

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA.**

**VALIDEZ DIAGNÓSTICA DEL ÍNDICE LDH SÉRICO/ADA EN LÍQUIDO
PLEURAL EN DERRAME PLEURAL MALIGNO**

AUTORA:

M.C. KAREN ROXANA PULIDO MURILLO

ASESOR:

Dr. Gilmar Robert Mejía Sánchez

TRUJILLO – PERÚ

2020

I. GENERALIDADES

- 1. TÍTULO:** Validez diagnóstica del índice LDH sérico/ADA en líquido pleural en derrame pleural maligno. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.
- 2. EQUIPO INVESTIGADOR:**
 - 2.1. AUTORA:** Karen Roxana Pulido Murillo. Médico Residente de Tercer año de Neumología de la Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.
 - 2.2. ASESOR:** Dr. Gilmar Robert Mejía Sánchez. Médico Asistencial del Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego.
- 3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:**
 - 3.1 De acuerdo a la orientación: Analítico.
 - 3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Descriptivo.
- 4. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:** Cáncer y enfermedades no transmisibles.
- 5. UNIDAD ACADÉMICA:** Escuela y departamento académico de la UPAO.
- 6. INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO:** Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú
- 7. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:** 6 meses (mayo-octubre 2020)

II. PLAN DE INVESTIGACION

RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El derrame pleural puede originarse por diversas causas, siendo las neoplasias malignas una causa común. El diagnóstico de un derrame pleural maligno lo da la biopsia pleural y el estudio del líquido pleural. El índice LDH sérico/ADA en líquido pleural ha mostrado ser una herramienta valiosa para diagnosticar un derrame pleural maligno pero las referencias son escasas y contradictorias. Realizamos un estudio observacional retrospectivo de pruebas diagnósticas para evaluar la utilidad del índice mencionado como prueba diagnóstica de derrame pleural maligno. Se revisarán 106 historias clínicas durante el periodo mayo-octubre 2020 en nuestro hospital de labores. Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizarán tablas de doble entrada usando el paquete estadístico EPIDAT versión 4.2.

1. INTRODUCCIÓN:

Las neoplasias malignas son la segunda causa de muerte a nivel mundial (siendo la primera las enfermedades cardiovasculares). De todos los cánceres existentes, el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte y por ende constituye un problema de salud pública en todos los países del mundo (1, 2).

Todas las variedades del cáncer pulmonar pueden desarrollar en algún momento de su historia natural un derrame pleural (denominado derrame pleural maligno), el cual es frecuente y debilitante para este tipo de pacientes, teniendo además características propias que las distingue de otros tipos de derrame (infeccioso o por enfermedad sistémica, por ejemplo) (3, 4).

El diagnóstico de derrame pleural maligno (DPM) se fundamenta en la existencia de una neoplasia maligna existente, pero principalmente su diagnóstico se basa en el estudio y la analítica del líquido pleural, extraída por toracocentesis diagnóstica. Una citología y estudio inmunológico positivo suele dar el diagnóstico de derrame pleural maligno la mayoría de veces (5, 6).

Hace menos de una década se creó el índice LDH sérico dividido entre ADA de líquido pleural (llamada también “índice de cáncer”) como una herramienta valiosa para determinar con gran potencia el origen de un derrame pleural (infeccioso, obstructivo, neoplásico, sistémico). Además, se ha observado que este índice puede diferenciar entre diferentes tipos de infecciones, por ejemplo, derrames tuberculosos de paraneumónicos (7, 8).

El índice LDH sérico/ADA pleural puede clasificar a un derrame pleural como maligno (es decir, originado por un cáncer). Sin embargo, las referencias son contradictorias, aunque la mayoría de estas afirman que dicho índice si puede diferenciar un derrame maligno de un no maligno (9, 10).

En el Perú no se halló ningún trabajo que evalúe la potencia de este índice como prueba diagnóstica de derrame pleural maligno. En nuestro hospital de labores contamos con un número elevado de pacientes con cáncer de pulmón, siendo la incidencia de derrame pleural maligno en nuestro centro de 13 pacientes/mes aproximadamente, además el diagnóstico de derrame pleural maligno suele hacerse de manera estandarizada: citología e inmunología (todo esto sobre la base de un paciente con cáncer pulmonar), siendo el índice en mención una herramienta poco o nada utilizada en dicho centro (11, 12).

Yan-Qiu Han y colaboradores realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis cuyo objetivo fue establecer la precisión diagnóstica de la proporción LDH sérico/ADA en líquido pleural para derrame pleural maligno. Se buscó información en EMBASE, PubMed y Cochrane desde la primera publicación hallada de este índice hasta el 7 de junio del 2019. Se buscó sensibilidad, especificidad y se construyeron curvas ROC para determinar el punto de corte del índice en estudio. Los autores eligieron a la citología de líquido pleural como prueba de oro para este estudio. Se hallaron 5 estudios que cumplieron con las especificaciones del estudio, aportando un total de 596 pacientes. Los autores encontraron que, con un punto de corte de 17.34, el índice estudiado tuvo una sensibilidad y especificidad de 97 y 89% respectivamente (el valor del estudio del líquido pleural fue escasamente superior a los valores anteriores), concluyendo que el índice de cáncer tiene alta precisión diagnóstica para derrame pleural maligno y recomiendan su uso (13).

Verma A y colaboradores realizaron un trabajo observacional retrospectivo que intentó catalogar un derrame pleural como maligno usando el índice en estudio. Los autores usaron la biopsia de tejido pulmonar como prueba de oro para este estudio. Se encontró a 163 pacientes, quienes ingresaron por derrame pleural no filiado, de dichos pacientes 100 tuvieron derrame pleural por causa neoplásica, siendo los 63 restantes derrame tuberculoso o autoinmune. Se pudo observar que un índice > 20 fue la regla en los pacientes con neoplasias (sensibilidad 94%, especificidad: 87%), mientras que un valor < 20 fue indicativo de infección o autoinmunidad. Los autores recomiendan usar dicho índice para poder diferenciar un derrame pleural neoplásico de uno no neoplásico; sin embargo, recomiendan la biopsia pulmonar ante dudas del resultado del índice mencionado (14).

Korczyński P y colaboradores ejecutaron un trabajo observacional retrospectivo cuyo objetivo fue diferenciar un derrame pleural tuberculoso de un neoplásico usando el índice LDH sérico/ADA en líquido pleural. Se encontraron 240 pacientes con derrame pleural (derrame pleural maligno=74, derrame pleural tuberculoso=37 y derrame pleural paraneumónico=29). Se usó citología en líquido pleural como gold estándar. Los autores hallaron que un índice > 16.4 tuvo 94.6 de sensibilidad y 68.2% de especificidad para diagnosticar derrame pleural maligno, con una diferencia no significativa con respecto a la citología en líquido pleural. Valores más bajos se hallaron en todos los pacientes con derrame pleural tuberculoso o paraneumónico. Los autores concluyen que el índice de cáncer no sólo puede diagnosticar un derrame pleural maligno sino diferenciarlo de un infeccioso (15).

Una vez más contamos con el singapurense Verma A y colaboradores, quienes ejecutaron un estudio observacional retrospectivo, esta vez usaron el índice para diagnosticar directamente un derrame pleural maligno. Se encontraron 227 pacientes con derrame pleural maligno, la mayoría de ellos con cáncer pulmonar. El diagnóstico definitivo de derrame pleural maligno se realizó con citología y elevación de LDH en suero y líquido pleural (prueba de oro). A todos los pacientes se calculó el índice en estudio y se encontró que un valor de 18 o más diagnosticaba derrame pleural maligno con 94% de sensibilidad y 71% de especificidad, valores que no mostraron mucha diferencia con los hallados en la citología de líquido pleural. Este autor

singaporense recomienda usar este índice como método de referencia para diagnosticar con rapidez un derrame pleural neoplásico (16).

Kim CH y colaboradores diseñaron un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de usar el índice LDH sérico/ADA en líquido pleural como prueba diferencial entre derrame pleural debido a linfoma de uno originado por tuberculosis (ambos son muy similares analíticamente). Encontraron 216 pacientes retrospectivamente (116 con linfoma; 100 con tuberculosis pulmonar). Como regla, usaron al estudio citológico en líquido pleural como prueba de oro. El índice en mención reveló que un valor mayor de 26 diagnosticaba derrame pleural por linfoma, mientras que un valor menor de 20 indicaba un derrame tuberculoso. El autor recomienda usar este índice para poder diferenciar derrame por linfoma y por tuberculosis en caso de duda diagnóstica (17).

El índice LDH sérico/ADA en líquido pleural es fácil de obtener y sencillo de calcular. La importancia de su uso radica en diagnosticar rápidamente a un derrame pleural como maligno, con el beneficio de una terapia precoz y dirigida a la enfermedad de base. El beneficiado será tanto el paciente como el médico tratante, con un diagnóstico rápido y seguro sin tener que esperar estudios más invasivos como biopsia pleural. Los resultados de este estudio serán usados en el servicio de neumología y se hará un protocolo de actuación ante un paciente con derrame pleural.

Distinguir entre derrame pleural tipo trasudado o exudado es el objetivo inicial para establecer el diagnóstico etiológico. Los trasudados surgen del desequilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas de la circulación pulmonar o sistémica, entretanto los exudados resultan de un incremento de la permeabilidad vascular. Los trasudados en la mayoría de casos están relacionados a insuficiencia cardíaca (80%) y, en menor medida, a cirrosis hepática; no requiriendo de otros procedimientos diagnósticos complementarios. Al contrario, los exudados requieren de una investigación diagnóstica más completa debido a las múltiples etiologías relacionadas (18, 19).

Se reporta que la prevalencia de derrame pleural es mayor a 400 por 100.000 habitantes, y las causas más frecuentes de los exudados son, el derrame pleural paraneumónico (DPPN), el neoplásico o el secundario a

tromboembolia pulmonar (TEP). Clínicamente puede haber una aproximación inicial para distinguir entre trasudados y exudados, los cuales se deben complementar con parámetros bioquímicos, usando los criterios de Light, que define un DP tipo exudado cuando cumple uno o más de los siguientes criterios: Cociente de proteínas entre el LP y el suero superior a 0,5; Cociente de lactato deshidrogenasa (LDH) entre LP y suero superior a 0,6; LDH del LP superior a 2/3 del límite superior de la normalidad de la LDH sérica (20, 21).

El derrame pleural de origen neoplásico suele manifestarse como la forma inicial de cáncer o como una complicación tardía del mismo, dividiéndose en derrame pleural maligno por la presencia de células malignas en el líquido pleural y/o biopsia de pleura, y derrame pleural paraneoplásico cuando no se encuentran células malignas. Las características, estudio del líquido y biopsia pleural son primordiales para el diagnóstico, pronóstico y manejo de los derrames pleurales. El pronóstico generalmente es malo, con una sobrevida media de 3 a 12 meses dependiendo del diagnóstico de base. El pronóstico más sombrío se asocia a cáncer de pulmón, el más alentador se asocia a cáncer de ovario, el pronóstico medio para otras etiologías oncológicas incluyendo el primario desconocido (22, 23).

De acuerdo a la Sociedad Americana de Cáncer, el cáncer de pulmón es la neoplasia maligna que ocasionó mayor número de muertes en los Estados Unidos en 2018; siendo el segundo cáncer más común entre hombres y mujeres y responsable más frecuente de derrame pleural maligno (DPM), representando cerca del 30% de dichos derrames. El hallazgo de DPM en un paciente con cáncer de pulmón indica un estadio avanzado de la enfermedad (estadio IV) y determina una sobrevida más corta. Un gran número de pacientes con cáncer de pulmón que cursan con DPM requieren de intervenciones pleurales paliativas para aliviar la disnea, es por eso que identificar la afectación pleural tiene importantes repercusiones diagnósticas y terapéuticas. El DPM relacionado con cáncer de pulmón, ha experimentado muchos avances recientes relacionados con el diagnóstico y manejo de la neoplasia maligna pleural (24, 25).

Las características macroscópicas del líquido pleural maligno pueden ser: seroso, sanguinolento, o hemorrágico. La cantidad de células nucleadas es escasa (1500 a 4000 células por mL), conformándose de linfocitos,

macrófagos y células mesoteliales. En aproximadamente el 50% de los derrames pleurales malignos destacan los linfocitos, (50% a 70%). Los leucocitos polimorfonucleares forman parte del 25% del total de la celularidad; sin embargo, al existir inflamación de la pleura éstos se incrementan. Los derrames pleurales de curso crónico que tengan un pH y glucosa bajos generalmente presentan proteínas elevadas. En algunas ocasiones, la relación líquido pleural/suero de proteínas es baja, pero el líquido pleural será un exudado sólo por LDH. El estudio citológico del líquido pleural mediante toracocentesis, es el método más usado para diagnóstico de DPM, pero presenta una sensibilidad y especificidad variables que va desde el 66% al 96.5%. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia pleural percutánea va del 50% al 60% (26).

Existen pruebas moleculares que pueden facilitar la detección de DPM, pero aún, se encuentran en etapa de investigación experimental. No existiendo actualmente un marcador bioquímico confiable para ayudar al diagnóstico de derrame pleural maligno. Se han evaluado ampliamente muchos marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario, los fragmentos de citoqueratina-19 y Cyfra 21.1 pero ninguno es lo suficientemente sensible y específico como para ser implementado en la práctica clínica habitual. Es frecuente que los niveles bajos de ADA se utilicen como un indicador de efusión maligna (27).

La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima celular, que se incrementa como respuesta a la lesión tisular. Sus niveles altos se presentan en numerosas patologías, como la hemólisis, el cáncer, la sepsis, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otros. Los niveles séricos muy altos de LDH también podrían servir como un marcador para diagnósticos específicos. El rol diagnóstico y pronóstico de la LDH ha sido reportado con anterioridad, señalando a esta enzima como un marcador de mal pronóstico en la sepsis y en pacientes oncológicos. El argumento de su elevación en el cáncer es el uso preferente de la glucólisis mediada por la LDH para la obtención de energía, por parte de las células tumorales; en lugar de la fosforilación oxidativa (28).

Una actividad elevada de LDH en suero de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas ha sido reportada (resultados no mostrados); asimismo

se ha informado que la sobrevida de pacientes con una LDH elevada es aproximadamente la mitad comparándola con pacientes que tiene una LDH normal. La progresión del cáncer puede cursar con niveles elevados de LDH, lo cual se asociaría con una pobre respuesta al tratamiento (29).

La adenosina desaminasa (ADA) es una enzima ampliamente distribuida en los tejidos humanos. El test de ADA en líquido pleural es muy útil en pacientes con derrame pleural de naturaleza incierta, sobre todo en países con alta prevalencia de tuberculosis, diferenciándose a través de su estudio de otras causas de derrame pleural, como neumonías, cáncer, colagenopatías. Los niveles de adenosina desaminasa en el líquido pleural pueden ayudar a diferenciar entre origen tuberculoso y neoplásico, encontrándose más elevada en el primero (con una mediana, 86 U / L) que en el segundo (con una mediana, 23 U / L). El llamado cáncer ratio (tasa de cáncer), definida como lactato deshidrogenasa sérica / adenosina pleural mayor a 20 identifica DPM, con una sensibilidad y especificidad altos, de 98% y 94% respectivamente (30).

Generalmente se busca que la primera toracocentesis sea diagnóstica; sin embargo, se puede recurrir a una segunda toracocentesis e inclusive a una tercera. Por consiguiente, si dos toracocentesis no resultan diagnósticas y se sospecha mucho de un DPM, la toracoscopia es el siguiente paso, procedimiento más invasivo, que tiene un rendimiento diagnóstico mayor al 95%. El gold estándar en el manejo del derrame pleural maligno es paliativo; si el paciente está asintomático, se debe proceder a la observación junto con la quimioterapia para los tumores malignos primarios que responden. Por otro lado, muchos pacientes que presentan disnea muy discapacitante, requieren alivio de la disnea, disminuir las molestias y disminuir el tiempo de hospitalización. Existen enfoques de manejo, que se ven influenciados por los siguientes factores: 1) el estado clínico actual del paciente, 2) la capacidad de expansión pulmonar y 3) la disponibilidad de otras perspectivas como la toracoscopia (31).

Tomar decisiones de manejo de DPM basadas en la sobrevida, teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de pacientes, es especialmente complicado en la era moderna de la terapia oncológica dirigida. Para solucionar este problema, se realizó y validó el Score de "LENT", en el cual los puntajes más

altos se relacionan a una supervivencia más corta. El score de LENT de un paciente con DPM aumenta con un nivel más alto de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural (L), una peor calidad de vida valorada por el score ECOG (E), mayor proporción de neutrófilos de líquido pleural a linfocitos (N) y el tipo de tumor primario (T). Es importante mencionar que entre los tipos de células más frecuentemente encontradas en la neoplasia maligna pleural metastásica (es decir, pulmonar, mamaria, ginecológica y hematológica), solamente el cáncer de pulmón pertenece a la categoría de tumor primario de mayor riesgo, lo que automáticamente genera un puntaje alto para el cálculo de LENT. Los pacientes con puntajes moderados presentaron una sobrevida de aproximadamente 4 meses, y aquellos con puntajes altos presentaron una sobrevida media de solo 44 días (32).

La prevalencia de pacientes que acuden con un derrame pleural maligno a nuestro centro de labores es de aproximadamente el 20% de todos los derrames pleurales. Por lo mencionado anteriormente decidimos ejecutar un trabajo de investigación retrospectivo que mida la validez diagnóstica del índice LDH sérico/ADA en líquido pleural como prueba diagnóstica de derrame pleural maligno en pacientes atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray, de modo que dicho índice sería usado en lo sucesivo por nuestro servicio y mejorar el poder diagnóstico para determinar un derrame pleural maligno.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la validez diagnóstica del índice LDH sérico/ADA en pacientes con derrame pleural maligno en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, durante el período Mayo-octubre 2020?

3. OBJETIVOS:

3.1 Objetivo general:

Determinar la validez diagnóstica del índice LDH sérico/ADA en pacientes con derrame pleural maligno en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, durante el período Mayo-octubre 2020.

3.2 Objetivos específicos:

- Determinar la positividad del índice LDH sérico/ADA en un derrame pleural. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Mayo- octubre 2020.
- Determinar la malignidad del líquido pleural en pacientes con derrame pleural. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Mayo-octubre 2020.

4. HIPÓTESIS:

El índice LDH sérico/ADA en líquido pleural tiene validez diagnóstica para derrame pleural maligno en el hospital Víctor Lazarte Echegaray. Mayo-octubre 2020.

5. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1 Diseño del estudio: observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

5.2 Población, muestra y muestreo:

- Población: Pacientes con derrame pleural maligno que hayan sido atendidos en el servicio de neumología del hospital Víctor Lazarte Echegaray, durante el periodo mayo-octubre 2020.
- Muestra: Pacientes con derrame pleural que hayan sido diagnosticados con enfermedad neoplásica o no neoplásica, durante el periodo mayo-octubre 2020, usando técnica de toracocentesis, biopsia pleural, estudio laboratorial y/o estudio de imagen.

Se usó la siguiente fórmula para el cálculo del número de sujetos necesarios:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 S(1 - S)/i^2}{P}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

$Z_{\alpha/2} = 1.645$ Valor de Z correspondiente al 90% de confianza

S = 0.98 Sensibilidad del índice LDH sérico/ADA en líquido pleural para diagnosticar derrame pleural maligno (14)

i = 0.05 Precisión en la estimación de la sensibilidad

P = 0.20 Prevalencia de derrame pleural maligno en la población (14).

Sustituyendo:

$$n = \frac{1.645^2 \times 0.98 \times (0.02)/0.05^2}{0.20}$$

$n = 106$ pacientes

- Muestreo: Probabilístico aleatorio simple.
- Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de derrame pleural debido a causa neoplásica o no neoplásica, de 14 a 85 años, atendidos en el servicio de neumología del hospital Víctor Lazarte Echeagaray, durante el periodo mayo-octubre 2020.
- Criterios de exclusión:
 1. Pacientes con derrame pleural no filiado.
 2. Pacientes que no se les realizó toracocentesis diagnóstica.
 3. Pacientes que no se les realizó biopsia pleural.
 4. Pacientes con derrame pleural unilateral menor de 100 ml.
 5. Pacientes que no tuvieron estudio de LDH sérico.
 6. Pacientes que no tuvieron estudio de ADA en líquido pleural.

5.3 Definición operacional de variables:

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición operacional	Forma de registro
Valor diagnóstico del índice LDH sérico / ADA en líquido pleural	Cualitativa dicotómica	Nominal	Cociente cuyo valor mayor o igual a 20 indica positividad para derrame pleural maligno.	Positivo Negativo
Derrame pleural maligno	Cualitativa dicotómica	Nominal	Derrame pleural con estudio de imágenes, toracocentesis, biopsia pleural y citología.	Maligno No maligno

5.4 Procesamientos y técnicas:

- Se revisarán las historias clínicas seleccionadas mediante muestreo por grupos, durante el periodo mayo-octubre 2020 (total: 106 historias clínicas).
- Los 106 pacientes con derrame pleural serán separados de acuerdo a la causa del derrame (causa neoplásica y no neoplásica).

- A todos los 106 pacientes se les calculará el índice LDH sérico/ADA en líquido pleural.
- Se usará el ANEXO 1 para la recolección de información de las historias clínicas.

5.5 Plan de análisis de datos:

Los datos serán procesados empleando IBM SPSS Statistics 26, para elaborar las tablas de doble entrada. Los indicadores de pruebas diagnósticas: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice LDH sérico/ADA en líquido pleural para diagnosticar derrame pleural maligno, se obtendrán mediante EPIDAT 4.2, incluyendo los intervalos confidenciales al 95% de confianza.

5.6 Aspectos éticos: Se solicitará un permiso oficial por escrito al comité de ética local para la realización del proyecto y revisión de historias clínicas.

6. PRESUPUESTO:

NATURALEZA DE LOS GASTOS	DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO	CANTIDAD REQUERIDA	PRECIO POR UNIDAD (EN SOLES)	PRECIO TOTAL (EN SOLES)
BIENES				
1.4.4.002	Papel Bond A4 80 g	3 paquetes estándar	10	30
1.4.4.002	Lapiceros	10	1	10
1.4.4.002	Correctores	3	5	15
1.4.4.002	Resaltadores	4	5	20
1.4.4.002	Memoria USB 64 gigas	1	100	100
1.4.4.002	Archivadores	3	10	30
1.4.4.002	Grapas	1 caja	5	5
1.4.4.002	Perforador	1	5	5
SERVICIOS				
1.5.3.003	Movilidad	200	1	200
1.5.6.030	Internet datos	100	2	200
1.5.6.014	Empastados	10	10	100
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	50
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	200	400
TOTAL: S/. 1.155				

7. CRONOGRAMA DE TRABAJO:

ACTIVIDADES		PERSONAS RESPONSABLES	TIEMPO (EN MESES)						
			1	2	3	4	5	6	
1	Preparación del proyecto	Investigador y asesor	x						
2	Recolección de datos	Investigador		x	x	x	x		
3	Procesamiento de datos	Investigador							x
4	Análisis de datos	Investigador y estadístico							x
5	Elaboración del informe final	Investigador y asesor							x

8. LIMITACIONES:

- Nuestro trabajo es retrospectivo y será ejecutado en un solo centro de atención.
- Se tendrá acceso limitado a las características inherentes de los pacientes mediante revisión de las historias clínicas.
- Es probable que se haga sesgos de selección en el recojo de la muestra.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. J. M. Porcel and R. W. Light, "Diagnostic approach to pleural effusions in adults" *American Family Physician* 2016, vol. 83, pp. 1211–1220.
2. S. A. Sahn, "The differential diagnosis of pleural effusions," *Western Journal of Medicine* 2018, vol. 137, no. 2, pp. 99–108.
3. H. E. Davis, R. J.O.Davis, and C.W.H.Davis, "Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline" *Thorax* 2018, vol. 65, no. 2, pp. ii41–ii53.
4. R. W. Light, "Pleural effusion," remembrance. *The New England Journal of Medicine* 2018, vol. 346, no. 25, pp.
5. Q.-L. Liang, H.-Z. Shi, K. Wang, S.-M. Qin, and X.-J. Qin, "Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis," *Respiratory Medicine* 2014, vol. 102, no. 5, pp. 744–754.
6. K. C. Ong, V. Indumathi, W. T. Poh, and Y. Y. Ong, "The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions," *Singapore Medical Journal* 2017, vol. 41, no. 1, pp. 19–23.
7. American Thoracic Society, "Management of malignant pleural effusions," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012, vol. 162, pp. 1987–2011.
8. W. M. Alberts, ACCP Pulmonary Medicine Board Review, American College of Chest Physicians 2018, Glenview, Ill, USA, 25th edition.
9. L. Antonangelo, R. K. Sales, A. P. Cor´a, M. M. P. Acencio, L.R. Teixeira, and F. S. Vargas, "Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results," *Current Oncology* 2016, vol. 22, no. 5, pp. e336–e341.
10. J. M. Porcel, A. Esquerda, M. Martinez-Alonso, S. Bielsa, and A. Salud, "Identifying thoracic malignancies through pleural fluid. Canadian Respiratory Journal biomarkers: a predictive multivariate model" *Medicine* 2016, vol. 95, no. 10, Article ID e3044.
11. S. A. Sahn, "The diagnostic value of pleural fluid analysis," *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2016, vol. 16, no. 4, pp. 269–278.

12. R. Kushwaha, P. Shashikala, S. Hiremath, and H. G. Basavaraj, "Cells in pleural fluid and their value in differential diagnosis," *Journal of Cytology* 2013, vol. 25, no. 4, pp. 138–143.
13. Yan-Qiu Han, Lei Zhang¹, Li Yan, Pei-Heng Ouyang, Peng Li, Zhi-De Hu. Diagnostic accuracy of cancer ratio for malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019; 7 (20): 554. doi: 10.21037/atm.2019.09.85
14. Verma, A., Abisheganaden, J. and Light, RW. Identification of malignant pleural effusion due to a cancer relationship (serum LDH: ADA ratio of pleural fluid). *Lung* 2016, 194 (1), 147-153. doi: 10.1007 / s00408-015-9831-6
15. Piotr Korczyński, Michał Mierzej, Rafał Krenke, Aleksandra Safianowska, Richard W. Light. Cancer ratio and other new parameters for differentiation between malignant and nonmalignant pleural effusions. *Pol Arch Intern Med*. 2018; 128 (6): 354 361 doi: 10.20452/pamw.427
16. Verma, A, M. J. Vorster, B. W. Allwood. A. H. Diacon. Cancer index or serum LDH / pleural ADA as a diagnostic test to detect neoplastic pleural effusions. *Lung* 2016, 223 (3), 189-195. doi: 10.1008 / t00619-020-0031-9
17. Chang Ho Kim, Hong Geun Oh, Sang Yub Lee, Jae Kwang Lim, Yong Hoon Lee, Hyewon Seo. Differential diagnosis between malignant pleural effusion associated with lymphoma and tuberculous pleural effusion. *Ann Transl Med* 2019; 7 (16): 373. Doi: 10.21037 / atm.2019 .07.17
18. Villena V, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Archivos de Bronconeumología*. 2016; 50(6):235–249.
19. M.E. Froudarakis. *Diagnostic Work-Up of Pleural Effusions-Respiration* 2008, 75. pp. 4-13
20. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl 2): 4-17.
21. SEPAR Sociedad española de Neumología y cirugía torácica. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Ediciones Doyma, Grupo Elsevier. 2010

22. Mejía B. Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno en un hospital de tercer nivel. *Neumol Cir Torax* 2018. Vol. 72 - Núm. 4:276-280.
23. Najib R, Oleg E. Contemporary approach to the patient with malignant pleural effusion complicating lung cáncer. *Ann Transl Med* 2019;7(15):352. Doi: 10.21037/atm.2019.03.61
24. Salazar L, Martínez M. Diagnóstico y manejo del derrame pleural maligno. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2016; 4:175-181.
25. Loveland P, Micheal C, Hammerschlag G, Irving L, Steinfort D. Diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant effusions: An Australian tertiary center experience. *Intern Med Journal* 2018 Nov;48(11):1318-1324. doi: 10.1111/imj.13991.
26. Ong KC, Indumathi V, Poh WT, Ong YY. The diagnostic yield of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions. *Singap Med J* 2017. 41(1):19–23.
27. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2018. 162(5).
28. Lott JA, Nemensanszky E. Lactate dehydrogenase. In: Lott JA, Wolf PL (eds) *Clinical enzymology, a case-oriented approach*. 2016. Year Book Medical, New York, pp 213–244.
29. Henk J. H, et al. The clinical value of lactate dehydrogenase in serum: A quantitative review. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 2017; 35(8):569-579
30. Kaul V, McCracken D, Rahman and Epelbaum O. Contemporary Approach to the Diagnosis of Malignant Pleural Effusion. *Annals ATS* 2019. Volume 16 Number 9 September.
31. Tasnim L, Manju P. Malignant Effusion. *Stat pearls* Marzo 25. *Canadian Respiratory Journal* 2019. Volume 2016, Article ID 7348239.
32. L. J. Burgess, F. J. Maritz, I. Le Roux, and J. J. F. Taljaard, “Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio: increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis,” *Chest* 2016, vol. 109, no. 2, pp. 414–419.

ANEXO 1

Validez diagnóstica del índice LDH sérico/ADA en líquido pleural en derrame pleural maligno. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú.

Fecha: _____

I. DATOS GENERALES:

Número de historia clínica: _____

Edad: _____ años Género: Masculino () Femenino ()

Diagnóstico de la causa del derrame pleural:

DERRAME PLEURAL: UNILATERAL () BILATERAL ()

NEOPLASIA (). Tipo de neoplasia primaria:.....

INFECCIÓN () ENFERMEDAD AUTOINMUNE () CARDIOPATÍA ()

NEFROPATÍA () HEPATOPATÍA () OTROS ()

II. EXAMENES AUXILIARES:

Líquido pleural con características de exudado: SI () NO ()

Biopsia pleural: SI () NO ()

LDH sérico:

ADA del líquido pleural:

Relación LDH sérico/ADA del líquido pleural: