



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



División de Estudios de Posgrado
Especialidades Médicas

**“INDICE LDH SÉRICA/ ADA PLEURAL COMO PREDICTOR DE DERRAME
PLEURAL MALIGNO”**

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dra. Eugenia Méndez Calderillo

Asesor:

Dra. Angélica Cristina Cuaya Urceaga

Número de registro de protocolo: HJM 0567/18-R
Ciudad de México, Agosto 2019.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. Angélica Cristina Cuaya Urceaga

Asesor de Tesis

Dr. Jaime Mellado Ábrego

Titular del curso de Medicina Interna

Dr. Jaime Mellado Ábrego

Jefe del área de Posgrado

A mis padres que me dieron el regalo máspreciado, la educación, con eso no me hizo falta nada.

A mis hermanos que siempre hicieron llevadero y divertido el largo tiempo invertido en esta carrera.

Güero, mi mano derecha, mi apoyo incondicional y mi mejor amigo, este trabajo es tan tuyo como mío, te amo.

*“La Medicina es una ciencia de la incertidumbre
y un arte de la probabilidad”*

William Osler

ÍNDICE

I.	Marco teórico.....	6
II.	Justificación.....	22
III.	Pregunta de investigación.....	23
IV.	Hipótesis.....	23
V.	Objetivos.....	23
	a) Objetivo general.....	23
	b) Objetivo secundario.....	23
VI.	Material y métodos.....	24
	A. Diseño de la investigación.....	24
	B. Criterios de selección de la muestra.....	25
	C. Definición de variables.....	26
	D. Definición operacional de variables.....	27
VII.	Análisis estadístico.....	28
	A. Tamaño de muestra.....	28
	B. Métodos de laboratorio.....	28
VIII.	Aspectos éticos y de bioseguridad.....	29
IX.	Resultados.....	30
X.	Discusión.....	34
XI.	Conclusiones.....	37
XII.	Cronograma de actividades.....	38
XIII.	Referencias.....	39

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de Light.....	14
Tabla 2. Causas de derrame pleural tipo exudado.....	15
Tabla 3. Definición de variables.....	26
Tabla 4. Intervalo de confianza.....	28
Tabla 5. Métodos de medición de variables.....	28
Tabla 6. Predominio de género.....	31
Tabla 7. Etiología.....	31
Tabla 8. Valores de LDH.....	32
Tabla 9. Predominio celular.....	32
Tabla 10. Media tiempo diagnóstico.....	32
Tabla 11. Métodos diagnósticos Malignidad.....	32
Tabla 12. Sensibilidad y especificidad punto de corte.....	32
Gráfico 1. Curva ROC Índice LDH/ ADA pleural.....	33
Tabla 13. Área bajo la curva Índice LDH sérica/ADA pleural.....	33
Tabla 14. Cronograma de actividades.....	38

I. MARCO TEÓRICO

El término pleura generalmente debe abarcar la pleura parietal (que recubre la superficie interna de la pared torácica, incluida la pleura diafragmática y la pleura cervical también llamada cúpula de pleura o cúpula pleural que cubre el ápice pulmonar y se extiende hasta la región cervical), la pleura visceral (que recubre la superficie externa del pulmón) y el espacio pleural intermedio. Las superficies pleurales tanto viscerales como parietales consisten en una capa mesotelial y tres a siete capas de tejido conectivo, pero la pleura visceral es más gruesa que la pleura parietal. Juntas, las capas pleurales visceral y parietal y el líquido lubricante en el espacio pleural interpuesto tienen un espesor combinado de 0.2 a 0.4 mm, mientras que el ancho del espacio pleural es de 10 a 20 micrómetros [1].

En el espacio pleural normal, hay un estado estable en el que hay una velocidad aproximadamente igual de la formación (entrada) y absorción (salida) de líquido. Este equilibrio debe alterarse para producir un derrame pleural. Por lo tanto, debe haber un aumento en la tasa de entrada y / o una reducción en la tasa de salida. Es probable que ambos mecanismos contribuyan a la formación de derrames debido a que un aumento aislado en la tasa de entrada, a menos que sea grande y sostenido, es poco probable que cause un derrame clínicamente significativo porque los linfáticos pleurales absorbentes tienen una gran capacidad de reserva para tratar el exceso de líquido pleural [1].

Es poco probable que una disminución aislada en la tasa de salida también cause un derrame grande porque la tasa de entrada normal es baja. Incluso si la salida del líquido cesara por completo, la acumulación de líquido tardaría muchos días en hacerse evidente.

Como ejemplo, la tasa de entrada normal de 0.01 ml/ kg por hora es equivalente a un total de 12 ml/ día en una mujer de 50 kg; a este ritmo de entrada sin ninguna salida de líquido, se necesitarían más de un mes para acumular 500 ml en el espacio pleural. Es de destacar que, presumiblemente, el derrame sería un trasudado, ya que el líquido normal que ingresa al espacio pleural es bajo en proteínas [1].

INCREMENTO DE LA ENTRADA DE LÍQUIDO PLEURAL

El exceso de líquido filtrado fuera de los vasos del sistema, depende de un balance entre las presión hidrostática osmótica a través de una membrana semipermeable [2, 3].

Estas fuerzas están bien descritas en la ecuación de Starling, en la cual las fuerzas hidrostáticas que movilizan el agua afuera de los vasos están equilibrados por las fuerzas osmóticas que reabsorben el agua de regreso a los vasos [4, 5]:

➤ Aumento de la permeabilidad: un aumento en el flujo puede deberse a incrementos en la conductancia del líquido o en la permeabilidad de las proteínas. Si la barrera endotelial se vuelve más permeable al líquido y a la proteína, por ejemplo, habrá un aumento en el flujo de un líquido de proteína más alta. Debido a que la absorción no altera la concentración de proteína del líquido pleural, el líquido pleural con una alta concentración de proteína indica su origen en una circulación en un área de mayor permeabilidad [6].

➤ Aumento de la presión microvascular: un aumento de la presión microvascular generalmente se induce por un aumento de la presión venosa. Los aumentos en la presión arterial tienen menos probabilidades de transmitirse a los microvasos debido a la alta resistencia precapilar y la autorregulación del tono arteriolar. Las elevaciones en la presión venosa sistémica (que afectarían principalmente la pleura parietal) pueden llevar a un aumento en la formación de líquido pleural.

Si la permeabilidad vascular no se modificara, el aumento del flujo se asociaría con un mayor tamizado de las proteínas, lo que provocaría un filtrado con una concentración de proteína inferior a la normal (con una relación de líquido pleural a proteína de suero inferior a 0,15) [6].

➤ Disminución de la presión pleural: una disminución de la presión pleural, como se observa con una atelectasia significativa, puede alterar el equilibrio de fuerzas descrito en la ecuación de Starling al reducir las presiones que rodean los microvasos cercanos. Esta disminución en las presiones perimicrovasculares puede mejorar la filtración a través de la barrera microvascular de un líquido bajo en proteínas. De este modo, el líquido se acumulará hasta que se restablezca el equilibrio de presión; la disminución de la presión pleural es la explicación probable para la formación de derrames pleurales en el contexto de la atelectasia. [7].

➤ Disminución de la presión osmótica del plasma: la hipoproteinemia (debido a la hipoalbuminemia) disminuirá la presión oncótica del plasma (Π_{mv}), lo que aumentará las fuerzas que favorecen la filtración hasta que se restablezca el equilibrio. Por sí misma, la hipoproteinemia probablemente puede inducir pequeños derrames con una baja concentración de proteínas [7].

SALIDA DE LÍQUIDO PLEURAL DISMINUIDA

Una disminución en la tasa de salida indica una reducción en la eliminación del líquido del espacio pleural, una eliminación que se produce en gran parte a través de los linfáticos pleurales parietales. Debido a que la función linfática es poco conocida, gran parte de esta discusión es especulativa.

A diferencia de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos tienen válvulas de una vía. La linfa es propulsada activamente por contracciones musculares rítmicas del músculo liso linfático y pasivamente por compresiones de los movimientos respiratorios de la pared torácica. Además, el flujo se ve afectado por la permeabilidad linfática, la disponibilidad de líquido y las presiones que influyen en el llenado (presión pleural) y el vaciado (presión venosa sistémica) de los linfáticos [8, 9].

➤ Factores intrínsecos: Varios factores pueden interferir o inhibir la capacidad de los linfáticos para contraerse, entre ellos [10, 11]: citoquinas y productos de inflamación, anomalías endocrinas, lesiones debido a la radiación o medicamentos, infiltración de linfáticos por cáncer, anomalías anatómicas,

➤ Factores extrínsecos: múltiples factores extrínsecos pueden inhibir la función linfática, aunque los linfáticos en sí son normales. Éstos incluyen [10, 11]: limitación del movimiento respiratorio, compresión mecánica de los linfáticos, bloqueo de los estomas linfáticos, disminución de la presión intrapleural, aumento de la presión venosa sistémica, disminución de la disponibilidad de líquido en los linfáticos.

Como se discutió anteriormente, es probable que ningún mecanismo explique el desarrollo de un derrame pleural. Es probable que, para muchos derrames, múltiples factores contribuyan a la formación del derrame. Además, una alteración de un mecanismo puede disminuir el umbral de formación de derrame más tarde por otro mecanismo [10, 11].

FORMACIÓN DEL DERRAME PLEURAL POR SITIO:

La mayoría de los derrames se forman debido a anomalías torácicas, como en las membranas pleurales, los pulmones, el mediastino o el diafragma.

En ocasiones, se pueden producir derrames por anomalías en otros sitios, como el sistema nervioso central, el riñón o el páncreas [10, 11].

➤ Pleura: la afectación directa de las membranas pleurales por la enfermedad puede conducir a un derrame pleural al aumentar la formación de líquido e interferir con la función linfática pleural parietal. Las elevaciones de la presión hidrostática también pueden aumentar la filtración de los microvasos de la membrana pleural [10, 11].

➤ Malignidad: los derrames malignos probablemente son causados por ambos mecanismos, mayor entrada y disminución de la salida de líquido. Hay pacientes con tasas de entrada rápidas, que pueden reconocerse clínicamente porque el derrame se acumula rápidamente después del drenaje o tiene una tasa alta de drenaje del tubo torácico. En este contexto, el tumor presumiblemente se ha infiltrado ampliamente en los capilares pleurales, lo que lleva a un aumento de la filtración, o está produciendo citoquinas, como el factor de crecimiento endotelial vascular, que aumentan la permeabilidad capilar [10, 11].

Por otro lado, la malignidad puede conducir a la formación de derrame al infiltrarse en los sistemas linfáticos o ganglios linfáticos de drenaje, lo que disminuye la tasa de salida. En algunos casos de afectación linfática, la disminución en la tasa de salida parece ser un mecanismo importante de formación de derrame porque los derrames pueden resolverse después de la irradiación mediastínica de los ganglios linfáticos afectados.

En ciertos derrames malignos, la afectación extrapleural de los linfáticos drenantes puede ser el único mecanismo de formación de derrames. Dicho bloqueo de salida aislado puede explicar la existencia de derrames trasudativos, que se han descrito en aproximadamente el 10% de los pacientes con derrames malignos [12].

Las anomalías del espacio pleural pueden detectarse fácilmente mediante métodos radiográficos convencionales que utilizan radiografías frontal, lateral, oblicua y de decúbito [13].

ESTIMACIÓN DEL DERRAME PLEURAL

La cantidad de derrame pleural puede estimarse basándose en las radiografías frontales y laterales estándar. Se necesitan al menos 75 ml para ocupar el ángulo costofrénico posterior, y se necesita un mínimo de 175 ml para el ángulo costofrénico lateral en una radiografía de tórax vertical [14]. Un derrame pleural de 500 ml ocultará el contorno diafragmático en una radiografía de tórax vertical; si el derrame pleural alcanza el nivel de la cuarta costilla anterior, están presentes cerca de 1000 ml.

En las radiografías de decúbito y tomografías computarizadas, se pueden identificar derrames de menos de 10 ml. Para la cuantificación en vistas en decúbito, se mide el grosor del derrame pleural en capas: los derrames pequeños son más delgados que 1,5 cm, los derrames moderados tienen un grosor de 1.5 a 4.5 cm y los derrames grandes exceden los 4.5 cm. Los derrames con un grosor de más de 1 cm suelen ser lo suficientemente grandes para el muestreo por toracentesis, ya que al menos 200 ml de líquido ya están presentes [15].

➤ **TOMOGRAFÍA COMPUTADA:** la tomografía computarizada detecta pequeños derrames pleurales, es decir, menos de 10 ml y posiblemente tan poco como 2 ml de líquido en el espacio pleural. El engrosamiento de la pleura visceral y parietal, así como el realce de la pleura visceral y parietal después de la inyección de contraste intravenoso (el "signo de pleura dividida") sugieren la presencia de inflamación y, por lo tanto, un derrame exudativo, más que trasudativo [16].

- **ULTRASONOGRAFÍA:** la ecografía permite la fácil identificación de derrames pleurales libres o loculados, y facilita la diferenciación de derrames loculados de masas sólidas [17].
- **RESONANCIA MAGNÉTICA:** las imágenes de resonancia magnética pueden mostrar derrames pleurales, tumores pleurales e invasión de la pared torácica. En casos seleccionados, puede caracterizar el contenido de derrames pleurales [18,19].
- **TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES:** esta modalidad ha demostrado una modesta precisión en la discriminación de los derrames pleurales benignos. Si bien puede diferenciar entre derrames pleurales exudativos y trasudativos, no se recomienda de manera rutinaria para facilitar la distinción entre derrames pleurales benignos y malignos. En raras ocasiones, si el derrame pleural está acompañado por un componente pleural sólido, se puede encontrar algún valor en su realización [20].

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La determinación de la causa de un derrame pleural se ve facilitada en gran medida por el análisis del líquido pleural. La toracentesis es un procedimiento simple que se realiza en la cabecera del paciente, el cual que permite muestrear rápidamente, visualizar, examinar microscópicamente y cuantificar el contenido químico y celular del líquido pleural [21].

Un enfoque sistemático del análisis del líquido junto con la presentación clínica permite a los médicos diagnosticar la causa de un derrame, reducir los diagnósticos diferenciales y diseñar un plan de manejo en la mayoría de los pacientes que se someten a análisis de líquido pleural [21].

Solo una cantidad selecta de diagnósticos puede establecerse definitivamente mediante toracocentesis.

Estos incluyen derrames como resultado de malignidad, empiema, pleuresía tuberculosa, infección fúngica, quilotórax, urinotórax, rotura esofágica, hemotórax, diálisis peritoneal y por migración extravascular de un catéter venoso central [21].

Las pruebas que se realizan de forma rutinaria en el líquido pleural incluyen el recuento celular y el diferencial celular, el pH, las proteínas, la lactato deshidrogenasa (LDH) y la glucosa. Las pruebas adicionales comúnmente realizadas en pacientes seleccionados incluyen amilasa, colesterol, triglicéridos, péptido natriurético pro-cerebro N-terminal (BNP), creatinina, adenosina desaminasa (ADA), tinción de Gram y bacilo ácido-rápido (AFB), cultivo bacteriano y citología. [22].

Los trasudados son el resultado de desequilibrios en las presiones hidrostáticas y oncóticas en el tórax; los ejemplos de estos últimos incluyen el movimiento de líquido desde los espacios peritoneal, cerebroespinal o retroperitoneal; o por causas iatrogénicas, como la infusión de cristaloides a través de un catéter venoso central que ha migrado hacia el mediastino o el espacio pleural; los trasudados tienen un número limitado de posibilidades de diagnóstico que generalmente se pueden discernir a partir de la presentación clínica del paciente [21].

Por el contrario, los derrames exudativos representan un desafío diagnóstico. La enfermedad en prácticamente cualquier órgano puede causar derrames pleurales exudativos por una variedad de mecanismos, que incluyen infección, malignidad, respuestas inmunológicas, anomalías linfáticas, inflamación no infecciosa, causas iatrogénicas y movimiento de líquido desde debajo del diafragma [21].

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

Los exudados son el resultado principalmente de la inflamación pleural y pulmonar (que aumenta la entrada de líquidos y proteínas debido a la permeabilidad capilar elevada) o del drenaje linfático alterado del espacio pleural (lo que produce una disminución de la eliminación del líquido pleural y las proteínas). Los exudados también pueden ser el resultado del movimiento de líquido desde el espacio peritoneal [21].

En los trasudados habitualmente no son necesarios otros procedimientos diagnósticos adicionales. Por el contrario, los exudados precisan de una evaluación diagnóstica más extensa ya que pueden tener numerosas etiologías. No obstante, en el 80% de ocasiones el exudado es secundario a un cáncer, neumonía, tuberculosis o pleuro-pericarditis vírica [21].

La regla de criterios de Light es un método tradicional para diferenciar los trasudados de los exudados [23].

De acuerdo con la regla de criterios de Light tradicional, si se cumple al menos uno de los siguientes tres criterios, el fluido se define como un exudado [23]:

Tabla1. CRITERIOS DE LIGHT

	TRASUDADO	EXUDADO
Relación LDH pleural/suero	≤ 0.6	> 0.6
Relación proteínas pleural/suero	≤ 0.5	> 0.5
LDH pleural	$\leq 2/3$ del límite superior normal de LDH sérica	$> 2/3$ del límite superior normal de LDH sérica

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

La evaluación y consiguiente comparación basada en los criterios de Light, para determinar la naturaleza exudativa o trasudativa del derrame es el primera paso en el manejo del derrame pleural [24].

CAUSAS DE DERRAME PLEURAL DE TIPO EXUDADO [24, 54]. Tabla 2

Infeciosas	Iatrogénicas	Malignidad
Neumonía bacteriana	Colocación de CVC	Carcinoma
Tuberculosis pleural	Perforación esofágica	Linfoma
Parasitosis, micosis	Escleroterapia esofágica	Mesotelioma
Hepatitis	Nutrición entreal	Leucemia
Neumonía viral	Ablación pulmonar	Quilotórax
Absceso abdominal	Drogas	Paraproteinemia

Enf. Tejido conectivo	Anormalidades linfáticas	Movimiento de liquido abdominal- pleural
Pleuritis lúpica	Malignidad	Pancreatitis, quiste
Pleuritis reumatoide	Quilotórax	Ascitis
Enf mixta del tejido conectivo	Síndrome de las uñas amarillas	Absceso hepático
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis	Linfangioleiomiomatosis	Absceso, infarto esplénico
Poliangeítis granulomatosa	Linfangiectasia	Síndrome de Meig

Otros
Tromboembolia pulmonar
Sarcoidosis
Uremia
Hemotórax
SIRA
Radiación

Una vez que se identifica un derrame exudativo, un estudio posterior implica su análisis bioquímico para el recuento de células, glucosa, pH, proteínas, adenosina deaminasa (ADA), citología y cultivo de tuberculosis. Esto es seguido por biopsia pleural cuando los resultados bioquímicos son poco concluyente [24].

El análisis del líquido pleural en el derrame tuberculosos corresponde a un exudado pleural de predominio linfocítico en la mayoría de los casos (90%), ocasionalmente es polimorfonuclear en los primeros días, con niveles elevados de ADA, sin eosinofilia y menos del 5% de células mesoteliales [34].

➤ Proteína: la mayoría de los trasudados tienen concentraciones de proteína totales absolutas por debajo de 3.0 g / dL (30 g / L), aunque la diuresis aguda en la insuficiencia cardíaca puede elevar los niveles de proteína al tal rango. [25, 26,27]. Los derrames pleurales tuberculosos casi siempre tienen concentraciones totales de proteína por encima de 4.0 g / dL (40 g / L) [28]. Cuando las concentraciones de proteína en el líquido pleural están en el rango de 7.0 a 8.0 g / dL (70 a 80 g / L), se debe considerar la macroglobulinemia de Waldenström y mieloma múltiple [29, 30].

➤ Lactato Deshidrogenada (LDH) es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones. Participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD^+ , que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica.

La LDH pasa a la sangre ante toda destrucción de estos tejidos (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que su elevación en el suero es un signo inespecífico de organicidad de un proceso, es decir, de que un órgano o tejido ha sido lesionado.

La explicación propuesta para su aumento en el cáncer es el uso preferencial de la glucólisis para la energía, en lugar de la fosforilación oxidativa de las células tumorales, que está mediada por la LDH [24]. La alta tasa de glucólisis es ventajosa para las células en crecimiento porque es capaz de producir ATP considerablemente más rápido que la fosforilación oxidativa. Como las células en crecimiento tienen una enorme demanda de ATP para alimentar su crecimiento, la glucólisis es mucho más adecuado para satisfacer esta demanda [24].

El nivel de LDH en el líquido pleural es uno de los criterios clave para diferenciar trasudados y exudados. Se han observado varias asociaciones de enfermedades específicas con la proteína del líquido pleural y los niveles de LDH [31].

Los niveles de LDH en el líquido pleural por encima de 1000 UI / L (con el límite superior del normal para el suero de 200 UI / L) se encuentran característicamente en el empiema [31], la pleuritis reumatoide [32] y la paragonimiasis pleural [33], y algunas veces se observan con malignidad. El líquido pleural secundario a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* tiene el hallazgo característico de una relación LDH líquido pleural / suero mayor que 1.0 y una relación proteína pleural/líquido pleural menor que 0.5 [34]. Tal patrón también puede sugerir malignidad. El urinotórax es otra causa de aumento de LDH en el líquido pleural asociado con niveles bajos de proteína en el líquido pleural [34].

- La Adenosin Deaminasa (ADA) es una enzima del grupo de las hidrolasas, que interviene en la degradación y recuperación de las purinas. Cataliza la deaminación de adenosina a inosina para regular el nucleótido adenina.

La principal actividad fisiológica está relacionada con el tejido linfoide siendo entre 10-12 veces superior en los linfocitos T que en los B. Sin embargo, los linfocitos B presentan déficit en la producción de anticuerpos, ocasionando progresión de la alteración inmunológica. Durante la diferenciación, de los linfocitos T varía la concentración de esta enzima, inversamente proporcional al grado de maduración. Es considerada un marcador de inmunidad celular por su elevada actividad plasmática en enfermedades donde la respuesta inmune tiene mediación celular, como los derrames pleurales y peritoneales, meningitis tuberculosa y tuberculosis extrapulmonar [35].

La medición del ADA puede ser útil para distinguir entre pleuritis maligna y tuberculosa cuando un derrame exudativo es linfocítico, pero la citología inicial y el frotis y el cultivo para tuberculosis son negativos [35-38].

El nivel de ADA suele ser mayor de 35 a 50 U / L en derrames pleurales tuberculosos [36,39] y menor de 40 U / L en el 94 por ciento de los derrames pleurales malignos [40]. El umbral de diagnóstico más común utilizado para establecer derrames pleurales tuberculosos es un valor superior a 40 U / L [38].

Se pueden producir resultados de ADA falsos negativos y falsos positivos, por lo que los resultados de ADA deben considerarse en el contexto de otras características de la presentación clínica del paciente [39].

Las pruebas de ADA pueden ser más valiosas para determinar el diagnóstico de pleuresia tuberculosa en ubicaciones geográficas con alta prevalencia de tuberculosis, aunque el valor predictivo negativo de las pruebas de ADA sigue siendo alto en las regiones con menor prevalencia de tuberculosis [41-43].

Para los pacientes con derrames pleurales predominantes de neutrófilos y niveles elevados de ADA en el líquido pleural, la presencia de lesiones pulmonares nodulares coexistentes apoya un diagnóstico de derrame tuberculoso, mientras que la presencia de loculaciones intrapleurales apoya un diagnóstico de derrame paraneumónico [45, 53].

El derrame pleural maligno (DPM) supone entre el 15 y el 35% de todos los DP y es una de las principales causas de exudado pleural, aunque también hay que tener en cuenta que puede haber afectación neoplásica de la pleura sin derrame pleural. El análisis citológico del líquido pleural puede establecer el diagnóstico de derrame pleural maligno, pero la prueba tiene una sensibilidad general de aproximadamente 60% [6].

Aunque el derrame pleural de etiología maligna se puede diagnosticar por simple citología de líquido pleural, este método tiene significativas limitaciones, incluida una sensibilidad muy variable, que van desde tan bajo como 11.6% a tan alto como el 71% [31]. Sin embargo, no hay un marcador bioquímico confiable disponible para ayudar al diagnóstico de derrame pleural maligno, siendo necesario esperar el resultado de la citología. Esto se ve agravado por el bajo rendimiento de la citología para el derrame maligno [24].

El derrame pleural maligno es la segunda causa más frecuente de derrame pleural exudativo y está relacionada con un tumor maligno. El carcinoma de pulmón, mama u ovario y linfoma representan aproximadamente el 80% de todos los derrames malignos [46,47].

El análisis citológico del líquido pleural puede establecer el diagnóstico de derrames pleurales malignos, pero la prueba tiene una sensibilidad general de aproximadamente el 60% [48], que puede aumentar en un 15% con una segunda muestra de líquido pleural toracocentesis [49, 53].

La sensibilidad de la citología del líquido pleural varía según el tipo histológico de la malignidad subyacente; entre los pacientes con cáncer de pulmón, por ejemplo, la citología tiene una sensibilidad del 78% para el adenocarcinoma, del 53% para el carcinoma de células pequeñas y del 25% para los carcinomas de células escamosas [48].

El rendimiento diagnóstico de la citología del líquido pleural no parece depender del volumen de líquido enviado para el frotis citológico y el análisis del bloqueo celular [50].

La sensibilidad de la citología del líquido pleural varía según el tipo histológico de la malignidad subyacente; entre los pacientes con cáncer de pulmón, por ejemplo, la citología tiene una sensibilidad del 78% para el adenocarcinoma, del 53% para el carcinoma de células pequeñas y del 25% para los carcinomas de células escamosas [31].

Una proporción sustancial de pacientes requieren más pruebas de diagnóstico invasivas. Esta conlleva el riesgo de complicaciones y, en algunos casos, puede llevar a un mayor retraso en el diagnóstico de cáncer [51].

Cuando es negativo, la biopsia pleural cerrada o toracoscópica está indicada para establecer el diagnóstico de cáncer, de lo cual, la biopsia pleural cerrada agrega solo el 8% al rendimiento total. Como resultado, muchas veces el derrame permanece sin diagnosticar en casos en que el paciente rechaza la biopsia toracoscópica o cuando no está disponible. Esto impide el inicio oportuno del tratamiento oncológico [24].

Hasta la fecha, la diferenciación entre los dos tipos de derrame pleural (exudado y trasudado) es el enfoque de diagnóstico inicial más común a pacientes con derrame pleural [51-53].

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

Se ha considerado al ADA del líquido pleural como un predictor negativo de derrame pleural maligno, y a la LDH sérica como uno positivo, debido a que se ha observado que la LDH sérica se eleva a un nivel significativamente más alto en pacientes con cáncer que discriminaban entre exudado exudativo maligno y no maligno [24].

Para el índice LDH sérica/ ADA de líquido pleural, en el nivel de corte > 20 , la sensibilidad y especificidad fueron 0,98 y 0,94 respectivamente. El índice LDH en sérica/ ADA en el líquido pleural es significativamente mayor en pacientes que presentan derrame pleural maligno y, por lo tanto, discriminan entre derrames malignos y no malignos [24].

El índice LDH sérica/ ADA pleural >20 es altamente predictiva de malignidad en pacientes con pleural exudativo derrame (ya sea linfocítico o neutrofilico) con alta sensibilidad y especificidad [24].

Biomarcadores relacionados con el cáncer: los biomarcadores múltiples son expresados por las células cancerosas o su entorno. Las técnicas modernas de inmunohistoquímica pueden detectar estos biomarcadores en el líquido pleural y brindar oportunidades para diagnosticar tumores malignos pleurales cuando los resultados de la citología estándar no son contributivos. Aunque es prometedora, la aplicabilidad clínica de los biomarcadores relacionados con el cáncer para establecer un diagnóstico de malignidad pleural está limitada por la falta de metodologías estandarizadas de análisis de laboratorio [5].

II. JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de derrame pleural maligno en el Hospital Juárez de México conlleva una investigación exhaustiva, larga y económicamente demandante para el paciente, debido a que el diagnóstico en una alta proporción de pacientes termina realizándose mediante métodos invasivos.

El derrame pleural maligno supone entre el 15 y el 35% de todos los derrames pleurales a nivel mundial, no se cuenta con una estadística en esta unidad hospitalaria.

El índice LDH/ ADA se ha utilizado recientemente como predictor del derrame pleural de etiología maligna, mas en la literatura solo se encuentra un estudio realizado en 2010 analizando este índice como predictor del derrame pleural maligno.

Con la positividad del índice ya citado (≥ 20), se podrá identificar de manera oportuna aquellos derrames pleurales de etiología maligna de manera rápida, oportuna y no invasiva.

III. PREGUNTA DE LA INVESTIGACIÓN

¿En los pacientes con derrame pleura de tipo exudado, es el índice LDH sérica/ ADA pleural adecuado como método diagnóstico inicial del derrame pleural de etiología maligna?

IV. HIPÓTESIS

El cálculo del índice LDH sérica/ ADA pleural es un útil como método diagnóstico temprano del derrame pleural de etiología maligna.

V. OBJETIVOS

a) OBJETIVO GENERAL

Evaluar el índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno en pacientes del Hospital Juárez de México.

b) OBJETIVO SECUNDARIO

Conocer la incidencia de las distintas etiologías de derrame pleural, así como evaluar dentro de la etiología maligna su clasificación por género, método diagnóstico y tiempo de diagnóstico, así como otros biomarcadores útiles para el diagnóstico precoz.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Tipo de Estudio observacional, analítico, prospectivo, transversal, abierto.

Se captaron a pacientes ingresados en el servicio de Neumología del Hospital Juárez de México, en el periodo de tiempo comprendido desde Marzo de 2016 a Febrero de 2019, con diagnóstico inicial de derrame pleural unilateral tipo exudado en estudio, el cual se llevó a cabo en base a los criterios de Light descritos.

A todos los pacientes ingresados al servicio de Neumología con diagnóstico de derrame pleural unilateral se les realizó toracocentesis diagnóstica dentro de las primeras 24 horas de su hospitalización, muestra con la cual se catalogaron como de tipo trasudado o exudado; con esta muestra a los pacientes identificados con derrame pleural unilateral de tipo exudado, se recolectaron marcadores para el análisis del líquido pleural, como ADA, LDH y proteínas totales; así como marcadores séricos que incluyeron LDH y proteínas totales.

En todos los pacientes se realizó el índice ADA/LDH, siendo el nivel de corte positivo para derrame de tipo maligno >20 .

El diagnóstico de derrame pleural de origen maligno fue confirmado mediante citología o biopsia pleural y/o pulmonar.

B. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

- INCLUSIÓN
 - ✓ Edad mayor o igual de 18 años
 - ✓ Derrame pleural unilateral de tipo exudado
- NO INCLUSIÓN
 - ✓ Cáncer activo
 - ✓ Infección por tuberculosis activa
 - ✓ Insuficiencia cardíaca aguda o crónica
 - ✓ Enfermedad renal crónica KDIGO mayor o igual a 3
 - ✓ Enfermedad hepática avanzada (CHILD PUG B)
 - ✓ Enfermedad reumatológica en curso o en estudio
- EXCLUSIÓN
 - ✓ Desnutrición severa
 - ✓ Dieta enteral o parenteral
 - ✓ Derrame pleural posterior a colocación de CVC
 - ✓ Proceso infeccioso abdominal
- ELIMINACIÓN
 - ✓ Protocolo diagnóstico interrumpido/ no terminado
 - ✓ Diagnóstico final no concluyente

C. DEFINICIÓN DE VARIABLES. Tabla 3

Variable	Tipo	Técnica de medición	Unidades
LDH sérica	Independiente Cuantitativa Continua	Lactato/ NAD Advia 1800	U/L
LDH pleural	Independiente Cuantitativa Continua	Lactato/NAD Advia 1800	U/L
Proteínas totales séricas	Independiente Cuantitativa Continua	Biuret Advia 1800	g/dL
Proteínas totales pleurales	Independiente Cuantitativa Continua	Biuret Advia 1800	g/dL
ADA pleural	Independiente Cuantitativa Continua	Método cinético colorimétrico	U/L
Índice LDH sérica/ ADA pleural	Dependiente Cuantitativa Continua	Operación matemática	s/U

D. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **LDH sérica:** Cuantificación a nivel de suero de la enzima catalizadora Lactato deshidrogenasa en unidades de medición U/L.
- **LDH pleural:** Cuantificación a nivel de líquido pleural de la enzima catalizadora Lactato deshidrogenasa en unidades de medición U/L.
- **Proteínas totales séricas:** Cuantificación en suero del nivel de proteínas en unidades de medición g/dL.
- **Proteínas totales pleurales:** Cuantificación en líquido pleural del nivel de proteínas en unidades de medición g/dL.
- **ADA pleural:** Cuantificación de la enzima del grupo de las hidrolasas Adenosin Deaminasa en unidades de medición U/L.
- **Índice LDH sérica/ ADA pleural:** Resultante de la división de la medición de LDH en suero entre la medición de ADA pleural, considerándose positivo con un resultado >20.

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al ser un estudio descriptivo y la variable principal ser de tipo cualitativo, se utilizó la siguiente fórmula donde N procede del estudio de previo de Verma y colaboradores siendo la n= 163.

$$n = \frac{N Z^2 pq}{d^2 (N - 1) + Z^2 pq}$$

Donde, Tabla 4. Intervalo de confianza

Intervalo de confianza	Tamaño de muestra
p = proporción aproximada del fenómeno en la población de referencia	115
q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1 - p).	21
La suma de la p y la q siempre debe dar 1. Por ejemplo, si p = 0.8 q = 0.2	10

Z, N y d se explicaron en el párrafo anterior.

B. MÉTODOS DE LABORATORIO

IV) FÓRMULAS PARA CALCULAR LA MUESTRA EN ESTUDIOS EXPLICATIVOS

Las variables 1 a 4 fueron medidas en el laboratorio central del Hospital Juárez de México; la variable 5. fue medida en el laboratorio clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Tabla 5.

Variable	Dispositivo	Técnica de medición	Unidades
1. LDH sérica	Advia 1800	Lactato/NAD	U/L
2. LDH pleural	Advia 1800	Lactato/NAD	U/L
3. Proteínas totales séricas	Achea 1800	Buret	g/dL
4. Proteínas totales pleurales	Advia 1800	Buret	g/dL
5. ADA pleural	Au 750	Colorimetría	U/L

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.

1. Si la hipótesis que se quiere contrastar es uni o bilateral.
2. Cuál es el riesgo que el investigador acepta de cometer error tipo α
3. El riesgo aceptado de cometer un error β (potencia 1-b)
4. Cuál es la magnitud mínima de la diferencia o asociación que se considera importante detectar.
5. Cuál es la variabilidad de respuesta en el grupo de

Consideraciones éticas

Todos los pacientes contaron con un consentimiento informado para la realización de la toracocentesis diagnóstica durante su internamiento como parte del protocolo de estudio del derrame pleural. Dado este estudio realizarse con la misma muestra obtenida, las variables medidas solo se calcularon en la muestra ya recolectada, sin necesidad de realizar ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico

El presente estudio se realizó de acuerdo a condiciones éticas, dispuesto a la ley general de salud, en materia de investigación y salud. El estudio se apegará a lo dispuesto en los principios dispuestos para en la declaración de Helsinki; esta investigación se categorizará con un riesgo mínimo. Este estudio no requiere consentimiento informado ya que los procedimientos realizados son manejos médicos establecidos y no son experimentales.

Todos los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y se manejaron de acuerdo a la norma vigente para el expediente clínico NOM 004.

Aspectos de bioseguridad

Las muestras sanguíneas fueron manejadas y desechadas por el personal de laboratorio del Hospital Juárez de México de acuerdo con la NOM 007. No se realizaron pruebas con animales o con material genético.

IX. RESULTADOS

Se recolectaron un total de 70 pacientes ingresados al servicio de Neumología del Hospital Juárez de México, en el periodo de tiempo correspondiente.

De los 70 pacientes con derrame pleural unilateral de tipo exudado, 36 de estos tuvieron derrame pleural de etiología maligna. Del total de pacientes, 53 de estos correspondieron al sexo masculino (Tabla 6).

De los 36 pacientes con derrame pleural maligno, la etiología correspondió a cáncer primario de pulmón en 18 de ellos; la etiología del resto de los pacientes con derrame maligno fue la siguiente: mesotelioma (n=8), linfoma (n=5), cáncer de ovario (n=2), mieloma (n=1), cáncer de tiroides (n=1), primario desconocido (n=1) como se observa en la Tabla 7.

Respecto a los 34 pacientes restantes con derrames de etiología benigna, 16 pacientes tuvieron un derrame secundario a tuberculosis pleural, 7 pacientes con derrame paraneumónico, 6 pacientes con empiema y 5 pacientes más con otras causas (histoplasmosis, insuficiencia cardíaca, hemotórax coagulado, neumonitis lúpica, Tromboembolia pulmonar crónica) (Tabla 7).

El análisis univariado mostró elevación de la LDH sérica y pleural en aquellos pacientes con etiología maligna (Tabla 8) así como dentro de los pacientes con diagnóstico de etiología maligna, un predominio celular en el análisis de líquido pleural de tipo linfocítico, aunque dicha elevación también se presentó en los derrames por infección tuberculosa, concordante con lo reportado en la literatura (Tabla 9). El tiempo promedio al diagnóstico de etiología maligna fue significativamente mayor respecto a las otras etiologías, y el principal método diagnóstico requerido fue de tipo invasivo (Tabla 10 y 11).

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

Cuando se combinó el nivel sérico de LDH y ADA pleural, como el índice LDH sérica/ADA pleural, un efecto discriminatorio adicional entre derrame pleural maligno y no maligno se muestra en la Tabla 12 .

Índice LDH sérica/ADA pleural, punto de corte.

Para el índice LDH sérica/ADA pleural, al punto de corte de >20, la sensibilidad y especificidad fueron de 0.86 y 1 respectivamente, con un VPP 100%, VPN 87.2% y un likelihood ratio 0.14 (Tabla 12 y 13, Gráfica 1).

Tabla 6. PREDOMINIO DE GÉNERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HOMBRE	53	75,7	75,7	75,7
	MUJER	17	24,3	24,3	100,0
	Total	70	100,0	100,0	

Tabla 7. ETIOLOGÍA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Cancer pulmonar	18	25,7	25,7	25,7
	Mesotelioma	8	11,4	11,4	37,1
	Linfoma	5	7,1	7,1	44,3
	Cancer de ovario	2	2,9	2,9	47,1
	Mieloma	1	1,4	1,4	48,6
	Tiroides	1	1,4	1,4	50,0
	Primario desconocido	1	1,4	1,4	51,4
	TB pleural	16	22,9	22,9	74,3
	Paraneumonico	7	10,0	10,0	84,3
	Empiema	6	8,6	8,6	92,9
	otros	5	7,1	7,1	100,0
	Total	70	100,0	100,0	

Tabla 8. VALORES DE LDH

Etiología	LDH sérica	LDH pleural
Malignidad	411.88	730
Tuberculosis	187.5	460
Paraneumónico	239.85	188.85

Tabla 9. PREDOMINIO CELULAR

Etiología	% Linfocitos	% polimorfonucleareas	%Sin predominio
Malignidad	75	13.88	11.1
Tuberculosis	81.2	18.7	0
Paraneumónico	0	78.5	21.4

**Tabla 10.
MEDIA TIEMPO DIAGNÓSTICO**

Etiología	Tiempo (días)
Malignidad	101.6
Tuberculosis	31.2
Paraneumónico	15

**Tabla 11.
MÉTODO DIAGNÓSTICO MALIGNIDAD**

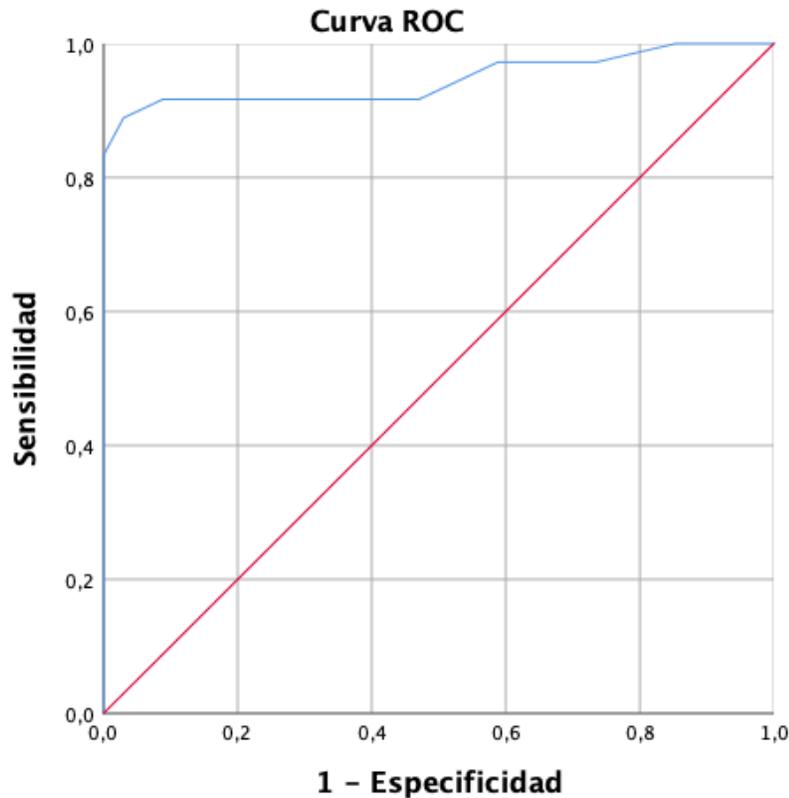
Método	%
Biopsia pulmón/pleura	61.11
Citopatológico	25
Biopsia otro tejido	13.88

Tabla 12. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PUNTO DE CORTE

			Cancer	No cancer	Total
Punto de corte	mas de 20	Recuento	31 ^a	0 ^b	31
		% dentro de Punto de corte	100,0%	0,0%	100,0%
	20 o menos	Recuento	5 ^a	34 ^b	39
		% dentro de Punto de corte	12,8%	87,2%	100,0%
Total		Recuento	36	34	70
		% dentro de Punto de corte	51,4%	48,6%	100,0%

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de dx final categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel ,05.

Gráfica 1. CURVA ROC ÍNDICE LDH SÉRICA/ADA PLEURAL



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 13. ÁREA BAJO LA CURVA ÍNDICE LDH SÉRICA/ADA PLEURAL

Variables de resultado de prueba: LDHs/ADAp

Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,946	,030	,000	,887	1,000

Las variables de resultado de prueba: LDHs/ADAp tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

X. DISCUSIÓN

El índice LDH sérica/ ADA pleural es significativamente mayor en pacientes con derrame pleural maligno y, por lo tanto, discrimina entre el derrame maligno y el no maligno.

En particular, un punto de corte para el índice LDH sérica/ ADA pleural >20 es altamente predictivo de malignidad en pacientes con derrame pleural de tipo exudado (linfocítico o neutrofílico) con una alta sensibilidad y especificidad.

Debido a que la LDH es una enzima que aumenta en respuesta a cualquier lesión tisular de manera no específica, encontrándose dicha elevación en múltiples condiciones clínicas; sin embargo, la LDH muy elevada y aislada podría ser un marcador en ciertos grupos específicos.

La explicación propuesta para su aumento en el cáncer es el uso preferencial de la glucólisis para la energía, en lugar de la fosforilación oxidativa de las células tumorales, que está mediada por la LDH [12]. La alta tasa de glucólisis es ventajosa para las células en crecimiento porque es capaz de producir ATP considerablemente más rápido que la fosforilación oxidativa. Como las células en crecimiento tienen una enorme demanda de ATP para alimentar su crecimiento, la glucólisis es mucho más adecuado para satisfacer esta demanda [12].

Sin embargo, el potencial uso diagnóstico de la LDH como biomarcador para el derrame pleural maligno no ha sido reportado.

Nuestros hallazgos de correlación entre el aumento de la LDH sérica y el derrame pleural maligno están en correspondencia con la correlación informada en la literatura ya existente previamente entre la LDH sérica y el cáncer [12, 31].

Índice LDH sérica/ADA pleural

ADA es una enzima del grupo de las hidrolasas, cuya principal actividad fisiológica está relacionada con el tejido linfoide. Es considerada un marcador de inmunidad celular por su elevada actividad plasmática en enfermedades donde la respuesta inmune tiene mediación celular [34].

En este cohorte, la media del nivel de ADA en el derrame pleural maligno fue de 11.42 U/L, mientras que para Tuberculosis pleural fue de 55 U/L así como para derrame paraneumónico de 15.51 U/L, datos de acuerdo con la literatura publicada.

Se sabe que los niveles de ADA en líquido pleural son bajos en la etiología maligna, aun así, no es apropiado utilizar estos niveles bajos como diagnóstico de derrame pleural maligno debido a la falta de relación bioquímica entre ellos[34]. La LDH sérica, sin embargo, ha demostrado ser alta en etiologías malignas secundario a un mecanismo bien estudiado [24].

Por este motivo se combinaron los dos marcadores con una correlación negativa y positiva con la malignidad en un intento por desarrollar un predictor de derrame pleural maligno [12]. Esta relación fue significativamente más alta en el grupo maligno, en comparación con el grupo de derrame por TB y neumonía.

La determinación del valor de corte requiere un compromiso entre la sensibilidad y la especificidad.

Una prueba altamente sensible es buena para la detección, sin embargo, tendrá una tendencia a dar un mayor número de resultados falsos positivos. La alta especificidad hace que la prueba sea más definitiva para el diagnóstico.

El corte de 20-30 da una sensibilidad y especificidad razonables.

Índice LDH sérica/ ADA pleural como predictor de derrame pleural maligno

Con un punto de corte >20 , el VPP fue del 100% sugiriendo que los derrames pleurales que cumplan con ese corte tiene un 100% de probabilidad de ser secundarios a una etiología maligna. El VPN fue de 87.2% sugiriendo que los pacientes que tengan un índice LDH sérica/ADA pleural menor o igual a 20 tienen 87.2% de probabilidades de no tener un derrame pleural maligno. El LHR fue de 0.14, sugiriendo que los pacientes con cáncer tienen 14 veces más de posibilidades de tener el índice LDH sérica/ADA pleural >20 comparados con los pacientes sin cáncer.

Dentro de las limitantes se encuentra que, dado que este estudio involucra a pacientes hospitalizados, nuestros pacientes pueden haber estado más enfermos que los pacientes que serían manejados en un entorno ambulatorio. Los pacientes más enfermos pueden tener niveles séricos más altos de LDH que podrían elevar falsamente la proporción de cáncer. Sin embargo, todos nuestros pacientes hospitalizados se mantuvieron estables a pesar del derrame pleural. Fueron hospitalizados predominantemente para colocación de sonda endopleural así como para agilización de protocolo de estudio y toma de biopsia si fuera necesario. Un estudio prospectivo diseñado para superar estas limitaciones ayudará a validar nuestros hallazgos.

XI. CONCLUSIONES

Estos datos sugieren que un índice LDH sérica/ADA pleural > 20 se puede utilizar como justificación para considerar un derrame pleural unilateral de tipo exudado secundario a etiología maligna.

Estos hallazgos pueden ayudar en la identificación temprana (en el primer día de ingreso) de los pacientes con derrame pleural maligno de una manera sencilla, sin costo o estudios adicionales.

Esto puede traducirse en la identificación de pacientes para quienes, por ejemplo, con un índice LDH sérica/ ADA pleural <20 y sospecha de etiología no maligna, no someterlo a un procedimiento con una alta morbimortalidad. Así como a aquellos con un índice LDH sérica/ ADA pleural >20 a normar el requerimiento de toma de biopsia, con una alta sospecha de malignidad.

Los pacientes con un diagnóstico no confirmado (que se niegan o no son aptos para la biopsia pleural) pero que tienen un índice de cáncer más bajo pueden comenzar con el tratamiento empírico de causas infecciosas y pueden no requerir un seguimiento tan frecuente o prolongado con imágenes repetidas del tórax para evaluar la recurrencia o el intervalo empeoramiento. En contraste, para los pacientes con un diagnóstico no confirmado pero con una relación de cáncer más alta, identificará la necesidad de un seguimiento temprano y estrecho, así como imágenes de tórax repetidas y protocolo de estudio continuo en busca de nuevos datos clínicos de malignidad.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tabla 14

	MA R 18	ABR 18	MA Y18	JUN 18	JUL 18	AGO 18	SEP 18	OCT 18	NOV 18	DIC 18	ENE 19	FEB 19	MA R 19	ABR 19	MA Y19	JUN 19	JUL 19	AGO 19	
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			

1. Solicitud de asesoría
2. Revisión bibliográfica
3. Lectura de artículos
4. Evaluación del diagnóstico y sistema de estudio
5. Redacción de protocolo y marco teórico
6. Recolección de muestra
7. Diseño de base de datos en Exel y SPSS versión 25
8. Análisis de datos
9. Redacción final
10. Presentación de trabajo.

XIII. REFERENCIAS

1. Broaddus VC; Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep; J Appl Physiol (1985). 1988;64(1):384.
2. Staub.NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space, Marcel Dekker, New York 1985.
3. Lai-Fook SJ ; Pleural mechanics and fluid Exchange; Physiol Rev. 2004;84(2):385.
4. Starling EH ; On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces; J Physiol. 1896;19(4):312.
5. Staub NC; Pulmonary edema; Physiol Rev. 1974;54(3):678.
6. Erdmann AJ 3rd, Vaughan TR Jr; Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep; Circ Res. 1975;37(3):271.
7. Joseph J, Strange C; Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS; Ann Intern Med. 1993;118(11):856.
8. Quick CM, Venugopal AM; First-order approximation for the pressure-flow relationship of spontaneously contracting lymphangions;Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(5):H2144.
9. Hosking B, Makinen T; Lymphatic vasculature: a molecular perspective; Bioessays. 2007;29(12):1192.
10. Kraft A; Vascular endothelial growth factor in the seric and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease; Cancer. 1999 Jan;85(1):178-87.
11. Bradshaw M; The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion; Mansfield A, Peikert T; Curr Oncol Rep. 2013 Jun;15(3):207-16.

12. Sahn SA; Malignant pleural effusions; Clin Chest Med. 1985;6(1):113.
13. Raasch BN; Pleural effusion: explanation of some typical appearances; AJR Am J Roentgenol. 1982;139(5):899.
14. Stark P. The pleura. In: Radiology. Diagnosis Imaging, Intervention, Taveras, Ferrucci (Eds), Lippincott, Philadelphia 2000. p.1-29.
15. Moskowitz H; Roentgen; Visualization of minute pleural effusion. An experimental study to determine the minimum amount of pleural fluid visible on a radiograph; Radiology. 1973;109(1):33.
16. Kraus GJ; The split pleura sign; Radiology. 2007;243(1):297.
17. Moore CL, Copel JA; Point-of-care ultrasonography; N Engl J Med. 2011;364(8):749.
18. Gamsu G, Sostman D; Magnetic resonance imaging of the thorax; Am Rev Respir Dis. 1989;139(1):254.
19. Zerhouni EA; MR imaging in chest disease: Present and future applications Syllabus: A categorical course in chest radiology; RSNA. 1992.
20. Porcel J; Accuracy of fluorodeoxyglucose-PET imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis; Chest. 2015 Feb;147(2):502-12.
21. Sahn SA, Huggins JT, San Jose E, et al.; The art of pleural fluid analysis; Clin Pulm Med 2013; 20:77.
22. Sahn SA, Huggins JT; The art of pleural fluid analysis; Clin Pulm Med. 2013;20:77.
23. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr.; Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77:507.
24. Akash Verma; Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (SerumLDH: Pleural Fluid ADA Ratio); Lung (2016) 194:147–15.

25. Chakko SC; Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry; Chest. 1989;95(4):798.
26. Shinto RA; Effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure; Am J Med. 1990;88(3):230
27. Romero-Candeira S; Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure; Am J Med. 2001;110(9):681.
28. Light RW; Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates; Ann Intern Med. 1972;77(4):507
29. Winterbauer RH; Pleuropulmonary manifestations of Waldenstrom's macroglobulinemia; Chest. 1974;66(4):368.
30. Rodríguez JN; Pleural effusion in multiple mieloma; Chest. 1994;105(2):622
31. Grosu H.B; Sensitivity of Initial Thoracentesis for Malignant Pleural Effusion Stratified by Tumor Type in Patients with Strong Evidence of Metastatic Disease; Respiration. 2018 Jul 17:1-7.
32. Pettersson T; Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases; Thorax. 1982;37(5):354.
33. Johnson JR; Paragonimiasis in the United States. A report of nine cases in Hmong immigrants; Chest. 1982;82(2):168.
34. Horowitz ML; Pneumocystis carinii pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis; Am Rev Respir Dis. 1993;148(1):232.
35. Piras MA; Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis; Br Med J. 1978;2(6154):1751.

36. Riantawan P; Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis; Chest. 1999;116(1):97.
37. Liang QL; Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis; Respir Med. 2008;102(5):744. Epub 2008 Jan 28.
38. M Aggarwal AN; meta-analysis of Indian studies evaluating adenosine deaminase for diagnosing tuberculous pleural effusion; Int J Tuberc Lung Dis. 2016;20(10):1386.
39. Ogata Y; Is adenosine deaminase in pleural fluid a useful marker for differentiating tuberculosis from lung cancer or mesothelioma in Japan, a country with intermediate incidence of tuberculosis?; Acta Med Okayama. 2011;65(4):259.
40. Biswas B; Pleural effusion: Role of pleural fluid cytology, adenosine deaminase level, and pleural biopsy in diagnosis; J Cytol. 2016;33(3):159.
41. Porcel JM; Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients; Eur J Intern Med. 2010 Oct;21(5):419-23. Epub 2010 May 1.
42. Michot JM; Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings; Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;84(3):215. Epub 2015 Nov 10.
43. Sivakumar P; The diagnostic utility of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculosis in a low prevalence area; Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21(6):697.
44. Kumar S; Utility of adenosine deaminase (ADA), PCR&thoracoscopy in differentiating tuberculous&non-tuberculous pleural effusion complicating chronic kidney disease; Indian J Med Res. 2015 Mar;141(3):308-14.

45. Lee J; Radiologic and laboratory differences in patients with tuberculous and parapneumonic pleural effusions showing non-lymphocytic predominance and high adenosine deaminase levels; Infection. 2015 Feb;43(1):65-71. Epub 2014 Nov 11.
46. Chernow B; Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients; Am J Med. 1977;63(5):695.
47. Fentiman IS; Pleural effusion in breast cancer: a review of 105 cases; Cancer. 1981;47(8):2087.
48. Porcel JM; Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses; Arch Bronconeumol. 2014;50(5):161. Epub 2013 Dec 20.
49. Hooper C; Investigation of a unilateral pleural effusion in adults; British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010; Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii4.
50. Wu H; The minimum volume of pleural fluid required to diagnose malignant pleural effusion: A retrospective study; Lung India. 2017;34(1):34.
51. Piotr Korczyński; Cancer ratio and other new parameters for differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions; POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE 2018; 128 (6).
52. T, Light RW ;Tumor markers in undiagnosed pleural effusions; Chest. 2004;126(6):172
53. Akash Verma; Differentiating Malignant from Tubercular Pleural Effusion by Cancer Ratio Plus (Cancer Ratio: Pleural Lymphocyte Count); Hindawi Publishing Corporation Canadian Respiratory Journal Volume 2016.
54. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. Arch Bronconeumol 2014; 50:161.