

DETERMINACIÓN DEL VALOR DE ADENOSINA DEAMINASA EN TUBERCULOSIS PLEURAL

MARIANO FIELLI¹, ALEJANDRA GONZALEZ¹, MARCELA HERES¹, RUTH CARREÑO SAAVEDRA¹,
YANINA ASQUINEYER¹, ROSALIA BENITEZ²

¹Servicio de Neumonología, ²Sección Bacteriología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas,
Provincia de Buenos Aires, Argentina

Resumen La determinación de adenosina deaminasa (ADA) es de utilidad en países donde la prevalencia de tuberculosis (TB) es alta/moderada. El objetivo del trabajo fue analizar el punto de corte de ADA en pacientes con tuberculosis en nuestra institución. Se incluyeron todos los pacientes con derrame pleural, desde mayo del 2016 a marzo 2019. Se excluyeron aquellos con serología positiva para HIV y los trasudados. Todos fueron agrupados en los siguientes diagnósticos: TB, neoplasia, paraneumónico u otro de causa no aclarada. Se efectuó determinación de ADA y cultivo para micobacterias a todas las muestras de líquido pleural. Se realizó una curva ROC para establecer el mejor punto de corte de ADA para el diagnóstico de TB. Se recolectó información de 309 pacientes, se incluyeron 220, 87 tuvieron diagnóstico de TB. El mejor punto de corte obtenido para el ADA fue de 52 U/l, con una sensibilidad de 79% y una especificidad de 90%. El área bajo la curva (AUC) resultó de 0.90. En los menores de 40 años, el mejor punto de corte fue de 41 U/l, por debajo del obtenido para el total de la población en estudio. En nuestra población, el punto de corte para el valor de ADA en exudado pleural para el diagnóstico de tuberculosis de 52 U/l, presentó la mayor especificidad y sensibilidad.

Palabras clave: tuberculosis, derrame pleural, adenosina deaminasa

Abstract *Determination of the adenosine deaminase value in pleural tuberculosis.* The determination of adenosine deaminase (ADA) is useful in countries where the prevalence of tuberculosis (TB) is high/moderate. The objective of this study was to analyze the cut-off point for ADA in patients with TB at our institution. All patients with pleural effusion were included, from May 2016 to March 2019, except those with positive serology for HIV and transudates. They were grouped into the following diagnoses: TB, neoplasm, parapneumonic or other with an unclear cause. ADA determination and culture for mycobacteria were performed on all samples of pleural fluid. A ROC curve was performed to establish the best ADA cut-off point for the diagnosis of TB. Information was collected from 309 patients; 220 were included and 87 had a diagnosis of TB. The best cut-off point obtained for ADA was 52 U/l, with a sensitivity of 79% and a specificity of 90%. The area under the curve (AUC) was 0.90. In patients under 40 years old the best cut-off point was 41 U/l, below that obtained for the total study population. In our population the cut-off point for the ADA value in pleural exudate for the diagnosis of tuberculosis of 52 U/l presents the highest specificity and sensitivity.

Key words: tuberculosis, pleural effusion, adenosine deaminase

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La utilización del dosaje de ADA en el líquido pleural es de utilidad para el diagnóstico de tuberculosis en las regiones de moderada/alta prevalencia.

Contribución de nuestro trabajo al conocimiento actual

- Nuestro trabajo reafirma la utilidad del ADA en el diagnóstico del derrame pleural y especifica un punto de corte de 52 U/l con adecuada especificidad y sensibilidad.

La confirmación bacteriológica de la pleuritis tuberculosa es difícil por el bajo rendimiento del cultivo del líquido pleural (LP), el cual aumenta con el cultivo la de biopsia pleural. Sin embargo, la demora en obtener los resultados ha conducido a la implementación de otros métodos diagnósticos, como la determinación de adenosina deaminasa (ADA). El objetivo del presente trabajo es determinar el mejor punto de corte de ADA para el diagnóstico de tuberculosis (TB) pleural en nuestra institución.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en el que se incluyeron los pacientes con derrame pleural, en el periodo comprendido entre mayo de 2016 y marzo de 2019. Fueron excluidos los que tuvieron serología positiva para HIV y aquellos con diagnóstico de trasudado según criterios de Light. Fueron agrupados en los siguientes diagnósticos: TB,

neoplasia, paraneumónico y otro diagnóstico no aclarado. Se efectuó determinación de ADA por el método de Galanti Giusti y cultivo de micobacterias a todas las muestras de LP. Además, se estudiaron otras muestras respiratorias o extrapulmonares según el caso. El diagnóstico de TB fue definido como cultivo positivo en al menos una de las muestras enviadas o la respuesta al tratamiento empírico. Se realizó curva ROC para establecer el mejor punto de corte para ADA en líquido pleural para el diagnóstico de TB y tabla de doble entrada para dicho punto de corte. Se utilizó el paquete estadístico R versión 4.0.5 (R Core Team - 2021). R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Nacional Alejandro Posadas, con el código de registro, ref, 284 LUPOSO/19

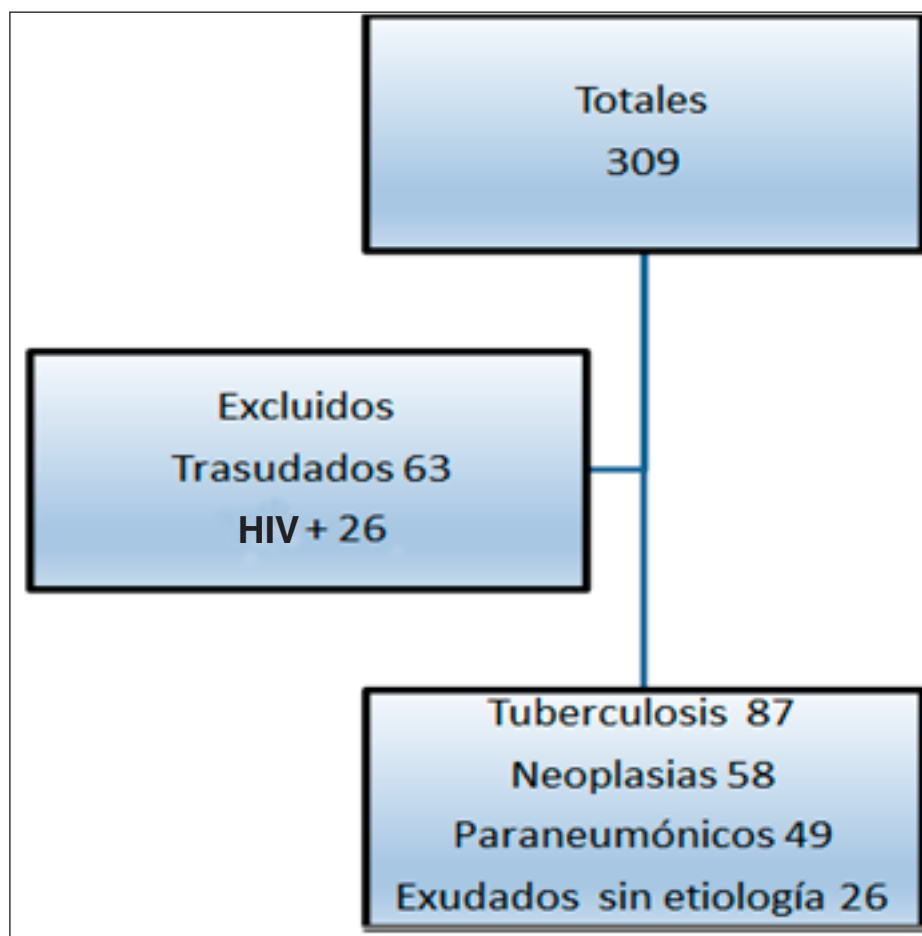
Resultados

Se recolectó información de 309 pacientes. Se excluyeron 89 (26 con serología positiva para HIV y 63 trasudados).

Ochenta y siete pacientes tuvieron diagnóstico de TB (73% fueron hombres) (Fig. 1). La mediana de edad fue de 53 (RIQ 34). En el grupo de pacientes con diagnóstico de TB fue menor que en el grupo con diagnóstico de exudado de otro origen (33 vs. 61; $p < 0.0001$). El mejor punto de corte obtenido para el diagnóstico de TB pleural fue un valor de ADA de 52 U/l, con una sensibilidad de 79%, una especificidad de 90%, un *likelihood ratio* (LR) positivo de 7.03 (IC95: 4.31-11.46) y un *likelihood ratio* negativo de 0.23 (IC95: 0.15-0.35). A partir del mencionado punto de corte se elaboró una tabla de doble entrada (Tabla 1). El área bajo la curva (AUC) de la curva ROC fue de 0.90 (IC 95: 0.86-0.94) (Fig. 2).

En el subgrupo de pacientes de 40 o más años, el mejor punto de corte para el valor de ADA resultó de 53.5 U/l, con una sensibilidad de 79% y una especificidad de 92%. En tanto que en el grupo de menores de 40 años un valor de ADA de 41 U/l arrojó una sensibilidad de 89% y una especificidad de 76%.

Fig. 1.– Población estudiada y grupos



Discusión

El diagnóstico de certeza de derrame pleural por TB requiere la demostración de bacilos tuberculosos en el esputo, en el LP o en las muestras de biopsia pleural. La baciloscopia del LP en pacientes inmunocompetentes tiene baja rentabilidad, sin embargo, en aquellos con HIV puede aumentar su rendimiento hasta el 20%. El cultivo del LP es positivo entre 12%-36%, siendo mayor en medios líquidos que en sólidos; con el sistema fluorométrico MGIT la rentabilidad del cultivo aumenta, con menor tiempo de espera^{1, 2}.

El predominio celular del LP puede influir en el resultado. Cuanto mayor es el porcentaje de neutrófilos en el LP, mayor probabilidad de que el cultivo sea positivo, probablemente porque en las fases tempranas de la enfermedad, cuando predominan los neutrófilos, el sistema

inmune todavía no es eficaz contra los bacilos. En esta situación, la carga micobacteriana en el LP será mayor. Cuando los macrófagos activados fagocitan el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), la carga micobacteriana intrapleural disminuye, y con ello la probabilidad de que el cultivo sea positivo^{3, 4}.

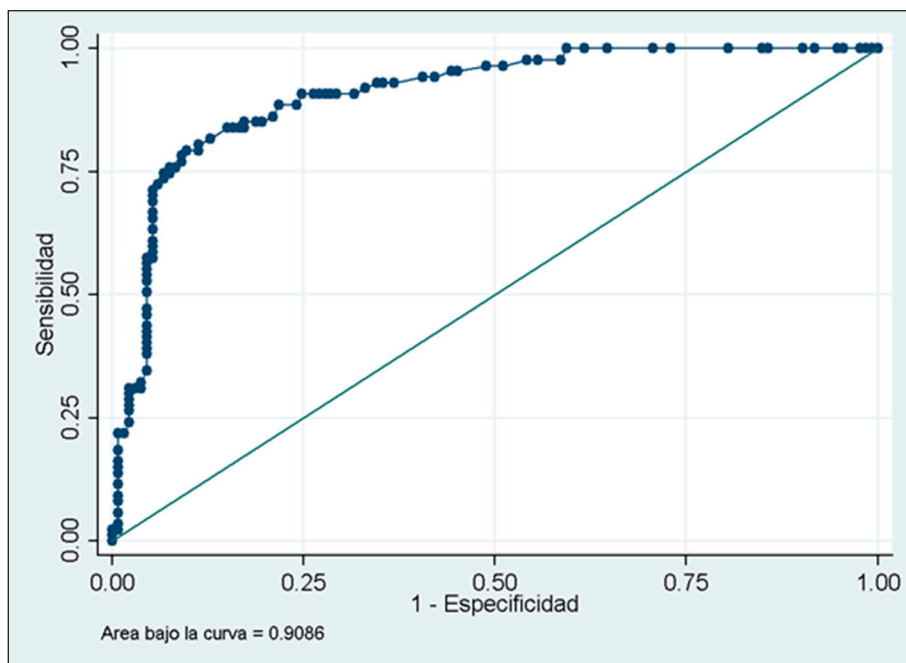
Las técnicas de amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos específicas para TB permiten detectar rápidamente el bacilo de Koch en el LP, aunque existan pocos bacilos. En un metaanálisis que incluyó 38 artículos, la sensibilidad fue del 62% y la especificidad del 98%⁵. La baja sensibilidad se atribuye a la reducida carga bacilar que contienen las muestras, a la probable presencia de sustancias en el LP que inhiben la amplificación y al posible secuestro intracelular de las micobacterias. Esta sensibilidad y el costo de cada determinación hacen que no se realice de rutina. El Xpert es un método de amplificación de ácidos nucleicos automatizado que detecta simultáneamente MT y su resistencia a la rifampicina en menos de 2 horas. Su rentabilidad en el diagnóstico es baja, con una especificidad del 100%, pero la sensibilidad oscila entre el 15 y el 27%⁶.

La biopsia pleural (BP) cerrada ciega permite observar granulomas en el 50-95% de los casos. El cultivo aumenta la rentabilidad diagnóstica del 79.8 al 91.5%. La toracoscopia también puede ser útil, aunque habitualmente no es necesario recurrir a ella².

TABLA 1.- Punto de corte de ADA de 52 U/l o mayor (ADA+) y diagnóstico de tuberculosis confirmado (TB+)

	TB +	TB -	
ADA+	69	15	84
ADA-	18	118	136
	87	133	220

Fig. 2.- Curva ROC correspondiente al valor de adenosina deaminasa en líquido pleural para el diagnóstico de tuberculosis pleural



Por lo tanto, los diagnósticos de certeza tienen limitaciones: bajo rendimiento de las pruebas, tiempo de espera prolongado para los resultados de los cultivos o el uso de técnicas invasivas como la BP. Para mejorar el diagnóstico se ha evaluado la utilidad de la determinación en el LP de biomarcadores que intervienen en la respuesta inmunológica como la enzima adenosina deaminasa².

La determinación de ADA en LP se utiliza de forma rutinaria en países donde la prevalencia de TB es alta o moderada. En estos países, en los menores de 35 años la rentabilidad de la ADA es tan elevada que incluso se podría prescindir de la BP para el diagnóstico¹. Un metaanálisis de 63 estudios, mostró que la sensibilidad es del 92%, la especificidad del 90%⁷.

Un metaanálisis de 40 trabajos publicados entre los años 1966 y 1999 concluyeron que la determinación de ADA (con una sensibilidad que oscila entre 47 y 100%, y una especificidad del 0% al 100%) para el diagnóstico del derrame pleural de origen tuberculoso es razonablemente aceptable y permite evitar la biopsia en jóvenes donde la prevalencia de TB es alta⁸.

La combinación de ADA y porcentaje de linfocitos en el líquido pleural es utilizado como parámetro para aumentar la especificidad de la prueba⁹.

La determinación de la ADA tiene limitaciones. Al existir diversos métodos para su dosaje, los resultados presentan variabilidad en lo referente a los puntos de corte utilizados. Por tanto, estos deberían establecerse en estudios de poblaciones similares y con la misma metodología. El valor más utilizado es de 40 U/l. En nuestro país, de acuerdo con el Consenso Argentino de Tuberculosis y la Red Nacional de Bacteriología de la Tuberculosis, un valor de ADA de 60 U/l tiene una sensibilidad de 84% y una especificidad de 94% para el diagnóstico de TB (Zerbini E, Imaz MS, Franco R, et al. Utilidad de la determinación de la actividad de adenosin deaminasa en el diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar. Libro de resúmenes. IX Congreso Argentino de Microbiología, 2001)¹⁰. Más

recientemente Golemba A y col. describen en su trabajo una serie de pacientes con diagnóstico de TB pleural cuyo valor promedio de ADA fue de 92.7 U/l¹¹.

En nuestra población un valor de 52 U/l se podría utilizar como punto de corte con adecuada especificidad y sensibilidad.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Porcel JM. Tuberculous Pleural Effusion. *Lung* 2009; 187: 263-70.
2. Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest* 2007; 131: 880-9.
3. Bielsa S, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 17: 85-9.
4. Ruan S-Y, Chuang Y-C, Wang J-Y, Lin J-W, Chien J-Y, Huang C-T, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax* 2012; 67: 822-7.
5. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Jr JMC. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 6.
6. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Archivos de Bronconeumología* 2014; 50: 435-43.
7. Liang Q-L, Shi H-Z, Wang K, Qin S-M, Qin X-J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 744-54.
8. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusion: a meta-analysis. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 374-81.
9. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. *PLoS ONE*. 2012; 7: 8.
10. Abbate E, Ballester D, Barrera L, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009; 9: 61-99.
11. Golemba AS, Ferreyra FGE, Rovai GB, Achinelli FR. Tuberculosis pleural en un hospital del noreste argentino. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 76-80.