. Se pudo comprobar que la determinación del ADA para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88% en los valores de cohorte > 45U/L en líquido pleural, > de 35U/L en líquido ascítico, > de 6U/L en LCR.
2. Se pudo establecer un valor predictivo positivo del ADA en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar del 95%.
3. Se pudo comprobar que mientras más elevado es el valor del ADA mayor es la posibilidad de tener tuberculosis extrapulmonar.

4. Comprobamos en nuestro trabajo que sólo el 20% de los casos obtuvieron un cultivo de BDK positivo.
5. Se pudo demostrar que la tuberculosis pleural es la más común con un 61% en comparación a la Tb peritoneal con un 23% y meningitis tuberculosa con un 16%.
6. Se pudo observar que el ADA se eleva en otras patologías como en el caso de cáncer y cirrosis.
7. Se demostró que un predominio de polimorfonucleares no descarta la posibilidad de estar frente a una tuberculosis inicial.
8. Pudimos observar en este trabajo la mínima posibilidad de que un trasudado pueda ser una tuberculosis extrapulmonar, ya que de un universo de 26 casos entre los líquidos serosos, se presentó un caso de tuberculosis extrapulmonar siendo trasudado.
9. Se pudo comprobar en este trabajo el diagnóstico terapéutico, de aquellos pacientes que padecieron tuberculosis extrapulmonar con un cultivo de BDK negativo, quienes obtuvieron una mejoría clínica, después de 2 meses de una terapéutica antifímica.

Recomendaciones

Con la finalidad de llegar a un diagnóstico precoz de tuberculosis extrapulmonar: pleural, peritoneal y SNC, se recomienda a los especialistas en estas áreas, el uso rutinario del ADA en los líquidos corporales antes mencionados, como un marcador inmunocitoquímico, siendo sencillo, rápido, reproducible, automatizable, de bajo costo, y con el que se trabaja con una sensibilidad óptima, por lo cual se debería utilizar a gran escala, especialmente en los países en vías de desarrollo como el nuestro donde se concentra el mayor contingente de enfermos tuberculosos.

En todo paciente que presente en su evaluación clínica signos y síntomas presuntivos de tuberculosis extrapulmonar, y sus líquidos corporales (derrame pleural, ascitis y LCR) no han sido diagnosticados, será necesario realizar una toracocentesis, paracentesis y punción lumbar diagnóstica respectivamente.

En el caso de los líquidos serosos (derrame pleural y ascitis) se realizarán los exámenes de orden obligatorio para poder determinar si estamos frente a un exudado o trasudado.

Teniendo en cuenta que si se trata de un exudado se deben agotar todos los procedimientos de diagnóstico etiológico, en cambio, que si se trata de un trasudado no requerirá la práctica de otros procedimientos

diagnósticos ya que la terapia esta destinada a mejorar la condición sistémica que provocó el derrame pleural o la ascitis.

Teniendo en cuenta que el mayor porcentaje de pacientes presentaron las características de exudados en sus fluidos serosos y sólo un paciente presentó trasudado en el universo de 26 casos con derrame pleural y ascitis. Por lo cual es importante establecer cuando un fluido seroso es exudado o un trasudado para lo cual se realizaran las siguientes pruebas:

- **Características físicas:** En donde valoraremos:

1. **Aspecto:** Que puede ser amarillo pajizo, serofibrinoso, purulento o hemorrágico en el caso de un exudado, ya que los trasudados tienen por lo general un color amarillo claro, son limpidos y a veces opalescentes.
2. **Densidad:** Si se trata de un exudado tendremos una densidad mayor de 1.018 y si es un trasudado tendremos valores inferiores a éste.
3. **Reacción de Rivalta:** Los exudados son Rivalta positivos mientras que los trasudados presentan un Rivalta negativo.

- **Químicos:** Entre ellos valoraremos:

1. **Proteínas:** En general los exudados poseen una concentración mayor de 3 g/ dl, los trasudados contienen una concentración de proteínas inferior a 3 g/dl.
2. **LDH:** Puede ser de gran utilidad para el diagnóstico de tumores metastásicos de pleural o ascitis maligna. Presentando los exudados valores superiores a 200 UI, y los trasudados valores inferiores a este.

- **Citológicos:** En donde valoraremos:

1. **Contaje celular total:** Los exudados presentan valores superiores a 1000/ul, mientras que los trasudados presentan cifras inferiores a 1000/ul.
2. **Contaje celular diferencial:** En donde podemos encontrar predominio de linfocitos que es lo característico en la tuberculosis, pero que se puede presentar en otras patologías como neoplasias, artritis reumatoidea etc. Mientras que si se observa predominio de polimorfonucleares es característico de infección pero no se podría descartar el

diagnóstico de tuberculosis en una etapa inicial.

- **Bacteriológicos:** Aquí se realizarán las tinciones de Gram y de Zielh Neelsen. Los cultivos para anaerobios y aerobios con antibiograma.
- **Estudio anatomopatológico:** Se realizará PAP de los líquidos respectivos y si fuera necesario biopsia de pleura y ganglios peritoneales.

En el caso del estudio de LCR se realizarán las siguientes pruebas:

- **Características físicas:** Entre ellas valdremos:
 1. **Aspecto:** Normalmente es como el agua de roca. No obstante los líquidos completamente transparentes pueden ser también observados en la meningitis tuberculosa, en los procesos virales o en la neurosífilis. Los líquidos turbios son aquellos que tienen aumentado el contenido celular en presencia o ausencia de bacterias, presente en la meningitis tuberculosa.
- **Citológico:** Se valora.
 1. **Contaje celular total:** La bibliografía sitúa como límite superior la cifra de 5 células por mm^3 , en un LCR normal. Por lo general en una meningitis tuberculosa encontramos un recuento celular acentuado entre 200 - 500 por mm^3 .
 2. **Contaje celular diferencial:** Teniendo presente que si hay un predominio de linfocitos estaríamos frente a una meningitis tuberculosa vírica o carcinomatosa y si hay predominio de polimorfonucleares no descartaremos la posibilidad de una meningitis tuberculosa inicial, u otras posibilidades como meningitis aguda bacteriana.

- **Bacteriológicos:** Se realizarán las tinciones de Gram, Zielh Neelsen y Tinta China, además de los cultivos para anaerobios y aerobios con antibiograma.

- **Estudio anatomopatológico:** Se realizará PAP del líquido LCR

Los resultados y el análisis de este trabajo tiene como finalidad orientar normas de conducta uniformes sobre hechos aceptados en la actualidad (incluidos en la bibliografía) en el algoritmo diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

Si los valores de ADA en el derrame pleural son:

1. **Menor de 18.2 U/L** no hay probabilidades de que sea tuberculosis pleural, excepto que la persona padezca enfermedad inmunosupresora congénita o adquirida.
2. **18.3–45 U/L** hay el 50% de posibilidades de que sea tuberculosis pleural. Si el ADA se encontró dentro de este parámetro y no se ha llegado al diagnóstico tras el estudio del líquido pleural, el próximo paso diagnóstico depende del curso clínico del paciente durante el tratamiento antifímico, si se produce una clara mejoría clínica, no se debe llevar a cabo ningún procedimiento diagnóstico más.
3. **Mayor a 45 U/L** hay el 80 % de posibilidades de que sea tuberculosis pleural.

Si los valores de ADA en el líquido ascítico son:

1. **Menos de 18.2** no hay probabilidades de que sea tuberculosis peritoneal, excepto que la persona padezca enfermedad inmunosupresora congénita o adquirida.
2. **De 18.3-35U/L** hay un 50% de posibilidades de que sea tuberculosis peritoneal.
3. **Mayor a 35U/L** habrá un 80% de posibilidades de que sea tuberculosis peritoneal.

Si los valores de ADA en LCR son:

1. **De 0.0–1.64 U/L** no hay probabilidades de que sea meningitis tuberculosa, excepto que la persona padezca enfermedad inmunosupresora congénita o adquirida.
2. **Valores superiores a 6 U/L** tenemos el 80 % de posibilidades de que estemos frente a una meningitis tuberculosa.

Referencias bibliográficas

1. Arriaga W, Arriaga K: Estudio de los fluidos corporales. Lab Clin Arriaga, Guayaquil-Ecuador 1-49, 2000
2. Auxina V, Luquin M: Diagnóstico de la tuberculosis por serología: Situación actual y perspectivas futuras. Arch Bronconeumol 26: 166-171, 1990
3. Bandrés R, Abal J, Blanco J, Gómez M, Cueto M, Pineiro L: Actividad de adenosindesaminasa en líquido pleural. Estudio realizado en 64 casos. Arch Bronconeumol 30: 8-11, 1994

4. Blake J, Berman P: The use of adenosine deaminase assay in the of tuberculosis. *Med J* 2, Julio 1982
5. Caminero J, Casal M, Axina V, Pina J, Saúl J: Diagnóstico de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 32: 85-99, 1996
6. Crespo E: Carcinomatosis peritoneal con adenosindesaminasa+ (ADA) elevado en líquido ascítico. *Gastroenterología y Hepatología* 21: 469, 1998
7. Fluixa Carrascosa C, Rull Segura S, Devesa Jorda F: Líquido ascítico: Parámetros de benignidad y malignidad. *Rev Esp Enf Dig SSI* (35-38), 1996
8. Farga V: Tuberculosis. 2ª ed, Ed Mediterráneo 17-116, 1989
9. Gréselv L: Normas técnicas y procedimientos para el control de la tuberculosis en el Ecuador 5-6, Guayaquil, 1999
10. Hans L Rieder: Bases epidemiológicas de control de la tuberculosis. 1ª ed, Ed L Aulne, Paris 1-171, 1999
11. Isselbacher K, Braunwald E, et al: Principios de medicina interna, Harrison. 7ª ed, Ed Interamericana, II: 769-770, 1989
12. INEC: Causas de morbilidad diagnósticos según grupos. Anuario de estadísticas hospitalarias - camas y egresos, 1999
13. Kjeldsberg Knight J: Body fluids. ASCP. 3ª ed, Chicago
14. Lawrence M, Steven A, Stephen J: Diagnóstico clínico y tratamiento. 35ª ed, Ed Manual Moderno, México 2000
15. Light R, Ferrer J: Diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 35:105-107, 1999
16. Martínez J, Ocaña I, Capdevila J: Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuropertoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Medicina Clínica*, Barcelona 83: 578-580, 1984
17. Martín J, Lillo J, Huertas A, Gómez R, Sanz J: Valoración de la adenosin desaminasa (ADA) en la pleuritis tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 27:13-16, 1991
18. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A: Tratamiento de la tuberculosis: Directrices para los programas nacionales. 2ª ed, Ed Tipolitografía Botalla-Biela, Italia 1997
19. Ocaña I, Martínez J, Ribera E: Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 67: 141-145, España, 1986
20. Ocaña I, Martínez J, Segura R: Adenosine Deaminase in Pleural Fluids. Test diagnosis of tuberculous Pleural Efüsión. Reprinted from *Chest* 84: 51-53, Julio 1983
21. Ribera E, Martínez M, Ocaña I: Actity of adenosine deaminase in cerebrospinal fluid for the diagnosis follow-up of tuberculous meningitis in adults. *The Journal of infectious* 155 (4), abril 1987
22. San Miguel A, Arguz P: Utilidad clínica de la adenosina desaminasa y su valoración. *Análisis clínicos*, XV, 60-1(325- 329), 1990
23. Slaats E, Asberg M: A continuous method for the estimation of adenosine deaminasa catalytic concentration in pleural effusions with a Hitachi 705 discrete analyzer. *Bioquímica Clínica* 23: 677-682, 1985
24. Sleisenger M, Fordtran J: Enfermedades gastrointestinales: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 5ª ed, Ed Médica Panamericana, Buenos Aires – Argentina 2045, 1994
25. Vidal Ela R, March Ayuela P: Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. *Monografías clínicas en Neumología*. Ed Doyma 1-140, 1992

Dra. Dasha García Huertas
Teléfono: 593-04-2888954
Guayaquil – Ecuador



UNIVERSIDAD CATÓLICA
 DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL