



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

**CONCORDANCIA ENTRE METODOS DIAGNOSTICOS EN EL DERRAME
PLEURAL POR TUBERCULOSIS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE SUB- ESPECIALIDAD EN:

NEUMOLOGIA

PRESENTA:

DR GUILLERMO PRISCILIANO MONTES GARCIA

ASESOR: DR. MIGUEL ANGEL SALAZAR LEZAMA

MEXICO, D.F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dra. Maria Sonia Meza Vargas
Profesora titular del curso de Neumología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Dra. Renata Báez Saldaña
Jefe del Departamento de Enseñanza de Postgrado
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama
Jefe del servicio de Tuberculosis Pulmonar
ASESOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**CONCORDANCIA ENTRE METODOS DIAGNOSTICOS EN EL DERRAME PLEURAL POR
TUBERCULOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS.**

AUTORES

Dr. Guillermo Prisciliano Montes García
Residente de Tercer año de Neumología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama
Neumólogo. Jefe del Servicio Clínico 2 de Tuberculosis Pulmonar
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

México, D.F. Octubre 2006

CONTENIDO	PÁGINAS
I Introducción	4
II Antecedentes	5
III Justificación	8
IV Hipótesis	8
V Objetivo General y Específicos	8
VI Diseño	9
VII Material y Métodos	9
VIII Análisis Estadístico	11
IX Aspectos Éticos	12
X Resultados	13
XI Discusión	15
XII Conclusiones	16
XIII Tablas y Gráficos	18
XIV Bibliografía	28

I.- INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (Tb.) sigue siendo, en este nuevo milenio, la enfermedad infecciosa más importante que existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control en la última década. Cada año, 1.7 millones de personas mueren de tuberculosis, una enfermedad curable.¹

La importancia clínica de la tuberculosis en general y del derrame pleural por tuberculosis en particular no es la misma alrededor del mundo. La frecuencia de derrame pleural en estos pacientes es de 31% aproximadamente.²

La tuberculosis pleural, se define como un trastorno inflamatorio de la pleura debido a M. tuberculosis y que se manifiesta con la presencia de un derrame pleural de tipo exudado. A pesar de su estrecha proximidad con el parénquima pulmonar, la tuberculosis pleural se considera una forma de tuberculosis extrapulmonar.^{3,4}

El mecanismo que 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 actividad de la cascada inflamatoria, con el resultante aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular y la producción del derrame pleural.^{2,5}

Aunque inicialmente considerada una forma de tuberculosis propia de la niñez y de la adolescencia, hoy se sabe que existe una tendencia a presentarse en edades mayores,⁶ 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.⁷

El derrame pleural tuberculoso es casi siempre unilateral y de pequeño a moderado tamaño. Solo en la tercera parte de los pacientes se observa en la radiografía de tórax lesión coexistente a nivel de parénquima pulmonar, siendo esta 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 90-95% es altamente sugestivo de tuberculosis. Aproximadamente en un 20% de los casos se observan niveles de glucosa menores de 50 mg/dl coincidiendo con cifras bajas de pH en líquido pleural.^{3,7,8}

Clínicamente la pleuritis tuberculosa se presenta mas frecuentemente de forma aguda, con tos, fiebre y dolor toracico como manifestaciones principales, por lo que puede confundirse con una neumonía bacteriana cursando con derrame paraneumonico.

En aproximadamente 33% de los casos la enfermedad se presenta de forma crónica e indolente.^{3, 4,9}

La evolución del derrame pleural tuberculoso, aun 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.¹⁰ De ahí la importancia de diagnosticar y tratar a todo paciente con esta patología.

II.- ANTECEDENTES

DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS PLEURAL.

El derrame pleural tuberculoso frecuentemente presenta un problema diagnostico, aun después de una búsqueda extensa, ya que la M. tuberculosis en líquido pleural es raramente observado al examen directo.^{2, 3, 4, 7, 8, 9}

Biopsia Pleural:

La demostración de granulomas pleurales es sugestiva de pleuritis tuberculosa; la necrosis caseosa y los bacilos ácido alcohol resistentes no necesitan ser demostrados.

Sin embargo otras patologías pueden producir pleuritis granulomatosa incluyendo micosis, sarcoidosis y micobacterias atípicas.^{2, 3, 4, 11} Más del 95% de los pacientes con granulomas pleurales tienen tuberculosis. Cuando los granulomas no son demostrados en la biopsia se debe buscar a la micobacteria, pues cuando no hay granulomas los bacilos se observan con mayor frecuencia. La biopsia pleural inicial revela granulomas en aproximadamente el 60% de los pacientes con pleuritis tuberculosa,^{2, 3} si se obtienen 6 especímenes de biopsia y se revisan aumenta a un 80% y cuando el cultivo de la biopsia se combina con el examen microscópico el diagnostico puede ser establecido en aproximadamente el 90% de los casos.^{2, 3, 12} Recientemente un estudio publico la alta sensibilidad y especificidad del PCR en biopsia pleural para el diagnostico de tuberculosis mencionado la rapidez con la que se logra el diagnostico, sin embargo dentro de las limitaciones, este método no logra remplazar a los cultivos convencionales.¹³

Cultivo de Biopsia Pleural:

El cultivo de la biopsia pleural ha sido reportado positivo en rangos de 12 a 65%.^{9, 14, 15, 16}

Baciloscopia y Cultivo de Líquido Pleural:

La baciloscopia en el líquido pleural es positiva en raras ocasiones (4%), indicando la relativa pequeña carga de organismos y la efectiva depuración por los mecanismos inmunes celulares. Los cultivos del líquido pleural son positivos en un rango del 23% al 50% de los casos.^{9, 14, 15, 16}

La combinación del cultivo del líquido pleural, la histología y el cultivo de la biopsia pleural establece el diagnóstico en el 95% de los casos.^{14, 15, 16, 17}

Adenosindesaminasa:

La actividad de la adenosindesaminasa (ADA) ha sido considerada como una prueba diagnóstica para el derrame pleural tuberculoso desde 1978.¹⁸ El ADA es una enzima involucrada en el catabolismo de las purinas encontrada particularmente en los linfocitos donde su concentración es inversamente relacionada al grado de diferenciación.¹⁹ Usando un punto de corte de 70U/l la prueba exhibe una sensibilidad del 98% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de tuberculosis pleural.^{20, 21}

Cuando muchas otras pruebas de laboratorio, son consideradas como nuevos parámetros de diagnóstico para la tuberculosis pleural únicamente el interferón gamma (IFN- γ) es el único con un valor comparable con el ADA,²² sin embargo esta determinación es más costosa que la adenosindesaminasa por lo que no hay razón para recomendar su aplicación.

Lisozima fue también propuesta para el diagnóstico,²³ pero su utilidad parece ser menor que la combinación de ADA e IFN- γ .²²

La utilidad diagnóstica de la medición de anticuerpos y antígenos para *M. tuberculosis* en líquido pleural ha sido investigado.²⁴ Desafortunadamente la sensibilidad y especificidad de esta prueba no son lo suficientemente recomendadas para su uso clínico.

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) basada en la amplificación del DNA de la mycobacteria, puede ser realizada rápidamente y posee una detección diagnóstica comparable al cultivo.²⁵ La sensibilidad tiene un rango de 20-81% dependiendo de la secuencia genómica amplificada, con una especificidad de 78-100%.^{26, 27}

El parámetro que determina la sensibilidad del PCR es probablemente el número de bacilos en el cultivo de líquido pleural. Series con una sensibilidad de cultivo de líquido pleural alto (69%) reportan un 80% de sensibilidad del PCR. El PCR es positivo en el 100% de cultivos positivos de líquido pleural (28) y únicamente en el 30-60% de los cultivos negativos.^{27, 28}

En estas circunstancias la determinación del PCR puede tener una utilidad diagnóstica en casos selectos.

Dentro de este contexto, existen opiniones emitidas en torno de que los métodos convencionales de diagnóstico son ineficientes. Lo anterior en base a la poca sensibilidad de la baciloscopia (0-1%), del cultivo de líquido pleural (11-50%) el cual

requiere de 2 a 6 semanas para un crecimiento de *M. tuberculosis* con un mínimo de 10 a 100 bacilos viables, de la sensibilidad reportada para el cultivo de biopsia pleural (39-79%) o su evaluación histológica (71-80%), han hecho que los llamados estándares de oro para la tuberculosis pleural que son el cultivo y la biopsia presenten limitaciones en la sensibilidad y en el tiempo de reporte de resultados para determinar la etiología.

Por lo anterior se han publicado a inicios del presente siglo estudios en donde se menciona la alta sensibilidad y especificidad del PCR, ADA e IFN- γ usados en combinación para obtener un rápido y eficiente diagnóstico de tuberculosis pleural en diferentes escenarios clínicos.^{29,30}

La respuesta al tratamiento es considerado un indicador complementario para la tuberculosis pleural, es necesario mencionar que dicho tratamiento no cambia con respecto a la forma parenquimatosa, y la mayoría de los pacientes se vuelven afebriles dentro de dos semanas y el líquido se reabsorbe dentro de las seis primeras semanas. Sin embargo a algunos pacientes les puede tomar hasta dos meses en presentar mejoría, y la reabsorción del líquido hasta cuatro meses.¹⁷

En este contexto, con el presente estudio nos dedicamos a medir la concordancia entre métodos diagnósticos para las tuberculosis pleurales realizadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, (INER) tomando al cultivo de líquido pleural como estándar de oro, determinación simultánea de ADA, cultivo de la biopsia, reporte histopatológico e incorporando la respuesta al tratamiento como parte de este protocolo.

III.- JUSTIFICACION:

De las herramientas disponibles para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, se encuentra el cultivo de líquido pleural, la biopsia y cultivo pleural, así como la determinación de adenosindesaminasa. Con el presente estudio se medirá la concordancia entre estos métodos diagnósticos además de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo para cada método, tomando al cultivo de líquido pleural como estándar de oro.

En vista de que la tuberculosis pleural continua siendo un reto diagnóstico en nuestro medio y que en los últimos 10 años no se han realizado estudios de concordancia diagnóstica, consideramos relevante realizar este tipo de protocolo en una patología, en la cual, su principal fisiopatogenia es de tipo inmunológico una vez adquirida la infección.

IV.- HIPOTESIS DE TRABAJO:

Los métodos diagnósticos usados para tuberculosis pleural, tienen entre ellos una buena concordancia.

V.- OBJETIVO GENERAL:

Medir la concordancia entre los métodos utilizados para el diagnóstico de tuberculosis pleural, incorporando respuesta al tratamiento.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.- Describir los resultados de los métodos utilizados para el diagnóstico de tuberculosis pleural en el INER.

2.- Medir la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de cada método, utilizando el cultivo de líquido pleural para M. tuberculosis como estándar de oro.

3.- Medir la concordancia entre los métodos diagnósticos:

3.1- determinación de ADA vs cultivo.

3.2- determinación de ADA vs biopsia.

3.3- determinación de ADA vs respuesta al tratamiento.

3.4- cultivo vs respuesta al tratamiento.

3.5- cultivo vs biopsia.

VI.- DISEÑO.

Estudio descriptivo y retrospectivo.

VII.- MATERIAL Y METODOS:

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), perteneciente a la Secretaría de Salud y que atiende a pacientes de diversos estados de la República Mexicana.

Se trabajo con expedientes clínicos de pacientes ingresados en el INER con diagnostico de derrame pleural tuberculoso en el periodo del 1° de Enero de 2001 al 31 de Diciembre de 2005.

Se revisaron 306 expedientes de pacientes con diagnostico de derrame pleural, de los cuales 64 expedientes de pacientes con diagnostico demostrado de tuberculosis pleural se incluyeron en el estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION:

Expedientes de pacientes en quienes se les haya hecho diagnostico etiológico de tuberculosis pleural.

Expedientes de pacientes con derrame pleural que tengan determinación de ADA en liquido pleural.

Expedientes con citoquimico de líquido pleural.

Expedientes de pacientes con cultivo de liquido pleural, cultivo de la biopsia y reporte histopatológico de la biopsia pleural.

Expedientes de pacientes con seguimiento en la consulta externa.

Expedientes radiológicos de pacientes cuya única manifestación radiográfica era derrame pleural.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Expedientes incompletos.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Métodos diagnósticos:

CULTIVO. Definición Operacional: método empleado para la búsqueda de *M. tuberculosis* en el líquido pleural. Variable cualitativa nominal dicotómica, con una escala de medición positiva si en el reporte especifica *M. tuberculosis*. Fuente: reporte de laboratorio de microbiología del INER en el expediente clínico.

ADENOSINDESAMINASA (ADA). Definición operacional: niveles de actividad de la enzima en líquido pleural determinado por el método de Giusti y expresada en Unidades Internacionales por Litro (UI/L). Variable cuantitativa discreta, posteriormente categorizada a positiva y negativa, con una escala de medición positiva si presenta niveles iguales o mayores de 70UI/l, negativa si es menor a 70UI/l. Fuente: reporte de laboratorio de inmunoquímica del INER en el expediente clínico.

BIOPSIA PLEURAL. Definición operacional: fragmento histopatológico empleado para la búsqueda de granulomas y/o bacilos ácido alcohol resistentes en pleura. Variable cualitativa nominal dicotómica, con una escala de medición positiva si en el reporte especifica granulomas y/o presencia de bacilos ácido alcohol resistentes. Fuente: reporte del servicio de anatomía patológica del INER en el expediente clínico.

CULTIVO DE BIOPSIA PLEURAL. Definición operacional: método empleado para la búsqueda de *M. tuberculosis* en la biopsia pleural. Variable cualitativa nominal dicotómica, con una escala de medición positiva si en el reporte especifica *M. tuberculosis*. Fuente: reporte del laboratorio de microbiología del INER en el expediente clínico.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO. Definición operacional: pacientes que han terminado el tratamiento en fase de mantenimiento y con una mejoría clínica basada en la ausencia de los síntomas y radiológica con reabsorción de líquido en más del 50%. Variable cualitativa nominal dicotómica, con una escala de medición positiva si en el expediente se especifica como curación. Fuente: notas médicas de consulta externa del INER en el expediente clínico.

Evaluación de un método diagnóstico:

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 (VPP). Representa el porcentaje de sujetos con resultados positivos de una prueba diagnóstica que realmente tiene la enfermedad. Se calcula en base a la relación: verdaderos positivos/ total de positivos.

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN) 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.

VIII.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados de cada una de las variables, para datos cualitativos en proporciones y para cuantitativos como edad y niveles de ADA, se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión.

Se utilizó el Índice de Kappa para medir la concordancia entre los métodos diagnósticos, conforme a la fórmula:

$$K (\text{Kappa}) = \frac{Po - Pe}{1 - Pe}$$

Donde:

Po: Es la proporción de concordancia observada (en tanto por 1).

Pe: Es la proporción de concordancia esperada por puro azar.

- En acuerdo perfecto la proporción de concordancia será 1.
- El margen de acuerdo posible no atribuible al azar se representa por 1-Pe.
- De ese margen se observa probablemente sólo una parte Po-Pe, salvo que haya acuerdo perfecto Po=1.
- Si la concordancia es perfecta, el valor de Kappa es 1;
- Si la concordancia observada es igual a la esperada, Kappa vale Cero;
- Si el acuerdo observado es inferior al esperado el índice Kappa es menor que cero.

Una vez obtenido el resultado de la concordancia, se utilizaron los márgenes propuestos por Byrt ³² para valorar el grado de acuerdo en función al índice Kappa.

Categorías del grado de acuerdo en función al índice de Kappa

Kappa	Grado de acuerdo
0.93 – 1.00	Excelente
0.81 – 0.92	Muy bueno
0.61 – 0.80	Bueno
0.41 – 0.60	Regular
0.21 – 0.40	Malo
0.01 – 0.20	Muy malo
≤ 0.00	Sin acuerdo

PAQUETES ESTADÍSTICOS

SPSS 12

IX.- ASPECTOS ÉTICOS.

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.

X.- RESULTADOS.

El número total de derrames pleurales con determinación de ADA, durante el periodo 1º de Enero de 2001 al 31 de Diciembre de 2005 fue de 306 casos, de los cuales, 234 fueron de origen no tuberculoso y 72 presentaban diagnóstico de tuberculosis pleural.

De los 72 expedientes, se excluyeron 8 por no contar con criterios de inclusión considerados para el protocolo, por lo que se estudiaron un total de 64 expedientes de pacientes con diagnóstico demostrado de derrame pleural por tuberculosis.

Con respecto al sexo de los pacientes, se observa un predominio del sexo masculino sobre el femenino (39 hombres y 25 mujeres).

La media de edad fue de 42.06 años (SD 17.25). (Tabla 1, Grafica 1)

DESCRIPCION DE RESULTADOS DE LOS METODOS DIAGNOSTICOS Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN TUBERCULOSIS PLEURAL.

La determinación de ADA se realizó en los 64 pacientes, presentando una media de 72.80 (SD 33.397). (Tabla 2, Grafica 2)

De los 64 casos a los que se les realizó determinación de ADA en líquido pleural, 33(52%) fueron positivos y 31(48%) fueron negativos.

De los 64 casos a los que se les realizó cultivo para M. tuberculosis en líquido pleural, 45 fueron negativos (70%) y 19 fueron positivos (30%) (Graficas 3)

Del total de casos, únicamente se obtuvo 45 (70%) reportes histopatológicos, de los cuales 25 fueron negativos (56%) y 20 fueron positivos (44%). (Grafica 4)

Del total de la población de estudio 7 (11%) se les realizó cultivos de biopsia pleural

Incorporando la respuesta al tratamiento dentro de este estudio, en el seguimiento de los pacientes en consulta externa. Se reportaron 56 casos con respuesta (88%) y 8 sin respuesta (12%) a pesar de haber recibido tratamiento en tiempo y forma. (Grafica 4)

Los cultivos de líquido pleural positivos con ADA positivos fueron 14 (22%), mientras que los cultivos positivos con ADA negativo fueron 5 (8%).

Así mismo, los cultivos negativos con ADA positivo resultan 19 (30%) y los cultivos negativos con ADA negativo son 26 (40%) (Tabla 3)

La respuesta al tratamiento según los valores de ADA arrojan los siguientes resultados: para la respuesta positiva al tratamiento con ADA positiva el resultado es de 31 casos (48%), mientras que la respuesta al tratamiento positiva con ADA negativo se obtiene en 25 casos. (39%)

La respuesta al tratamiento negativa con ADA positiva se observa en 2 casos (3%)

Y finalmente la respuesta negativa al tratamiento con ADA negativa en 8.(13%) (Tabla 4)

El reporte de la biopsia con respecto a la determinación de ADA se encuentra de la siguiente manera: Biopsia positiva con ADA positivo 12 casos (27%), biopsia positiva con ADA negativa de 8 (18%) mientras que la biopsia pleural negativa con ADA positiva 8 (18%) y ambas determinaciones negativas 17 casos (38%). (Tabla 5)

Los resultados de cultivo de líquido pleural de acuerdo con la respuesta al tratamiento se reportan de la siguiente manera: el cultivo positivo con la respuesta positiva se tiene en 19 casos, (30%) mientras que en el cultivo positivo con la respuesta negativa el resultado es cero, el cultivo negativo con la respuesta al tratamiento positiva se aprecia en 37 casos (58%), el resultado de el cultivo negativo con la respuesta al tratamiento negativa es de 8 casos (13%).

Los resultados de cultivo de líquido pleural de acuerdo al reporte histopatológico son de la siguiente manera: el cultivo (+) con la biopsia (+) se encuentra en 11/45 (24%), el cultivo (+) con la biopsia negativa se obtiene en 3/45 (7%), el cultivo (-) con la biopsia (+) en 9 /45 (20%) y el cultivo (-) con la biopsia negativa resulta en 22/45. (49%) (Tabla 7)

La combinación de ADA y cultivo de líquido pleural positivos se obtiene en 52 casos (81%)

La combinación de ADA y biopsia pleural positivos se obtiene en 53 casos (82%)

La combinación de cultivo y biopsia pleural positivos se obtienen 39 casos (60%)

Entre mas métodos diagnósticos se realicen, se incrementa la probabilidad diagnóstica en el derrame pleural por tuberculosis.

MEDICION DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP), VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN), DE CADA METODO UTILIZANDO EL CULTIVO PARA M. TUBERCULOSIS COMO ESTANDAR DE ORO.

Para el ADA positivo se obtuvo una sensibilidad de 73.68%, con una especificidad de 57%. VPP de 42.42% y VPN de 83.87%, con una $p = 0.02$. (Tabla 3)

Para la biopsia pleural positiva, se obtiene una sensibilidad de 78.57%, especificidad de 71%, VPP 55% y VPN 88%, con una $p = 0.002$ (tabla 4).

Para el cultivo de biopsia pleural: al reportarse solo 7 resultados, todos ellos negativos no se logro realizar determinación de sensibilidad y especificidad validas.

Para la respuesta al tratamiento se obtiene una sensibilidad del 100% con especificidad de 0.17%, VPP de 33% y VPN de 100%, con una $p = 0.049$ (tabla 5).

MEDICION DE LA CONCORDANCIA ENTRE LOS METODOS DIAGNOSTICOS.

ADA positivo vs Cultivo positivo

La proporción de concordancia observada (Po) es de 0.625. La proporción de concordancia esperada por azar (Pe) es de 0.493, Kappa de 0.259, categoría del grado de acuerdo en función al índice de Kappa: malo. (Tabla 3)

ADA positivo vs Respuesta al Tratamiento:

La proporción de concordancia observada (Po) de 0.578, la proporción de concordancia esperada por azar (Pe) de 0.511, Kappa en 0.136, categoría del grado de acuerdo en función al índice de Kappa: muy malo. (Tabla 4)

ADA positivo con Biopsia Pleural Positiva:

La proporción de concordancia observada (Po): 0.644, proporción de concordancia esperada por azar (Pe) obtiene 0.506, Kappa en 0.28, categoría del grado de acuerdo en función al índice de Kappa: malo. (Tabla 5)

Cultivo Positivo de líquido pleural vs Respuesta al Tratamiento:

En esta medición, se obtiene: la proporción de concordancia observada (Po) de 0.421, proporción de concordancia esperada por azar (Pe): 0.347, Kappa de 0.113, categoría del grado de acuerdo en función del índice de Kappa: muy malo. (Tabla 6)

Cultivo Positivo de líquido pleural vs Biopsia pleural positiva:

En este rubro la proporción de concordancia observada (Po) es de 0.733, proporción de concordancia esperada por azar (Pe) de 0.520, Kappa de 0.443, categoría del grado de acuerdo en función del índice de Kappa : regular. (Tabla 7)

XI.- DISCUSION:

El derrame pleural de origen tuberculoso, representa un problema diagnostico, el cual siempre requiere de una investigación extensa con las herramientas disponibles en nuestro medio. La mycobacteria no se encuentra fácilmente en el líquido pleural y esto por si solo crea la dificultad para esclarecer la etiología en una patología de fondo principalmente inmunológico. En este contexto, el contar con métodos que permitan un diagnostico preciso es fundamental.

Este estudio retrospectivo se propuso determinar la concordancia entre los diferentes métodos diagnósticos que son accesibles en nuestro medio hospitalario para el

diagnostico del derrame pleural tuberculoso, además de incorporar la respuesta al tratamiento como parte de un seguimiento a corto y mediano plazo de la enfermedad. Así mismo se hace notar que en cinco años solo se reporta un numero bajo de derrames pleurales tuberculosos, a diferencia de estudios previos en donde la cifra superaba con mas del doble a lo actualmente encontrando (6), en nuestro medio.

Dentro de los métodos diagnósticos utilizados en nuestro instituto se encuentra el ADA, que a un punto de corte igual o mayor de 70 logra en nuestro estudio una sensibilidad con el cultivo de liquido pleural tomado como estándar de oro de 73.68 con una especificidad de 57%, con un valor predictivo negativo muy alto de 88% y un valor predictivo positivo de 42%, este hecho lo refleja el índice de kappa resultante de 0.259 considerado como malo.

Por lo anterior, aun a niveles menores de la enzima es factible un diagnostico de pleuritis tuberculosa y por lo tanto la determinación de ADA por si sola no establece diagnostico. Se concuerda con estudios previos en donde se denota el autentico valor de la enzima.³²

El porcentaje de cultivos positivos encontrados (30%), concuerda con lo referido en la literatura en donde se alcanzan porcentajes de hasta 50% de los casos.^{3,30}

Del total de la población de estudio, solo un 70% se les realizo biopsia pleural, lo cual da un porcentaje de 44% de las encontradas positivas, este hecho denota que este método continua siendo de alto valor diagnostico, aun por arriba del cultivo de liquido pleural, tal como se documenta en parte de la literatura revisada.^{2, 3, 4, 9,30} esto a pesar de tener una concordancia categorizada como mala en nuestro estudio.

En términos generales entre mas métodos diagnósticos se realicen, la probabilidad en el diagnostico aumenta principalmente cuando se relacionan la biopsia pleural, determinación de ADA y cultivo. Cuando se realiza la concordancia entre cada uno de los procedimientos diagnósticos, se obtiene un resultado muy malo.

Así mismo es necesario retomar el número de cultivos de biopsia pleural solicitados.

XII.-CONCLUSIONES:

- 1.- La concordancia diagnóstica entre cada uno de los métodos para el derrame pleural tuberculoso es mala.
- 2.- Entre mas métodos diagnósticos se realicen, se incrementa la probabilidad diagnóstica en el derrame pleural por tuberculosis.
- 3.- Los niveles de ADA con punto de corte igual o mayor de 70UI/l son de baja sensibilidad y especificidad con VPN altos cuando el cultivo de líquido pleural es tomado como estándar de oro y no debe ser tomado como diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural pues aun la concordancia con respuesta al tratamiento es mala.
- 4.- El conocimiento de las fortalezas y debilidades de cada método diagnóstico, usados individualmente o en combinación, la consideración de los resultados unidos a los síntomas y signos asociados con una determinada etiología del derrame pleural; propicia la óptima y razonada elección de métodos en diferentes escenarios diagnósticos.
- 5.- Los resultados sugieren el uso de nuevas y más eficientes estrategias diagnósticas en la tuberculosis pleural.

XIII.- TABLAS Y GRAFICOS

Tabla 1

Edad encontrada en los 64 pacientes incluidos en el protocolo.

Edad

Media	42.06
Mediana	39.50
Desviación Std.	17.25

Tabla 2

Resultados de ADA en los 64 pacientes con derrame pleural por tuberculosis.

ADA

Media	72.80
Mediana	70.50
Desviación Std.	33.397

Tabla 3

Resultados de cultivo de líquido pleural positivo con respecto a la determinación de ADA positivo.

		Cultivo de líquido pleural.		
		POS	NEG	
ADA \geq 70	POS	14	19	33
	NEG	5	26	31
		19	45	64

SENSIBILIDAD	73.68
ESPECIFICIDAD	42.22
VP POSITIVO	42.42
VP NEGATIVO	83.87

Po	0.625
Pe	0.49365234
Kappa	0.25940212

Tabla 4

Resultados de la respuesta al tratamiento con respecto a la determinación de ADA positivo.

		Respuesta al tratamiento		
		POS	NEG	
ADA 70	POS	31	2	33
	NEG	25	6	31
		56	8	64

Po	0.578125
Pe	0.51171875
Kappa	0.136

Tabla 5

Resultados de el reporte histopatológico con respecto a la determinación de ADA positivo.

		Biopsia pleural		
		POS	NEG	
ADA 70	POS	12	8	20
	NEG	8	17	25
		20	25	45

Po	0.64444444
Pe	0.50617284
Kappa	0.28

Tabla 6

Resultados de cultivo en líquido pleural de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

		Cultivo liquido pleural.		
		POS	NEG	
Respuesta al tratamiento.	POS	19	37	56
	NEG	0	8	8
		19	45	64

SENSIBILIDAD	100.00
ESPECIFICIDAD	82.22
VP POSITIVO	33.93
VP NEGATIVO	100.00

Po	0.421875
Pe	0.34765625
Kappa	0.11377246

Tabla 7

Resultados de cultivo en líquido pleural de acuerdo al reporte de histopatología

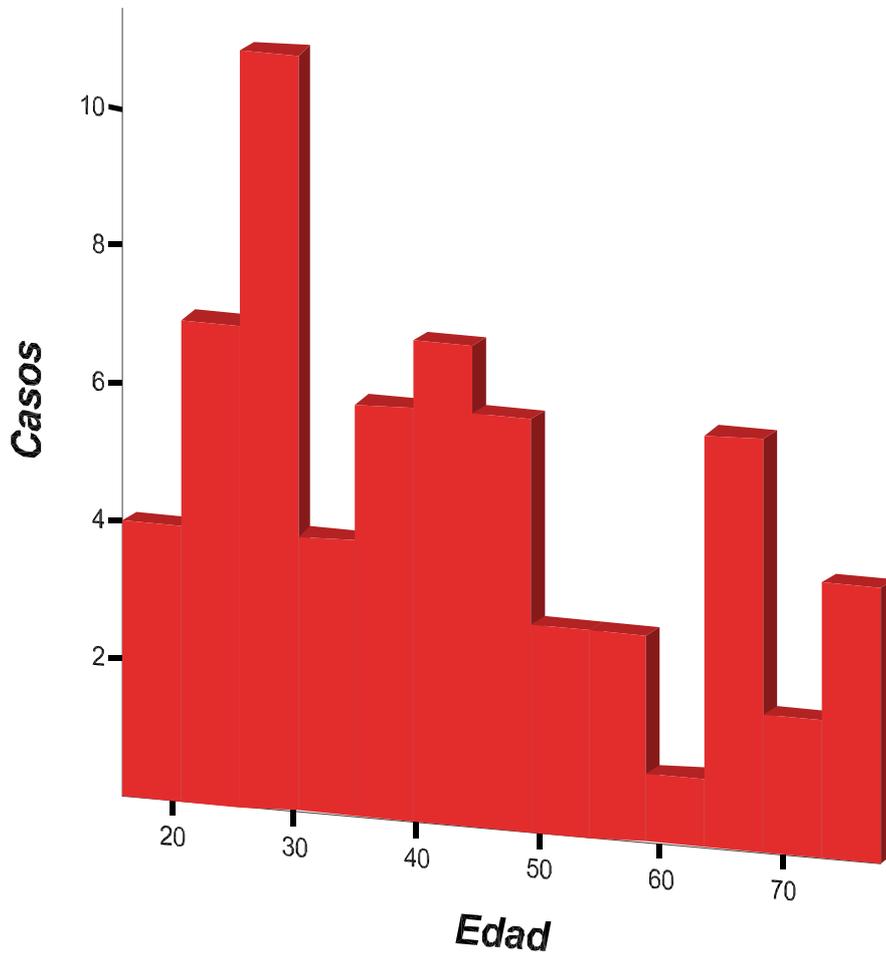
		Cultivo		
		liquido	pleural.	
		POS	NEG	
Histopatología	POS	11	9	20
	NEG	3	22	25
		14	31	45

SENSIBILIDAD	78.57
ESPECIFICIDAD	29.03
VP POSITIVO	55.00
VP NEGATIVO	88.00

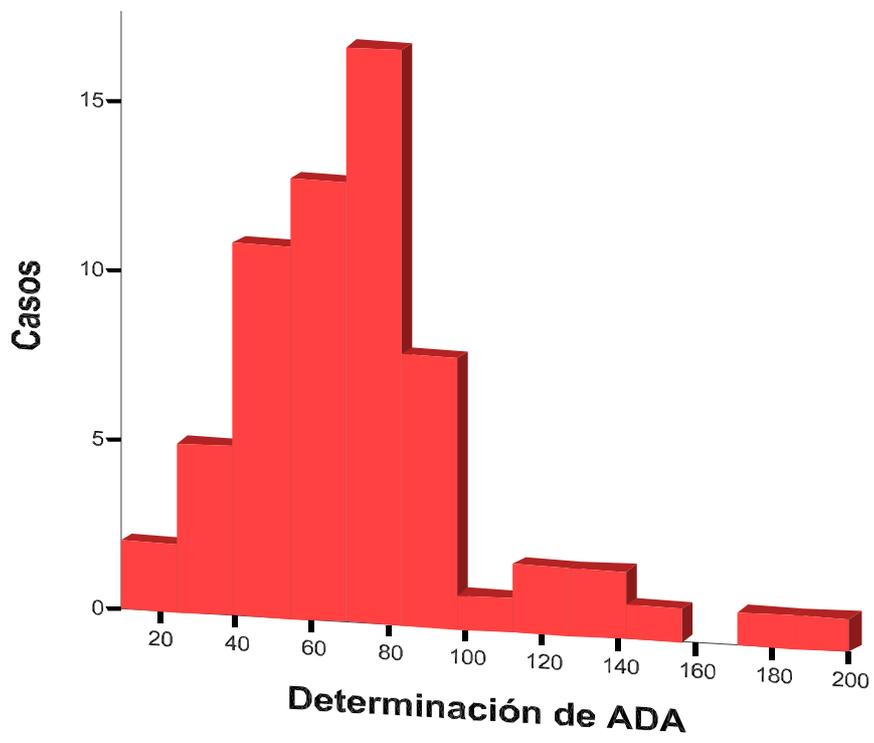
Po	0.73333333
Pe	0.52098765
Kappa	0.44329897

GRAFICOS

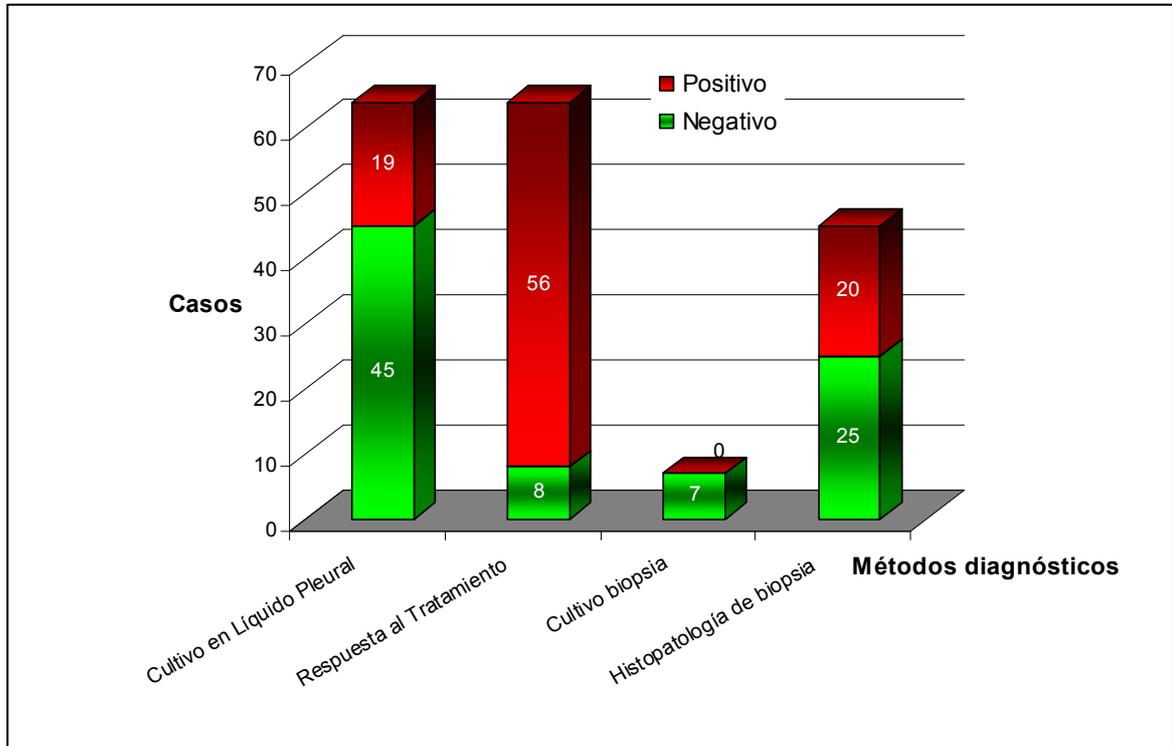
Grafica 1



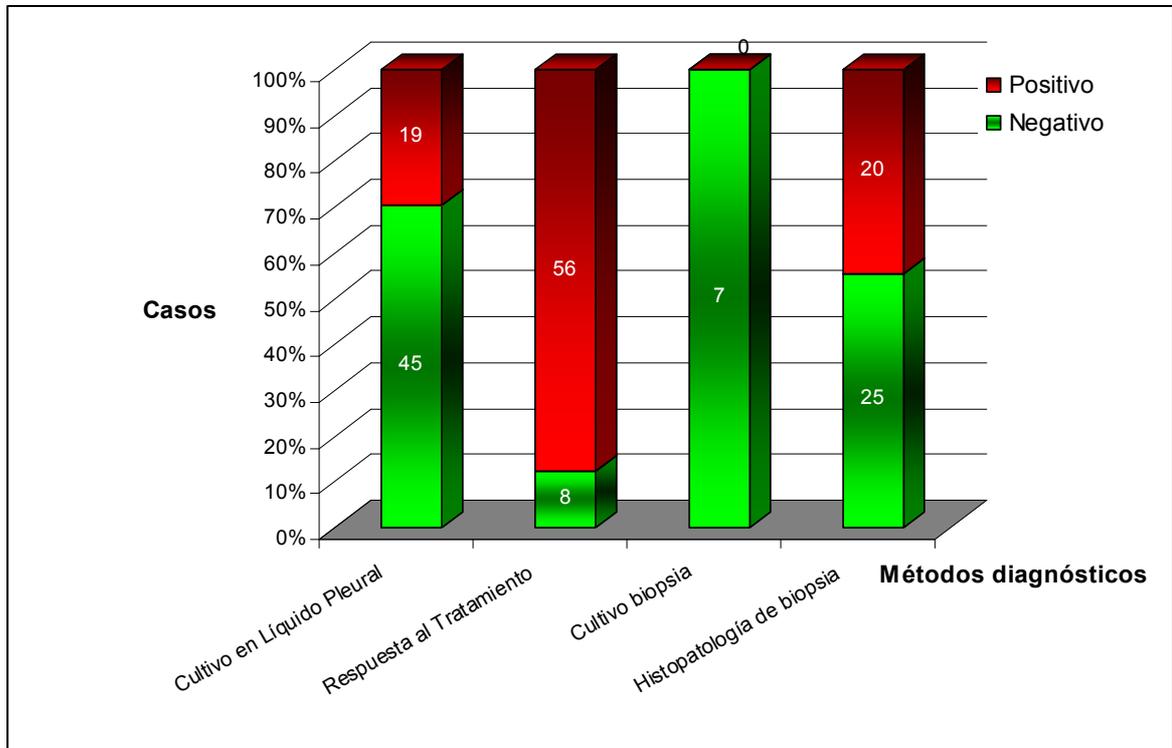
Grafica 2



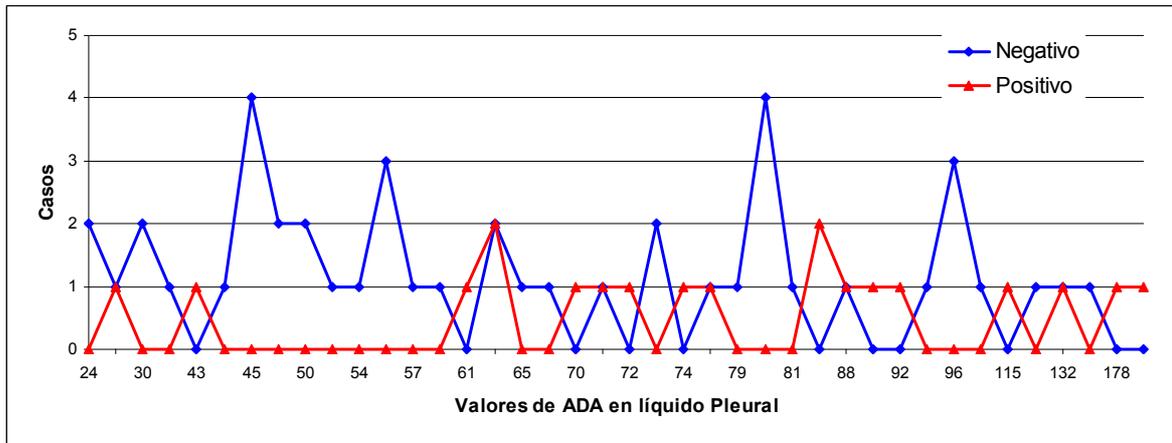
Grafica 3



Grafica 4

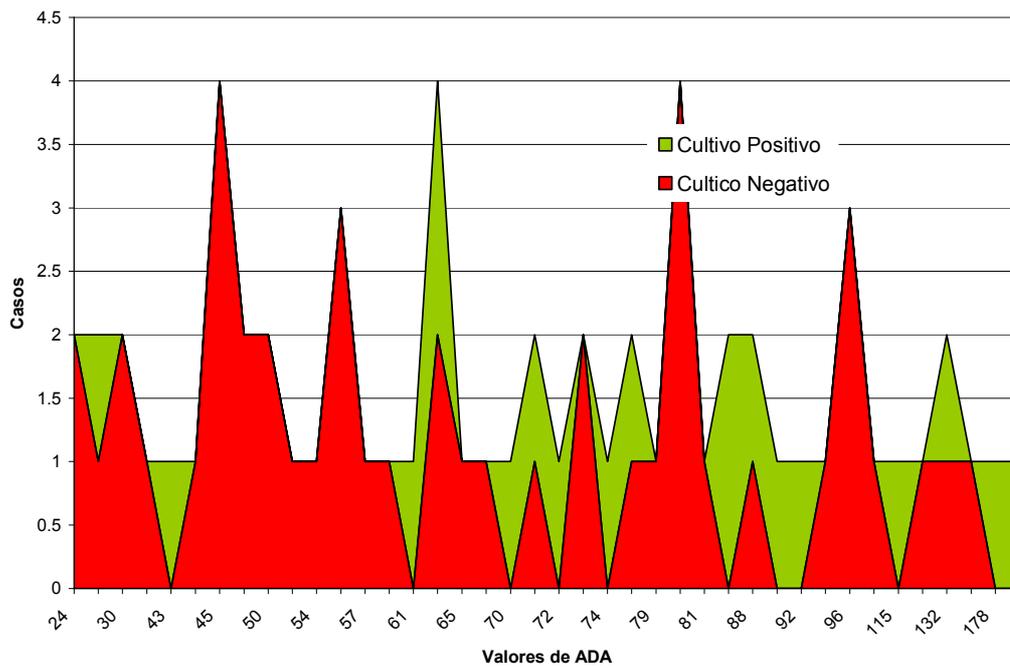


Resultados de cultivo para *M. tuberculosis* según valores de ADA en líquido pleural. Grafica 5



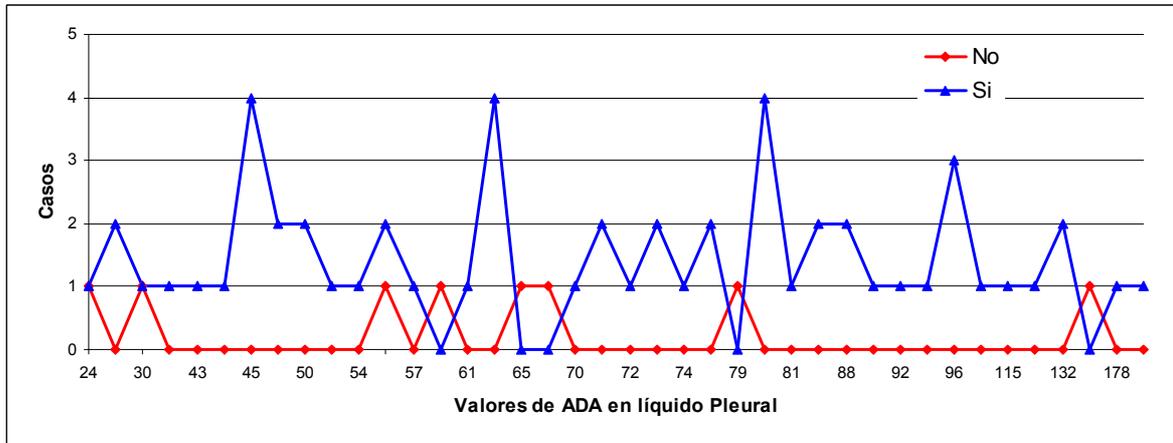
Grafica 6

Curva de casos de tuberculosis pleural según resultados de ADA y confirmados por cultivo para *M. tuberculosis*



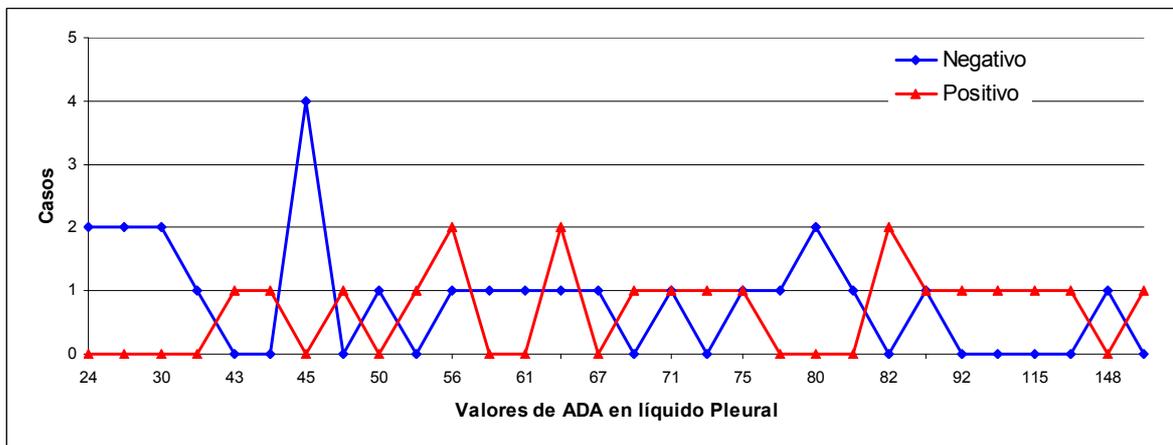
Respuesta al tratamiento de acuerdo a valores de ADA en líquido pleural.

Grafica 7



Resultados de histopatológicos por biopsia y de acuerdo a valores de ADA en líquido pleural.

Grafica 8



XIV.- BIBLIOGRAFIA

1. – Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization, 2006:1-242.(Acceso Septiembre 15, 2006, en http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/en/index.html.)
2. - Ferrer J: Pleural tuberculosis. Eur Respir J. 1997. 10: 942-947.
3. - Sahn S: The Pleura. State of The Art. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 184-234.
4. -Caminero JA: Tuberculosis pleural. En Caminero JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas, capítulo 17. Paris. Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades respiratorias. 2003; 331-339.
- 5.- V.B Antony: Immunological Mechanisms in Pleural Disease. Eur Respir J. 2003; 21:539-544.
6. - Salazar MA, Bañales L, Baez R, Selman M: Diagnostic methods of primary tuberculous pleural effusion in a region with high prevalence of tuberculosis. A study in Mexican population. Rev Invest Clin. 1998; 49 (6):453-6.
7. - Light RW: Diagnostic principles in pleural disease. Eur Respir J. 1997; 10: 476-481.
8. - Light RW: Pleural effusion. N Engl J Med. 2002; 346 (25): 1971-76.
9. - Ferrer J: Tuberculous pleural effusion and tuberculous empyema. Semin Respir Crit Care Med 2001; 6: 637-646.
10. - Cohen M, Sahn S: Resolution of pleural effusions. Chest 2001; 119: 1547-1562
- 11.- Salazar MA: El diagnostico de la patología pleural. Neumología y cirugía de tórax; 1996; 55 (2): 55-66.
12. - Kirsch CM, Kroe M: The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. Chest 1997; 112, 702-06
13. - Hasaneen N, Zaki M, Shalaby H: Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Chest 2003; 124: 2105-2111.
14. - Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63: 88-92
- 15.- Bueno CE, Clemente G, Castro BC, et al. Cytologic and bacteriologic análisis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Arch Intern Med 1990; 150: 1190-1194.
- 16.- Valdes L, Alvarez D, San Jose, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017- 2021.

- 17.- Salazar MA, Cano F: Derrame pleural tuberculoso. En: Cano F, Ibarra C, Morales J: Enfermedades respiratorias temas selectos. Capitulo 19. Madrid. Elsevier 2006; 317-328.
- 18.-Piras MA, Kakis C: Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to diferencial diagnosis. Br Med J 1975; 3: 192-93.
19. - Kataria Y, Khurshid I: Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusión. Chest 2001; 120: 334-336.
- 20.- Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio MH, 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.
- 21.- 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: 374-381
22. - Ocaña I, Martinez- Vazquez JM: Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. Chest 1983; 84: 51-53.
23. - Vereá Hernando HR, Masa Jimenez JF, Fontan Bueso J: Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. Chest 1987; 91: 342-345.
24. - Murate T, Mizoguchi K: Anti-purified protein derivate antibody in tuberculous pleural effusions. Chest 1990; 97: 670-673.
- 25.- Chin DP, Yajko DM, et al. Clinical utility of a commercial test based on the polymerase chain reaction for detecting mycobacterium tuberculosis in respiratory specimens. Am J Respir Crit Care Med 1995, 151: 1872-1877.
26. - de Wit D, Maaertens G, Steyn L: A comparative study of the polymerase chain reaction and conventional procedures for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Tuber Lung Dis 1992; 73: 262-267.
27. - Kuwano K, Minamide W, et al. Evaluation of nested polymerase chain reaction for detecting mycobacterial DNA in pleural fluid. Tuber Lung Dis 1995; 69: 175-180.
28. - Querol JM, Minguez J, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculoso by polymerase chain reaction. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1977-1981.

29. - Villegas MV, Labrada LA: Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase, and interferon- γ in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2000; 118: 1355-1364.

30. - Lima DM, Colares KB, et al: Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2003; 124: 909-914.

31. - Dawson B, Trapp R. G. Research questions about one group. In: Lange, editor. *Basic and Clinical Biostatistics*. third ed. E. U.; 2001. p 116.

32. - Valdés L, San Jose E, Alvarez D: Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-751.