



11231 4
2ed.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**"ADENOSINDESAMINASA E INDICE LINFOCITOS
NEUTROFILOS EN EL DIAGNOSTICO DE DERRAME
PLEURAL TUBERCULOSO"**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. JORGE ALBERTO CUADRA CUADRA

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL SALAZAR LEZAMA

INER

MEXICO, D. F.

ABRIL DE 1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jaime Villalba Caloca

Director General

Profesor Titular del Curso de Neumología

I.N.E.R.

Dra. María del Rocío Chapela Mendoza

SubDirectora General de Enseñanza

Dr. Jorge Salas Hernández

Jefe de la División de Enseñanza Médica

Dr. Jorge Morales Fuentes

Jefe del Departamento de Enseñanza de Posgrado

**" Esta tesis corresponde a los estudios
realizados con una beca otorgada por
el Gobierno de México, a través de la
Secretaría de Relaciones Exteriores "**

DEDICATORIA

- **A mi esposa Ana Elisa, y a mis hijas, María Fernanda y Ana Valeria, por el sacrificio compartido y el apoyo recibido durante todos estos años.**

- ◊ **A la memoria de mi padre, Fernando Antonio Cuadra Lacayo, quien siempre deseó y esperó lo mejor de sus hijos.**

- **A mi madre y a mis hermanos, en quienes he tenido siempre el mejor ejemplo de entrega, superación y servicio.**

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Miguel Angel Salazar Lezama, asesor, maestro y amigo, a quien le corresponde el mayor mèrito de este trabajo.
- A las autoridades del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en particular, a la Subdirección General de Enseñanza, por darme la oportunidad de formarme como neumólogo en un centro de tan reconocido nivel y prestigio.
- A la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México, y en particular a la Dirección de Intercambio Académico y Becas, por todo el apoyo y las facilidades brindadas para poder cumplir con las metas y compromisos adquiridos.
- A todos los que de alguna forma, en diferente momento y lugar, han contribuido a mi formación como médico.
- A nuestros pacientes, por el coraje que nos transmiten en su lucha diaria por respirar y vivir mejor.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
HIPOTESIS	16
OBJETIVOS	17
MATERIAL Y METODOS	18
RESULTADOS	22
DISCUSION	25
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFIA	33
ANEXOS	38

RESUMEN:

ANTECEDENTES: La tuberculosis pleural es una forma frecuente de tuberculosis extrapulmonar cuyo diagnóstico presenta limitaciones y dificultades. La determinación de la actividad de la enzima adenosindesaminasa en líquido pleural ha demostrado ser de utilidad para dicho diagnóstico, aunque algunos autores han cuestionado su especificidad. Recientemente se ha planteado que la determinación simultánea con el índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural podría mejorar la utilidad diagnóstica de la enzima.

OBJETIVOS: Determinar la utilidad diagnóstica en el derrame pleural tuberculoso de la determinación simultánea de la actividad de la enzima adenosindesaminasa y del índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural.

METODO: Se estudiaron 57 pacientes ingresados en el INER con diagnóstico confirmado de derrame pleural tuberculoso (30 pacientes) y derrame pleural maligno (27 pacientes). A todos ellos se les determinó la actividad de ADA y el índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural. Se calculó para dichos métodos diagnósticos, de manera individual y combinada, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

RESULTADOS: El promedio de actividad ADA en líquido pleural en pacientes con derrame pleural tuberculoso ($98,9 \pm 37,9$ UI/L) fue superior al mostrado por los

pacientes con derrame pleural maligno (19,11 +/- 11,9 UI/L), siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). El porcentaje de linfocitos y el índice linfocitos/neutrófilos en líquido pleural fue también superior de manera estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes con derrame pleural tuberculoso. Considerando un nivel de ADA mayor de 70 UI/L, la sensibilidad calculada fue 86,66 %, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo de 100% y el valor predictivo negativo 87,09%. Al considerar de manera simultánea un índice linfocitos / neutrófilos mayor de 3,0 con los niveles de ADA antes mencionados, la sensibilidad calculada fue 53,33%, la especificidad de 44,44%, el valor predictivo positivo de 51,61% y el valor predictivo negativo de 46,15%.

CONCLUSIONES: Se reafirma la utilidad de ADA en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso sin que se observe ningún beneficio adicional al determinar de manera simultánea el índice linfocitos/neutrófilos en líquido pleural. Se plantea la posibilidad de que modificando los puntos de corte utilizados tanto para ADA como para el índice L/N se pueda obtener la mejoría en la utilidad diagnóstica que otros autores han reportado.

INTRODUCCION:

La tuberculosis pleural es una forma frecuente de tuberculosis. En Estados Unidos de América constituye el 23,4% de todos casos de tuberculosis extrapulmonar siendo superada en esa área solamente por la tuberculosis ganglionar (1). Se señala que en muchas áreas del mundo la tuberculosis continúa siendo la causa más frecuente de exudado pleural (2). En México, país con alta prevalencia de tuberculosis, al igual que en otros países latinoamericanos, es de esperar que la tuberculosis pleural constituya un problema de salud importante para la población general.

El diagnóstico de derrame pleural tuberculoso debe ser considerado en todo paciente con derrame pleural exudativo (2). Sin embargo, es conocido que el diagnóstico de pleuritis tuberculosa se asocia a una serie de limitaciones y dificultades. Por un lado, estudios como la baciloscopia y el cultivo de líquido pleural tienen una sensibilidad inaceptablemente baja mientras que la biopsia de pleura, sobre todo asociada con cultivo de tejido pleural, que es actualmente el estándar aceptado para el diagnóstico, es un método invasivo y por tanto no exento de riesgos para el paciente, requiere de mejores condiciones materiales y de personal más entrenado para realizarla. Dichas condiciones no siempre se encuentran presentes en países con bajo nivel socioeconómico, que son precisamente los que tienen prevalencias más altas de tuberculosis.

En los últimos años, nuevos métodos han sido propuestos para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (3). Uno de los más promisorios ha sido la determinación de los niveles de actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) en líquido pleural.

Desde que Piras et al. en 1978 reportaron que el aumento de ADA en líquido pleural podría ser de utilidad para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, numerosos estudios en diferentes países, principalmente en España (4,5,6,7) y en México (8) han confirmado dicha apreciación, arrojando la mayoría de ellos una sensibilidad diagnóstica para la prueba mayor del 90%.

Sin embargo, existen algunos cuestionamientos a este método diagnóstico, principalmente en relación a su especificidad (2,3,9), habiéndose observado que pueden existir alguna sobreposición de valores altos con otros derrames exudativos, como en pleuritis reumatoidea, empiema, linfoma y leucemia (2).

Han existido intentos de resolver dicha limitación mediante la determinación simultánea de la actividad de ADA con otros marcadores biológicos, de manera que conservando su alta sensibilidad, se mejore su especificidad. Así, Fontan Bueso y col. (10) han realizado la determinación simultánea de ADA en líquido pleural con el índice lisosima en líquido pleural / lisosima sérica, encontrando para niveles de 33 U y de 1.2 respectivamente, una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo

y valor predictivo negativo de 100%. Sin embargo, la determinación de lisosima es un procedimiento que requiere de técnicas desarrolladas que raramente están disponibles en áreas de altas prevalencias de tuberculosis caracterizadas por la escasez de recursos económicos.

En base al carácter linfocítico ampliamente conocido del derrame pleural tuberculoso, algunos autores (11,12) han planteado que la determinación simultánea de los valores de la actividad de ADA con un cierto nivel de linfocitos en líquido pleural, expresado generalmente como el "índice linfocitos/neutrófilos" en líquido pleural, podría dar resultados óptimos en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. Dicha posibilidad es aún más interesante si consideramos que el conteo celular total y diferencial se realiza de manera rutinaria con el análisis citoquímico de líquido pleural, por lo que no significarían recursos diagnósticos adicionales.

Con el presente estudio nos hemos propuesto valorar la utilidad diagnóstica de la determinación simultánea de ADA y del índice linfocitos/neutrófilos en líquido pleural en una población de pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,

utilizando para ello un grupo control de sujetos con diagnóstico de derrame pleural maligno, que como bien es sabido, se caracteriza también por ser un exudado de predominio linfocítico (2,13).

ANTECEDENTES:

El derrame pleural se define como la acumulación anormal de líquido en el espacio pleural y puede deberse a un aumento en la formación de líquido, a una disminución en la reabsorción o a una combinación de ambas causas. Se reconocen seis mecanismos que pueden intervenir de manera aislada o simultánea, en la patogénesis del derrame pleural, los cuales son: aumento en la presión hidrostática de la circulación microvascular, disminución de la presión oncótica en la misma microcirculación, disminución en la presión del espacio pleural, aumento en la permeabilidad de la circulación microvascular, alteración del drenaje linfático desde el espacio pleural y movimiento de líquido desde el espacio peritoneal (13).

En el abordaje de un paciente con derrame pleural, la toracocentesis con análisis del líquido pleural juega un papel de primerísima importancia. Se señala

que la toracocentesis es "diagnóstica" en aproximadamente 75 % de los pacientes y resulta útil para el manejo de un 15 a 20% adicional (13).

El análisis de líquido pleural permite en primera instancia diferenciar entre un "trasudado" y un "exudado", cumpliendo éstos últimos al menos uno de los llamados "criterios de Light" : relación proteínas en líquido pleural / proteínas plasmáticas mayor de 0.5, relación DHL líquido pleural / DHL sérica mayor de 0,6 y valor absoluto de DHL en líquido pleural mayor de 2/3 de los valores superiores de DHL sérica (2).

Las causas de trasudado son relativamente pocas y generalmente se asocian a afectación extrapulmonar. Las causas de exudado, por el contrario, son múltiples y en muchos casos, de difícil diagnóstico. Aún con todos los recursos diagnósticos disponibles no se llega a establecer la etiología en aproximadamente 15 a 20% de los derrames pleurales exudativos (14).

TUBERCULOSIS PLEURAL:

La tuberculosis pleural, o "pleuritis tuberculosa" se define como un trastorno inflamatorio de la pleura debido a *Mycobacterium tuberculosis* y que se manifiesta con la presencia de un derrame pleural de tipo exudativo. A pesar de su estrecha

proximidad con el tejido pulmonar, la tuberculosis pleural se considera una forma de tuberculosis extrapulmonar (1).

Se acepta en la actualidad que el mecanismo por el que se produce el derrame pleural tuberculoso es de tipo inmunológico. La ruptura de un foco subpleural determina la presencia del antígeno tuberculoso en el espacio pleural, los cuales interactúan con linfocitos T sensibilizados resultando en la liberación de citocinas y en activación de la cascada inflamatoria, con el resultante aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular y la producción del derrame pleural (2,13).

Aunque inicialmente considerada una forma de tuberculosis propia de la niñez y de la juventud temprana, hoy se sabe que existe una tendencia a presentarse en edades mayores, resultando en una mayor dificultad diagnóstica por la existencia de otras múltiples causas de derrame pleural en estos grupos de edad, incluyendo la posibilidad de derrame pleural maligno (15,16,17).

El derrame pleural tuberculoso es casi siempre unilateral y de pequeño a moderado tamaño. Sólo en la tercera parte de los pacientes se observa en la radiografía de tórax lesión coexistente a nivel de parénquima pulmonar, siendo ésta típicamente ipsilateral al derrame. El líquido pleural en la gran mayoría de los casos es de aspecto seroso, aunque se ha descrito serohemático en menos del 10% de

los casos. El estudio citoquímico reporta la presencia de un exudado predominantemente linfocítico, señalándose incluso que un conteo de linfocitos mayor de 90 a 95% es altamente sugestivo de tuberculosis. Aproximadamente en un 20% de los casos se observan niveles de glucosa menores de 60 mgs%, coincidiendo con cifras bajas de pH en líquido pleural (2,3, 13, 15, 16, 17)..

Clinicamente la pleuritis tuberculosa se presenta más frecuentemente de forma aguda, con tos y dolor torácico como manifestaciones principales, por lo que puede confundirse con una neumonía bacteriana cursando con derrame paraneumónico. En aproximadamente 33% de los casos la enfermedad se presenta de forma crónica e indolente (2,13).

La evolución del derrame pleural tuberculoso, aún sin tratamiento, es hacia la resolución espontánea. Sin embargo, un 65% de los casos no tratados reaparecen en un plazo de cinco años manifestándose como tuberculosis activa (15,16,17). De ahí la importancia de diagnosticar y tratar a todo paciente con esta patología.

DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL:

El diagnóstico de derrame pleural tuberculoso pulmonar está asociado a una serie de limitaciones y dificultades.

La reacción cutánea al PPD, o "prueba de tuberculina" , que es el método tradicional para el diagnóstico de "infección" por *Mycobacterium tuberculosis* (18) es negativo en aproximadamente el 30 % de pacientes con tuberculosis pleural (2,13). Se han planteado dos posibles explicaciones a dicho fenómeno, como son la existencia de células circulantes "adherentes" que suprimen la actividad de linfocitos T sensibilizados en sangre periférica y piel, o bien, el "secuestro o compartimentalización" de linfocitos T sensibilizados en el espacio pleural (2). De manera característica, el PPD en este grupo de pacientes se positiviza a las pocas semanas de tratamiento, de manera que la persistencia de PPD negativo después de 6 a 8 semanas hace del diagnóstico de tuberculosis pleural poco probable (9,15).

Excepto por el predominio marcado de linfocitos, no hay ninguna característica del líquido pleural que sea particularmente sugestiva de derrame pleural tuberculoso.

En ausencia de lesión parequimatosa, el cultivo de esputo es positivo en menos del 10% de los pacientes (9). De igual manera, la baciloscopia en líquido pleural es también positiva en menos del 10% de los casos mientras que el cultivo de dicho líquido demuestra crecimiento del *mycobacterium tuberculosis* en aproximadamente el 25% de los casos (9,13). La biopsia de pleura es positiva en aproximadamente 50 a 80% de los casos, y si se asocia a cultivo del tejido pleural,

la positividad aumenta hasta aproximadamente el 90% (13). Por lo tanto, la biopsia pleural se considera en la actualidad el mejor método individual para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Aunque el reporte de granulomas en la biopsia pleural es altamente sugestivo de tuberculosis pleural, debe tenerse presente que existen otras causas de enfermedad granulomatosa de la pleura, incluyendo infección por hongos, mycobacterias atípicas y sarcoidosis (9).

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México DF, Salazar y Quiroz (19), demostraron en 247 pacientes egresados con diagnóstico de tuberculosis pleural, una positividad para BK en líquido pleural de 5% y para cultivo del mismo líquido de 19%, mientras que la biopsia de pleura resultó positiva en 91% de los pacientes, cifras todas ellas que están en correspondencia con lo reportado en la literatura universal.

Recientemente se ha puesto mucho énfasis en la utilización de diferentes marcadores biológicos en el líquido pleural que puedan contribuir al diagnóstico de tuberculosis pleural. Además de la determinación de la actividad de adenosindesaminasa, han sido utilizados la determinación de ácido tuberculoesteárico (20), de lisosima (20,21) y de interferon gamma (21). Sin embargo, por los resultados variables obtenidos con su utilización y las limitaciones para

recomendar su utilización de manera amplia, no es posible definir al momento actual la verdadera utilidad diagnóstica de dichos métodos.

Considerable expectativa ha sido desarrollada recientemente por el uso del método de amplificación de DNA de mycobacterium tuberculosis en líquido pleural mediante la reacción de polimerasa en cadena (PCR). Algunos estudios lo señalan como un método rápido, sensible y específico para el diagnóstico de tuberculosis pleural (22). Sin embargo, debido a la exquisita sensibilidad del PCR, existe preocupación en relación a que la prueba podría detectar DNA de mycobacterium tuberculosis en pacientes con infección pero no con enfermedad, o bien, detectar contaminantes dando lugar a falsos positivos (3). La recomendación de muchos autores en la actualidad es que el PCR se siga considerando un procedimiento investigacional hasta obtener resultados de estudios más amplios en poblaciones con diferentes niveles de prevalencia de tuberculosis (23).

ADENOSINDESAMINASA (ADA):

La adenosin-desaminasa es una enzima que cataliza la conversión de adenosina a inosina, una etapa del metabolismo de las purinas (24). Presenta una distribución amplia a nivel de diferentes tejidos, incluyendo linfocitos, donde su concentración parece estar inversamente correlacionada con el grado de diferenciación celular (8,25).

Se atribuye a Piras et al. en 1978, la primera descripción sobre la utilidad de la determinación de la actividad de ADA para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso (28). En esa ocasión, Piras encontró en un grupo de 21 pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso una actividad media de ADA en líquido pleural de 83.04 UI, muy superiores y con gran significancia estadística sobre los valores promedios encontrados en pacientes con derrame pleural maligno (15.54 UI) y paraneumónico (17.26 UI). A partir de entonces numerosos estudios realizados principalmente en regiones de alta prevalencia de tuberculosis como México (8), España (4,5,6,7) y Sudáfrica (27,28) han confirmado la apreciación de Piras, reportándose en dichos estudios valores significativamente altos tanto para sensibilidad como para especificidad. Valdés L.,(24) estima a partir de los resultados de la mayoría de dichos estudios una sensibilidad y especificidad global de 99% y 93%, respectivamente. Sin embargo, dichos parámetros de utilidad diagnóstica pueden verse modificados debido a la falta de uniformidad en el nivel de actividad de ADA utilizado como "punto de corte" para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. Así, se pueden encontrar en la literatura puntos de corte que van desde 33 UI / l (10) hasta 70 UI / l (8). El uso de puntos de corte más bajo se traduciría en un aumento de la sensibilidad pero a expensas de la especificidad de la prueba.

De igual manera, el valor predictivo positivo de la prueba está en estrecha relación con la prevalencia de tuberculosis, de manera que mientras más alta sea

esta última, mayor será la utilidad diagnóstica de la determinación de adenosindesaminasa (7,25). No es de extrañar que los pocos cuestionamientos sobre la utilidad diagnóstica de la prueba procedan de regiones de baja prevalencia de tuberculosis o con poblaciones de estudio no bien definidas (29,30).

A pesar de existir clara uniformidad en relación a la utilidad diagnóstica de la determinación de ADA en el derrame pleural tuberculoso, ha sido poco claro el mecanismo por el que se produce la elevación en la actividad de dicha enzima. La identificación de isoenzimas de la ADA y el desarrollo de mejores técnicas de estudio han permitido esclarecer en gran parte este aspecto (24,31,32,33).

La adenosindesaminasa tiene 2 isoenzimas principales, ADA-1 y ADA-2, cada una con diferente pH óptimo, Km y afinidad por el sustrato. La isoenzima ADA-1 se caracteriza por tener una Km baja, un pH óptimo entre 7.0 y 7.5 y una afinidad similar para adenosina y 2'-deoxiadenosina, con un radio 2'-deoxiadenosindesaminasa / actividad ADA de aproximadamente 0,75. Está presente en prácticamente todos los tejidos y es esencial para una respuesta inmune eficiente. La ausencia congénita de esta isoenzima se asocia a un síndrome de inmunodeficiencia severo. La isoenzima ADA-2 tiene una Km muy alta, un pH óptimo de 6.5, y una pobre afinidad por 2'-deoxiadenosina, con un radio 2'-deoxiadenosindesaminasa - actividad ADA de aproximadamente 0,25. Se encuentra sólo en los macrófagos y su ausencia no se asocia a síndrome de

inmunodeficiencia (31). La liberación de la isoenzima por los macrófagos se produce cuando dichas células son estimuladas por la presencia de microorganismos vivos en su interior, como ocurre en caso de tuberculosis. Estudios recientes, como el de Valdés y col. (24) han confirmado que el aumento de actividad ADA en el derrame pleural tuberculoso se debe principalmente a la isoenzima ADA-2 y que son los macrófagos los responsables de la producción aumentada de dicha isoenzima. Aún más, Gakis C ha propuesto recientemente que la combinación de un aumento de la actividad total de ADA mayor de 40 UI / L junto con un radio 2'-deoxiadenosindesaminasa / ADA menor de 0,45 , que evidenciaría predominio de la enzima ADA-2, sería altamente indicativo de enfermedad tuberculosa. Por el contrario, valores altos de ADA (mayor de 40 UI/L) pero con un radio 2'-deoxiadenosindesaminasa / ADA mayor de 0,45 sería indicativo de causas diferentes a la tuberculosa, como malignidad o empiema (32). Aún cuando este tipo de propuestas parecen ser la solución definitiva al problema de especificidad de la ADA, su utilidad práctica no parece ser clara.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿ Cuál es la utilidad diagnóstica en el derrame pleural tuberculoso de la determinación simultánea de la actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) y del índice linfocitos /neutrófilos en líquido pleural ?

HIPOTESIS:

La determinación simultánea en líquido pleural de la actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) y del índice linfocitos / neutrófilos es de mayor utilidad para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso que la determinación de ADA de manera aislada.

OBJETIVOS:**OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la utilidad diagnóstica en el derrame pleural tuberculoso de la determinación simultánea de la actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) y del índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural .

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso de los niveles de actividad de adenosindesaminasa (ADA) y del índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural, de manera individual y combinada.

- Comparar los niveles de ADA y del índice linfocitos / neutrófilos en líquido pleural en pacientes con diagnósticos de derrame pleural tuberculoso y de derrame pleural maligno.

- Determinar la correlación entre los niveles de ADA y el índice linfocitos/neutrófilos en pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso.

MATERIAL Y METODOS:

TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio observacional transversal, retro-prospectivo.

POBLACION:

Se estudiaron 57 pacientes que egresaron del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo comprendido entre el 1 de Octubre de 1995 y el 30 de Septiembre de 1996, con diagnósticos de derrame pleural tuberculoso (30 pacientes) y derrame pleural maligno (27 pacientes).

Los criterios de inclusión al estudio fueron: pacientes mayores de 15 años de edad; tener diagnóstico confirmado de derrame pleural tuberculoso por baciloscopia, cultivo o biopsia pleural; o bien, tener diagnóstico confirmado de derrame pleural maligno por citología o biopsia pleural.

Se consideraron criterios de exclusión la presencia de empiema o de inmunosupresión por VIH. Como criterio de eliminación para el estudio se consideró la ausencia en el expediente de cualquiera de los datos requeridos para cumplir con los objetivos del estudio.

TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS:

Se efectuò en cada paciente como parte del protocolo de estudio de derrame pleural toracocentesis diagnòstica con anàlisis del liquido pleural realizàndose entre otras determinaciones: conteo celular total y diferencial, cuantificaciòn de niveles de proteina y de la enzima deshidrogenasa làctica (DHL) y determinaciòn de los niveles de actividad de enzima adenosindesaminasa (ADA). Simultàneamente se realizò en sangre cuantificaciòn de proteinas y de DHL.

Para efectuar el conteo de linfocitos en liquido pleural se procedió a realizar tinciòn de Wright utilizando posteriormente una càmara de Newbauer y un microscopio òptico. Para la cuantificaciòn de proteinas y de DHL tanto en sangre como en liquido pleural se utilizò un analizador de tipo "Spectrum CCX" marca Abbot. La determinaciòn de los niveles de actividad de la enzima ADA en liquido pleural se realizò por el mètodo de Giusti, descrito previamente (8).

DEFINICION DE VARIABLES:

Adenosindesaminasa (ADA): Niveles de actividad de la enzima en liquido pleural determinado por el mètodo de Giusti y expresada en Unidades Internacionales por Litro (UI/L).

Índice Linfocitos / Neutrófilos: Relación que resulta de la división del porcentaje de linfocitos en líquido pleural sobre el porcentaje de neutrófilos en líquido pleural, expresado en números absolutos.

Sensibilidad: Es la capacidad de una prueba diagnóstica de identificar correctamente a quienes tienen la enfermedad. Se calcula en base a la relación: verdaderos positivos / (verdaderos positivos más falsos negativos).

Especificidad: Es la capacidad de una prueba diagnóstica de identificar correctamente a quienes no tienen la enfermedad. Se calcula en base a la relación: verdaderos negativos / (verdaderos negativos más falsos positivos).

Valor Predictivo Positivo: Representa el porcentaje de sujetos con resultados positivos de una prueba diagnóstica que realmente tienen la enfermedad. Se calcula en base a la relación: verdaderos positivos / total de positivos.

Valor Predictivo Negativo: Representa el porcentaje de sujetos con resultados negativos de una prueba diagnóstica que realmente no tienen la enfermedad. Se calcula en base a la relación: verdaderos negativos / total de negativos.

ANALISIS ESTADISTICO:

Para el analisis estadístico se utilizó el programa SYSTAT versión 5.0. Los resultados numéricos de las variables continuas se presentan como promedio y desviación estándar. Para la comparación de los niveles de ADA y del índice linfocitos/neutrófilos en los dos grupos de estudio se utilizó la prueba de t para grupos independientes.. Para determinar la correlación entre los niveles de ADA y el índice de linfocitos/neutrófilos en líquido pleural se utilizó el coeficiente de correlación r de Pearson. La determinación de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas diagnósticas se realizó a partir de la elaboración de tablas 2 x 2.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Debido a que los datos del estudio se obtuvieron mediante los procedimientos diagnósticos ya establecidos en cada servicio clínico, no se requirió de un consentimiento informado adicional por parte de los pacientes.

RESULTADOS:

Se estudiaron 30 pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso y 27 con diagnóstico de derrame pleural maligno. En el grupo de pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso la edad promedio fue de 39,5 años, con un rango de 15 a 85 años y un predominio de pacientes masculinos (70%). En el grupo de pacientes con diagnóstico de derrame pleural maligno la edad promedio fue de 63,3 años, con un rango 34 a 88 años, correspondiendo al sexo masculino el 59,2% de los pacientes (tabla 1).

En todos los casos estudiados el derrame pleural correspondió por sus características bioquímicas con un exudado, siendo la relación proteína en líquido pleural / proteína en plasma discretamente mayor en el grupo de pacientes tuberculosos que en los pacientes con derrame pleural maligno (promedios de 0.71 y 0.63, respectivamente). La misma tendencia se observó en la relación DHL en líquido pleural / DHL sérica, con promedios de 2.0 y 1.61 en los pacientes con derrame pleural tuberculoso y derrame pleural maligno, respectivamente (tabla 1).

El promedio de actividad ADA en líquido pleural en pacientes con derrame pleural tuberculoso fue de 98,9 UI/L con un rango de 49 a 224 UI/L. Sólo 4 pacientes de este grupo presentaron valores de ADA menores de 70 UI/L. En el

grupo de pacientes con derrame pleural maligno el promedio de actividad ADA fue de 19,11 UI/L, sin que ninguno de los pacientes de este grupo presentara un valor mayor de 70 UI/L. La diferencia en los promedios de actividad ADA entre ambos grupos fue muy significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0,01$).

El porcentaje total de linfocitos en líquido pleural y el índice linfocitos / neutrófilos fueron mayores en el grupo de pacientes con derrame pleural tuberculoso, siendo la diferencia en ambos casos también estadísticamente significativa, con $p < 0,01$ (tabla2).

Al considerar un punto de corte de 70 UI/L para la actividad de ADA como diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, su sensibilidad calculada fue de 86,6% mientras que la especificidad fue de 100%. Los valores predictivos positivos y negativos para ese mismo punto de corte fueron de 100% y 87,09%, respectivamente (tabla 3).

Se evaluó también la utilidad diagnóstica del índice linfocitos/neutrófilos en el líquido pleural de manera individual, considerando un punto de corte de 3,0. En ese caso, se calculó una sensibilidad de 73,33% , especificidad de 59,2%, valor predictivo positivo de 66,66% y un valor predictivo negativo también de 66,66% (tabla 4).

Al combinar ambas pruebas considerando siempre como puntos de cortes un ADA mayor de 70 UI/L y un índice linfocitos/neutrófilos mayor de 3,0 , la sensibilidad resultante fue de 53,33%, la especificidad de 44,44%, el valor predictivo positivo de 51,61% y el valor predictivo negativo 46,15% (tabla 5).

Se determinó una correlación positiva entre los niveles de ADA y el índice linfocitos/neutrófilos en pacientes con derrame pleural tuberculoso, con un coeficiente de correlación r de 0,75 (gráfico 1).

DISCUSION:

El aumento en los niveles de actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) en liquido pleural ha demostrado ser una característica prácticamente constante del derrame pleural tuberculoso, y por tanto, de gran utilidad diagnóstica. Los resultados del presente estudio reafirman una vez más dicha utilidad diagnóstica.

En 30 pacientes con diagnóstico confirmado de derrame pleural tuberculoso el promedio de actividad de la enzima fue de 98,9 UI/L, con un rango de 49 a 224 UI/L, significativamente superior a los valores encontrados en el grupo de pacientes con diagnóstico de derrame pleural maligno, que fue de 19,11 UI/L. Estas cifras para ADA son superiores a las previamente reportadas por Salazar y col. (8) que encontró en un grupo de 82 pacientes con derrame pleural tuberculoso una actividad promedio de la enzima de 67,5 UI/L. Más recientemente, y en un grupo ligeramente mayor de pacientes con derrame pleural tuberculoso, Quiroz y Salazar (19) reportaron una actividad promedio para ADA de 99,33 UI/L. Niveles similares de actividad ADA en el derrame pleural tuberculoso han sido reportados por el grupo de Ocaña y colaboradores, con promedios de 92,43 UI/L (4) y 93,81 UI/L (5). De igual manera, es posible encontrar reportes de cifras aún mayores de ADA en pacientes con derrame pleural tuberculoso. Strakinga y col. (34) determinaron un promedio de actividad de la enzima de 116.5 UI/L en 10 pacientes con diagnóstico de derrame

pleural tuberculoso, mientras que Valdés y col. (7) reportaron un promedio de 111,1 UI/L en 81 pacientes estudiados con el mismo diagnóstico.

Para evaluar la utilidad diagnóstica de la determinación de ADA en el derrame pleural tuberculoso se consideró un punto de corte de 70 UI/L, similar al utilizado previamente por Salazar y colaboradores (8,19) y que es, hasta donde tenemos conocimiento, el más alto reportado en la literatura, variando dichos valores de puntos de corte entre 25 y 50 UI/, según la referencia consultada (35). Es de esperarse que al usar un punto de corte alto, los resultados obtenidos en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso mejoren en cuanto a especificidad aunque puedan tener decremento en la sensibilidad. Dicho abordaje está justificado por cuanto es precisamente la especificidad de la ADA la que ha sido cuestionada por algunos autores (2,3,9).

La sensibilidad calculada para ADA en el presente estudio fue de 86,66% mientras que la especificidad fue de 100%. Sólo 4 pacientes presentaron cifras de ADA menores de 70 UI/L, mientras que ningún paciente con diagnóstico de derrame pleural maligno mostró niveles por encima del punto de corte considerado. El valor mínimo encontrado fue de 49 UI/L, que sin embargo está por encima del punto de corte seleccionado por otros autores (4,7). Si en base a los resultados del presente estudio el punto de corte de los niveles de ADA se redujera a 49 UI/L, o a

47 UI/L, que es lo que proponen Valdés y col (7), la sensibilidad de la prueba aumentaría a 100%, pero la especificidad se reduciría ligeramente hasta 96,2 %, ya que un paciente con diagnóstico de derrame pleural maligno en nuestro estudio presentó niveles de ADA en líquido pleural de 61 UI/L. La determinación del punto de corte ideal es algo que tendrá que seguirse considerando en estudios posteriores, basándose en las características propias de prevalencia de tuberculosis en cada región geográfica estudiada. Establecer un "punto de corte único" como referencia universal es algo que probablemente no sea factible ni deseable. Esto es similar a lo que ha sido recomendado en relación al punto de corte para la interpretación de la prueba de tuberculina (18).

El conteo de la población celular en el líquido pleural de los pacientes con diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en el presente estudio demostró un claro predominio linfocítico, con un promedio de 78,96% y un rango de 39 a 97%. Los pacientes con derrame pleural maligno mostraron también un predominio linfocítico, aunque de menor cuantía, con diferencia estadísticamente significativa (promedio de 64,77%).

El carácter predominantemente linfocítico del derrame pleural tuberculoso es algo que está bien descrito en la literatura, señalándose incluso que más del 90 o 95 % de linfocitos en líquido pleural es sugestivo de tuberculosis pleural (13). Una forma de expresar la proporción de linfocitos en líquido pleural es a través del

"Índice linfocitos /neutrófilos" que resulta de dividir el porcentaje de linfocitos sobre el porcentaje de neutrófilos en líquido pleural. Este índice ha sido utilizado recientemente por otros autores (11). En el presente estudio, el índice linfocitos/neutrófilos promedio fue de 9,04, superior al encontrado en pacientes con derrame pleural maligno, tal como era de esperarse.

Para valorar la utilidad diagnóstica del índice linfocitos / neutrófilos se consideró un punto de corte de 3,0 . que correspondería aproximadamente con un porcentaje de 75% de linfocitos en líquido pleural. Este valor está en correspondencia con el promedio de linfocitos que mostraron los pacientes con tuberculosis en el estudio (78,96%) y coincide con el utilizado por otro autor en una publicación reciente (11). Con dicho punto de corte, se calculó para el presente estudio una sensibilidad de 73,33% con 8 pacientes del grupo de tuberculosis ubicándose como falsos negativos, mientras que la especificidad fue de 59,25%, con 11 pacientes portadores de derrame pleural maligno ubicándose como falsos positivos (tabla 4). El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fue en ambos casos de 66,66%. Todos estos valores son inferiores a los correspondientes para la enzima determinada de manera individual.

Para valorar si la determinación del índice linfocitos / neutrófilos aportaba un beneficio adicional a la determinación de los niveles de ADA en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, tal como ha sido reportado recientemente (11,12), se

considerò de manera simultànea la presencia de ADA mayor de 70 UI/L y un índice linfocitos/neutròfilos mayor de 3,0. En estas condiciones, la sensibilidad calculada fue de 53,33%, la especificidad de 44,44%, el valor predictivo positivo de 51,61% y el valor predictivo de 46,15% (tabla5). Todos estos valores estàn tambièn por debajo de los reportados para la determinaciòn de ADA de manera individual.

Estos resultados difieren de los reportados recientemente por otros grupos. Burgess y col, del grupo de Sudàfrica ⁽¹¹⁾ encontraron que al determinar de manera simultànea los niveles de ADA, con un punto de corte de 50 UI/L, y del índice linfocitos/neutròfilos para un porcentaje de 75% de linfocitos, se mejoraba la especificidad de la prueba diagnòstica (95% vs 81%) con sòlo un ligero decremento de la sensibilidad (88% vs 91%). El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo tambièn mejoraron discretamente.

De igual manera, Goulart de Oliveira y col ⁽¹²⁾ en Brasil, estudiando una poblaciòn de 54 pacientes con tuberculosis pleural y en base a puntos de corte de 40 UI/L para ADA y de 50% para la poblaciòn de linfocitos en liquido pleural, reportaron una sensibilidad de 90,7% y una especificidad de 97,7%. Dichos resultados corresponden tambièn a una mejoría de la especificidad con leve decremento en la sensibilidad, al compararse con la determinaciòn aislada de los niveles de ADA (sensibilidad de 94% y especificidad de 86%).

Los resultados anteriores difieren con los encontrados en el presente estudio, a pesar de que los tres han sido realizados en países considerados de prevalencias altas de tuberculosis. La explicación de tal discordancia podría estar en la diferencia en la magnitud de las poblaciones estudiadas o bien, en el hecho de utilizar diferentes puntos de corte tanto para los niveles de actividad ADA como para el índice linfocitos/neutrófilos. Queda por determinar mediante otros estudios si el modificar los puntos de cortes permitiría encontrar algún beneficio diagnóstico adicional al ya demostrado con la sola determinación de la enzima.

En este estudio se logró determinar una correlación positiva importante ($r = 0,75$) entre los niveles de la ADA y el índice linfocitos/neutrófilos en líquido pleural. Otros autores han reportado correlaciones positivas entre niveles de ADA y subpoblaciones de linfocitos en líquido pleural, específicamente con el porcentaje de células CD4 (25,36), lo que puede estar en relación con la participación de la enzima en el proceso de proliferación y diferenciación de los linfocitos (5,6,25). Aunque se sugirió en algún momento que la fuente de ADA en líquido pleural podrían ser los mismos linfocitos (6), en la actualidad ha sido aclarado que son los macrófagos el origen de la enzima (24,32).

CONCLUSIONES:

1.- Los resultados del presente estudio reafirman la utilidad de la determinación de la actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) en líquido pleural en el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso. Existen ya suficientes datos publicados como para recomendar su utilización de manera amplia y sistemática en el estudio de todo paciente con derrame pleural que se sospeche de etiología tuberculoso.

2.- Los valores de sensibilidad para la enzima encontrados en este estudio, discretamente más bajos que los reportados por otros autores, deja planteada la inquietud acerca de la utilización del punto de corte más adecuado que permita obtener la combinación óptima de sensibilidad y especificidad diagnóstica en una población concretamente definida. Dicha inquietud podrá ser despejada en la medida en que se continúen realizando estudios con poblaciones más amplias y con una metodología más ajustada a dicho propósito.

3.- En base a los resultados del presente estudio, el determinar de manera simultánea la actividad de la enzima adenosindesaminasa (ADA) y el índice linfocitos/neutrófilos en el líquido pleural no representa ningún beneficio adicional para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, si se compara con la determinación aislada de la enzima. Antes bien, los valores de sensibilidad,

especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron todos más bajos cuando se determinaron ambos parámetros de manera simultánea. Queda por determinar si modificando los puntos de cortes para dichos parámetros se pueda demostrar el beneficio diagnóstico que otros autores han reportado. Por el momento no es posible recomendar la utilización simultánea de ambos parámetros en el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de derrame pleural tuberculoso.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Hopewell P, Bloom B: " Tuberculosis and other mycobacterial diseases", in "Textbook of Respiratory Medicine", de. By Murray J and Nadel J. 2d edition. 1994. W.B. Saunders Company.
- 2.- Light R: " Pleural Diseases". 2nd edition. 1990. Lea & Febiger.
- 3.- Broaddus VC: " Infections in the pleural space: an update on pathogenesis and management". Sem Resp Crit Care Med 1995; 16 (4): 303 - 314.
- 4.- Ocaña Y, Martínez J, Segura R, Fernández T, Capedvila A: " Adenosine Deaminase en Pleural Fluids. Test for Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion". Chest 1983; 84: 51 - 53.
- 5.- Ocaña I , Martínez J, Ribera E, Segura R, Pascual C: "Adenosine Deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin". Tubercle 67 (1986) 141-145.
- 6.- Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez J, Ribera E, Ruiz Y et al: "Adenosine Deaminase in body fluids: a useful diagnostic tool in tuberculosis". Clin Biochem, Vol 22, pp 141 - 148, 1989.
- 7.- Valdés L, Alvarez D, San José E, Juanatey J, Pose A, Valle J et al: " Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis". Thorax 1995; 50: 600 - 603.

- 8.- Bañales L, Pineda P, Fitzgerald J, Rubio H, Selman M, Salazar MA: "Adenosine Deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature". Chest 1991; 99: 355-357.
- 9.- Idell S: " Granulomatous Diseases of the Pleura". Sem Respir Crit Care Med 1995; 16 (4): 340
- 10.-Fontan Bueso J, Vereá H, Pérez J, Domínguez L, Martín M, Montero M: "Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme / serum lysozyme in pleural effusions". Chest 1988; 93: 303 - 307.
- 11.- Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux Y, Frans JJ: " Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte /neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis". Chest 1996; 109 (2): 414 - 419.
- 12.- Goulart de Oliveira H, Rossatto ER, Prola JC: "Pleural fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis". Cytopathology 1994,5,27-32.
- 13.- Sahn S: "The Pleura". State of the Art. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184 - 234.
- 14.- Broadus VC, Light R: " Disorders of the Pleura: General Principles and Diagnostic Approach", in "Textbook of Respiratory Medicine", ed. by J. Murray and J. Nadel, 2nd de. 1994. W.B. Saunders Company.
- 15.- Bertger H, Mejía E : "Tuberculous Pleuresy". Chest 1973; 63 (1): 88 - 92.

- 16.- Epstein D, Kline L, Albelda S, Miller W: "Tuberculous Pleural Effusions". Chest 1987; 91 (1): 106 - 109.
- 17.- Seibert A, Haynes J, Middleton R, Bass J: "Tuberculous Pleural Effusions. Twenty-Year experience". Chest 1991; 99 (4): 883 - 886.
- 18.- American Thoracic Society: "The tuberculin skin test". Chest 1981, pp. 356 - 363.
- 19.- Quiroz H, Salazar MA: "Evaluación de diferentes métodos diagnósticos en el derrame pleural tuberculoso". Tesis de especialista. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- 20.- Wing WY, Yeung C, Yuk S, Wai S, French G: "Diagnosis of Tuberculous Pleural Effusion by the detection of Tuberculostearic Acid in Pleural Aspirates". Chest 1991; 100 (5): 1261 - 1263.
- 21.- Valdés L, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B et al: "Diagnosis of Tuberculous Pleuresy using the biologic parameters Adenosine Deaminase, Lysozyme and Interferon Gamma". Chest 1993; 103: 458-65.
- 22.- Querol JM, Minguez J, García E, Farga M, Gimeno C, García J: "Rapid Diagnosis of Pleural Tuberculosis by Polymerase Chain Reaction". Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1977 - 81.
- 23.- De Wit M, Maartens G, Steyn L: "A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion". Tubercle and Lung Disease (1992), 73, 262 - 267.

- 24.- Valdès L, San José E, Alvarez D, Valle JM: "Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleuresy". *Eur Respir J*, 1996, 9, 747n - 751.
- 25.- Bothamley GH : "Tuberculous pleuresy and adenosine deaminase". *Thorax* 1995;50: 593 - 594.
- 26.- Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni A: "Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis". *British Medical Journal*; 23 - 30 December 1973, pp. 1751 - 1752.
- 27.- Blake J, Berman P: "The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis". *S Afr Med J* 1982; 62: 19 - 21.
- 28.- Burgess LJ, Maritz F, Le Roux Y, Frans JJ: "Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleuresy". *Thorax* 1995; 50: 672 - 674.
- 29.- Van Keimpema A, Slaats E, Wagenar J: "Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleuresy". *Eur J Respir Dis* (1987); 71, 15 - 18.
- 30.- Maartens G, Bateman DE: " Tuberculous pleural effusions: increased culture yield sith bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase". *Thorax* 1991; 46: 96 - 99.
- 31.- Gakis C, Calia G, Naitana A, Ortu AR, Contu A: "Serum and Pleural Adonsine Deaminase Activity. Correct interpretation of the findings". *Chest* 1991; 99 (6): 1555.
- 32.- Gakis C: "Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role". *Eur Respir J*, 1996, 9, 632 - 633.

- 33.- Shibagaki T, Hasegawa H, Saito H, Yamori S, Shimokata K: "Adenosine deaminase isozymes in tuberculous pleural effusion". *J Lab Clin Med* 1996; 127: 348 - 352.
- 34.- Strakinga WF, Nauta JJ, Straub JP, Stam J: Activity in Tuberculous Pleural Effusions: A diagnostic test. *Tubercule* (1987) 68, 137 - 140.
- 35.- Chandra R: "Raised Pleural Adenosine Deaminase: Does it mean tuberculosis? *Chest* 1994; 107 (6): 191 - 1912.
- 36.- Fontes Baganha M, Pego A, Lima M, Garpar E, Robalo A: "Serum and Pleural Adenosine Deaminase: Correlation with lymphocytic populations". *Chest* 1990; 97: 605 - 10.

ANEXOS :

TABLA 1

CARACTERISTICAS GENERALES DE LA
POBLACION ESTUDIADA.

		TBP	Ca
Número de Pacientes		30	27
Edad	x	39,0	63,3
	de	20,5	13,7
Sexo			
	Masculino	21 (70%)	16 (59,2%)
	Femenino	9 (30%)	11 (40,8%)
Indice Proteínas	x	0,715	0,635
	de	0,08	0,11
Indice LDH	x	2,04	1,61
	de	1,68	1,34

Fuente: Expedientes INER

**ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA 2

**ADA Y POBLACION LINFOCITICA EN PACIENTES
CON DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO Y MALIGNO**

	TB	Ca	p
ADA (U/L) x de	98,9 37,9	19,11 11,9	0,01
Linfocitos (%) x de	78,96 15,87	64,77 15,63	0,01
Indice L/N x de	9,04 9,75	2,39 1,6	0,01

Fuente: Expedientes INER

TABLA 3
UTILIDAD DIAGNOSTICA DE ACTIVIDAD
ADA EN DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO

	TBP	Ca	TOTAL
ADA ≥ 70	26	0	26
ADA < 70	4	27	31
TOTAL	30	27	57

Sensibilidad = 86,66 %
V. Predictivo Positivo = 100 %

Especificidad = 100 %
V. Predictivo Negativo = 87,09%

TABLA 4**UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL INDICE L/N
EN DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO**

	TBP	Ca	TOTAL
ILN \geq 3,0	22	11	33
ILN < 3,0	8	16	24
TOTAL	30	27	57

Sensibilidad = 73,33**Especificidad = 69,25 %****V. Predictivo Positivo=66,66%****V. Predictivo Negativo=66,66%**

TABLA 5
UTILIDAD DIAGNOSTICA DE ADA E INDICE L/N
EN DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO

	TB	Ca	TOTAL
ADA \geq 70 ILN \geq 3,0	16	15	31
ADA $<$ 70 ILN $<$ 3,0	14	12	26
TOTAL	30	27	57

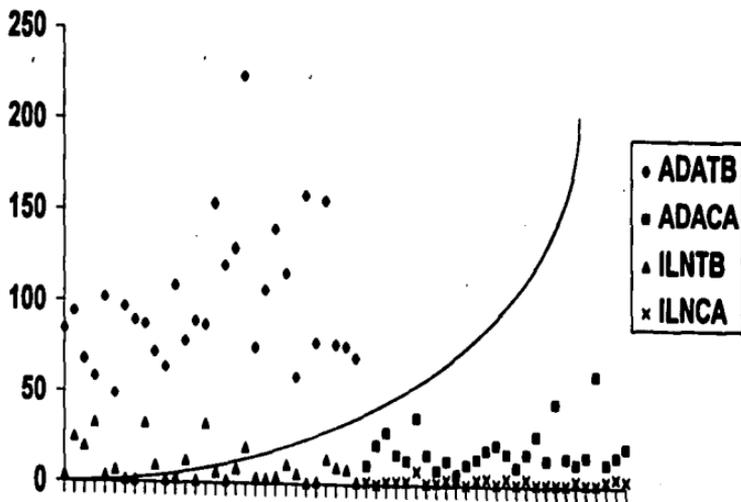
Sensibilidad = 53,33 %

V. Predictivo Positivo= 51,61%

Especificidad = 44,44 %

V. Predictivo negativo=46,15%

ADA INDICE L/N



$r=.750$ $p<0.0001$