

## Valor discriminante óptimo de la adenosina desaminasa en líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculosis

J. Orts Costa,<sup>(1)</sup> M.J. Cardona Iguacen,<sup>(2)</sup> J. Fuentes Arderiu<sup>(1)</sup> y B. Rodríguez Sanchon<sup>(2)</sup>

*Hemos determinado la concentración catalítica de la adenosina desaminasa (ADA) según el método de Giusti en 118 líquidos pleurales y aplicado una modificación de las curvas características receptor-operador para evaluar su capacidad discriminante en el diagnóstico de la tuberculosis.*

*El objetivo de este estudio es determinar la sensibilidad, especificidad y eficiencia de la ADA para el diagnóstico de la tuberculosis. Finalmente hemos considerado 0,73  $\mu$ kat/L como el valor discriminatorio óptimo.*

*We have determined the catalytic concentration of adenosine deaminase (ADA) according to the method of Giusti in 118 pleural effusions and applied a modification of receiver-operating characteristic curves in order to evaluate the discriminant capacity.*

*The aim of this study is to determine sensitivity, specificity and efficiency at different cutoff points of ADA for the diagnostic of tuberculosis. At last, we have considered 0,73  $\mu$ kat/L as optimum discriminant value of ADA.*

### Introducción

La adenosina desaminasa (ADA; EC 3.5.4.4) cataliza la desaminación de la adenosina a inosina. Es una enzima polimórfica que se encuentra en la mayor parte de los tejidos humanos, especialmente en los tejidos linfoides<sup>1</sup>.

Los linfocitos T presentan una actividad catalítica significativamente más elevada de ADA que los B y nulos, cuando es expresada en relación a la masa proteica celular<sup>2,3</sup>.

La posible relación entre esta enzima y el sistema inmune ha sido estudiada con intensidad creciente al descubrirse la ausencia genética de ADA en inmunodeficiencias combinadas<sup>4</sup>.

Se han encontrado concentraciones catalíticas séricas elevadas de ADA en: enfermedades del parénquima hepático, mononucleosis infecciosa, fiebres tifoideas, leucemias agudas y sarcoidosis<sup>5-7</sup>; enfermedades todas ellas en las que

existe una participación activa de la inmunidad celular.

Piras et al.<sup>8</sup> han demostrado que la concentración catalítica de ADA en líquidos pleurales de tuberculosos se encuentra elevada. Posteriormente, otros estudios han valorado la determinación de la concentración catalítica de ADA en líquido pleural como prueba para el diagnóstico de la tuberculosis<sup>9-11</sup>.

En el presente estudio hemos investigado 118 casos de derrames pleurales, determinando la sensibilidad, especificidad y eficiencia de ADA según distintos valores discriminantes para el diagnóstico de la tuberculosis y hemos establecido el valor discriminante óptimo.

### Material y métodos

#### Pacientes

La muestra estudiada ha sido de 82 hembras y 56 varones de edades comprendidas entre los 9 y 83 años, admitidos en nuestro hospital durante el último año para la evaluación diagnóstica de un derrame pleural.

Se estableció un protocolo prospectivo sistematizado similar al efectuado por Martínez-Vázquez et al.<sup>11</sup>; basado en criterios clínicos, radiología de tórax, intradermoreac-

(1) Servicio de Bioquímica (2) Servicio de Respiratorio  
Hospital de Bellvitge "Prínceps d'Espanya"  
c/ Feixa Llarga s/n. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

La correspondencia deberá dirigirse a J. Orts Costa a la dirección anteriormente citada.

ción de Mantoux, determinación de constituyentes bioquímicos (proteínas, glucosa, lactato deshidrogenasa), exámenes citológicos, exámenes microbiológicos (tinción de Gram, cultivo en agar, tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo en medio de Lowenstein, cultivo para hongos) y exámenes histológicos; todos ellos en líquido pleural.

### Muestras

Fueron obtenidos por toracocentesis y/o toracoscopia según métodos descritos<sup>12-14</sup>. Se centrifugaron (1500 g, 5 min) y los sobrenadantes (libres de células) fueron congelados a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante un tiempo inferior a un mes hasta su análisis. La actividad catalítica no sufrió cambios durante este período<sup>6,10</sup>. Fueron rechazadas las muestras hemolizadas por presentar interferencias<sup>6</sup>.

### Determinación de la concentración catalítica

Se efectuó según el método alternativo de Giusti<sup>6</sup> a  $37^{\circ}\text{C}$ .

Los reactivos (de pureza grado reactivo) utilizados fueron: Adenosina. Merck n° 862 (Darmstadt, Alemania).

Nitroprusiato de sodio. Merck n° 6541 (Darmstadt, Alemania).

Solución de hipoclorito sódico. Carlo Erba n° 370321 (Milano, Italia).

Hidróxido sódico en lentejas. Merck n° 6498 (Darmstadt, Alemania).

Hidrogenofosfato de sodio-1-hidrato. Merck n° 6346 (Darmstadt, Alemania).

Hidrogenofosfato de di-sodio-2-hidrato. Merck n° 6580 (Darmstadt, Alemania).

Fenol. Merck n° 206 (Darmstadt, Alemania).

Las absorbancias fueron determinadas en un espectrofotómetro Spectronic 710. Bausch & Lomb. Rochester, New York (USA) a 638 nm.

### Precisión interdía del sistema analítico

Se obtuvo un coeficiente de variación interdía de 8,4% ( $X = 0,63 \mu\text{kat/L}$ ), basado en el análisis por duplicado de especímenes de pacientes<sup>15</sup>.

### Evaluación de la capacidad discriminante

La capacidad discriminante de la ADA para el diagnóstico de la tuberculosis ha sido evaluada mediante la estima de la sensibilidad, especificidad y eficiencia diagnóstica.

Para ello se ha utilizado una modificación de las curvas características receptor-operador<sup>16</sup> generadas por un ordenador personal Hewlett-Packard modelo HP-9820A provisto de registrador gráfico.

### Resultados

De los 118 derrames pleurales estudiados, 35 correspondieron a una etiología tuberculosa (30%) y el resto a diferentes patologías (Tabla I). La alta prevalencia de derrames de etiología tuberculosa contrasta con la descrita en países más desarrollados<sup>17</sup>, siendo similar a la descrita por Martínez-Vázquez et al.<sup>11</sup> en nuestra área.

La sensibilidad (SE), especificidad (ES) y eficiencia (EF) diagnósticas según distintos valores discriminantes se muestran en la Tabla II y se ilustran en la Figura 1.

**Tabla I.**  
**Etiología de los derrames pleurales**

Tipo de derrame	Etiología del derrame	Número de pacientes
Tuberculoso	Tuberculosis	35
Neoplásico	Carcinoma escamoso	14
	Carcinoma bronquial alveolar	1
	Carcinoma "oat-cell"	4
	Neurinoma	1
	Adenocarcinomas de origen diverso	13
Metaneumónico	Neumonías de origen diverso	30
De etiología diversa	Tromboembolismo pulmonar	3
	Síndrome de Dressler	2
	Reacción a cirugía abdominal	1
	Pleuropericarditis vírica	1
	Insuficiencia renal	1
	Lupus eritematoso sistémico	1
	Linfoma	2
	De origen desconocido	

**Tabla II.**  
**Sensibilidad, especificidad y eficiencia según distintos valores discriminantes de la adenosina desaminasa en líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculosis.**

C.C. de ADA <sup>a</sup> ( kat/L)	SE <sup>b</sup>	ES <sup>c</sup>	EF <sup>d</sup>
0.73	1.00	0.96	0.92
0.75	0.94	0.96	0.96
0.77	0.94	0.96	0.96
0.78	0.94	0.96	0.96
0.80	0.94	0.98	0.97
0.81	0.91	0.98	0.96
0.83	0.91	0.98	0.96
0.85	0.91	0.98	0.96
0.87	0.91	0.98	0.96
0.88	0.91	0.98	0.96
0.90	0.91	0.98	0.96
0.91	0.91	0.98	0.96
0.93	0.91	0.98	0.96
0.95	0.91	0.98	0.96
0.96	0.89	1.00	0.97

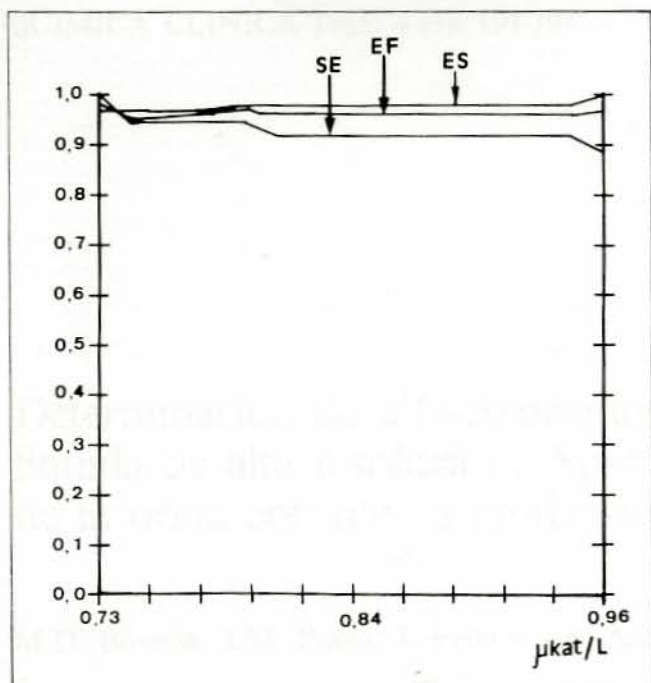


Figura 1. Curvas características receptor-operador modificadas<sup>15</sup> de la adenosina desaminasa en el líquido pleural para el diagnóstico de la tuberculosis. Se puede observar la sensibilidad (SE), especificidad (ES) y eficiencia (EF) diagnósticas frente a diversos valores discriminantes.

## Discusión

En la práctica clínica los derrames pleurales son frecuentes y a menudo presentan un diagnóstico problemático<sup>16</sup>.

El valor discriminante (VD) de una magnitud bioquímica cuantitativa de uso diagnóstico (concentración catalítica de ADA en líquido pleural, en el presente estudio) es aquél que permite clasificar a un paciente en una categoría determinada (derrame de etiología tuberculosa/derrame de etiología no tuberculosa, en el presente estudio). El VD se selecciona a partir de una sensibilidad y especificidad diagnóstica preestablecidas.

Martínez-Vázquez et al.<sup>11</sup> proponen como valor discriminante 0,72  $\mu\text{kat/l}$  para una sensibilidad y especificidad diagnósticas de 1 y 0,95 respectivamente. En nuestro estudio hemos establecido diferentes VD para distintas sensibilidades y especificidades diagnósticas. Pero a la hora de establecer el VD óptimo hemos decidido dar prioridad a la sensibilidad diagnóstica en detrimento de la especificidad,

proponiendo como VD óptimo 0,73  $\mu\text{kat/L}$  para una sensibilidad y especificidad diagnóstica de 1 y 0,96 respectivamente, siendo la eficiencia diagnóstica de 0,92; VD óptimo que resulta similar al propuesto por Martínez-Vázquez et al.<sup>11</sup>.

Todo lo expuesto anteriormente hacen perfilar a la determinación de la concentración catalítica de ADA en líquido pleural como una prueba sencilla, rápida y de bajo coste, especialmente útil en países como el nuestro donde la prevalencia de derrames tuberculosos es alta<sup>11</sup>.

## Bibliografía

1. Van der Weiden MB and Kelley WN. Human adenosine deaminase -distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251: 5448-56.
2. Cowan MJ, Fraga M, Andrew J, Lameris-Martin N and Ammann AJ. Purine salvage pathway enzyme activities in human T-B- and null lymphocyte populations. *Cell Immunol* 1982; 67: 121-8.
3. Shore A, Dosch HM, Gelfrand EW. Role of adenosine deaminase in the early stages of precursor T cell maturation. *Clin Exp Immunol* 1981; 44: 152-5.
4. Giblett ER, Anderson JE, Cohen F, Pollara B, Meuwisen HJ. Adenosine deaminase deficiency in two patients with severely impaired cellular immunity. *Lancet* 1972; 2: 1067-9.
5. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ and Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 248-58.
6. Giusti G. Adenosine deaminase. En: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. New York, Academic Press Inc. 1974; 1092-9.
7. Taylor A. Serum adenosine activity is increased in sarcoidosis. *Clin Chem* 1984; 30: 499-500.
8. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br M J* 1978; 2: 1751-2.
9. Blake, J, Berman P. The use of adenosine assays in the diagnosis of tuberculosis. *SA Med J* 1982; 62: 19-21.
10. Ocaña I, Martínez Vázquez JM, Segura RM, De-Sevilla TF, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-3.
11. Martínez-Vázquez JM Ocaña I, Ribera E, Capdevila JA, Fernández de Sevilla TF, Segura R, Pascual C y Martí N. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal mediante la determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin* 1984; 84: 578-80.
12. Abrams LD. A pleural biopsy punch. *Lancet* 1958; 1:30.
13. Marin A. La toracocentesis. *MIR-Medicina del post-graduado* 1969; 317-20.
14. Agustí-Vidal A. *Neumología*. Salvat Editores S.A. 1983; 188-9.
15. Fuentes J, Alsina MJ. Control de reproductibilitat amb spècimens de patients. *Ann Biol Clin* 1982; 40: 195.
16. Fuentes J, Martínez M. An alternative to receiver-operatin characteristic curves. *Clin Chem* 1983; 29: 1445.
17. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion. A diagnostic dilemma. *JAMA* 1976; 236: 2183-6.