

DIAGNÓSTICO DE DERRAME PLEURAL EN ADULTOS

MARÍA L. BRANCE,* RICARDO A. COLOCCINI, JAVIER M. SEVERINI,
MARÍA L. JACOBO,† GEORGINA P. GROSSI, JULIO N. MILJEVIC

Servicio de Clínica Médica. Hospital Juan Bautista Alberdi. Rosario. Santa Fe. Argentina

Resumen

Muchas son las patologías que pueden causar derrame pleural; sin embargo, insuficiencia cardíaca congestiva, neumonía, tuberculosis y neoplasias son las causas más frecuentes. Para comenzar su estudio es fundamental –previos historia clínica y examen físico–, conocer si estamos frente a un exudado o trasudado pleural, basados en criterios de Light, ya que la aproximación diagnóstica y conducta terapéutica son diferentes. Si bien es conocido que la concentración de proteínas, glucosa, LDH, y pH del líquido pleural ayudan al diagnóstico, otros parámetros pueden ser útiles. Entre ellos, la enzima adenosindeaminasa, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) e interferón gamma son útiles en el diagnóstico de tuberculosis pleural. El propéptido natriurético cerebral presenta una sensibilidad del 90% para la discriminación de derrames tipo exudados en ICC. Otros marcadores que podrían mejorar la sensibilidad diagnóstica son TNF- α , IL-8 y mieloperoxidasa para la diferenciación de derrames infecciosos de no infecciosos, esta última útil en investigación clínica. También se revisan los denominados criterios de Light abreviados y el valor de la concentración de proteínas y LDH en líquido pleural como únicas mediciones. Otros procedimientos de gran utilidad en la práctica cotidiana son la realización de la biopsia pleural percutánea y videotoracoscopía. A pesar de toda la metodología diagnóstica descrita anteriormente, aproximadamente en 5-10% de las veces no se llega al diagnóstico etiológico en los derrames pleurales exudativos.

Palabras clave: derrame pleural, exudado, trasudado, diagnóstico.

DIAGNOSIS OF PLEURAL EFFUSION IN ADULTS

Summary

Many diseases may cause pleural effusion, but congestive heart failure, pneumonia, tuberculosis and cancer are the most common. The study of the patient begins with a complete clinical history, and physical examination; then, the physician must analyze the pleural fluid, making a diagnostic thoracocentesis, to know if it is an exudate or trasudate based on Light's criteria. This discrimination is important because diagnostic and therapeutical alternatives depend on it. The biochemical characteristics of the fluid are important for the diagnosis, but other features are being studied. Adenosine deaminase, polymerase chain reaction and interferon gamma are important for tuberculosis pleural effusions diagnosis. Probrain natriuretic peptide is an useful marker for the diagnosis of pleural effusions from heart failure. TNF- α , IL-8 and myeloperoxidase are important new tests for the differentiation between infectious and non infectious pleural effusions. In this review, the so called abbreviated Light's criteria, and the value of protein concentration and lactate dehydrogenase concentration in pleural effusion are revisited. Other procedures that are mainly used in regular practice are percutaneous pleural biopsy and videothoracoscopy. In spite of all the diagnosis methodology described above, in 5-10% of the cases the etiologic diagnosis of exudative pleural effusion cannot be reached.

Key words: pleural effusion, exudate, trasudate, diagnostic

* Dirección postal: Riccheri 962, 3° A, (2000) Rosario, SF. Correo electrónico: lorenabrance@tutopia.com

† Fallecida.

INTRODUCCIÓN

El espacio pleural contiene habitualmente pocos mililitros de líquido que actúa como lubricante entre las dos capas que lo constituyen. El acúmulo patológico de líquido en este espacio se denomina derrame pleural. La prevalencia se estima en 400/100.000 habitantes, siendo la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) la causa más frecuente. Otras etiologías predominantes son la neumonía, tuberculosis, neoplasias y el tromboembolismo pulmonar (TEP).^{1,2} Ver Tabla 1.

Existe un proceso continuo de filtración de líquido desde el capilar al espacio subpleural, y de ahí a la cavidad pleural, que depende del balance de presiones hidrostáticas y coloidosmóticas en ambos espacios, de acuerdo con la ley de Starling, y de la permeabilidad de las membranas capilar y mesotelial. Normalmente el

poder de absorción es superior al de filtración, por lo que en condiciones fisiológicas la pleura es un espacio virtual ocupado por una mínima cantidad de líquido. Éste, sin embargo, puede acumularse en la cavidad pleural por los siguientes mecanismos: a) aumento de la presión hidrostática; b) disminución de la presión oncótica en la circulación microvascular; c) aumento de la permeabilidad de la circulación microvascular; d) aumento del líquido pulmonar intersticial; e) disminución del drenaje linfático pleural; f) movimiento de líquido desde otras cavidades o sitios, como peritoneal, retroperitoneal; e) disminución de la presión negativa del espacio pleural; f) ruptura vascular; g) ruptura de conducto torácico.¹ El derrame pleural produce, según su magnitud, diferentes alteraciones en la fisiología respiratoria: alteración ventilatoria restrictiva, disminución

Tabla 1. Causas de derrame pleural

<p>Infecciones Bacterianas Tuberculosis Parasitosis Micosis Virus</p> <p>Enf. cardiovascular ICC TEP Pericarditis constrictiva Obstrucción VCS Trombosis vena esplénica Cirugía <i>by-pass</i> cardíaco Postinfarto-postpericardiotomía</p> <p>Enf. neoplásica Carcinoma broncogénico Metástasis Mesotelioma Síndromes linfoproliferativos Sarcoma Mieloma</p> <p>Disminución presión oncótica Enfermedad hepática crónica Síndrome nefrótico Otras causas hipoalbuminemia</p>	<p>Enf. inmunológicas Artritis reumatoidea Lupus eritematoso sistémico Lupus inducido por drogas Espondilitis anquilosante Síndrome Sjögren Vasculitis Churg Strauss Fiebre mediterránea familiar Sarcoidosis Alveolitis alérgica extrínseca Aspergillosis broncopulm. alérgica Post trasplante pulmonar</p> <p>Farmacológica Nitrofurantoína Metotrexate Fenitoína Amiodarona Bromocriptina Ciclofosfamida Carbamazepina Dantroleno Metronidazol Propiltiouracilo Ergotamina Bleomicina</p>	<p>Agentes físicos Injuria pulmonar Terapia radiante Quemaduras eléctricas</p> <p>Patología infradiafragmática Ruptura esofágica Hernia estrangulada Cirugía abdominal Peritonitis Enf. inflamatoria intestinal Ruptura, infarto esplénico Absceso Obstrucción de vía biliar Patología pancreática Síndrome de Meigs Postparto Transplante hepático Ascitis</p> <p>Otros Asbestosis benigna Uremia Linfangiopleiomiomatosis Histiocitosis X Mixedema Amiloidosis</p>
--	--	---

Modificado de Villena Garrido y col.¹

de las capacidades pulmonar total, residual funcional y vital forzada. Puede producir hipoxemia, aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno, desequilibrios de las relaciones ventilación/perfusión y disfunción de los músculos respiratorios por descenso del diafragma.

EVALUACIÓN INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas varían dependiendo de la causa subyacente, pero disnea, tos y dolor pleurítico son los más comunes. Semiológicamente se halla matidez a la percusión, disminución o ausencia de vibraciones vocales e hipoventilación. La radiografía de tórax posteroanterior y perfil, generalmente confirman la presencia de derrame pleural de más de 75 ml. El derrame puede borrar el ángulo costofrénico, formando el signo del menisco, presentar una localización subpulmonar simulando elevación diafragmática, o ubicarse entre la cisura o a nivel mediastinal. Así, los derrames loculados ocurren más comúnmente en asociación con condiciones que causan intensa inflamación pleural como el empiema, el hemotórax o la tuberculosis. Ocasionalmente, la presencia de líquido dentro de la cisura puede simular

un pseudotumor, situación observada en pacientes con ICC, en quienes luego del tratamiento desaparece la imagen. Los grandes derrames pueden llegar a opacificar un hemitórax produciendo desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto, siendo la mayoría de causa neoplásica. En caso de derrames pequeños, éstos pueden detectarse radiográficamente en decúbito lateral sobre el lado afectado, por ecografía pleural o tomografía axial computada.^{1,3}

Toracocentesis. Diferenciación entre exudado y trasudado

Inicialmente la toracocentesis se indica con un propósito diagnóstico para establecer la diferencia entre trasudados y exudados. Las indicaciones son derrames clínicamente significativos, con más de 10 mm de espesor por ecografía o en radiografía de tórax en decúbito lateral, sin causa conocida. Un recuento de plaquetas menor a 50.000/µl contraindica esta técnica. Las complicaciones más comunes son la reacción vagal (10-14%) y el neumotorax (3-8%).^{2,3} Las causas más frecuentes se describen en la Tabla 2.⁴

Tabla 2. Causas más frecuentes de derrame pleural según trasudado y exudado.

Trasudado	Exudado
Falla de ventrículo izquierdo	Derrame paraneumónico
Cirrosis hepática	Neoplasias
Hipoalbuminemia	Tuberculosis
Diálisis peritoneal	Infarto pulmonar
Hipotiroidismo	Enfermedades autoinmunes
Síndrome nefrótico	Pancreatitis
Embolismo pulmonar	Síndrome post infarto de miocardio

Modificado de Maskell & Butland.⁴

Para realizar esta distinción se utilizan los criterios de Light, que son los más sensibles en identificar exudados.

Los exudados cumplen, al menos uno (y los trasudados ninguno) de los siguientes criterios:²

- 1) Relación de proteínas entre el líquido pleural y el suero >0,5.
- 2) Relación de LDH (lactato deshidrogenada) entre el líquido pleural y el suero >0,6.
- 3) LDH

en líquido pleural mayor a las 2/3 partes del límite superior de lo normal para LDH plasmática. Otros criterios propuestos para un derrame pleural de tipo exudado son: 4) Colesterol >43 mg/dl; 5) Relación sérico-pleural de albúmina menor a 1,2 g/dl.

Algunas consideraciones a tener en cuenta:

La debilidad de los criterios de Light es que ocasionalmente identifica al derrame pleural de un pacien-

te con insuficiencia cardíaca izquierda en tratamiento diurético como un exudado.⁴

Existen los conocidos “criterios de Light abreviados” con similar sensibilidad y especificidad, que tienen

en consideración al cociente proteínas líquido pleural/plasmática (valores mayor a 0,5) o LDH líquido pleural (mayor al 67% del límite superior de la normalidad para LDH sérica). Ver Tabla 3.

Tabla 3. Comparación de las diferentes combinaciones de parámetros para identificar exudados pleurales.

	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
Proteínas LP o LDH LP o LDH LP/S (criterios de Light)	97,5 (96,6-98,4)	80,0 (75,4-84,6)
Proteínas LP/S o LDH LP (criterios de Light abreviados)	95,4 (94,1-96,6)	83,3 (78,9-87,8)
Proteínas LP o LDH LP (Porcel JN) ⁵	95,4 (94,2-96,6)	80,2 (75,7-84,7)
LDH LP o colesterol LP	98,8 (98,1-99,5)	63,9 (53,5-74,2)
Proteínas LP o colesterol LP	98,2 (97,4-99,0)	50,5 (40,8-60,1)
Proteínas LP o LDH LP o colesterol LP	99,4 (98,9-99,8)	44,6 (35,4-53,9)

Modificado de Porcel y col.⁵ En gris las tres modalidades utilizadas para la diferenciación de derrame pleural.

Según una revisión realizada por Porcel y col., en un trabajo retrospectivo que incluyó a 1.490 pacientes, la determinación de proteínas en líquido pleural (>3 g/dl) o LDH de líquido pleural (>67% del límite superior de lo normal para LDH sérica) presenta similar eficacia cuando no se disponen de valores séricos de LDH o proteínas.⁵ Ver Tabla 3. No hay test ideal que pueda distinguir entre ambos tipos de derrame cuando los resultados son marginales y la clínica poco clara.⁶

Otras determinaciones para el estudio de exudados.

Recuento de glóbulos blancos. La población predominante de glóbulos blancos está determinada por el mecanismo de injuria pleural y el tiempo transcurrido entre el comienzo de la misma y la realización de la toracocentesis. Generalmente los polimorfonucleares predominan en derrames recientes, en tanto que los linfocitos son propios de afecciones crónicas, entendiéndose por “predominante” un valor mayor al 50% del recuento total de glóbulos blancos en el líquido pleural. Las causas más frecuentes de linfocitosis pleural son la tuberculosis y neoplasias, siguiendo sarcoidosis, enfermedades reumáticas y quilotórax. El hallazgo de un recuento elevado de neutrófilos nos hará sospechar de un derrame paraneumónico, aunque también está vin-

culado a pancreatitis, abscesos subfrénicos, TEP y estadios iniciales de TBC pleural. La principal causa de eosinofilia pleural, denominándose así al recuento de eosinófilos mayor al 10%, es la presencia de aire o sangre en el espacio pleural, sin embargo también hay que recordar su presencia en derrames relacionados con la asbestosis, drogas, síndrome de Churg-Strauss, neumonía eosinofílica aguda o crónica, TEP, micosis y parásitos. Las malignidades también son causa frecuente de aumento de eosinófilos. En una serie de 45 pacientes, 11 tuvieron derrame eosinofílico debido a cáncer.⁷ Si los basófilos exceden el 10%, debe sospecharse el diagnóstico de leucemia.

Recuento de glóbulos rojos. En los derrames hemorrágicos el recuento de glóbulos rojos generalmente excede los 100.000/ μ L. Para diagnóstico de hemotórax es necesario la presencia de un hematocrito en líquido pleural superior a la mitad del hematocrito de sangre periférica.^{1,2}

pH. La determinación del pH del líquido pleural, tiene especial importancia en pacientes con derrames paraneumónicos y cáncer. En el primer caso, un valor de pH menor a 7,2 indica la necesidad de drenaje pleural, mientras que en el segundo un valor de pH menor a 7,3 está asociado a menor sobrevida y

peor respuesta a pleurodesis química.² También cobra importancia el hallazgo de un pH extremadamente bajo y el incremento de amilasa en el líquido pleural, que en el contexto de injuria esofágica confirmaría el diagnóstico de ruptura esofágica. En la artritis reumatoidea generalmente hallamos un pH menor a 7,3.⁸ Ante la presencia franca de pus hay que tener en cuenta que la determinación del pH se ve afectada. Cuando éste no se puede evaluar, una concentración de glucosa menor a 60 mg/dl puede usarse para detectar derrames complicados, ya que comparten las mismas causas.

Adenosín deaminasa (ADA), enzima producida por los linfocitos. Un valor mayor a 40 U/L tiene una sensibilidad entre el 90 a 100% y una especificidad entre el 85 a 95% para el diagnóstico de pleuresía tuberculosa.⁹

El rédito de los **cultivos** para gérmenes aerobios y anaerobios varía ampliamente según las diferentes series, desde un 6% a 40% en derrames paraneumónicos y 70% en casos de líquidos purulentos.^{3,10} El rendimiento del cultivo aumenta si el líquido es inoculado en medios de hemocultivos. En casos de sospechar TBC realizar cultivo pleural para micobacterias y cultivo de esputo para aumentar la sensibilidad. La utilización de métodos de cultivos especiales como BACTEC dan altos rendimientos y resultados más rápidos. En caso de sospecha de etiología micológica tomar cultivos para hongos.³

La **citología** es positiva en aproximadamente el 60% de los derrames malignos. Algunos reportes informan que cantidades de 10 ml son suficientes para su estudio, sin embargo está descrito en otros que un nuevo envío de material para estudio aumenta el rendimiento en un 30%.²

Se considera un valor elevado de **amilasa** en el líquido pleural cuando el mismo supera el límite superior del valor normal en plasma o si la relación amilasa pleural/sérica es mayor a 1. Esto sugiere pancreatitis aguda, pseudoquistes pancreáticos, ruptura de esófago, ruptura de embarazo ectópico o malignidad pleural. Aproximadamente un 10% de las malignidades pleurales tienen aumento de la amilasa. La detección de la isoenzima permite diferenciarlas.⁴

En cuanto a los **test inmunológicos**, como la determinación de FAN en líquido pleural, es controvertido, siendo de utilidad su determinación plasmática junto con la valoración clínica. La principal causa de falsos positivos a títulos elevados son las neoplasias primarias o secundarias.^{2,11}

¿Cuándo realizar una segunda toracocentesis?

Debería ser considerada ante la sospecha de derrame maligno con primer toracocentesis negativa, en derrames paraneumónicos con características bioquímicas límites para indicación de avenamiento pleural o en sospecha de pleuresía tuberculosa con niveles de ADA inicialmente no concluyentes.¹

Biopsia pleural. Indicaciones. Se realizará biopsia pleural en todos aquellos exudados de etiología desconocida con fuerte sospecha de malignidad o TBC.¹³ Su realización desde el comienzo permite acortar tiempos y disminuir costos. Puede ser realizada a través de los métodos que se detallan a continuación:

1. **Biopsia pleural percutánea.** Es la más utilizada en la práctica cotidiana. Puede ser realizada mediante diferentes instrumentos, siendo la aguja de Cope la más utilizada en nuestro medio. En un estudio que incluyó 84 pacientes con derrame pleural a los cuales se les practicó biopsia pleural con aguja de Cope, se demostró un incremento del 35% en el rédito diagnóstico con la toma de cuatro especímenes en los casos de carcinoma (54% con una biopsia *versus* 89% con cuatro biopsias, $P < 0,002$).¹² Sin embargo, el número de biopsias no influyó en el rédito diagnóstico para los casos de pleuresía tuberculosa, por lo que una muestra de buena calidad debería ser suficiente para este caso.

La biopsia tiene mayor sensibilidad diagnóstica para la pleuresía tuberculosa (51%) que en casos de neoplasias (44%),¹³ siendo dentro de este último grupo mayor en los casos de adenocarcinomas que en aquéllos de otra estirpe.¹⁴ Cuando se combinan los resultados bacteriológicos e histológicos, la pleuresía tuberculosa se diagnostica en el 61% de los casos; mientras que la adición de la citología a la biopsia pleural aumenta la sensibilidad para la detección de neoplasias al 74%.¹³

El procedimiento diagnóstico dual (toracocentesis más biopsia pleural con aguja de Cope) tiene una sensibilidad del 86% para el diagnóstico de TBC y 79% para el diagnóstico de malignidad, con una especificidad del 100% y valor predictivo negativo del 56%.¹⁵

Si bien infrecuente, la biopsia pleural dirigida por imágenes (ecografía convencional o tomografía axial computada) aumenta el valor de la biopsia ya que puede identificar, y luego punzar, áreas con engrosamiento o nodularidad pleural. Según Maskell y col. la biopsia guiada por TAC, presenta una sensibilidad del 87% y especificidad del 100% para la detección de neoplasias.¹⁶

Ambos métodos están contraindicados en pacientes con recuento de plaquetas menor a 50.000 μL , infección en el sitio de incisión, insuficiencia respiratoria y derrames muy pequeños.

A pesar de ser un método seguro para ser realizado en el ámbito ambulatorio se describen complicaciones como neumotórax, dolor en el sitio de punción, reacción vasovagal, hemotórax, hematoma, fiebre transitoria, infección en la cavidad pleural y laceración hepática o esplénica. Sin embargo estas pueden ocurrir también aún en punciones exploradoras.

2. Videotoracoscopia. Es el método de elección en pacientes con citología y biopsia pleural percutánea negativa, en quienes hay alta sospecha de malignidad, siendo en estos casos diagnóstica en más del 90% de las veces. Presenta una sensibilidad del 94% y especificidad del 100% en el diagnóstico de patología pleural maligna.¹⁷

3. Toracotomía. Sólo se realiza cuando todos los métodos anteriores han fallado.

Otros procedimientos diagnósticos

TAC helicoidal. Los hallazgos tomográficos sugestivos de malignidad son la presencia de nódulos o engrosamiento pleural, infiltración de pared torácica o diafragmática, masas pulmonares o atelectasias.

Tomografía con emisión de positrones. Tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 80% para la diferenciación entre patología pleural benigna y maligna.¹⁸ A pesar de esto faltan estudios concluyentes.

Broncoscopia. Útil en sospecha de patología endobronquial maligna.

A pesar de toda la metodología diagnóstica descrita anteriormente, aproximadamente en 5-10% de las veces no se llega al diagnóstico etiológico en los derrames pleurales exudativos. En estos casos se sugiere el seguimiento del paciente cuando la evaluación antes mencionada es negativa y no se observan signos de malignidad en la metodología por imágenes utilizada, siendo la mayoría de estos casos benignos.

CAUSAS DE DERRAME PLEURAL

Derrame Pleural Paraneumónico y Empiema

Se define como derrame paraneumónico como aquél secundario a neumonía bacteriana, absceso pulmonar o bronquiectasias. El empiema es la aparición de pus macroscópico en la cavidad pleural.^{1,19} El derrame es una de las complicaciones más frecuentes que ocurren en pacientes hospitalizados por neumonía aguda de la comunidad, siendo del orden del 20 al 66% de los casos.^{10,19} Se reconocen como factores de riesgo de pade-

cerlo las edades extremas de la vida, estados de inmunodepresión, diabetes, alcoholismo, alteraciones deglutatorias, estos últimos asociados a mayor incidencia de gérmenes anaerobios.¹ La presencia de derrame pleural condiciona una mayor morbimortalidad, teniendo similar peso que la presencia de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$).^{1,20}

Microbiología. Habitualmente los microorganismos aislados son aquéllos que más incidencia tienen sobre las neumonías adquiridas en la comunidad como los gram positivos aerobios (*Streptococcus pneumoniae*) y anaerobios del tracto aerodigestivo superior (*Peptococcus*, *peptostreptococcus*), mientras que en los casos de derrame asociado a neumonía intrahospitalaria se encuentran con mayor frecuencia implicados *Staphylococcus aureus* y bacilos gram negativos.¹ Aquellos causados por gérmenes intracelulares como *Mycoplasma* o *Chlamydia* son capaces de generar derrames con mayor tendencia a la bilateralidad que los causados por bacterias capsuladas. Agentes virales como *Influenza*, *Parainfluenza*, *Virus sincicial respiratorio*, *Adenovirus* y otros, producen derrames asintomáticos que no requieren tratamiento específico y resuelven en períodos cortos de tiempo.¹⁰

Patogenia. Es universalmente aceptado que el derrame paraneumónico cursa su evolución en 3 fases: exudativa, fibrinopurulenta y de organización. Éstas son habitualmente secuenciales y progresivas, estando vinculadas con los hallazgos del líquido pleural.

Diagnóstico. Para establecer el diagnóstico se requiere del aislamiento de microorganismos o material purulento, de no hallarse ninguna de éstas, el diagnóstico sólo será "presuntivo".¹ A pesar de ello, los cultivos son negativos en la mayoría de los casos (sólo 6% en neumonías neumocócicas, según algunas series, son positivos) realizando la jerarquía de los marcadores como el pH (el más sensible), la glucosa y la LDH.^{1,10,21}

Para su clasificación, de importancia en la terapéutica, ver la Tabla 4.

Otros marcadores que podrán mejorar la sensibilidad diagnóstica son $\text{TNF-}\alpha$, IL-8 y mieloperoxidasa. En cuanto a esta última, su concentración ha demostrado ser un buen marcador en investigación clínica, para diferenciar derrames pleurales infecciosos de no infecciosos, con valor de corte mayor a 550 $\mu\text{g/l}$; y valor mayor a 3000 $\mu\text{g/l}$ para la discriminación entre derrame paraneumónico complicado y no complicado.²²

Debido a que el enfoque terapéutico escapa a los objetivos de esta publicación, y por la importancia en derrames paraneumónicos y empiema, abordamos el

Tabla 4. Manejo del derrame pleural paraneumónico y tratamiento.

Derrame pleural	Bacteriología	Química	Tratamiento
Mínimo, menor a 1 cm en la Rx de tórax en decúbito lateral	desconocida	desconocida	ATB
Pequeño a moderado (mayor a 1 cm y menor a medio hemitórax)	gram y cultivos negativos	pH > 7,20 ó glucosa > 60 mg/dl	ATB
Gran derrame, loculado o con engrosamiento pleura parietal	gram y cultivos positivos	pH menor a 7,20 ó LDH > 1000 UI/l ó glucosa < 60 mg/dl	Drenaje ante cualquiera de estas situaciones
	Pus macroscópica		Drenaje

Modificado de Light RW.¹⁹

Abreviaturas: Rx: radiografía, LDH: lactato deshidrogenasa, ATB: antibiótico.

tratamiento de los mismos en la Tabla 4. Los nuevos aspectos se verán mas adelante.

1. En derrames loculados considerar videotoroscopia.
2. El engrosamiento de la pleura parietal observada por TAC con contraste sugiere presencia de empiema.
3. En empiemas multiloculados considerar procedimientos quirúrgicos (hasta la decorticación).

Nuevas consideraciones en cuanto al tratamiento. En la actualidad quizás el tema de más ardua revisión es la necesidad de la utilización de fibrinolíticos y su efectividad para reducir las tasas de procedimientos quirúrgicos y mortalidad asociado a derrames complicados. Varios estudios fueron realizados con resultados dispares; sin embargo, un estudio realizado a doble ciego con 427 pacientes, en donde se estudió estreptoquinasa versus placebo, demostró que no hay diferencia estadísticamente significativa que apoye la utilización de estreptoquinasa en derrames complicados.²³ Igualmente están en curso estudios con varidasa (estreptoquinasa más estreptodornasa [ADNasa]) que poseen resultados parciales alentadores. Esto ha llevado a especialistas a establecer que en la actualidad la indicación de fibrinolíticos estaría justificada en los centros sin disponibilidad de videotoroscopia o en aquellos pacientes sin chance quirúrgica. Esta última es una herramienta útil en la detección y destrucción de adherencias, por lo cual sería útil en derrames complejos. Además existen evidencias

escasas pero ciertas de que la videotoroscopia reduce los días de internación, es más eficaz y menos costosa respecto a la utilización de fibrinolíticos. Sin embargo, su mortalidad general es alta (3%).

Para finalizar, la decorticación debe ser seleccionada sólo para remover el tejido fibroso que emerge de ambas superficies pleurales una vez que ha pasado el tiempo de espera prudencial para su resolución espontánea, que es habitualmente de 6 a 8 semanas. Es extremadamente útil para mejorar la función pulmonar en aquellos pacientes con importante limitación de la misma.

Derrame Pleural Tuberculoso

Los neutrófilos son las primeras células que responden en el espacio pleural predominando en los primeros días, para luego del tercero hallar predominio linfocitario. La mayoría de los linfocitos son de la estirpe T, principalmente CD4.

El diagnóstico de pleuresía tuberculosa en pacientes mayores puede ser difícil ya que existe un aumento de la incidencia de otras condiciones que pueden ser responsables del derrame, como por ejemplo de neoplasias. La evaluación diagnóstica de pacientes en quienes se sospecha tuberculosis pleural incluye la realización de la prueba de la tuberculina. En poblaciones con alta prevalencia de infección tuberculosa, una prueba positiva en un paciente con derrame pleural exudativo sugiere fuertemente el diagnóstico; por el contrario, una

prueba negativa no lo descarta, encontrando resultados negativos en más del 30% de pacientes inmunocompetentes y en más del 69% de pacientes VIH positivos.²⁴

La toracocentesis diagnóstica muestra un exudado rico en proteínas y linfocitos con menos del 5% de células mesoteliales.² El diagnóstico definitivo de pleuresía tuberculosa se consigue con el aislamiento del bacilo en esputo o especímenes de pleura, o por hallazgo de granulomas caseosos en la biopsia pleural. Los cultivos de esputo son positivos en el 30-50% de los pacientes con tuberculosis pulmonar y pleural,^{15,25} pero sólo en el 4% de aquéllos con pleuresía aislada.²⁶ El *gold standard* para el diagnóstico de TBC es el cultivo. Este método puede requerir de 4 a 8 semanas, siendo positivo en un tercio de los casos cuando el material es líquido pleural y en menos de 2/3 en los cultivos de pleura.²⁷ La sensibilidad del cultivo del líquido es del 10-35%, la de biopsia pleural percutánea con aguja del 56-82% y la del cultivo de material obtenido de biopsia por videotoracoscopia del 39-65%.^{15,25} Debido a que menos del 40% de los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan cultivos positivos, se utilizan otras técnicas para el diagnóstico, con mayor sensibilidad, como son adenosindeaminasa (ADA), PCR e interferón gamma.

La **ADA**, producida por linfocitos T CD4, aparece en altos niveles en el líquido del derrame tuberculoso,²⁸ pero también puede encontrarse elevada en la mayoría de los empiemas, algunos linfomas, pleuresía reumatoidea, y raramente en derrames neoplásicos e infecciones intracelulares. En poblaciones con alta prevalencia la sensibilidad y especificidad es cercana al 95 y 90% respectivamente, siendo el valor de corte utilizado para su diagnóstico de 40 U/L.^{27,29} Puede no aumentar en pacientes con SIDA debido a disminución linfocitaria.

La **PCR** tiene una sensibilidad entre 20 y 81% dependiendo de la secuencia genómica amplificada, especificidad del 78 y 100%, siendo positiva en un 30-60% de los casos con cultivos de líquido negativo. Su uso rutinario no estaría indicado.²

El nivel de corte de **interferón gamma** es de 140 pg/ml para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa, teniendo un rendimiento similar incluso en los pacientes con SIDA, aunque debe considerarse de segunda elección por su elevado costo.³⁰

En pacientes mayores de 35 años la probabilidad de malignidad aumenta considerablemente y el diagnóstico de TBC pleural debería establecerse por microbiología o histología.

Derrame Pleural y Absceso Subfrénico

El absceso subfrénico puede ser el resultado de cirugías abdominales, perforación visceral, diverticulitis, colecistitis, pancreatitis y trauma. En casos de intervención quirúrgica el intervalo entre ésta y la aparición del absceso puede variar entre 1 y 3 semanas y hasta 5 meses.³¹ La aspiración con aguja dirigida por TAC permite aislar los gérmenes, que en la mayoría de los casos corresponden a *Escherichia coli* y a *Staphylococcus aureus*.³²

Derrame Pleural asociado a VIH

La incidencia y prevalencia de derrame pleural en los pacientes afectados por VIH/SIDA ha demostrado ser ampliamente diferente en los trabajos publicados en las distintas regiones del mundo. Se podría decir que se encuentra entre un 1.7 al 18.3% de los pacientes VIH hospitalizados.³³ Así mismo, la etiología preponderante adquiere los matices epidemiológicos de cada región.

El diagnóstico diferencial del derrame pleural en los pacientes VIH difiere de los inmunocompetentes. En un estudio prospectivo que incluyó a 58 pacientes con VIH y derrame pleural en la radiografía de tórax, las causas fueron sarcoma de Kaposi en un tercio de los casos, derrame paraneumónico en el 28%, tuberculosis en el 14%, neumonía por *Pneumocystis carinii* en un 10% y linfoma en alrededor del 7%.³⁴

El **Sarcoma de Kaposi pleuropulmonar** ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con Sarcoma de Kaposi cutáneo y se encuentra vinculado a infección por el VHS tipo 8. Radiográficamente puede presentar infiltrados bilaterales y un 50% derrame pleural. Es característico un exudado serosanguinolento o hemorrágico, aunque en un 20% de los casos se presenta como quilotórax probablemente por compromiso tumoral del conducto torácico. La videotoracoscopia, es un método útil ya que mostrará la apariencia de la lesión.³⁵

Los **derrames paraneumónicos** son más frecuentes en este grupo de pacientes, alcanzando el 21% según Gil Suay y col.³⁶ También lo son los hallazgos de hemocultivos positivos e infecciones pleurales a *Staphylococcus aureus*.

El **derrame pleural tuberculoso** se presenta más frecuentemente en pacientes con recuentos de CD4 mayores a 200/mm³. Como se mencionó anteriormente la ADA presenta menor sensibilidad.

Los **linfomas** son de 60 a 100 veces más frecuentes, y especialmente los no-Hodgkin de células B. La

presentación típica es un exudado a predominio linfocitario con elevadas concentraciones de LDH, sin una masa adyacente identificable.³³

Derrame Pleural por Neumonía a *Pneumocystis carinii*, el hallazgo de derrame pleural no es un hecho habitual.³³

Otras causas. En nuestro medio hay que tener presentes las afectaciones broncopulmonares debidas a hongos endémicos como *histoplasmosis*, *paracoccidiomycosis*, *criptococosis*, *aspergilosis*, etc.

Los pacientes con serología positiva a VIH deberán ser estudiados más exhaustivamente considerando patógenos no comunes en inmunocompetentes.

Derrame Pleural en la Insuficiencia Cardíaca Congestiva

El patrón de manifestación más típico es el derrame pleural bilateral (80%). Si bien se considera que en los casos unilaterales la frecuencia de derrame derecho es superior a la del derrame izquierdo, un estudio realizado con 207 pacientes con derrame pleural e ICC no complicada demostró que no existen diferencias significativas entre ambas formas de presentación, por lo

cual el derrame pleural izquierdo no es un hallazgo atípico.³⁷

El 75% de los derrames secundarios a ICC se resuelven dentro de las 48 horas luego de comenzado el tratamiento, siendo entonces indicación de toracocentesis las causas que se detallan en la Tabla 5.

A pesar de que la ICC es la causa más frecuente de trasudados, muchos derrames son clasificados como exudados según los criterios de Light. Es entonces que es necesario tener en cuenta que el uso previo de diuréticos puede transformar un trasudado en exudado al extraer la fracción líquida del derrame y así incrementar la concentración proteica y de LDH en el espacio pleural.⁴⁰ La toracocentesis traumática o reiterada puede incrementar los niveles de LDH del líquido pleural al lisar los glóbulos rojos contenidos en él. De lo expuesto se deduce que los criterios de Light no siempre son adecuados para distinguir entre trasudados y exudados en pacientes con ICC, debiéndose calcular para el primer caso el gradiente de albúmina entre suero y líquido pleural,⁴¹ y para el segundo la concentración corregida de LDH en el líquido pleural con la siguiente fórmula:⁴²

$$LDH \text{ corregida} = LDH \text{ medida} - 0,0012 \times GR/\mu L.$$

Tabla 5. Indicación para la toracocentesis en derrames pleurales de pacientes con ICC ^{1, 38, 39}

<p>Derrame pleural unilateral Derrames con diferencias de gran jerarquía entre ambos hemitórax. Derrames uni o bilaterales en ausencia de cardiomegalia. Presencia de fiebre. Dolor de tipo pleurítico. Refractariedad al tratamiento de la ICC luego de 48 horas. Pacientes con ICC y otras condiciones que puedan justificar la aparición de derrame: neoplasias, infecciones, colagenopatías, VIH.</p>

Un parámetro útil para el diagnóstico de derrame pleural secundario a ICC es el propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en medición plasmática como pleural, con sensibilidad cercana al 90%. Este sería útil en aquellos derrames de posible causa cardíaca en pacientes con tratamiento diurético y que cumple criterios de Light para exudado. Su valor de corte es de 1.500 pg/ml.⁴³

Derrame Pleural en Tromboembolismo Pulmonar

Debería ser considerado en cualquier paciente

con un derrame pleural de origen incierto, sobre todo si se acompaña de taquicardia, taquipnea y dolor pleurítico del lado del derrame. Según la fisiopatología se presentará como trasudado o exudado. El derrame acompaña a un 30-50% de los pacientes con TEP, generalmente es pequeño y unilateral. En situaciones en las cuales el TEP se acompaña de infarto pulmonar (15%), la necrosis del tejido pulmonar puede producir derrame hemorrágico en más del 80% de los casos, aunque 35% de pacientes con TEP sin infarto radiológico también lo presentan. La

presencia de derrame hemorrágico debe sugerir el diagnóstico, sobre todo si se han excluido otras causas.^{44,45}

Los pacientes sin evidencia radiológica de infarto aclaran sus derrames en menos de 7 días con la terapia anticoagulante; tardando más tiempo ante la presencia de infarto. El derrame que acompaña al TEP generalmente alcanza su mayor volumen durante las primeras 72 horas; si aumenta después de este tiempo debe pensarse en embolismo recurrente, hemotórax por anticoagulación, infarto infectado o en un diagnóstico alterno. En estos casos se debería realizar una toracentesis diagnóstica.

Derrame Pleural en Hepatopatías Crónicas

El derrame pleural puede ocurrir ante la sola presencia de cirrosis, pero es mucho más frecuente cuando la ascitis está presente. La disminución de la presión oncótica plasmática no es la causa predominante y, de hecho, el mecanismo principal parece ser el paso de líquido ascítico hacia la cavidad pleural a través de comunicaciones peritoneo-pleurales. En algunos pacientes, el paso del líquido a través del diafragma puede llevarse a cabo por intermedio de los vasos linfáticos. En el 70% de los casos se produce en el hemitórax derecho.^{46,47}

Síndrome Nefrótico

La presencia de derrame pleural es un hallazgo frecuente en pacientes con síndrome nefrótico, hasta un 21% en algunas series. La hipoalbuminemia conduce a una disminución de la presión oncótica del plasma, mientras que la retención salina produce hipervolemia con aumento de la presión hidrostática intravascular, favoreciendo la formación de trasudados. Los derrames son bilaterales y asociados a la presencia de edema periférico.³⁸

Derrame neoplásico

De un estudio realizado sobre un total de 147 pacientes con derrame pleural neoplásico, las neoplasias más frecuentes fueron el cáncer de pulmón 32.6%, mama 11.5%, linfoma 10.8% y ovario 7.5%. Los derrames malignos son exudados, pudiendo ser hemorrágicos. A pesar de que altos niveles de amilasa en líquido están típicamente asociados a enfermedad pancreática y ruptura esofágica, puede estar presente hasta en el 10% de las enfermedades metastásicas. Los niveles de ácido hialurónico son muy útiles para el diagnóstico de mesotelioma. La determinación de

marcadores tumorales en líquido pleural no es útil porque está altamente relacionada con las concentraciones plasmáticas.

La citología del líquido pleural es la forma menos invasiva, rápida y eficaz de establecer el diagnóstico de malignidad. Sin embargo, el porcentaje de derrames pleurales malignos que se diagnostican con este método varía entre el 40 y el 87%.² Ver Tabla 6. Esto depende de varios factores: la histología tumoral, el número de muestras obtenidas y la experiencia del patólogo. La biopsia pleural con aguja presenta un rédito diagnóstico de alrededor del 50%.⁴⁸

Un estudio realizado sobre 93 pacientes con derrame pleural encontró que la asociación de TAC de tórax sugestiva de malignidad, período sintomático mayor a 30 días, líquido pleural hemorrágico y ausencia de fiebre, se asocia con malignidad detectable por videotoroscopia. En este estudio ningún paciente con uno o ninguno de los criterios anteriores presentó neoplasia pleural, sólo el 24% de quienes presentaron dos criterios y el 74% de aquéllos con tres; por otro lado, en todos los pacientes que cumplieron los cuatro criterios se diagnosticó malignidad. Con la utilización de estos predictores clínicos y radiológicos podría mejorarse la indicación de una técnica invasiva como la videotoroscopia.¹⁷

Ante la sospecha de linfoma, la citometría de flujo puede establecer el diagnóstico demostrando la presencia de una población clonal en líquido pleural.^{2,49}

Tabla 6. Sensibilidad de la citología en líquido pleural.²

Tipo Tumoral	Sensibilidad de la Citología
Adenocarcinoma	>70%
Mesotelioma	10%
Carcinoma escamoso	20%
Linfoma	25-50%
Sarcoma	25%

Derrame Pleural Asociado a Colagenopatías

Las colagenopatías son causa frecuente de derrame pleural tanto por mecanismo intrínseco, complicaciones secundarias al estado de inmunodepresión o por su tratamiento farmacológico. A pesar de los grandes avances realizados en torno a estas enfermedades, se desco-

noce la incidencia verdadera de derrame pleural en estas patologías. A continuación se describen las dos patologías reumáticas más frecuentemente relacionadas con derrame pleural.¹ *Lupus Eritematoso Sistémico*: La presentación torácica más común del LES es la pleuritis, con o sin derrame pleural asociado, o como manifestación de poliserositis. Según diferentes series, la evidencia de derrame pleural se produce en el 50% de los pacientes, mientras que en estudios postmortem en un 93%.^{1,11} Raramente se comporta como la forma de presentación (5%). Lo más típico es el derrame pleural bilateral de leve a moderado.¹ Característicamente, es un exudado seroso o serohemorrágico. El recuento celular es variable, pudiendo llegar hasta los 15.000/ μ L a predominio neutrofílico en fases agudas y linfomonocitario en etapas evolucionadas. *Artritis Reumatoide*: Al igual que en LES, la pleuritis es la manifestación torácica más frecuente.¹ A pesar de que la incidencia de AR afecta más a la población femenina, el derrame es más frecuente en varones en una relación 4:1. Por lo general se presenta en pacientes mayores a 45 años de edad, con compromiso articular extenso y nódulos subcutáneos.⁵⁰ El líquido pleural puede ser seroso, turbio, lechoso, serohemorrágico, habitualmente con pH menor a 7.2, glucosa menor a 40 mg/dl y una concentración de LDH mayor a 700-1.000 UI/l. La resolución de estos derrames es lenta, llevando de 3 a 4 semanas para gran parte de ellos, y hasta un 50% demorará un período que va desde 7 meses a 5 años.⁵⁰

Otros tipos de derrame pleural

Quilotórax. Líquido pleural de aspecto lechoso, debido al elevado contenido de quilomicrones, con una concentración de triglicéridos superior a 100 mg/dl y de colesterol inferior a 200 mg/dl. Está vinculado, en la mayoría de los casos, a rotura del conducto torácico por traumatismo o invasión neoplásica, en general a partir de adenopatías malignas. En raras ocasiones se produce por bloqueo linfático pulmonar, como ocurre en la linfangioleiomiomatosis.⁵¹

Seudoquilotórax. Se desarrolla en derrames crónicos, especialmente en artritis reumatoide y empiema

tuberculoso, presentando un aspecto muy similar al quilotórax, pero con elevado contenido en colesterol (mayor a 200 mg/dl) y bajo en triglicéridos (inferior a 50 mg/dl). Hay cristales de colesterol y ausencia de quilomicrones.⁵¹

Hemotórax. Consiste en la acumulación de sangre en la cavidad pleural con hematocrito mayor al 50% del plasmático. La etiología más frecuente es la traumática, también puede ser espontáneo, secundario a rotura de aneurisma aórtico o a lesión muy vascularizada. En raras ocasiones se produce por TEP, trastornos de la coagulación o vasculitis.²

Urinotórax. Rara causa de derrame que se caracteriza por la presencia de orina en la cavidad pleural. Sólo hay 58 casos reportados. Este puede ser secundario a uropatía obstructiva o traumática. Es un trasudado, con pH menor a 7.3 y una relación creatinina pleural/sérica mayor a 1.⁵²

Drogas y derrame pleural. Los medicamentos son una causa demostrada, aunque infrecuente de derrame pleural.⁵³ Establecer la relación de causalidad requiere el conocimiento de una relación temporal coherente con la presentación del derrame y, a ser posible, demostrar la resolución del cuadro luego de retirado el medicamento. Ello resulta esencial dado que no hay datos específicos que avalen el diagnóstico.⁵⁴ Ver Tabla 1.

Mixedema. Si bien es infrecuente que se presente con derrame pleural, debería ser considerado en el diagnóstico diferencial del derrame pleural, cuando no se puede determinar la causa, sea éste un trasudado o exudado. La mayoría de los pacientes con mixedema y derrame pleural tienen concomitantemente derrame pericárdico; cuando se presentan los dos juntos, el líquido pleural es, con frecuencia, un trasudado.⁵⁵

(Recibido: enero de 2008. Aceptado: agosto de 2008)

REFERENCIAS

1. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, y col. *Diagnosis and treatment of pleural effusion*. Arch Bronconeumol 42: 349-72, 2006.
2. Light RW. *Pleural Effusion*. N Engl J Med 346: 1971-7, 2002.
3. Porcel JM, Light RW. *Diagnostic approach to pleural effusion in adults*. Am Fam Physician 73: 1211-20, 2006.
4. Maskell NA, Butland RJ. *BTS guidelines for the investigations of a unilateral pleural effusion in adult*. Thorax 58: 8-17, 2003.
5. Porcel JM, Peña JM, Vicente de Vera C, Esquerda A. *Revaluación del método estándar (criterios de Light) para identificar exudados pleurales*. Med Clin (Barc) 126: 211-3, 2006.
6. Hal Cragun W. *Pleural effusion: prediction failures*. Chest 122: 1505-0, 2002.
7. Martínez García MA, Cases Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ y col. *Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid*. Eur Resp J 15: 166-9, 2000.
8. Houston MC. *Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic, and prognostic value*. Am J Surg 154: 333-7, 1987.
9. Lee YC, Rogers JT, Rodríguez RM, Miller KD, Light RW. *Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions*. Chest. 120: 356-61, 2001.
10. Cohen M, Shan S. *Resolution of pleural effusions*. Chest 119: 1547-62, 2001.
11. Keane MP, Lynch JP III. *Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Thorax 55: 159-66, 2000.
12. Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Díaz G, y col. *Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura*. Respir Med 96: 14-7, 2002.
13. Loddenkemper R. *Thoracoscopy - State of the art*. Eur Respir J 11: 213-21, 1998.
14. Chakrabarti B, Ryland I, Sheard J, y col. *The role of Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions*. Chest 129: 1549-55, 2006.
15. Berger HW, Mejia E. *Tuberculous pleurisy*. Chest 63: 88-92, 1973.
16. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. *Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial*. Lancet 361: 1326-30, 2003.
17. Ferrer J, Roldán J, Teixidor J, y col. *Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy*. Chest 127: 1017-22, 2005.
18. Toaff JS, Metser U, Gottfried M, y col. *Differentiation between malignant and benign pleural effusion in patients with extra-pleural primary malignancies: assessment with positron emission tomography-computed tomography*. Invest Radiol 40: 204-9, 2005.
19. Light RW. *Parapneumonic effusions and empyema*. Am Thorac Soc 3: 75-80, 2006.
20. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, y col. *A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia*. N Engl J Med 336: 243-50, 1997.
21. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. *Parapneumonic effusions*. Am J Med 69: 507-12, 1980.
22. Allegre J, Jufresa J, Segura R, y col. *Pleural-fluid myeloperoxidase in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions*. Eur Respir J 19: 320-5, 2002.
23. Maskell NA, Christopher WH, y col. *U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection*. N Engl J Med 352: 865-74, 2005.



Centro de Tiroides

Dr. José Luis Novelli

Cirugía Endócrina de las Glándulas
Tiroides y Paratiroides

Av. Pellegrini 1085 - Tel: (0341) 4820664
e-mail: novelli@novelli.com.ar

www.novelli.com.ar

24. Valdés L, Alvarez D, Valle JM, y col. *The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis*. Chest 109: 158-62,1996.
25. Escudero Bueno C, García Clemente M, Cuesta Castro B, y col. *Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Copé's needle. Study of 414 patients*. Arch Intern Med 150: 1190-4,1990.
26. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. *Tuberculous pleural effusions*. Chest 91: 106-9,1987.
27. Neves DD, Dias RM, da Cunha AJ, Preza PC. *What is the probability of a patient presenting a pleural effusion due to tuberculosis?* Braz J Infect Dis 8: 311-8, 2004.
28. Valdés L, San José E, Alvarez D, y col. *Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy*. Eur Respir J 9: 747-51, 1996.
29. Trajman A, Kaisermann MC, Kritski AL, y col. *Diagnosing pleural tuberculosis*. Chest 125: 2366-7, 2004.
30. Ocaña I, Martínez-Vazquez JM, Segura RM, Fernández-de-Sevilla T, Capdevila JA. *Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion*. Chest 84: 51-3, 1983.
31. Nielsen PH, Jepsen SB, Olsen AD. *Postoperative pleural effusion following upper abdominal surgery*. Chest 96: 1133-5, 1989.
32. Lorch DG, Sahn SA. *Pleural effusions due to diseases below the diaphragm*. Semin Respir Med 9:75-86, 1987.
33. Light RW, Hamm H. *Pleural disease and acquired immune deficiency syndrome*. Eur Respir J 10: 2638-43,1997.
34. Miller RF, Howling SJ, Reid AJ, y col. *Pleural effusions in patients with AIDS*. Sex Transm Inf 76:122-5, 2000.
35. O'Brien RF, Cohn DL. *Serosanguineous pleural effusions in AIDS-associated Kaposi's sarcoma*. Chest 96: 460-6, 1989.
36. Gil Suay V, Cordero PJ, Martínez E, y col. *Parapneumonic effusions secondary to community-acquired bacterial pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients*. Eur Respir J 8: 1934-9, 1995.
37. Woodring JH. *Distribution of pleural effusion in congestive heart failure: what is atypical?* South Med J 98: 518-23, 2005.
38. Kinasewitz GT. *Transudative effusions*. Eur Respir J 10: 714-8, 1997.
39. Kalomenidis I, Rodriguez M, Barnette R, y col. *Patient with bilateral pleural effusion: are the findings the same in each fluid?* Chest 124: 167-76, 2003.
40. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Paya J, Hernández L. *Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure*. Am J Med 110: 681-6, 2001.
41. Romero-Candeira S, Hernández L. *The separation of transudates and exudates with particular reference to the protein gradient*. Curr Opin Pulm Med 10: 294-8, 2004.
42. Mitrouska I, Bouros D. *The trans-exudative pleural effusion*. Chest 122: 1503-5, 2002.
43. Porcel JM, Chorda J, Cao G, y col. *Comparing serum and pleural fluid pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels with pleural-to-serum albumin gradient for the identification of cardiac effusions misclassified by Light's criteria*. Respirology 12: 654-9, 2007.
44. Goldhaber SZ. *Pulmonary embolism*. N Engl J Med 339: 93-103, 1998.
45. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, y col. *Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism*. Chest 121: 465-9, 2002.
46. Hahn MH, Hahn PY, Gadallah SE, y col. *Hepatic hydrothorax: posible etiology of recurring pleural efusion*. Am Fam Physician 56: 523-7, 1997.
47. Alberts WM, Salem AJ, Solomon DA, y col. *Hepatic hydrothorax: cause and management*. Arch Intern Med 151: 2383-8, 1991.
48. Tassi GF, Cardillo G, Marchetti GP, y col. *Diagnostic and therapeutical management of malignant pleural effusion*. Ann Oncol 17: 11-2, 2006.
49. Sahn SA, Good JT Jr. *Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications*. Ann Intern Med 108: 345-9, 1988.
50. Joseph J, Sahn SA. *Connective tissue diseases and the pleura*. Chest 104: 262-70, 1993.
51. Riquet M, Le Pimpec Barthes F, Badia A. *Chylothorax*. Presse Med 31: 548-55, 2002.
52. García Pachon E, Romero S. *Urinotorax: a new approach*. Curr Opin Pulm Med 12: 259-63, 2006.
53. Huggins JT, Sahn SA. *Drug-induced pleural disease*. Clin Chest Med 25: 141-53, 2004.
54. Morelock SY, Sahn SA. *Drugs and the pleura*. Chest 116: 212-21, 1999.
55. Hsu CY, Gong ST. *Pleural effusion as an initial clinical presentation of myxedema*. J Formos Med Assoc 89: 470-4, 1990.