



Universidad de Santiago de Compostela

Facultad de Medicina

Departamento de Microbiología y Parasitología

**CONTRIBUCIÓN DEL ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL AL
DIAGNÓSTICO DE LOS DERRAMES PLEURALES**

Memoria presentada por

M^a Esther San José Capilla

Para optar al grado de Doctor por la Universidad de Santiago de Compostela,
bajo la dirección del Dr. Luis Valdés Cuadrado, y del Prof. Rafael Seoane Prado

Santiago, 15 de Octubre de 2015





D. LUIS VALDÉS CUADRADO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Santiago de Compostela y Jefe del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, y D. RAFAEL SEOANE PRADO, Catedrático del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Santiago de Compostela, como directores

HACEN CONSTAR que la presente memoria titulada "**Contribución del análisis del líquido pleural al diagnóstico de los derrames pleurales**", ha sido realizada por Dña. M^ª ESTHER SAN JOSÉ CAPILLA, Licenciada en Medicina y especialista en Análisis Clínicos en el Hospital Clínico Universitario, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Dicho trabajo se considera concluido y en condiciones de optar al Grado de Doctor, por lo que se solicita que sea admitido a trámite para su lectura y defensa pública.

Dr. Luis Valdés Cuadrado

Prof. Rafael Seoane Prado

Santiago, 15 de Octubre de 2015





A mis padres





Agradecimientos



Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda y apoyo han colaborado en la realización del presente trabajo.

En primer lugar, a mi director de Tesis, Dr. Luis Valdés Cuadrado, mi más sincero agradecimiento por su paciencia, por su inestimable aporte y participación activa en el desarrollo de esta tesis, su valiosa dirección y su apoyo para conseguir este trabajo; sin su ayuda hubiera sido imposible, él sabe la gran contribución que ha tenido.

Al Prof. D. Rafael Seoane Prado, por su gran paciencia en este largo proceso, en el que no decayó su confianza en la realización de este proyecto.

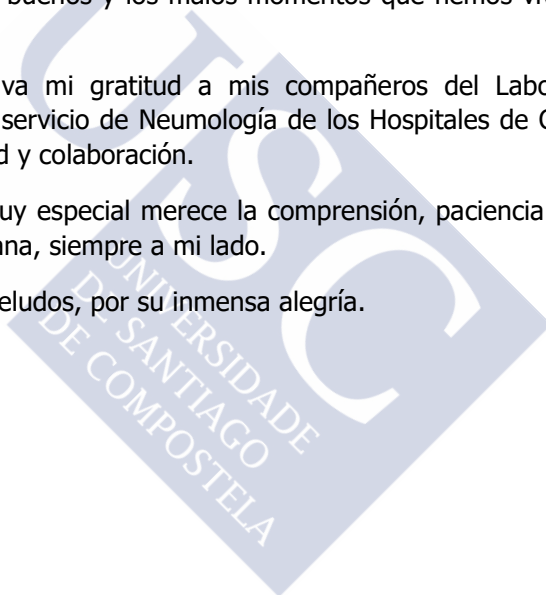
Al Dr. Javier González Barcala por sus consejos, paciencia, apoyo y ánimo.

A Esther, Eduardo y todos mis compañeros del Laboratorio del Hospital de Conxo, ya que con ellos he compartido incontables horas de trabajo y buenos ratos. Gracias por los buenos y los malos momentos que hemos vivido juntos. A todos ellos, gracias.

Quiero hacer extensiva mi gratitud a mis compañeros del Laboratorio del Hospital Clínico y del servicio de Neumología de los Hospitales de Conxo y del Clínico, por su amistad y colaboración.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos de mi hermana, siempre a mi lado.

A mis dos preciosos peludos, por su inmensa alegría.





Abreviaturas

AC	anticuerpos
ADA	adenosina desaminasa
ADA-2	isoenzima 2 de la adenosina desaminasa
ADALP	adenosina desaminasa líquido pleural
AG	antígeno
ALP	análisis del líquido pleural
AMI	arteria mamaria izquierda
ANA	anticuerpos nucleares
AUC	área bajo la curva
CA125	antígeno del cáncer 125
CA15.3	antígeno carbohidrato 15,3
CA19.9	antígeno carbohidrato 19.9
CART	árbol de clasificación y regresión
CCL2	<i>chemokine chemokine ligand 2</i>
CEA	antígeno carcinoembrionario
COLLP	colesterol líquido pleural
COLS	colesterol suero
CRBA	cirugía de revascularización mediante by-pass coronario
CYFRA 21-1	fragmento de citoqueratina 21-1
DP	derrame pleural
DPEMP	derrame pleural empiema
DPEMP	derrame pleural eosinofílico
DPIDI	derrame pleural idiopático
DPINF	derrame pleural infeccioso
DPMIS	derrame pleural misceláneo
DPN	disnea paroxística nocturna
DPN	derrame pleural neoplásico
DPNE	derrame pleural no eosinofílico
DPP	derrame pleural paraneumónico
DPPC	derrame pleural paraneumónico complicado
DPPNC	derrame pleural paraneumónico no complicado
DPR	derrame pleural reumatoide
DPT	derrame pleural tuberculoso
DPTRAS	derrame pleural trasudado
DS	desviación estándar
DT	sangre total
DT	drenaje torácico
EDTA	ácido etilen diamino tetraacético

EHNA	eritro-9(2-hidroxi-3-nonil)adenina
EP	embolia pulmonar
ESP	especificidad
EVOP	enfermedad veno-oclusiva pulmonar
FCEV	factor de crecimiento endotelial vascular
FRC	capacidad residual funcional
FRC	factor reumatoide
GLUCLP	glucosa en líquido pleural
GOLD	Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HCGH	hormona gonadotropina coriónica humana
HLA	complejo principal de histocompatibilidad
ICC	insuficiencia cardíaca congestiva
ICC	intervalo de confianza
IL	interleuquina
IL1LP	interleuquina 1 en líquido pleural
IL1S	interleuquina 1 en suero
IL6LP	interleuquina 6 en líquido pleural
IL6S	interleuquina 6 en suero
IL8LP	interleuquina 8 en líquido pleural
IL8S	interleuquina 8 en suero
LCR	líquido cefalorraquídeo
LDH	lactato deshidrogenasa
LDHLP	LDH líquido pleural
LDHS	LDH sérica
LE	lupus eritematoso
LINALP	recuento absoluto de linfocitos en el líquido pleural
LINLP	porcentaje de linfocitos en el líquido pleural
LP	líquido pleural
LP/S	cociente líquido pleural/suero
LSN S	límite superior de la normalidad del suero
MACLP	recuento absoluto de macrófagos en el líquido pleural
MECVC	migración extravascular de un catéter venoso central
MMI	miembros inferiores
MPM	mesotelioma pleural maligno
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> meticilin resistente
MT	marcador tumoral
NEULP	recuento absoluto de neutrófilos en el líquido pleural
NSE	enolasa neuroespecífica
NT-proBNP	fragmento amino terminal del propéptido natriurético cerebral
OE	otros exudados

OT	otros trasudados
PCR	proteína C reactiva
PMN	polimorfonucleares
PREC	precisión diagnóstica
PT	proteínas totales
PTLP	proteínas totales en el líquido pleural
ROC	curva receptor operador
RPN	razón de probabilidad negativa
RPP	razón de probabilidad positiva
Rx	radiografía
S	suero
SEN	sensibilidad
SEWS	puntuación estandarizada de riesgo inicial
SHO	síndrome de hiperestimulación ovárica
SIRS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SLPI	inhibidor de la peptidasa leucocitaria secretora
SMRP	péptidos relacionados con la mesotelina soluble
SPDC	síndrome post-daño cardíaco
STAR	modelo estructurado de regresión aditiva
SVCS	síndrome de la vena cava superior
TB	tuberculosis
TC	tomografía computarizada
TEP	tromboembolismo pulmonar
TNF	factor de necrosis tumoral
TPS	antígeno polipeptídico específico tisular
TVA	toracoscopia videoasistida
VATS	Cirugía torácica video-asistida
VCS	vena cava superior
VIH	virus de inmunodeficiencia humana
VPN	valor predictivo positivo
VPN	valor predictivo negativo
VSG	velocidad de sedimentación globular





Índice



1. Introducción	
1.1 ANATOMÍA DE LA PLEURA	3
1.2 FISIOLOGÍA DEL ESPACIO PLEURAL	10
1.3 FORMACIÓN Y REABSORCIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL	13
1.4 ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL	16
1.4.1 Estudio de un derrame pleural no diagnosti	
Cado	17
1.4.2 Trasudados pleurales	19
1.4.3 Exudados pleurales	32
1.5 REFERENCIAS	69
2. Justificación y Objetivos	99
2.1 JUSTIFICACIÓN	101
2.1.1 Referencias	103
2.2 OBJETIVOS	105
3. Valor diagnóstico de los niveles del N-terminal pro-péptido natriurético cerebral en los derrames pleurales de origen cardíaco	107
3.1 RESUMEN	109
3.2 INTRODUCCIÓN	109
3.3 MATERIAL Y MÉTODOS	110
3.4 RESULTADOS	113
3.5 DISCUSIÓN	117
3.6 BIBLIOGRAFÍA	121

4. ¿Es posible diagnosticar los derrames pleurales tuberculosos mediante el análisis del líquido pleural?	125
4.1 RESUMEN	127
4.2 INTRODUCCIÓN	127
4.3 MATERIAL Y MÉTODOS	128
4.4 RESULTADOS	131
4.5 DISCUSIÓN	136
4.6 BIBLIOGRAFÍA	140
5. Diagnóstico del derrame tuberculoso mediante datos clínicos y el análisis del líquido pleural: un estudio en pacientes menores de 40 años en un área con alta incidencia de tuberculosis	145
5.1 RESUMEN	147
5.2 INTRODUCCIÓN	147
5.3 MATERIAL Y MÉTODOS	148
5.4 RESULTADOS	150
5.5 DISCUSIÓN	157
5.6 BIBLIOGRAFÍA	162
6. Valor diagnóstico de las interleuquinas proinflamatorias en los derrames pleurales paraneumónicos	165
6.1 RESUMEN	167
6.2 INTRODUCCIÓN	167
6.3 MATERIAL Y MÉTODOS	168
6.4 RESULTADOS	170
6.5 DISCUSIÓN	175

6.6 BIBLIOGRAFÍA	182
7. Utilidad de la determinación de las interleuquinas 1β y 8 en el diagnóstico de los derrames paraneumónicos complicados	185
7.1 RESUMEN	187
7.2 INTRODUCCIÓN	187
7.3 MATERIAL Y MÉTODOS	188
7.4 RESULTADOS	191
7.5 DISCUSIÓN	195
7.6 BIBLIOGRAFÍA	199
8. Derrames pleurales eosinofílicos: incidencia, etiología y significado pronóstico	203
8.1 RESUMEN	205
8.2 INTRODUCCIÓN	205
8.3 MATERIAL Y MÉTODOS	206
8.4 RESULTADOS	208
8.5 DISCUSIÓN	214
8.6 BIBLIOGRAFÍA	219
9. La combinación de parámetros clínicos y analíticos mejora la predicción del derrame pleural maligno	221
9.1 RESUMEN	223
9.2 INTRODUCCIÓN	224
9.3 MATERIAL Y MÉTODOS	225
9.4 RESULTADOS	229

9.5 DISCUSIÓN	238
9.6 BIBLIOGRAFÍA	243
10. Discusión	247
10.1 BIBLIOGRAFÍA	271
11. Conclusiones	283
12. Anexo	289





1. Introducción



1.1 ANATOMÍA DE LA PLEURA

La pleura es una membrana serosa que recubre el parénquima pulmonar, el mediastino, el diafragma y la caja torácica. Esta estructura está formada por dos hojas, o capas, denominadas pleura parietal y pleura visceral.

La pleura parietal reviste el interior de la cavidad torácica y, de acuerdo a las estructuras con las que se relaciona, se divide en pleura costal, diafragmática y mediastínica. La pleura costal recubre interiormente las paredes anterior, lateral y posterior del tórax. Su fijación es más firme a nivel de las costillas que en los espacios intercostales. En el esternón y en la columna vertebral, la pleura costal se continúa con la pleura mediastínica y en la base de la caja torácica lo hace con la pleura diafragmática. En la línea de inflexión de la pleura costal con el diafragma se produce un fondo de saco profundo, el seno costofrénico. Asimismo, el pliegue anterior, entre la pleura costal y la mediastínica, da lugar al seno costomediastínico. La pleura diafragmática recubre la superficie torácica del diafragma. Está mejor fijada que la pleura costal, hasta el punto de que es muy difícil separarla del diafragma, sobre todo en su parte central tendinosa. La pleura mediastínica separa la cavidad pleural del mediastino. Por delante y por detrás se continúa con la pleura costal, por abajo con la pleura diafragmática, por arriba con la cúpula pleural y a nivel del hilio con la pleura visceral. Por detrás del hilio pulmonar, la pleura mediastínica forma unos pliegues que se desplazan hacia abajo, formando una doble capa de tejido mesotelial llamado "ligamento pleural".

La pleura visceral es una prolongación de la pleura mediastínica producida por la invaginación, debajo de ella, del tejido pulmonar embrionario. Por ello, podemos dividir la pleura visceral en dos zonas: aquella que envuelve toda la superficie externa del pulmón, en contacto con la pleura parietal, y la que se encuentra, aparentemente, en el interior del mismo, formando las cisuras interlobares que profundizan

hasta el hilio pulmonar. La pleura visceral está unida al parénquima pulmonar por una fina capa de tejido celular subpleural que se continúa en el interior del pulmón formando la trama o intersticio pulmonar.

La anatomía de la pleura visceral, fundamentalmente su grosor, varía de unas especies a otras. El perro, el gato y el mono tienen una pleura visceral fina mientras que el hombre, la oveja y el caballo tienen una pleura visceral gruesa¹. Es importante establecer, desde el punto de vista fisiológico, la diferencia entre pulmones con una pleura visceral fina o gruesa ya que la irrigación sanguínea y el drenaje linfático varían dependiendo del grosor de la misma. En animales con una pleura visceral gruesa, la sangre proviene, fundamentalmente, de la circulación sistémica mientras que en los que poseen una pleura visceral fina lo hace de la circulación pulmonar. En los humanos, ambas hojas pleurales tienen un grosor aproximado de 40 μm . Generalmente, la pleura se divide en cinco capas: una única capa celular y cuatro capas subcelulares. Empezando por el espacio pleural, las capas son: capa de células mesoteliales, capa de tejido conectivo subendotelial fino, capa elástica y superficial fina (unida con frecuencia a la capa anterior), una capa de tejido conectivo laxo (contiene nervios, vasos sanguíneos y linfáticos) y, por último, una capa fibroelástica profunda (a menudo unida al tejido subyacente; por ejemplo, parénquima pulmonar, mediastino, diafragma, costillas o músculos intercostales)².

Una capa de células mesoteliales cubre la superficie de ambas hojas pleurales. Aunque pueden existir diferencias morfológicas entre las células mesoteliales en diferentes áreas, no se han identificado diferencias significativas entre las células de las dos capas pleurales ni entre las de la cavidad peritoneal ni pleural³. Estas células pueden, por tanto, adoptar un aspecto aplanado, similar al de las células endoteliales, o cuboideo, como el de las células epiteliales³. Cada célula mesotelial está cubierta por una espesa superficie de microvellosidades que en ocasiones se pueden agrupar⁴. Estas microvellosidades contribuyen,

presumiblemente, a la formación, absorción y organización de la película lubricante del líquido pleural⁵. Las células mesoteliales están adheridas unas a otras en su porción apical. En la superficie basal celular, las uniones son más laxas e incluso, las células se pueden solapar. En la inspiración profunda, estos solapamientos celulares desaparecen sugiriendo que las células mesoteliales se estiran. Diversos hallazgos sugieren que la capa mesotelial de la pleura parietal es tan frágil como la capa endotelial de las pequeñas venas. Por el contrario, la organización intramembranosa de las complejas uniones de las células mesoteliales de la capa visceral demuestra más complejidad que la vista en las de la capa parietal. Estos hallazgos sugieren que es menos probable que se rompa la capa visceral o que, normalmente, está sujeta a mayores fuerzas de extensión.

La densidad de las microvellosidades varía de una región a otra, siendo más abundantes en las partes con movimientos más activos del pulmón, es decir, en la parte inferior de la cavidad torácica, donde la contracción y relajación del diafragma y la expansión y retracción del pulmón es mayor, y siempre en mayor concentración, para cualquier nivel, en la pleura visceral que en la parietal^{1,2,4}. Dada la aparente relación entre densidad de microvellosidades y grado de movimiento de los pulmones, parece probable que una parte importante de la función de las microvellosidades sea atrapar glicoproteínas ricas en ácido hialurónico para lubricar la superficie pleural y disminuir la fricción entre el pulmón y el tórax^{4,5}. Igualmente, la impactación de las microvellosidades de una superficie pleural en la opuesta, provoca fuerzas deformantes en la superficie pleural lo que influirá decisivamente en el mantenimiento de la pequeña película de líquido en el espacio pleural⁶.

La pleura parietal está ricamente irrigada de sangre arterial procedente de múltiples ramas de arterias sistémicas adyacentes, de acuerdo a cada región. Así, la pleura costal está irrigada por las arterias mamaria interna e intercostales; la pleura mediastínica por las arterias mamaria interna,

mediastínica, diafragmática superior y bronquiales; la pleura cervical por las arterias subclavias y sus colaterales y la pleura diafragmática por la frénica superior (rama de la mamaria interna), de la arteria mediastínica posterior (rama de la aorta torácica) y de la arteria frénica inferior (rama de la aorta abdominal). Las venas de la pleura parietal drenan, en su mayor parte, en la vena ácigos y, posteriormente, en la vena cava superior. La sangre venosa derivada del diafragma drena caudalmente en la vena cava inferior a través de las venas frénicas inferiores o cranealmente en la vena cava superior a través de la vena frénica superior.

El aporte sanguíneo arterial de la pleura visceral en humanos permanece todavía en debate. Los animales con una pleura visceral gruesa, como los caballos o las ovejas, reciben la sangre arterial por las ramas bronquiales. Los animales con pleura fina, como el ratón o los conejos, tienden a recibir su sangre arterial de la circulación pulmonar. Los humanos tenemos una pleura visceral gruesa y, por lo tanto, sería esperable que la sangre arterial que llega a la pleura visceral proceda de la circulación bronquial. Sin embargo, esto no está claramente demostrado. Hay acuerdo en que las arterias bronquiales irrigan la mayor parte de la pleura mediastínica, la pleura que cubre las superficies interlobares y una parte de la superficie diafragmática. El aporte sanguíneo del resto de la pleura visceral (la totalidad de la superficie pulmonar costal convexa incluyendo el ápex y la parte de la superficie diafragmática) no está tan claro⁷ y se ha sugerido que estas partes están irrigadas por arterias pulmonares^{8,9}. La mayor parte de la pleura visceral drena a través de las venas pulmonares, excepto una pequeña zona alrededor del hilio en que las venas pleurales drenan en las venas bronquiales.

La pleura parietal costal y la parte periférica de la diafragmática están inervadas por nervios intercostales por lo que el dolor en esas áreas es referido a la pared de la caja torácica adyacente. A la porción central del

diafragma la inerva el nervio frénico por lo que, ante la irritación de esa zona del diafragma, el dolor es referido al hombro ipsilateral.

La pleura visceral está extensamente inervada por ramas pulmonares del vago y tronco simpático. Sin embargo, la pleura visceral no contiene fibras dolorosas, en contraste a la pleura parietal, lo que le confiere relevancia clínica ya que la presencia de un dolor torácico de características pleuríticas indica, normalmente, afectación de la pleura parietal.

El volumen y las características del líquido en el espacio pleural está determinado por una combinación de fenómenos dinámicos que afectan a la circulación sistémica y pulmonar, al drenaje linfático, al movimiento mecánico de la caja torácica y al movimiento del corazón¹⁰. En personas sanas, el volumen de líquido pleural es pequeño. Noppen *et al*¹¹ estiman que este volumen es de 8 mL. Esta cantidad puede guardar relación con el tamaño de los movimientos torácicos ya que se ha demostrado una mayor cantidad de líquido en militares después de haber realizado ejercicio intenso¹².

El pequeño volumen de líquido pleural forma una película fina entre las capas pleurales de un grosor aproximado de 10 μm que previene el contacto entre las mismas. El líquido pleural normal contiene proteínas en una concentración de 1-2 g/dL, similar a la encontrada en el líquido intersticial. La concentración de proteínas de elevado peso molecular, por ejemplo de lactato dehidrogenasa (LDH), es menos de la mitad que en el suero. Hay entre 1,400 a 4,500 cel/mm³ de líquido pleural, mayoritariamente macrófagos, con escasos leucocitos y hematíes¹³ (véase Tabla 1).

El líquido pleural se produce a través de la pleura parietal, es decir, a partir de la circulación sistémica, fundamentalmente en las regiones menos dependientes de la cavidad pleural, donde los vasos sanguíneos están más cercanos a la superficie mesotelial. La reabsorción del líquido ocurre, fundamentalmente, a través del drenaje linfático, en las partes

más dependientes de la cavidad pleural, exclusivamente a través de la pleura parietal¹⁴.

Tabla 1. Composición del líquido pleural

Volumen	0,1-0,3 mL/kg de peso
Células/mm ³	1,000-5,000
Proteínas	1-2 g/dL
Albúmina	50-70%
Glucosa	Similar al plasma (70-110 mg/dL)
LDH	<50% del valor en plasma
pH	Mayor que en el plasma

LDH: lactato dehidrogenasa

El líquido filtrado desde los capilares pleurales al espacio pleural lo hace de acuerdo a los gradientes de presión oncótica e hidrostática¹⁵. El movimiento del líquido entre el espacio pleural y el intersticio alveolar o pulmonar está restringido por la presencia de fuertes uniones entre las células mesoteliales de la pleura visceral. Sin embargo, en enfermedades como el fallo cardiaco congestivo o síndrome de distrés respiratorio agudo, tanto las barreras endoteliales como mesoteliales se encuentran dañadas permitiendo que el líquido intersticial alveolar y pulmonar pase al espacio pleural. En este contexto, el espacio pleural es una de las salidas más importante para el edema pulmonar¹⁶.

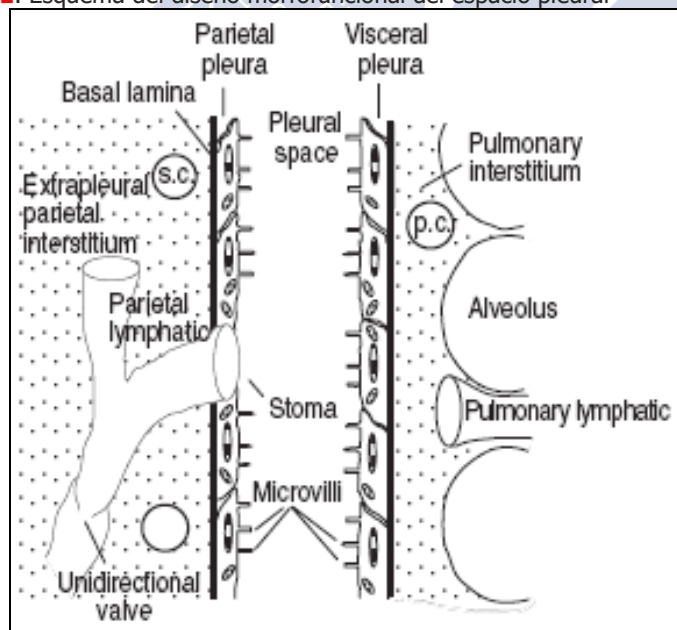
Los linfáticos de la pleura costal drenan, en su parte anterior, hacia los ganglios situados a lo largo de la arteria mamaria interna y, dorsalmente, hacia los ganglios linfáticos intercostales internos cerca de la cabeza de las costillas. Los vasos linfáticos de la pleura mediastínica drenan en los ganglios traqueobronquiales y mediastínicos, mientras que los vasos linfáticos de la pleura diafragmática lo hacen en los ganglios paraesternales, frénicos medios y mediastínicos posteriores.

La pleura visceral tiene una gran cantidad de vasos linfáticos. Estos forman un plexo de vasos intercomunicados entre sí y que pueden correr sobre la superficie del pulmón hacia el hilio o penetrar en el mismo para

unirse a los vasos linfáticos bronquiales que pasan por el septo interlobar. Aunque la linfa puede fluir en cualquier dirección, toda la linfa de la pleura visceral alcanza el hilio pulmonar, bien a través de la superficie pleural del pulmón o bien penetrando en el mismo.

Los vasos linfáticos de la pleura parietal comunican con el espacio pleural por medio de los estomas cuyo diámetro oscila entre los 2 y 12 μm ¹⁷. Los estomas tienen una forma redondeada y se encuentran, fundamentalmente, en la pleura mediastínica y en la superficie intercostal, especialmente en las zonas más declives del tórax. Hay pocos estomas en otros lugares de la pleura parietal. Los vasos linfáticos de la pleura parietal tienen muchas ramas y en algunas de las que se localizan por debajo de la capa mesotelial se encuentran unos espacios linfáticos dilatados llamados lagunas linfáticas¹⁷. Los estomas están situados únicamente sobre estas lagunas. En estos estomas, las células mesoteliales, con sus microvellosidades, están en continuidad con las células endoteliales de los vasos linfáticos. En la Figura 1 se representa un esquema de la anatomía pleural.

Figura 1. Esquema del diseño morfofuncional del espacio pleural¹⁴



s.c.: capilares sistémicos; p.c.: capilares pulmonares

Cuando los glóbulos rojos o las partículas de carbono se inyectan en el espacio pleural, se depositan alrededor de los estomas, así como en las lagunas y en los vasos linfáticos. Por este motivo se piensa que los estomas, lagunas y vasos linfáticos son la principal vía de salida de las partículas del espacio pleural¹⁷. La pleura visceral carece de estomas y sus vasos linfáticos no conectan con el espacio pleural.

1.2 FISIOLÓGÍA DEL ESPACIO PLEURAL

El espacio pleural es el sistema que acopla el pulmón con la caja torácica. La presión en el espacio pleural (presión pleural) juega un importante papel en la fisiología cardio-pulmonar, ya que representa, por una parte, la presión de las superficies externas del pulmón y del corazón y, por la otra, la presión de la superficie interna de la cavidad torácica. Estas estructuras son todas distensibles y como el volumen de un objeto de estas características depende del gradiente de presiones existentes entre el interior y el exterior del mismo, así como de su *compliance*, la presión pleural es fundamental para determinar el volumen del corazón, de la caja torácica y de los pulmones.

1.2.1 Presión pleural

A presión atmosférica (con el pulmón abierto), los pulmones disminuyen de volumen a causa de su retracción elástica mientras que la caja torácica aumenta de capacidad. En esta situación, el volumen de la cavidad torácica es, aproximadamente, el 55% de la capacidad vital y el del pulmón está próximo al volumen residual. Por el contrario, con el tórax cerrado y el paciente relajado, las fuerzas elásticas opuestas de la pared torácica y del pulmón se equilibran a capacidad residual funcional¹⁸. Esto supone que, en ese punto, ambas fuerzas separan la pleura parietal de la visceral y a la presión negativa resultante en el espacio pleural se le llama presión de superficie pleural¹⁸. Esta presión representa, por consiguiente, el balance entre la tracción externa de la cavidad torácica y la interna del pulmón y es la determinante del volumen pulmonar.

Sin embargo, la presión de superficie pleural no es uniforme a través de todo el espacio pleural ya que, en la parte superior, la presión es menor (o más negativa) que en la inferior¹⁸. Los principales responsables de estos gradientes de presiones son, probablemente, la gravedad, un mal acoplamiento entre la caja torácica y el pulmón, y el peso del pulmón y de otras estructuras intratorácicas¹⁹. La magnitud del gradiente de presión pleural es, en el hombre, del orden de 0,20 cm de H₂O/cm de altura. Por lo tanto, en posición ortostática, la diferencia en la presión pleural entre el ápex y la base pulmonar puede ser de 6 cm de H₂O. Como, por otra parte, la presión alveolar es constante, sea cual fuere la altura pulmonar, el resultado es que cada parte del pulmón tiene distinta presión de distensión.

1.2.2 Presiones del líquido y de la superficie pleural

En condiciones normales, en el espacio pleural existe una pequeña cantidad de líquido que lubrica las superficies pleurales. Para explicar la existencia de este líquido residual se desarrolló el concepto de presión del líquido pleural.

La presión del líquido pleural es la misma que la presión de la superficie pleural cuando el pulmón no está en contacto con la pared torácica. Sin embargo, cuando esto sucede, la superficie pleural se distorsiona y provoca un descenso local en la presión del líquido pleural sin que afecte a la presión de la superficie pleural. Es decir, la presión del líquido pleural es igual a la presión de la superficie pleural menos la presión de deformación. Si la superficie pleural no está distorsionada, ambas presiones son iguales¹⁹.

Se ha demostrado, de forma experimental, que la presión del líquido pleural es menor (más negativa) que la presión de superficie. En la parte inferior de la cavidad torácica, la presión del líquido pleural es solo ligeramente menor que la presión de superficie. Esta diferencia aumenta progresivamente a medida que ascendemos en la cavidad torácica, porque el gradiente en la presión del líquido pleural es distinto al de la

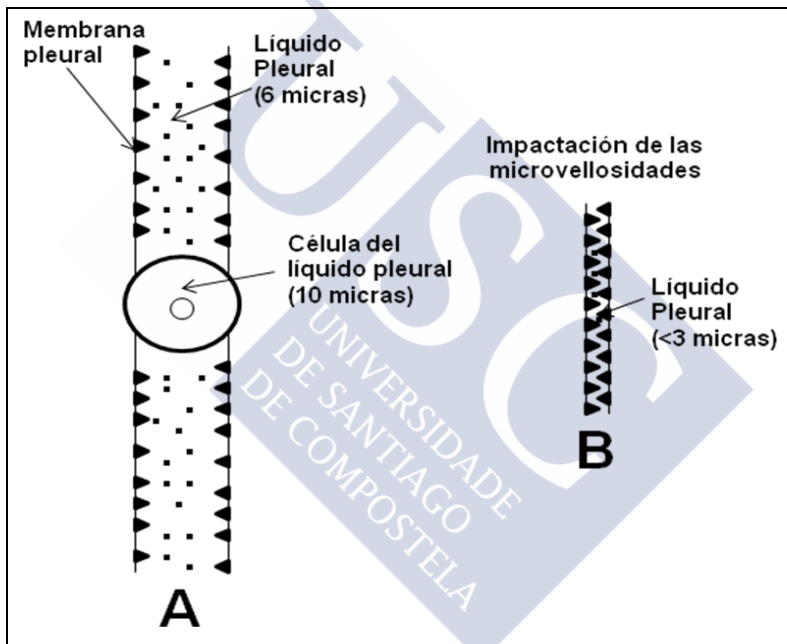
presión de superficie. Si el líquido pleural se comportara como un sistema continuo, de grosor homogéneo, y permaneciese en equilibrio estático resultaría que, para una columna de líquido de aproximadamente 1 g/mL de densidad gravimétrica, el desnivel vertical de la presión hidrostática debería de ser de 1 cm H₂O/cm de altura. Sin embargo, varios estudios han puesto de manifiesto que el gradiente de presión del líquido pleural varía entre 0,14 y 0,80 cm H₂O/cm de altura²⁰⁻²³. Por el contrario, el gradiente de la presión de superficie es de 0,2 cm H₂O/cm de altura^{18,19}. Esto implica, por un lado, que debe existir un flujo gravitacional de líquido, en la cavidad pleural, desde el vértice hacia la base pulmonar y, por otro, que la diferencia entre las presiones del líquido pleural y de superficie son mayores a altos volúmenes pulmonares⁶.

Una teoría para explicar la diferencia entre las presiones de superficie y del líquido pleural la ofrecen Miserocchi y Agostoni⁶. A capacidad residual funcional (CRF), el grosor del líquido pleural oscila entre 6 y 15 μ . Este líquido contiene algunas células que poseen un diámetro de medidas similares¹³. Por lo tanto, a CRF, estas células están atrapadas entre ambas superficies pleurales y producirán fuerzas de deformación local en la membrana pleural (Figura 2A). A mayor volumen pulmonar, el grosor del líquido pleural disminuirá, quedarán atrapadas un mayor número de células y se crearán más fuerzas deformantes. Además, al estar dotadas las células mesoteliales de ambas superficies pleurales de abundantes microvellosidades, de unas 3 μ de longitud, cuando el grosor del líquido pleural sea menor de esta longitud, las microvellosidades impactarán sobre la hoja pleural opuesta, crearán más fuerzas deformantes y reducirán, aún más, la presión del líquido pleural (Figura 2B).

En resumen, una pequeña cantidad de líquido está normalmente presente entre ambas hojas pleurales. Este líquido persiste porque si disminuye, las membranas pleurales se deforman por las células existentes en el espacio pleural y por las microvellosidades de la

superficie de las células mesoteliales. Las fuerzas de deformación resultantes disminuyen la presión del líquido pleural reteniendo así el líquido en el espacio pleural. Cuando la cantidad de líquido pleural se eleva, no existen puntos de contacto y, por consiguiente, no se producen fuerzas deformantes entre las superficies pleurales. El resultado es que, en esta situación, las presiones del líquido y de la superficie pleural son idénticas.

Figura 2. A) Cuando el grosor del líquido pleural es menor de 15 μ , las células mesoteliales del líquido pleural quedan atrapadas entre las dos capas pleurales. B) Al impactar las microvellosidades de una superficie pleural en la opuesta se producen fuerzas deformantes adicionales



1.3 FORMACIÓN Y REABSORCIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL

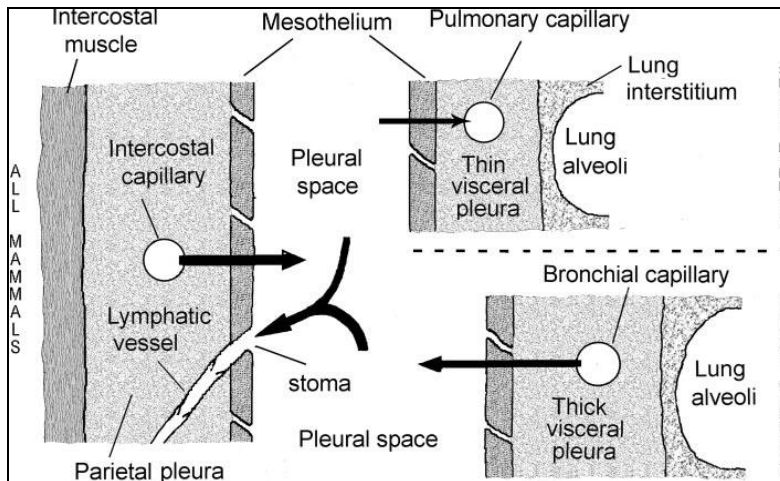
En condiciones normales la entrada y salida del líquido y de las proteínas del espacio pleural están en equilibrio. Los hallazgos morfológicos de la pleura parietal son muy similares en distintas especies, lo que sugiere que juega un importante papel en la reabsorción del líquido pleural. Como se ha mencionado, la pleura parietal está irrigada por la circulación

sistémica y la presión en el espacio pleural es subatmosférica por lo que se establece un gradiente de presiones entre éste y el intersticio del espacio subpleural. Aunque la pleura visceral está irrigada en parte por la circulación sistémica, su contribución a la formación de líquido es menor que la de la pleura parietal por dos razones: los vasos de la pleura visceral están casi tres veces más alejados del mesotelio que los vasos parietales y su presión sanguínea es menor porque drenan a venas pulmonares de baja presión²⁴. Estudios basados en el intercambio de albúmina marcada entre los espacios intravascular y pleural han demostrado que la velocidad de entrada del líquido en el espacio pleural es del orden de 0,01 mL/kg/hora²⁵. Los estudios llevados a cabo parecen confirmar que el líquido pleural es un ultrafiltrado del suero con una composición similar, pero de inferior nivel protéico, y que procede de los capilares de la pleura parietal con una mínima contribución de los capilares de la pleura visceral. La velocidad de entrada del líquido es lenta y éste se mueve a través del espacio pleural desde el vértice hacia la base pulmonar.

En estudios de grandes hidrotórax artificiales, la salida del líquido de la cavidad pleural fue de 0,28 mL/kg/hora²⁶. Cuando el volumen pleural es normal, la velocidad de entrada y de salida del líquido es de 0,01 mL/kg/hora. Por consiguiente, cuando se produce un aumento de la entrada de líquido en el espacio pleural, la velocidad de salida del mismo puede aumentar entre 20 a 30 veces. A esto contribuiría un aumento de la ventilación y de la frecuencia cardíaca²⁰. Esta reserva de capacidad linfática ayuda a prevenir la acumulación de grandes volúmenes de líquido pleural en los casos en que se produzca un aumento de su entrada. Solamente si la velocidad de entrada excede a la de salida, o si la velocidad de salida desciende por debajo de la de entrada, se desarrollaría un derrame pleural.

El espacio pleural se comporta, normalmente, como un espacio intersticial en continuidad con el intersticio de la pleura parietal (Figura 3)²⁷.

Figura 3. Esquema de la entrada y salida del líquido pleural en estado normal²⁷



El líquido entra en el espacio pleural desde los vasos de la pleura parietal con una contribución menor de los de la pleura visceral gruesa. El líquido sale del espacio pleural a través de los estomas linfáticos localizados en la pleura parietal. En todos los mamíferos, el líquido pleural se filtra desde los capilares de la pleura parietal (izquierda). Las flechas indican dirección del flujo. En los grandes animales, con una pleura visceral gruesa, también se puede filtrar una pequeña cantidad de líquido desde los capilares de la pleura visceral (abajo a la derecha). En los animales pequeños, con una pleura visceral fina, una pequeña cantidad de líquido pleural se puede reabsorber a través de los capilares pulmonares (arriba a la derecha). El drenaje del líquido pleural del espacio pleural se lleva a cabo a través de los estomas linfáticos de la pleura parietal. El espacio pleural, la pleura visceral y los alveolos son más gruesos en los grandes animales que en los pequeños

Un bajo filtrado protéico desde los vasos sistémicos entra lentamente y sale a través de los linfáticos. La entrada y salida de líquido pleural normal se lleva a cabo en la pleura parietal. La alta resistencia al flujo de líquido en el estrecho espacio pleural limita normalmente la salida de líquido. La vía de salida linfática tiene una gran capacidad de reserva para acomodar las variaciones en la velocidad de entrada de líquido sin que se desarrolle un gran derrame pleural (DP). El balance de entrada y salida permite el mantenimiento de un pequeño volumen constante de líquido pleural normal.

1.4 ANÁLISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL

El DP es una situación frecuente en la práctica clínica ya que se estima que su prevalencia es ligeramente superior a 400 casos/100.000 habitantes²⁸ y en países como Estados Unidos se calcula que hay 1,3 millones de casos nuevos al año²⁹. A pesar de las pruebas diagnósticas disponibles, hasta un 20% de los casos pueden permanecer con el diagnóstico de DP idiopático o desconocido tras su estudio³⁰, lo que constituye un verdadero problema clínico.

Tabla 2. Derrames pleurales que pueden ser diagnosticados por el análisis del líquido pleural

Enfermedad	Trasudado/Exudado	Característica diagnóstica
Diálisis peritoneal	Trasudado	Proteínas <1 g/dL. Glucosa muy elevada
Fístula duro-pleural	Trasudado	Presencia de β_2 -transferrina
Glicinotórax	Trasudado	Glicina LP/S elevada. Cirugía previa de vejiga
Migración extravascular de un catéter venoso central	Trasudado	Glucosa LP/S >1
Urinotórax	Trasudado	Creatinina LP/S >1
Derrames paraneumónicos complicados	Exudado	Cultivo positivo. pH <7,20
Derrame por hongos	Exudado	Cultivo positivo
Empiema	Exudado	Pus
Tuberculosis	Exudado	Tinción o cultivo positivo. ADA elevado en pacientes jóvenes y áreas determinadas. Cociente linfocitos/neutrófilos >0,75
Neoplásico	Exudado	Citología positiva
Pancreatitis aguda	Exudado	Amilasa LP/S >2
Fístula pancreático-pleural	Exudado	Amilasa >100.000 UI/L
Fístula bilio-pleural	Exudado	Bilirrubina LP/S >1
Rotura de esófago	Exudado	pH: 5-7. Amilasa elevada. Partículas de comida o células escamosas
Pseudoquilotórax	Exudado	Cristales de colesterol
Quilotórax	Exudado	Triglicéridos >110 mg/dL. Quilomicrones
Hemotórax	Exudado	Hematocrito LP/S >0,5
Lupus eritematoso sistémico	Exudado	Células LE
Derrame pleural reumatoideo	Exudado	Citología típica

ADA: adenosina deaminasa; LP/S: cociente líquido pleural/suero.

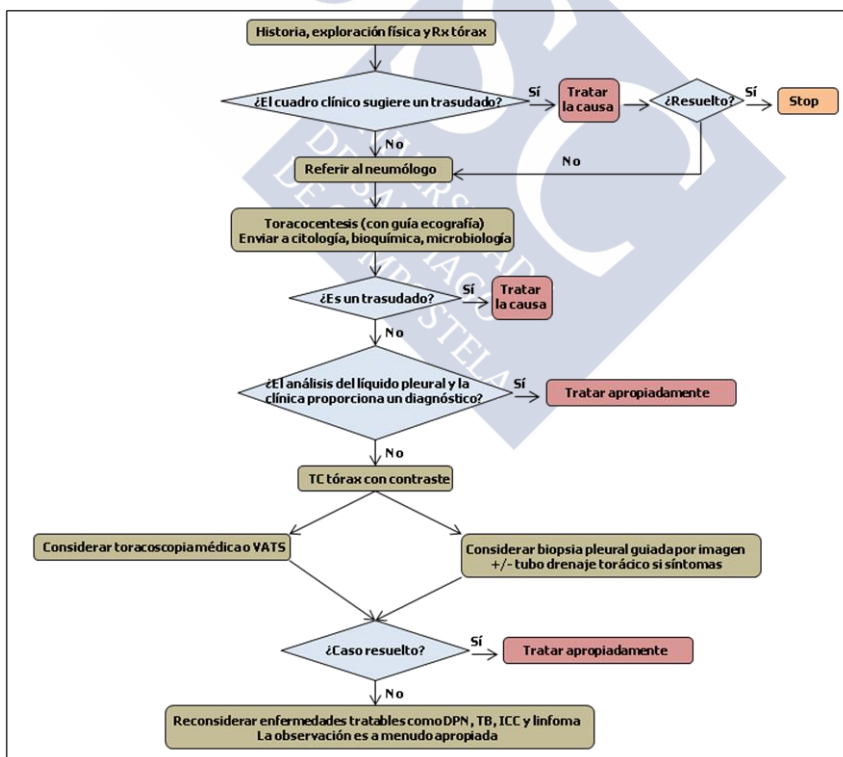
En un estudio llevado a cabo hace 25 años, se estimó que la toracocentesis proporcionaba un diagnóstico definitivo en el 18% de los casos (tabla 2) y de presunción en otro 55%³¹. En el 27% restante, el análisis del líquido pleural no fue útil porque los hallazgos fueron compatibles con dos o más posibilidades diagnósticas, si bien permitía excluir algunos diagnósticos como, por ejemplo, infección. Desde entonces se ha investigado mucho sobre el análisis del líquido pleural de tal forma que se estima que el clínico, apoyándose en la historia clínica, debería de ser capaz, tras la toracocentesis inicial, de establecer un diagnóstico definitivo, o de presunción, en alrededor del 95% de los casos³². La sensibilidad diagnóstica de la toracocentesis aumentará de forma relevante si el análisis del líquido pleural se combina con la realización de una historia clínica y una exploración física detalladas y se evalúan de forma correcta las pruebas analíticas pertinentes y los hallazgos de las pruebas de imagen¹¹. El DP no diagnosticado se define como aquel que permanece sin filiar tras haber llevado a cabo un estudio del líquido pleural que incluya un análisis bioquímico (con la determinación de adenosina deaminasa –ADA–), un cultivo y una citología. En este apartado se revisan las dificultades que pueden existir a la hora de establecer el diagnóstico de una determinada enfermedad, bien porque su presentación clínica, radiológica o analítica no sean las habituales, aunque se trate de enfermedades frecuentes, o porque su escasa incidencia hace que no se tengan en cuenta a la hora de llevar a cabo un diagnóstico diferencial.

1.4.1 Estudio de un derrame pleural no diagnosticado

Para diagnosticar un DP se requiere llevar a cabo una investigación sistemática y exhaustiva debido a la amplitud del diagnóstico diferencial (tabla 3), de acuerdo a un protocolo diagnóstico (figura 4)³³.

Tabla 3. Causas de derrame pleural	
Trasudados	Exudados
Frecuentes Insuficiencia cardiaca Cirrosis hepática	Frecuentes Neoplásicos Tuberculosos Paraneumónicos
Menos frecuentes Síndrome nefrótico Urinotórax Diálisis peritoneal Pulmón atrapado	Menos frecuentes Quilotórax/Pseudoquilotórax Derrames de causa vascular Enfermedades sistémicas Asbestosis benigna DP tras cirugía de revascularización mediante bypass coronario Enfermedades gastrointestinales
Poco frecuentes Fuga de líquido cefalorraquídeo a la pleura Migración extravascular de un catéter venoso central Glicinotórax Fístulas ventrículo-peritoneal y ventrículo-pleural	Poco frecuentes Derrames de origen ginecológico Alteraciones linfáticas Uremia Fármacos

Figura 4. Algoritmo diagnóstico para el estudio de un derrame pleural unilateral³³



VATS: Cirugía torácica video-asistida, DPN: derrame pleural paraneumónico, TB: tuberculosis, ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

El primer paso será saber si el DP es un trasudado (aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión oncótica en los capilares pleurales, o disminución de la presión negativa del espacio pleural) o un exudado (aumento de la permeabilidad de los capilares pleurales u obstrucción del drenaje linfático)³⁴. Para hacer esta primera diferenciación se utilizan diversos parámetros bioquímicos, tanto en líquido pleural como en sangre. Los más utilizados son los criterios de Light (cociente proteínas líquido pleural/suero $>0,5$; cociente LDH líquido pleural/suero $>0,6$; LDH líquido pleural $>2/3$ del límite normal superior en suero) de tal forma que es suficiente con que cumpla uno solo para considerar el derrame como un exudado³⁵. Sin embargo, debido a que estos criterios están diseñados para el diagnóstico de exudados³⁶ y a que también pueden verse alterados por la toma de diuréticos³⁷, hasta un 25% de los trasudados pueden clasificarse erróneamente como exudados¹¹. Debido a ello, se ha propuesto la utilización de otros marcadores alternativos como el gradiente albúmina suero-líquido pleural (exudado si $<1,2$ g/dL)³⁸ o el colesterol pleural (exudado si ≥ 55 mg/dL), parámetro que, al contrario que los criterios de Light, clasifica mejor los trasudados y que también ha demostrado su utilidad diagnóstica^{39,40}. Al igual que las proteínas, los niveles de colesterol parecen elevarse en los exudados por el incremento de la permeabilidad capilar⁴¹.

1.4.2 Trasudados pleurales

1.4.2.1 Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es la causa más frecuente de trasudado pleural⁴². Kataoka *et al*, en un estudio prospectivo de 60 pacientes ingresados por fallo cardíaco, demuestran que el 87% de los mismos tienen, por tomografía computarizada (TC), un DP⁴³. Normalmente el diagnóstico se establece en base a una clínica compatible y a la presencia de cardiomegalia y DP bilateral en la radiografía (Rx) de tórax y, con estas condiciones (80% de los casos), no es necesario hacer una toracocentesis⁴⁴. Sin embargo, en determinadas

circunstancias, su diagnóstico es difícil de establecer. A ello contribuye, sin duda, la presencia de una sintomatología clínica y unos hallazgos en la Rx de tórax no habituales (dolor torácico o fiebre en el primer caso, o ausencia de cardiomegalia y una acentuada asimetría en el tamaño del DP en el segundo). Rabin y Blackman, en una serie de 78 pacientes con un DP bilateral sin cardiomegalia, hallan que solamente 3 (3,8%) tenían un DP secundario a una ICC⁴⁵. El DP unilateral no descarta una insuficiencia cardíaca. En una revisión de 6 series que incluyen 783 pacientes con DP por insuficiencia cardíaca, 125 (16%) tenían un DP derecho y 55 (7%) izquierdo⁴⁶. En todas estas situaciones, sí debería llevarse a cabo una toracocentesis.

El DP se comporta, habitualmente, como un trasudado de predominio linfocítico. Sin embargo, la toracocentesis no siempre resuelve las dudas diagnósticas ya que debido a que los parámetros de Light están diseñados para el diagnóstico de exudados, un 25% de los trasudados pueden clasificarse erróneamente como exudados, sobre todo si los pacientes están tomando diuréticos^{36,37}. Esta situación se produce porque si los diuréticos corrigen la hipertensión venosa, el líquido pleural no solamente drena a través de los linfáticos, sino que también puede reabsorberse por los capilares pleurales. Ello podría incrementar las concentraciones de proteínas y de LDH en el líquido pleural lo suficiente como para que un trasudado pueda tener características bioquímicas de exudado. Si además la toracocentesis se retrasa unos días, los resultados deberían interpretarse con precaución. En estos casos, un gradiente de albúmina sangre-líquido pleural $>1,2$ g/dL parece indicar que el DP se formó como un trasudado, independientemente de si cumple los criterios tradicionales de proteínas y LDH⁴⁷. Eid *et al* revisan una serie de 770 pacientes ingresados en su hospital con el diagnóstico de ICC, en los que la toracocentesis solamente se realizó en 175. En estos, 86 pacientes tenían un trasudado y 89 un exudado. De estos últimos, en 59 se identificó, en el momento del alta, una causa que justificaría la presencia de un exudado y en 7 más, durante su seguimiento. De los 23 pacientes

restantes, 11 habían tenido una cirugía de revascularización mediante bypass aorto-coronario un año antes, por lo que un exudado en relación con ICC solamente se encontró en 12 pacientes (13,5%). La conclusión de los autores es que un exudado debido únicamente a una ICC es raro ya que, en la mayoría, hay otra causa no cardíaca que lo justifica⁴⁸. Porcel *et al* revisan retrospectivamente 1.312 pacientes con DP de los cuales 298 eran trasudados de acuerdo a criterios clínicos. Observaron que en aquellos con un elevado número de hematíes (>10.000 células/mm³), la especificidad de los criterios de Light era significativamente más baja que aquellos que tenían un recuento menor ($p < 0,01$)⁴⁹. Su conclusión es que un alto número de hematíes, a través de la influencia que tienen sobre los niveles de LDH, pueden hacer que un trasudado se convierta bioquímicamente en un exudado (tabla 4).

Tabla 4. Dificultades diagnósticas de los derrames pleurales secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva

Imagen		Análisis del líquido pleural	
Hallazgo	Interpretación	Hallazgo	Interpretación
Ausencia de cardiomegalia	Solamente un 3,8% de los DP son debidos a ICC ⁴⁵	Bioquímicamente es un exudado	El 25% de los trasudados se clasificarán erróneamente como exudados ³⁶ Toma previa de diuréticos ³⁷ Retraso en la toracocentesis Descartar causa no cardíaca que lo justifique (86,5% de los casos) ⁴⁸ Valorar si existe un recuento de hematíes elevado en el líquido pleural que justifique la clasificación del líquido como un exudado (elevación LDH) ⁴⁹
Derrame unilateral	La ICC puede presentar un DP unilateral derecho en el 16% de los casos e izquierdo en el 7% ⁴⁵	Variabilidad de los resultados del NT-proBNP	Múltiples factores pueden modificar sus valores ⁵⁹⁻⁶² El tipo de pacientes estudiados puede influir en los resultados <ul style="list-style-type: none"> • La inclusión de trasudados de origen no cardíaco mejora su rentabilidad^{50,54,56-58} con respecto a otros parámetros • Un porcentaje elevado de exudados puede disminuir su rentabilidad⁵⁸ con respecto a otros parámetros

DP: derrame pleural; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LDH: lactato dehidrogenasa; NT-proBNP: fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral

En este contexto, se ha propuesto la determinación del fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) para el diagnóstico de los DP secundarios a ICC, una molécula secretada por los ventrículos cardiacos en respuesta a su distensión aguda. Aunque algunos estudios han demostrado su utilidad para diagnosticar los DP secundarios a ICC⁵⁰⁻⁵⁷, en nuestra experiencia no es superior a la determinación del colesterol o a la de los parámetros de Light⁵⁸ (tabla 5).

Tabla 5. Resultados obtenidos con la determinación del fragmento N terminal del pro-péptido natriurético cerebral en líquido pleural para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

Referencia	n	ICC	OT	Exudados	Punto de corte	AUC	Sen (%)	Esp (%)	RPP	RPN
Porcel et al ⁵⁰ (pg/mL)	117	44	10	63	1.500	0,97	91	93	13	
Tomcsányi et al ⁵¹ (pg/mL)	28	14	0	14	599-1.457	1	100	100		
Kolditz et al ⁵³ (ng/L)	93	25	0	68	4.000	0,98	92	93		
Porcel et al ⁵⁴ (pg/mL)	93	53	5	35	1.500	0,93	92	87	7,4	
Liao et al ⁵⁵ (pg/mL)	40	10	0	30	2.220	0,99	100	96,7		
Han et al ⁵⁶ (pg/mL)	240	82	16	142	1.714	0,99	99	99		
Porcel et al ⁵⁷ (pg/mL)	181	90	10	81	1.300	0,96	95,6	87,9	7,9	0,05
Valdés et al ⁵⁸ (pg/mL)	398	94	13	291	1.409	0,89	85,1	79,9	4,2	0,19

AUC: área bajo la curva; Esp: especificidad; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LP: líquido pleural; OT: otros trasudados; RPN: razón de probabilidad negativa; RPP: razón de probabilidad positiva; Sen: sensibilidad.

Estas diferencias entre los distintos estudios se pueden achacar a los tamaños muestrales de las series, a los múltiples factores que pueden modificar los valores de NT-proBNP (edad, sexo, masa corporal, presencia de anemia o disfunción cardiaca⁵⁹⁻⁶²) y al tipo de pacientes estudiados, como son la inclusión^{50,54,56-58}, o no^{51,53,55}, de trasudados de origen no cardiaco, o el número de exudados en relación al número de trasudados de origen cardiaco. La inclusión de trasudados de origen no cardiaco podría mejorar la rentabilidad diagnóstica del NT-proBNP (ya que permite diferenciar entre ambos tipos de trasudados) y la

empeoraría la existencia de un porcentaje elevado de exudados, porque el NT-proBNP clasifica mejor los DP de origen cardiaco que los exudados⁵⁸.

1.4.2.2 Hidrotórax hepático

El hidrotórax hepático se define como aquel DP que está presente en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal sin que exista enfermedad cardiaca, pulmonar o pleural asociada⁶³. Es una manifestación poco frecuente de la hipertensión portal y normalmente aparece en pacientes con ascitis⁶⁴, al atravesar el diafragma el líquido acumulado en la cavidad peritoneal⁶⁵. Sin embargo, en un 20% de los casos puede no detectarse ascitis a pesar de hacer una ecografía⁶⁶⁻⁶⁸. Su prevalencia oscila entre el 4-6% de los pacientes con cirrosis⁶⁴ y la mayoría de las veces es un DP derecho (79,5%), si bien puede presentarse también como un DP izquierdo (17,5%) o bilateral (3%)⁶⁸⁻⁷³. Dos factores influyen en que el líquido se acumule en el espacio pleural. En primer lugar, un gradiente de presiones entre el espacio peritoneal y el pleural (debido a la presión negativa de este) que favorece el paso unidireccional del líquido ascítico al tórax y, en segundo lugar, los defectos diafragmáticos que con frecuencia se observan en la porción tendinosa del diafragma derecho. Esto último, más el efecto pistón del hígado, es por lo que la mayoría de estos derrames son del lado derecho. En pacientes sin ascitis, el mecanismo de formación del líquido es el mismo⁷⁴. El DP suele ser un trasudado, con pH alcalino y glucosa normal, y raramente el uso de diuréticos influye en que estos líquidos se clasifiquen erróneamente como exudados⁶⁴. Se recomienda hacer siempre una toracocentesis para analizar el líquido pleural ya que, por una parte, esta técnica permite excluir la existencia de una enfermedad cardiaca, pulmonar o pleural asociada y, por otra, es la mejor opción para detectar la principal complicación del hidrotórax hepático que es el empiema bacteriano espontáneo (infección bacteriana

de un hidrotórax previo en el que se ha excluido una infección paraneumónica). Además, el 30% de los pacientes con cirrosis y DP tienen un hidrotórax hepático complicado y, de acuerdo a los estudios existentes, su sospecha no se puede establecer a partir del análisis del líquido ascítico⁶⁸. Las diferencias con el DP secundario a ICC se indican en la tabla 6.

Tabla 6. Diferencias entre el derrame pleural de origen cardiaco y el hidrotórax hepático

Factor		ICC	Hidrotórax hepático
Lateralidad del derrame	del	Usualmente bilateral y de igual tamaño	Generalmente del lado derecho
Bioquímica		25% de los casos erróneamente clasificados como exudados	Habitualmente trasudados
Toma de diuréticos		Puede aumentar el porcentaje de trasudados erróneamente clasificados	Raramente se ve afectado
Toracocentesis		No se recomienda si la presentación es característica	Se recomienda siempre
Sospecha		Cardiomegalia y DP bilateral de igual tamaño	Ascitis y trasudado derecho
Complicaciones del líquido pleural		Infrecuentes	30% (empiema bacteriano espontáneo, tuberculosis, neoplasia, paraneumónicos, exudados no diagnósticos) ⁶⁷

DP: derrame pleural; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

En la tabla 7 se resumen las dificultades diagnósticas de un hidrotórax hepático.

Tabla 7. Dificultades diagnósticas de los hidrotórax hepáticos

Imagen		Análisis del líquido pleural	
Hallazgo	Interpretación	Hallazgo	Interpretación
Ausencia de ascitis	20% de los casos ⁶⁶⁻⁶⁸ . No descarta el diagnóstico	Bioquímicamente es un exudado	Descartar un hidrotórax hepático complicado ⁶⁸ <ul style="list-style-type: none"> • Empiema bacteriano espontáneo • Tuberculosis • Neoplasias • Derrame paraneumónicos • Otros exudados no filiados
Derrame pleural izquierdo o bilateral	En el 17% y 3% respectivamente ⁶⁸⁻⁷³	Uso previo de diuréticos	Raramente altera las características del líquido pleural ⁶⁴

1.4.2.3 Síndrome nefrótico

En el síndrome nefrótico se produce, a nivel glomerular, una pérdida excesiva de proteínas plasmáticas hacia la orina y se diagnostica al demostrar una excreción urinaria de proteínas totales $>3,5$ g/día (o un cociente proteínas totales/creatinina $>3,5$) que cursa con hipoalbuminemia, hipercolesterolemia y edemas periféricos. En el 20% de los casos existe un DP de no excesiva cuantía, que suele ser bilateral y se comporta como un trasudado⁷⁵. Su frecuencia en las grandes series es baja, oscilando entre el 0,1% y el 1%^{42,76}. El diagnóstico se establece ante la presencia de un trasudado pleural, generalmente de larga evolución, y la existencia de hipoalbuminemia y proteinuria. Llach *et al* demostraron que una tercera parte de los pacientes con síndrome nefrótico secundario a glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa tienen trombosis venosa renal⁷⁷ por lo que en todos los pacientes con un síndrome nefrótico y derrame pleural habría que descartar la existencia de una embolia pulmonar, sobre todo si el DP es mayor de lo esperado para un síndrome nefrótico.

1.4.2.4 Urinotórax

El urinotórax es una colección de orina en el espacio pleural y es una complicación rara de las uropatías obstructivas, independientemente de la causa que la produzca (neoplasia, fibrosis retroperitoneal, traumatismo, etc.). La mayoría de estos pacientes tienen un urinoma en la cavidad abdominal o retroperitoneal⁷⁸. El líquido es un trasudado de aspecto y olor similares al de la orina⁷⁹. En ocasiones se han descrito valores bajos de pH⁸⁰ y glucosa⁸¹, características importantes ya que es el único trasudado en el que se encuentran valores bajos de estos parámetros, con la excepción de la acidosis e hipoglucemia respectivamente. El diagnóstico se establece si la creatinina del líquido pleural es mayor que la del suero⁸¹. A veces se encuentran niveles elevados de LDH, lo que clasificaría erróneamente el líquido como exudado^{79,82}. También se han detectado valores elevados de CEA⁷⁹.

1.4.2.5 Fuga de líquido cefalorraquídeo a la pleura

Se han descrito casos excepcionales en los que el líquido cefalorraquídeo pasa al espacio pleural como consecuencia de una fístula duro-pleural tras un traumatismo penetrante durante una laminectomía⁸³⁻⁸⁵. Una vez que se produce la fístula, el líquido cefalorraquídeo fluye del espacio subaracnoideo al espacio pleural por un gradiente de presiones (positiva en el primero y negativa en el segundo). El líquido es un trasudado de aspecto claro (como agua) y con muy bajo nivel de proteínas. La demostración de β_2 -transferrina en el líquido pleural, una sustancia que normalmente solamente se encuentra en el líquido cefalorraquídeo, establece el diagnóstico⁸⁵.

1.4.2.6 Diálisis peritoneal

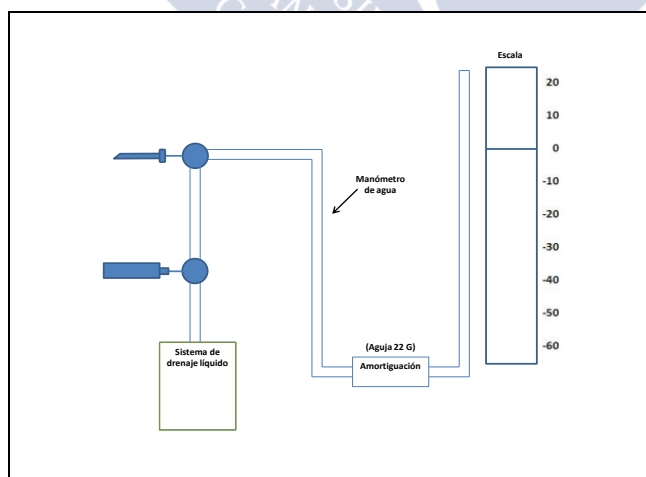
La incidencia de derrame pleural entre los pacientes sometidos a diálisis peritoneal es del 1,6% y puede ocurrir entre 1 día y 8 años después de su inicio⁸⁶. El tamaño del derrame puede llegar a ser tal que obligue a suspender la diálisis. La presión intra-abdominal ligeramente positiva que existe en condiciones normales, aumenta linealmente en proporción al volumen de la solución de diálisis que se instila⁸⁷. La presión y el volumen intra-abdominal pueden aumentar la tensión en la pared abdominal y, por tanto, en las estructuras de soporte del abdomen, lo que conduce a que la solución de diálisis escape de la cavidad peritoneal, posiblemente a través de los defectos congénitos diafragmáticos⁷⁰ hacia el espacio pleural. El DP suele ser pequeño y del lado derecho aunque en ocasiones puede ser bilateral. Se han descrito derrames masivos en mujeres, siempre del lado derecho⁸⁸. El líquido es un trasudado con unos niveles de glucosa muy elevados (rango 200-2000 mg/dL)⁸⁹. El diagnóstico se establece en base a la presencia de un trasudado con muy bajos valores de proteínas (<1 g/dL) y un cociente glucosa líquido pleural/suero >2, en un paciente sometido a diálisis peritoneal.

1.4.2.7 Pulmón atrapado

El pulmón atrapado es la secuela de una inflamación antigua del espacio pleural que deriva en la formación de una membrana fibrosa a nivel de la pleura visceral que impide la expansión pulmonar⁹⁰, lo que genera un aumento de la presión negativa en el espacio pleural. La diferencia de presiones hidrostáticas entre los capilares sistémicos de la pleura parietal y el espacio pleural será muy elevada, lo que provocará un aumento del flujo neto de líquido pleural hacia la cavidad pleural para tratar de disminuirla.

El diagnóstico se basa en cuatro puntos: 1) sospecha clínica (hidroneumotorax post-toracocentesis o un DP que no se puede drenar por aparición de dolor torácico); 2) el LP es un trasudado dado que el DP se genera por la diferencia de las presiones hidrostáticas existentes; 3) la presión pleural antes de hacer la toracocentesis, medida mediante manometría (figura 5)⁹¹, es negativa y desciende aún más a medida que se retira líquido, de tal forma que la elastancia pleural (P_{EL}) será $>14,5$ cm H₂O/L, y 4) la tomografía computarizada de tórax con contraste de aire demuestra el engrosamiento de la pleura visceral⁹².

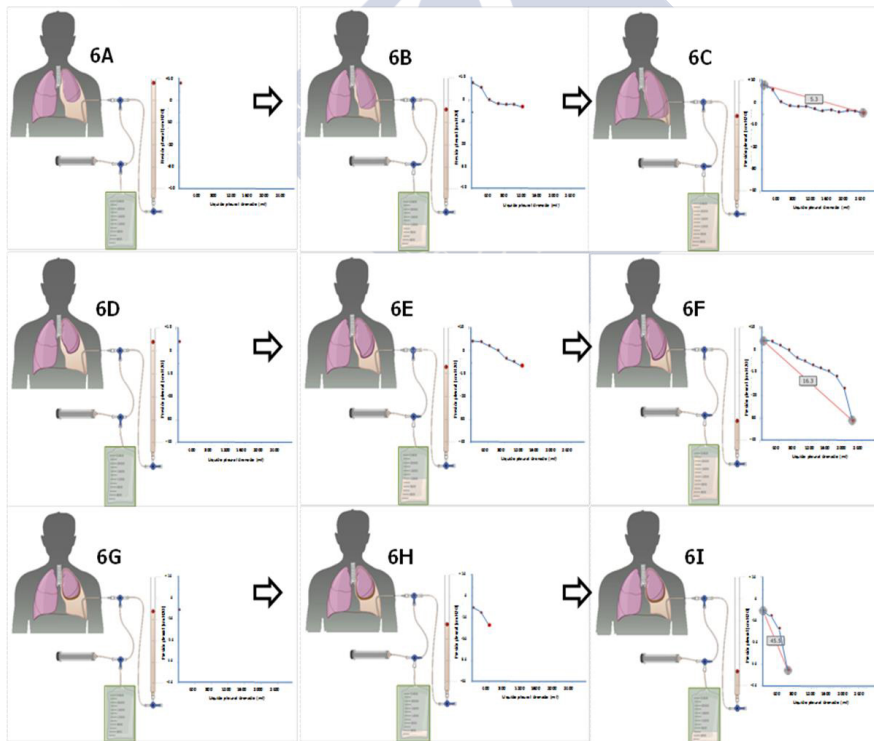
Figura 5. Esquema de un sistema de manometría pleural.



El catéter que se introduce en el espacio pleural se conecta a una llave de 3 vías que permitirá medir la presión pleural o drenar el derrame, según en qué sentido se abra la llave de paso. En el manómetro de agua se instalará un sistema de amortiguación (aguja de 22G) para impedir grandes oscilaciones de la columna de agua con los movimientos respiratorios teniendo la precaución de que el punto cero de la escala de agua esté al mismo nivel que el catéter⁹¹.

Como el pulmón atrapado es la continuidad del pulmón en proceso de atrapamiento dejado evolucionar (que se debe a un proceso activo y que cursará con un aumento de la permeabilidad capilar), los resultados del análisis del líquido pleural dependerán del momento en que se lleve a cabo la toracocentesis. Si ésta se hace en una fase en la que la enfermedad de base está todavía activa (pulmón en proceso de atrapamiento), se podrán encontrar derrames con un nivel proteico en el rango de los exudados así como, menos frecuentemente, una LDH ligeramente elevada⁹¹ (figura 6).

Figura 6. En un derrame pleural con un pulmón normal (Figura 6A), la presión pleural inicial será ligeramente positiva. A medida que retiramos líquido (Figura 6B) la presión pleural descenderá lentamente y el pulmón se irá expandiendo progresivamente. Una vez retirado todo el derrame (Figura 6C) el pulmón contactará con la pared torácica y la P_{EL} será normal. En el pulmón en proceso de atrapamiento la pleura visceral tendrá un ligero engrosamiento y la presión pleural inicial será, como en el pulmón normal, ligeramente positiva (Figura 6D). Al retirar líquido, en un principio, el pulmón se expandirá progresivamente y la presión pleural descenderá lentamente (Figura 6E). Llegado un punto, el pulmón queda atrapado, no se puede expandir más y la presión pleural caerá rápidamente dando lugar a una P_{EL} elevada con una curva presión/volumen bimodal (Figura 6F). En el pulmón atrapado, la pleura visceral tiene una capa de fibrina más gruesa que impide que el pulmón se expanda por lo que la presión pleural inicial será negativa (Figura 6G). La retirada de líquido por un lado y la rigidez del pulmón por otro, provocará un rápido descenso de la presión pleural (Figura 6H) que conducirá a una P_{EL} elevada (Figura 6I)



1.4.2.8 Migración extravascular de un catéter venoso central

En ocasiones, un catéter insertado en la vena subclavia izquierda, puede perforar la vena cava superior proximal a nivel del receso de la ácigos. Esto es debido a que la orientación más horizontal de la vena braquiocefálica izquierda, con respecto al lado derecho, puede hacer que la punta de un catéter de longitud insuficiente se posicione casi perpendicular a la vena cava superior a la que puede erosionar y perforar⁹³. En la Rx de tórax se puede observar un derrame pleural uni o bilateral, e ipsi o contralateral al lugar de la inserción del catéter. El volumen del derrame puede ser pequeño o masivo dependiendo del tiempo que haya transcurrido desde la migración del catéter y puede acompañarse de ensanchamiento mediastínico. La presencia del DP y la localización anormal de la punta del catéter sugieren que se ha producido la perforación. Las características del líquido pleural dependerán de qué solución esté recibiendo el paciente a través del catéter central. Si es una solución de glucosa, el líquido es un trasudado con unas proteínas totales <1 g/dL y el cociente glucosa líquido pleural/suero es >1. Si la solución infundida es salina o dextrosa, el líquido es también un trasudado con un nivel de proteínas similar al caso anterior. Si por el contrario, el paciente recibe nutrición parenteral a través del catéter, el líquido es lechoso con unos triglicéridos mayores de 110 mg/dL⁹⁴⁻⁹⁶ pero también con unas proteínas totales <1 g/dL.

1.4.2.9 Glicinotórax

Pittman *et al*⁹⁷ y Barker⁹⁸ describen dos casos de glicinotórax tras una proctomía transuretral por resección de un tumor de vejiga a los que se les administraba una solución de glicina para irrigar la vejiga. Durante la operación hubo una perforación de la pared de la vejiga y la glicina pasó a la cavidad peritoneal y de ahí al espacio pleural derecho. El líquido de ambos pacientes fue un trasudado, uno teñido de sangre, con unos niveles muy elevados de glicina.

1.4.2.10 Fístulas ventrículo-peritoneal y ventrículo-pleural

La fístula ventrículo-peritoneal es una operación frecuente, en la práctica neuroquirúrgica, para derivar el líquido cefalorraquídeo en los pacientes con hidrocefalia. Las complicaciones intratorácicas de una fístula ventrículo-peritoneal son muy raras y solamente están descritos 8 casos de DP por migración intratorácica del catéter⁹⁹. Debido a algunas complicaciones que se pueden presentar con esta intervención, en ocasiones se lleva a cabo una fístula ventrículo-pleural. Los resultados a largo plazo no son satisfactorios porque la mayoría se obstruyen al cabo de 3 años¹⁰⁰. El líquido pleural en los casos de una fístula ventrículo-pleural es líquido cefalorraquídeo, al igual que en las fístulas duro-pleurales, con casi ausencia de células y valores de proteínas y LDH muy bajos. Se han publicado 3 casos con eosinofilia en el líquido pleural, aunque 2 tenían eosinofilia en sangre¹⁰¹, y otro caso de empiema¹⁰². Por tanto, ante un paciente con el antecedente de una fístula ventrículo-pleural por hidrocefalia y empeoramiento de su sintomatología clínica debemos pensar en la posibilidad de una obstrucción de la fístula, generalmente secundaria a la acumulación de *debritus* en el catéter, o a tejido fibroso que bloquea el catéter distal¹⁰³.

En la tabla 8 se resumen las características más importantes de los trasudados pleurales menos frecuentes.

Tabla 8. Características de los trasudados pleurales poco frecuentes

Entidad	Rx de tórax	Etiopatogenia	Diagnóstico	Otras características
Síndrome nefrótico	Bilateral y pequeño ⁷⁵	Pérdida renal de proteínas	Trasudado de larga evolución Hipoalbuminemia Proteinuria	Descartar la existencia de TEP asociado ⁷⁷
Urinotórax	Unilateral. Del mismo lado que la uropatía obstructiva ⁷⁹	Uropatía obstructiva con paso de orina de la cavidad abdominal o retroperitoneal al espacio pleural por gradiente de presiones	Creatinina en líquido pleural mayor que en suero ⁸¹	Trasudado (a veces exudado por niveles elevados de LDH) ⁸² Pueden existir niveles bajos de pH ⁸⁰ y glucosa ⁸¹ Líquido de aspecto y olor similar a la orina ⁷⁹
Fuga de LCR a la pleura	Unilateral. Tamaño variable	Fístula duro-pleural. El LCR fluye por un gradiente de presiones ^{83,834}	Demostración de β_2 -transferrina en el líquido pleural ⁸⁵	Trasudado. Aspecto claro (como agua) con PT <1 g/dL ^{83,84}
Diálisis peritoneal	Derecho y pequeño. Puede ser bilateral y, en algunas mujeres, masivo	Aumento de la presión intra-abdominal proporcional al volumen de la solución de diálisis	Trasudado con un cociente glucosa LP/S >2 ⁸⁹	PT <1 g/dL
Pulmón atrapado	Unilateral	Aumento de la presión negativa en el espacio pleural por una membrana fibrosa en la pleura visceral que impide la expansión pulmonar	Sospecha clínica Trasudado ⁹² Elastancia pleural >14,5 cm H ₂ O/L ⁹² Engrosamiento pleura visceral ⁹²	A veces PT en el rango de exudado
MEVCV	Uni o bilateral Pequeño/masivo Ipsi/contralateral	Erosión de la VCS por un catéter de longitud insuficiente	DP en la Rx tórax Situación anómala del catéter Trasudado ⁹³	Si recibe solución glucosa (glucosa LP/S >1) Si recibe nutrición parenteral, líquido lechoso (triglicéridos >110 mg/dL) PT <1 g/dL en todos los casos
Glicinotórax	Derecho	Paso de la solución de glicina a la cavidad abdominal y luego al espacio pleural	Cirugía previa de vejiga Glicina LP/S elevado ^{97,98}	A veces el líquido es sanguinolento
Fístulas ventrículo-peritoneales y ventrículo-pleurales	Unilateral de tamaño variable	Migración del catéter Obstrucción de la fístula	El líquido es LCR ¹⁰⁰	A veces DP eosinofílico A veces empiema

DP: derrame pleural; LCR: líquido cefalorraquídeo; LDH: lactato dehidrogenasa; LP/S: cociente líquido pleural/suero; MECVC: migración extravascular de un catéter venoso central; PT: proteínas totales; TEP: tromboembolismo pulmonar; VCS: vena cava superior

1.4.3 Exudados pleurales

El recuento de células nucleadas totales en el líquido pleural suele proporcionar información útil. Además de la naturaleza de la lesión pleural que lo produce, uno de los factores que influyen en el tipo de población celular existente es el tiempo de evolución del derrame. Así, los DP con predominio de neutrófilos suelen observarse en respuestas agudas, mientras que un predominio de linfocitos es más frecuente en derrames de más de 2 semanas de evolución^{32,104}. El significado clínico de los DP eosinofílicos (recuento de eosinófilos $\geq 10\%$ del total de células nucleadas) es más controvertido. Clásicamente, se consideraba que los DP eosinofílicos se asociaban a un menor riesgo de malignidad¹⁰⁵, pero varios estudios han puesto de manifiesto que un DP eosinofílico no puede considerarse un indicador de benignidad y que su estudio debería ser igual al de cualquier DP¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. En la tabla 9 se resumen los predominios celulares de los DP.

Tabla 9. Asociación de los derrames pleurales con el predominio celular

Polimorfonucleares	Linfocitos	Eosinófilos
Paraneumónicos	Tuberculosis	Asbestosis benigna
Empiema	Quilotórax	Embolia pulmonar
Embolia pulmonar con infarto	Linfoma	Fármacos
Pancreatitis aguda	Síndrome de uñas amarillas	Síndrome de Churg-Strauss
Pancreatitis con fístula pancreática-pleural	Sarcoidosis	Infecciones por hongos
Fístula bilio-pleural	Derrame pleural reumatoideo	Infecciones por parásitos
Abscesos abdomen superior	Cirugía de revascularización mediante bypass aorto-coronario	Derrames malignos
Enfermedades esplénicas	Rechazo pulmonar agudo	Hemotórax
	Uremia	Tuberculosis
		Sarcoidosis

1.4.3.1 Derrames pleurales neoplásicos metastásicos

El DP neoplásico es la causa más frecuente de exudado pleural en la mayoría de las series^{76,109}. Los derrames que con más frecuencia

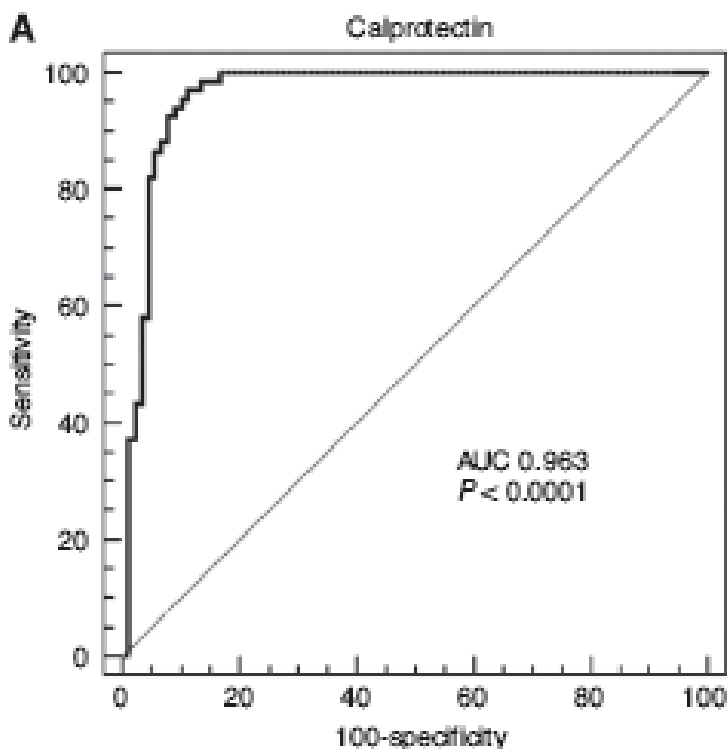
metastatizan en la pleura son, por este orden, pulmón, mama y linfoma^{110,111}. La rentabilidad diagnóstica de la citología del líquido pleural es del 66%, la de la biopsia pleural del 46% y la combinación de ambos procedimientos del 73%¹¹². Una segunda citología o biopsia pleural, llevadas a cabo unos días después, puede aumentar la rentabilidad diagnóstica¹¹³. Varios factores pueden explicar el bajo rendimiento de estos procedimientos. Si el tumor se implanta en la superficie mesotelial, las células tumorales se pueden observar en el líquido pleural, pero si invade la capa subserosa pocas células malignas llegarán al espacio pleural¹¹². En otras ocasiones no se pueden observar las células malignas en el líquido o biopsia pleural porque, aunque son debidos a una enfermedad neoplásica, no hay una afectación directa de la pleura. Son los derrames paramalignos que incluyen: a) el efecto local directo del tumor (obstrucción linfática, obstrucción bronquial con neumonía o atelectasia); b) el efecto sistémico del tumor (embolismo pulmonar, baja presión oncótica plasmática) y c) el efecto del tratamiento (radiación, reacción a fármacos)¹¹⁴.

La rentabilidad diagnóstica de los marcadores tumorales es cuestionable^{115,116}. En un meta-análisis reciente parece que el utilizar dos o más marcadores aumenta la sensibilidad diagnóstica, siempre que se interpreten de forma conjunta con los hallazgos clínicos y los test convencionales¹¹⁷. Porcel *et al*/ estudian un panel de 4 marcadores tumorales en una serie de DP¹¹⁸. Establecen un punto de corte para cada uno de ellos de tal forma que ningún derrame benigno presente valores superiores. La sensibilidad global fue del 54% y su conclusión es que puede ser útil para seleccionar los pacientes que puedan beneficiarse de futuros procedimientos invasivos. De forma similar, Ferrer *et al*/ observan que la aplicación de 4 criterios (sintomatología de más de un mes, ausencia de fiebre, un líquido sanguinolento y una tomografía de tórax sugestiva de neoplasia) permiten una mejor indicación de la toroscopia en los pacientes con un DP no diagnosticado¹¹⁹. Se ha intentado predecir la supervivencia de los

pacientes con un DP maligno con las características del líquido pleural. Desde hace años se postula que los pacientes con un pH bajo tienen menor supervivencia¹²⁰. Sin embargo, en los últimos años, se ha visto que un pH bajo no predice una supervivencia de menos de 3 meses¹²¹.

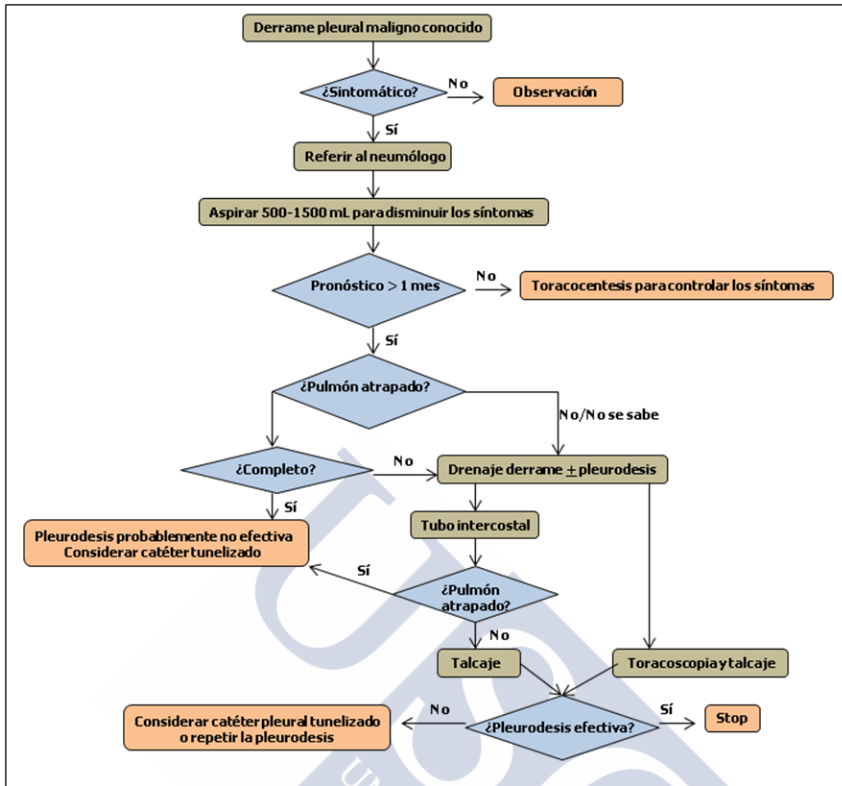
Desde hace unos años se han comenzado a determinar diversos parámetros en el líquido pleural para tratar de diagnosticar los DP malignos. En un meta-análisis, Shen *et al*¹²² valoran la rentabilidad diagnóstica del factor de crecimiento endotelial vascular pleural (FCEV), una glicoproteína que funciona como un mediador de angiogénesis y que es expresada por varios tipos de tumores¹²³, pero también por tejido normal de diversos órganos¹²⁴. Incluyen 10 estudios con un total de 1025 pacientes en los que la sensibilidad de este test es del 75% (95% IC, 72-79) y la especificidad del 72% (95% IC, 68-76). Otros autores han estudiado nuevos parámetros, como la IL-8 y la angiopoyetina¹²⁵, o la homocisteína¹²⁶, pero con escaso rendimiento diagnóstico. En un estudio reciente, Sánchez-Otero *et al* determinan la concentración de calprotectina en líquido pleural de 156 pacientes con un exudado pleural (67 malignos y 89 benignos). Los niveles de calprotectina fueron significativamente menores en los derrames malignos (257,2 ng/mL, rango 90,7-736,4) que en los benignos (2627,1 ng/mL, 21-9530,1). El área bajo la curva ROC fue 0,963. Con un punto de corte de $\leq 736,4$ ng/mL, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 83,2%. La regresión logística demostró una fuerte asociación entre calprotectina y malignidad (OR ajustada 663,1)¹²⁷ (figura 7). Este test parece ser útil para delimitar qué pacientes, con una citología negativa para malignidad, deben ser sometidos a procedimientos quirúrgicos más invasivos.

Figura 7. Curva ROC de la calprotectina para diferenciar derrames pleurales malignos de benignos¹²⁷



La toracoscopia sigue siendo el procedimiento diagnóstico de elección en aquellos derrames sospechosos de malignidad³³. Tanto la pleuroscopia como la video-toracoscopia tienen una alta sensibilidad diagnóstica para los derrames neoplásicos (92,6% y 95% respectivamente)^{33,128}. La broncoscopia debería reservarse para aquellos casos en los que exista una hemoptisis o la radiología sugiera la presencia de una masa o una pérdida de volumen ya que, fuera de estas circunstancias, su rentabilidad es muy baja. En la figura 8 se representa un algoritmo del manejo de los pacientes con un derrame pleural maligno ya conocido¹¹¹.

Figura 8. Algoritmo de manejo del derrame pleural maligno¹¹¹



En la figura 9 y en la tabla 10 se resume la rentabilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de estas pleuritis.

Figura 9. Esquema de la sensibilidad de las diferentes técnicas de diagnóstico del derrame pleural maligno¹²⁸

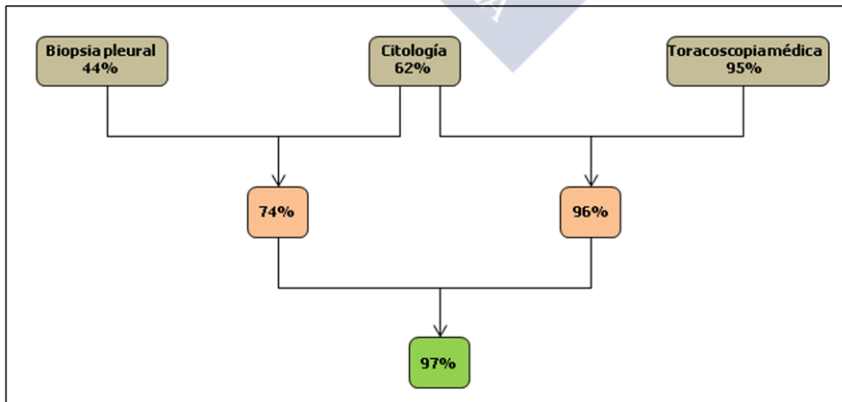


Tabla 10. Rentabilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de los derrames neoplásicos metastásicos

Técnica	Rentabilidad	Comentario
Citología líquido	66% ¹¹²	Implantación del tumor en la capa subserosa Derrames paramalignos sin afectación directa de la pleura
Biopsia pleural	46% ¹¹²	Implantación del tumor en la capa subserosa Derrames paramalignos sin afectación directa de la pleura
Citología y biopsia pleural	73% ¹¹²	Implantación del tumor en la capa subserosa Derrames paramalignos sin afectación directa de la pleura
Marcadores tumorales	Sensibilidad 54% ¹¹⁸	Útil para seleccionar pacientes con sospecha de neoplasia para la toracoscopia
Criterios clínicos, radiológicos y aspecto del líquido ¹¹⁷	Clasificación correcta del 95% de los pacientes	Útil para seleccionar pacientes con sospecha de neoplasia para la toracoscopia
Broncoscopia	Muy baja	Solamente si hemoptisis, o la Rx de tórax sugiere una masa o atelectasia
Toracoscopia	Pleuroscopia: 92,6% Video-toracoscopia: 95% ³³	Técnica de referencia

1.4.3.1.1 Mesotelioma pleural maligno

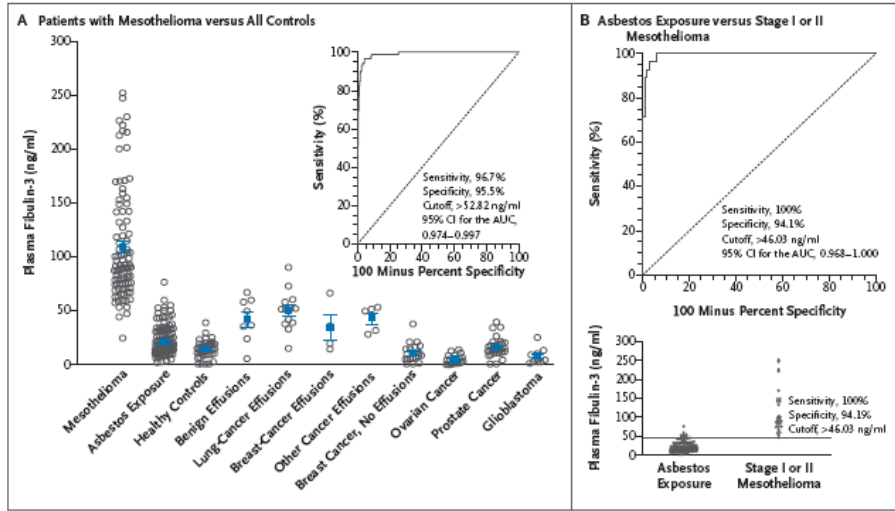
El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una posibilidad a tener en cuenta en un DP no diagnosticado, sobre todo si existe exposición al asbesto. El diagnóstico del MPM es difícil a causa de que la exposición puede ocurrir mucho tiempo antes de la enfermedad y el diagnóstico diferencial por biopsia pleural entre MPM, enfermedad pleural benigna inducida por el asbesto y metástasis pleural por adenocarcinoma es, en algunos casos, muy difícil de establecer, incluso con el uso de inmunohistoquímica. La sensibilidad de la citología del líquido y de la biopsia pleural para su diagnóstico son bajas¹²⁹⁻¹³³ por lo que son necesarias muestras de tejido pleural obtenidas, fundamentalmente,

mediante toracoscopia¹³⁰ o toracotomía. Los esfuerzos se han dirigido, en los últimos años, a obtener un marcador, en líquido pleural o en sangre, que pueda diferenciar entre los DP antes mencionados¹³⁴. La mesotelina se expresa en las células mesoteliales normales pero está altamente sobreexpresada en el MPM o en cánceres como páncreas, ovario, o pulmón¹³⁵. Varios estudios han demostrado que tiene una buena especificidad en el diagnóstico de los MPM, pero con una sensibilidad sub-óptima^{136-138,139}. Davies *et al* demuestran que la mesotelina pleural puede ayudar a diferenciar los MPM de los carcinomas metastásicos y derrames benignos, con una buena reproducibilidad, incluso después de la pleurodesis¹⁴⁰. También se ha visto asociación entre valores de mesotelina sérica y progresión de la enfermedad¹⁴¹.

En un estudio reciente se compara la rentabilidad de CCL2 (*chemokine chemokine ligand 2*), galectin-3 y de SLPI (*secretory leukocyte peptidase inhibitor*) con la SMRP (*soluble mesothelin-related peptides*) y se evalúa también la rentabilidad de la combinación de los distintos marcadores¹⁴². Individualmente, la SMRP es la que consigue la mejor área bajo la curva (AUC=0,9059) pero la combinación de SMRP/CCL2/galectin-3 mejora el diagnóstico de MPM (AUC=0,9680) cuando se compara con SMRP sola.

La determinación de fibulin-3 ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de los MPM. Pass *et al* hallan que el AUC de los niveles plasmáticos de fibulin-3 para el diagnóstico de MPM tienen una sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 95,5% para un punto de corte de 52,8 ng/mL (95% IC para el AUC: 0,974-0,997) (Figura 10A). Si se comparan mesoteliomas en estadios iniciales con personas expuestas al asbesto, la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 94,1% con un punto de corte de 46 ng/mL (95% IC para el AUC: 0,968-1) (Figura 10B)¹⁴³. Por otra parte, un estudio ha demostrado una asociación entre aumento del pH y aumento de la supervivencia¹⁴⁴.

Figura 10. A) Niveles de fibulin-3 en plasma en pacientes con mesotelioma pleural maligno comparados con otros grupos así como la curva ROC para todos los pacientes con mesotelioma y 290 controles. B) Curva ROC para los pacientes con mesotelioma en estadios I o II comparados con todas las personas con exposición al asbesto. El diagrama inferior muestra el punto de corte al que se obtuvo mayor rentabilidad diagnóstica¹⁴³



En la tabla 11 se resume la rentabilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de los MPM.

Tabla 11. Rentabilidad diagnóstica de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de los mesoteliomas pleurales malignos

Técnica	Rentabilidad
Citología líquido pleural	20%-50% ¹²⁹⁻¹³²
Mesotelina líquido pleural	Sensibilidad: 71-84% ^{134,135,137,139} Especificidad: 70-100% ^{134,135,137,139}
SMRP/CCL2/galectin-3	AUC: 0,9680 ¹⁴²
SMRP	Sensibilidad: 100% ¹⁴² Especificidad: 63,9% ¹⁴²
CCL2	Sensibilidad: 72,5% ¹⁴² Especificidad: 80,3% ¹⁴²
Galectin-3	Sensibilidad: 82,5% ¹⁴² Especificidad: 67,2% ¹⁴²
SLPI	Sensibilidad: 80% ¹⁴² Especificidad: 70,5% ¹⁴²
Fibulin-3	Sensibilidad: 96,7% ¹⁴³ Especificidad: 95,5% ¹⁴³
Biopsia pleural cerrada	21%-60% ^{130,131,13} 87% guiada por TC
Toracoscopia	98% ¹³⁰

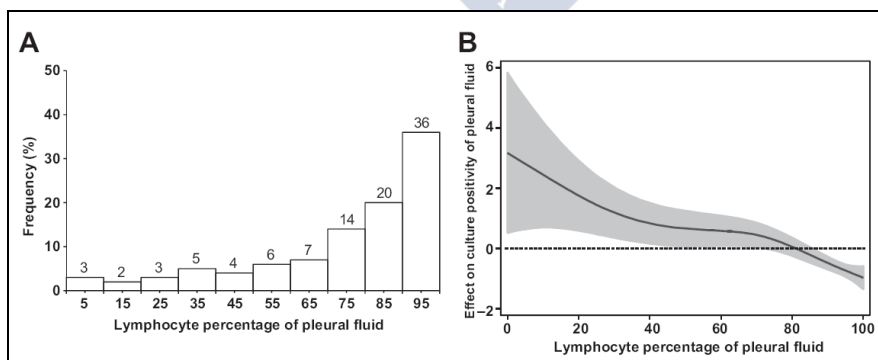
SMRP, soluble mesothelin-related peptides; CCL2, chemokine chemokine ligand 2; SLPI, secretory leukocyte peptidase inhibitor; AUC: área bajo la curva; TC: tomografía computarizada

1.4.3.2 Derrame pleural tuberculoso

En nuestro medio, las pleuritis tuberculosas son una de las causas más frecuentes de DP⁴² y su prevalencia en Galicia fue de 4,8/100.000 habitantes en 2009¹⁴⁵. Desgraciadamente, los métodos convencionales para su diagnóstico tienen ciertas limitaciones, como la escasa rentabilidad de la tinción y el cultivo, o el tiempo de espera para obtener el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis*^{146,147}, si bien la demostración de granulomas necrotizantes en la biopsia pleural tiene una rentabilidad más elevada¹⁴⁶. El análisis de distintos parámetros bioquímicos en el líquido pleural (interferón-gamma, ADA y sus isoenzimas, lisozima, interleuquinas y subpoblaciones de linfocitos)¹⁴⁸⁻¹⁵⁴, ha contribuido, en algunos casos, a mejorar la rentabilidad diagnóstica de las pleuritis tuberculosas hasta el punto que, con la determinación de la ADA (una referencia a la hora de valorar la utilidad de nuevos parámetros bioquímicos en el diagnóstico de los derrames tuberculosos), se ha cuestionado si ante unos valores elevados de este parámetro, en personas jóvenes que habitan en zonas con una alta incidencia de tuberculosis, es necesario realizar una biopsia pleural para establecer el diagnóstico^{155,156}. En un meta-análisis reciente se ha estimado que el rendimiento diagnóstico de la ADA es muy elevado (sensibilidad 92%, especificidad 90%)¹⁵⁷. Su uso combinado con el predominio celular (cociente linfocitos/neutrófilos $\geq 0,75$), para diferenciarlo de los derrames paraneumónicos o los empiemas, aumenta su rentabilidad¹⁵⁸, de tal forma que utilizando un árbol de regresión con estos dos parámetros, aplicado a una población joven (menores de 40 años) en una zona con una alta prevalencia de tuberculosis, la sensibilidad diagnóstica fue del 99,4% y la especificidad del 98,1%, sin necesidad de recurrir a la biopsia pleural¹⁵⁶. La isoforma ADA-2, que solamente se encuentra en los macrófagos y que se secreta ante la presencia de microorganismos vivos en su interior, contribuye a mejorar la rentabilidad de la ADA^{149,151}. Otras enfermedades también pueden cursar con una ADA elevada en líquido pleural¹⁴⁸, de la misma forma que

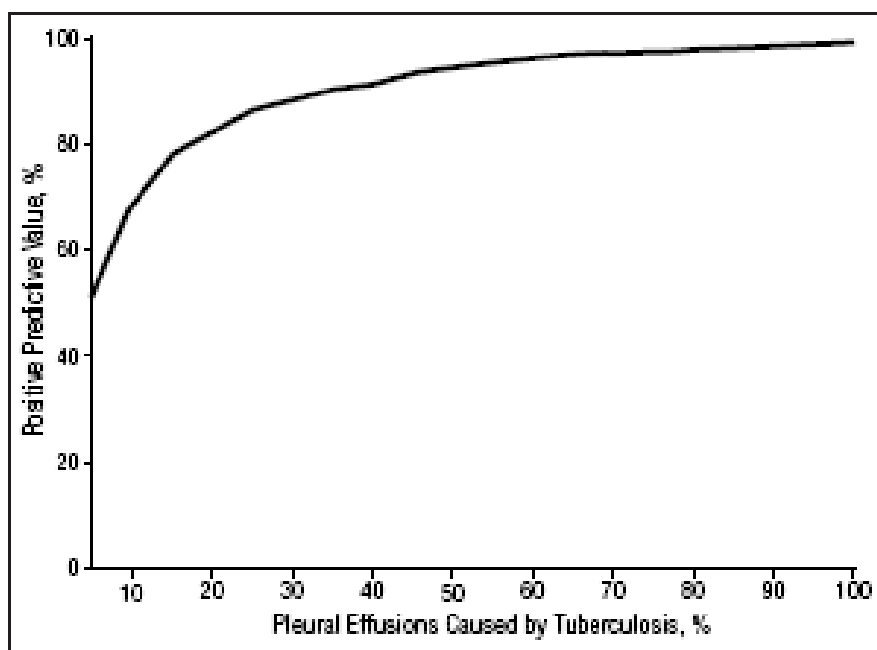
una ADA menor del punto de corte no excluye el diagnóstico. Sin embargo, es excepcional que un DP con valores de ADA repetidamente bajos sea de origen tuberculoso. Ferrer *et al* siguieron a 40 pacientes con un DP no diagnosticado y con valores de ADA bajos durante una media de 5 años y ninguno de ellos desarrolló tuberculosis¹⁵⁹. Recientemente nuestro grupo ha publicado un estudio retrospectivo de 548 pacientes con un DP tuberculoso para valorar la rentabilidad diagnóstica del análisis del líquido pleural en esta pleuritis. Unas proteínas en líquido pleural ≥ 5 g/dL, un porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$ y una ADA ≥ 45 U/L fue diagnóstico de tuberculosis con una sensibilidad del 34,9%, una especificidad del 100% y un AUC de 0,975¹⁶⁰. No obstante, un DP tuberculoso puede tener un predominio de neutrófilos en los primeros días de su evolución. En un estudio reciente, un 11% de los DP tuberculosos eran de predominio polimorfonuclear y, en estos casos, se encontró una mayor rentabilidad del cultivo del líquido pleural que en los de predominio linfocítico (50% vs. 10%. P <0,01)¹⁶¹. En otro estudio similar, el porcentaje de linfocitos en el líquido pleural se asoció negativamente con la probabilidad de un cultivo positivo del líquido (OR 0,97; 95%ICI 0,96-0,99) (Figura 11)¹⁶³.

Figura 11. Porcentajes de linfocíticos en los derrames pleurales tuberculosos. A) Distribución de casos por porcentaje de linfocitos en el líquido; B) Relación entre porcentaje de linfocitos en el líquido pleural y efecto en la probabilidad de cultivo positivo del líquido¹⁶³



La alta prevalencia de DP tuberculosos en nuestra región incrementa el valor predictivo positivo de la ADA como marcador diagnóstico de estas pleuritis (figura 12)¹⁴⁶; en otras regiones, con menor prevalencia de tuberculosis, la eficiencia de este marcador no será necesariamente tan elevada.

Figura 12. Efecto de la prevalencia del derrame pleural tuberculoso en el valor predictivo positivo de la concentración de la adenosina deaminasa para su diagnóstico (para una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95%)¹⁴³



La biopsia pleural demuestra granulomas en el 79% de los casos^{146, 162}. Si todas estas pruebas no son diagnósticas, puede estar indicado hacer una toracoscopia médica¹⁶⁴. Diacon *et al* diagnostican mediante esta técnica al 100% de los derrames tuberculosos, combinando la histología con el cultivo¹⁶⁵.

En la tabla 12 se resume la rentabilidad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de estas pleuritis.

Tabla 12. Rentabilidad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico de los derrames pleurales tuberculosos

Técnica/parámetro	Rentabilidad	Comentario
Tinción Ziehl-Neelsen líquido pleural	5,5% ¹³	
Cultivo líquido pleural en medio de Lowenstein	36,6% ¹⁴⁶	
Tinción Ziehl-Neelsen biopsia pleural	25,8% ¹⁴⁶	
Cultivo biopsia pleural en medio Lowenstein	56,4% ¹⁴⁶	
Granulomas caseificantes	79,8% ¹⁴⁶	
ADA	S: 92% ¹⁵⁷ E: 90% ¹⁵⁷	S: 99,4% E: 98,1% ¹⁵⁶ (en <40 años)
ADA-2	S: 97,4-100% ^{150,152} E: 96-98,2% ^{149,152}	
Toracoscopia	100% ¹⁶⁵	Combinando la histología con el cultivo

ADA: adenosina desaminasa; E: especificidad; S: sensibilidad

1.4.3.3 Derrames paraneumónicos

El diagnóstico de una infección pleural (derrames paraneumónico y empiema) no es complejo si se presenta de una forma clásica: clínica infecciosa característica, condensación pulmonar y DP. Un 57% de los pacientes con una neumonía puede desarrollar un DP¹⁶⁶ y, de estos, un pequeño porcentaje necesitará la inserción de un tubo torácico para drenar la infección pleural¹⁶⁷. Varios estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de infecciones pleurales está en aumento^{168,169} y que existen unos factores de riesgo bien establecidos¹⁷⁰. En los pacientes con una neumonía adquirida en la comunidad, el tiempo medio de mejora de la fiebre, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno es de 3 días¹⁷¹. Un retraso en esta respuesta puede indicar la presencia de un derrame paraneumónico o un empiema existiendo factores predictores para ello¹⁷².

El análisis del líquido pleural es la técnica adecuada para confirmar definitivamente la infección pleural¹⁷³. La mayor parte de las infecciones pleurales representan un proceso progresivo que transforma un derrame “simple” en otro “complicado”. En el primero, el recuento de leucocitos es bajo, los niveles de glucosa y pH son normales, el de la LDH es menor de la mitad de su valor en suero y el líquido es estéril¹⁶⁶. En el segundo, los cambios que se producen en el espacio pleural llevan a la disminución del pH y de la glucosa con una elevación de la LDH¹⁷⁴, encontrándose correlación entre estos cambios bioquímicos y la presencia de un DP loculado¹⁷⁵ (figura 13 y tabla 13)¹⁷⁶.

Figura 13. Representación gráfica de la evolución de un derrame pleural paraneumónico simple a un empiema loculado¹⁷⁶

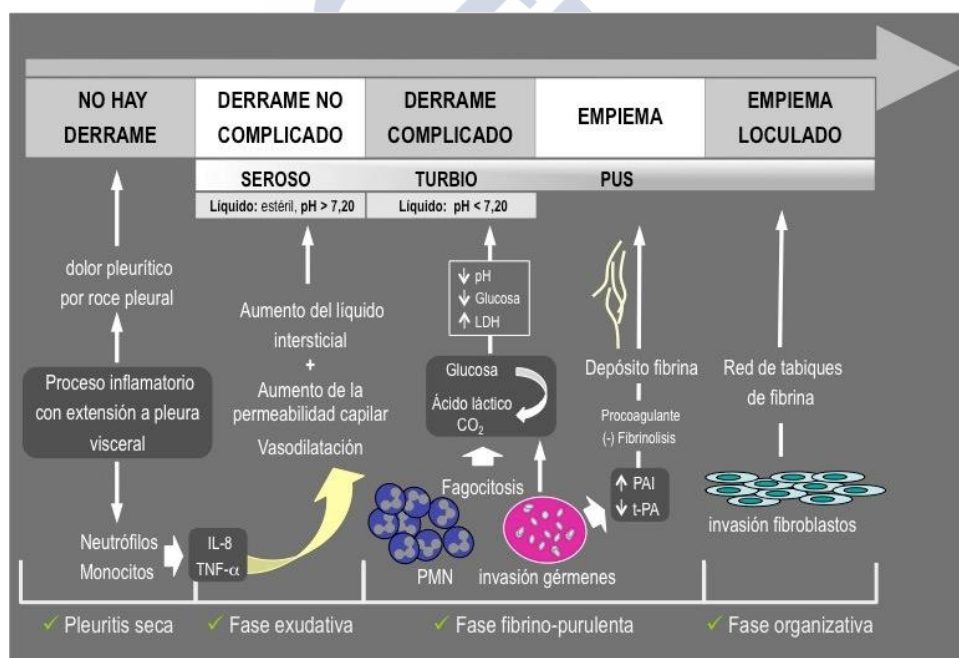


Tabla 13. Clasificación derrame pleural paraneumónico y del empiema²⁸

Tipo	Clase	Características	Tratamiento
1	No significativo	>1 cm de grosor en decúbito ipsilateral. Toracocentesis no necesaria	Antibiótico
2	Paraneumónico típico	>1 cm de grosor. Glucosa >40 mg/dL; pH >7,20; Gram y cultivo negativos	Antibiótico y considerar toracocentesis terapéutica
3	Casi complicado	pH, 7-7,20 o LDH >1000 UI/L Gram y cultivo negativos	Antibiótico + tubo drenaje pleural + considerar fibrinolíticos
4	Complicado simple	pH <7. Gram o cultivo positivo. No loculado ni pus	Antibiótico + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos
5	Complicado complejo	pH <7. Gram o cultivo positivo. Loculaciones múltiples	Antibióticos + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
6	Empiema simple	Pus franco. Loculado simple o líquido libre	Antibióticos + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + considerar TVA
7	Empiema complejo	Pus franco. Loculaciones múltiples. Requiere frecuentemente decorticación	Antibióticos + tubo drenaje pleural + fibrinolíticos + TVA frente a otros procedimientos quirúrgicos si fallo de TVA

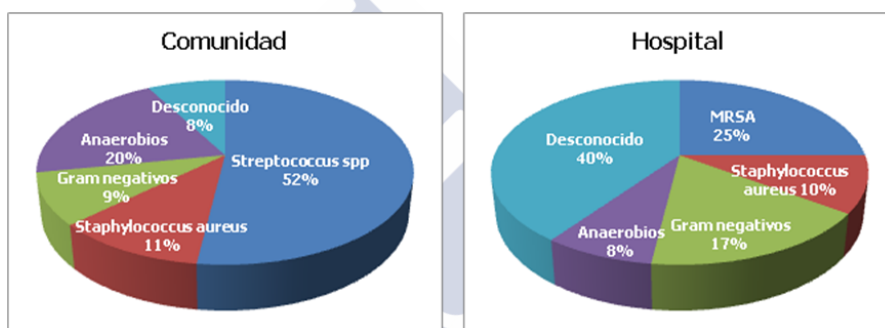
LDH: lactato dehidrogenasa; TVA: toracoscopia videoasistida

Los polimorfonucleares suelen ser las células predominantes pero el recuento de leucocitos en el líquido pleural es muy variable¹⁷⁷. La determinación de mediadores inflamatorios y/o citoquinas en el líquido pleural puede ayudar a diferenciar los derrames paraneumónicos complicados de otros exudados¹⁷⁸⁻¹⁸⁵. También una TC puede ayudar a diferenciar entre un empiema pleural de un absceso pulmonar¹⁸⁶ o entre un empiema y un derrame paraneumónico simple¹⁸⁷. En los últimos años se ha documentado un aumento de la incidencia de derrames pleurales por infecciones atípicas^{188,189} y hongos. Ko *et al*/ describen una serie de 67 pacientes con un empiema fúngico¹⁹⁰. La mortalidad fue del 73% con un riesgo de muerte significativamente más elevado en los pacientes inmunocomprometidos.

Los cultivos del líquido pleural son positivos en el 58% de los casos^{191,192}, con mayor frecuencia (70%) en los derrames purulentos que en los complicados no purulentos¹⁹³. A todos los pacientes se les deberían realizar unos hemocultivos, aunque su rendimiento sea bajo

(15%), porque pueden ser positivos incluso cuando los cultivos del líquido pleural sean negativos¹⁷⁰. *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo aislado con más frecuencia¹⁹⁴, seguido de *Haemophilus influenzae* y bacterias piógenas como *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus* (figura 14)¹⁷⁰. En muestras de líquido pleural, también está indicada la detección de antígeno o incluso la detección de ácidos nucleicos¹⁹⁵, con una sensibilidad del 80% y una especificidad superior al 90%¹⁹⁶ en ambos casos.

Figura 14. Bacteriología de la infección pleural adquirida en la comunidad y en el hospital¹⁷⁰



MRSA: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

Sin embargo, en ocasiones, el diagnóstico de una infección pleural puede ser difícil de establecer por las peculiaridades que presentan estas pleuritis (tabla 14).

Tabla 14. Dificultades diagnósticas de los derrames pleurales paraneumónicos

Parámetro	Comentario
Clínica y radiografía de tórax	En ocasiones la clínica es atípica y no hay evidencia de neumonía en la Rx de tórax ¹⁹¹
Hemocultivos	Positivos solamente en el 15% de los casos ¹⁷⁰
Bacteriología líquido pleural	Diferente a la de las neumonías, por lo que requieren distinto tratamiento ¹⁷⁰
Cultivo líquido pleural	Negativo en el 40% de los casos ¹⁹⁸
Gérmenes	En ocasiones gérmenes muy poco habituales ¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ Pueden necesitarse medios de cultivo especiales

Todas estas dificultades contribuyen, por una parte, a que su mortalidad supere el 20%, con otro 15% adicional de pacientes que requieren

drenaje torácico^{192,195}, y por otra, a que el diagnóstico no sea sencillo y haya que establecer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades (tabla 15)^{121,198-203}.

Tabla 15. Diagnóstico diferencial de las infecciones pleurales

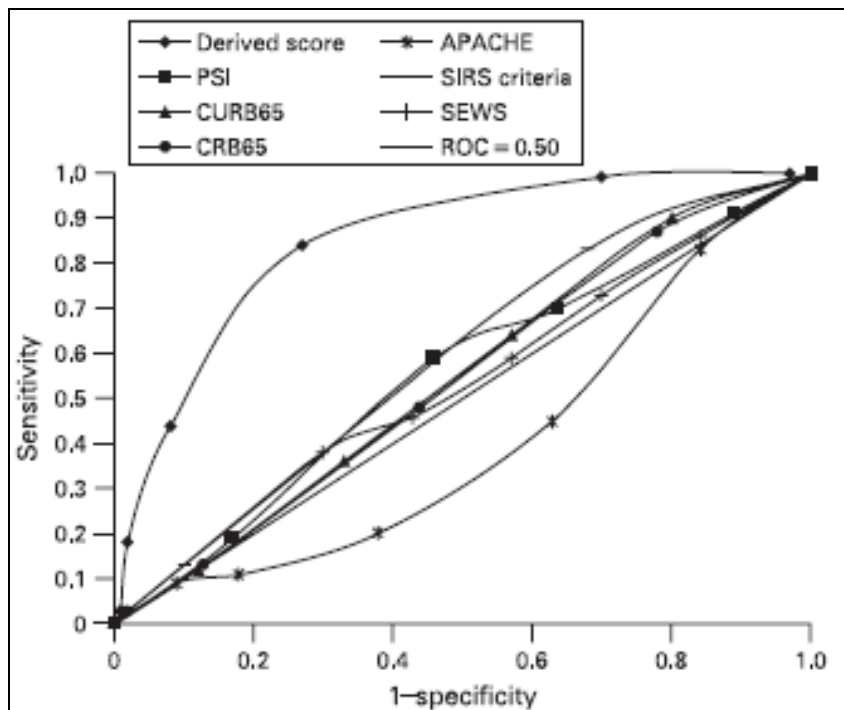
Entidad	Motivo	Diferencias
Cáncer de pulmón ^{18, 198}	Clínica similar (neumonías por anaerobios) Opacidad redondeada ↓ pH	Predominio leucocitario (PMN en las infecciones pleurales y mononuclear en las neoplasias)
Artritis reumatoide ¹⁹⁹	Líquido aparentemente "purulento" ↓ pH y glucosa	Artritis reumatoide de base
Quilotórax- Pseudoquilotórax ²⁰⁰	Líquido pleural opaco	No maloliente Centrifugación del líquido Determinación de triglicéridos y colesterol en el LP
Rotura de esófago ²⁰¹	Clínica similar	Antecedentes de arcadas y vómitos importantes Presencia de comida en el LP ↑ Amilasa en LP (origen salivar) Probable hidroneumotórax Técnicas de imagen esofágicas
Embolia pulmonar ²⁰²	Clínica similar	No diferencias en el LP Angio-TC de tórax
Pancreatitis aguda ²⁰³	Clínica similar	↑ Amilasa en LP

LP: líquido pleural; PMN: polimorfonucleares; TC: tomografía computarizada

Chalmers *et al*²⁰⁴, llevan a cabo un estudio en el que tratan de identificar factores que puedan predecir el desarrollo de un derrame pleural complicado o un empiema en pacientes ingresados con una neumonía adquirida en la comunidad. Ninguna de las escalas de gravedad pronóstica de las neumonías adquiridas en la comunidad (pneumonia severity index²⁰⁵ y CURB65²⁰⁶) ni los sistemas de puntuación para identificar sepsis como el APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)²⁰⁷, SIRS (*Systemic inflammatory response syndrome*)²⁰⁸ y el SEWS (*Standardised early warning score*)²⁰⁹ tuvieron valor para predecirlo. La regresión logística multivariable identificó que una albúmina <30 g/l, sodio <130 mmol/l, recuento de plaquetas

>400x10⁹/l, proteína-C-reactiva >100 mg/l y una historia de abuso de alcohol o uso de drogas I.V. se asociaban independientemente con el desarrollo de derrame paraneumónico complicado o empiema y una historia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asociaba a una disminución del riesgo (figura 15).

Figura 15. Curva ROC para la puntuación del riesgo y predicción de derrame paraneumónico complicado y de empiema²⁰⁴.



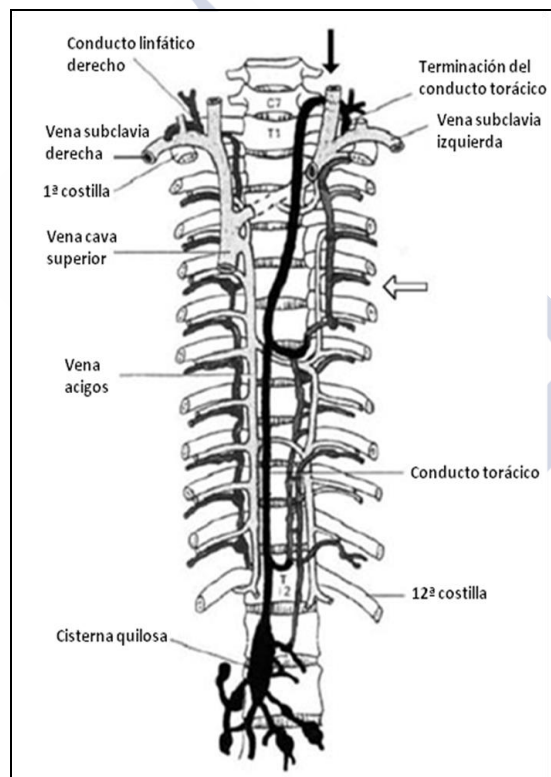
APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*); CRB65 (confusión de inicio reciente, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min, presión arterial sistólica < 90 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≤ 60 mm Hg y edad > 65 años); CURB65 (confusión de inicio reciente, urea > 7 mmol/l, frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min, presión arterial sistólica < 90 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≤ 60 mm Hg y edad > 65 años); SEWS, (*standardised early warning score*); SIRS, (*systemic inflammatory response syndrome*)

1.4.3.4 Quilotórax y pseudoquilotórax

Cuando el líquido pleural es turbio o lechoso, una posibilidad a tener en cuenta es que el derrame corresponda a un quilotórax o a un pseudoquilotórax que, aunque de apariencia similar por su alta concentración lipídica, tienen importantes diferencias etiopatogénicas.

El quilotórax es la presencia de quilo en el espacio pleural, que se produce por una obstrucción del conducto torácico y su diagnóstico se establece en base al análisis del líquido pleural^{210,211}. La lateralidad del derrame dependerá del lugar de la obstrucción. El conducto torácico sigue el curso de la aorta abdominal y a nivel de la 5ª vértebra dorsal se desplaza al lado izquierdo por lo que, si no existen variaciones anatómicas, una obstrucción por debajo de ese punto producirá un DP derecho; por encima, el DP será izquierdo y, a ese nivel, puede ser bilateral^{200,212} (figura 16).

Figura 16. Anatomía de la circulación linfática



El pseudoquilotórax es un derrame con un alto contenido de colesterol y se produce cuando el líquido pleural permanece durante mucho tiempo en el espacio pleural rodeado por una pleura fibrótica con pobre vascularización^{200,213,214}. El diagnóstico no suele ser complejo (tabla 16)^{215,216}, pero sí puede existir más dificultad a la hora de establecer las

causas que lo producen (tabla 17). Mientras que el colesterol pleural puede ser útil para diferenciar trasudados de exudados^{39,40}, no parece que la determinación de triglicéridos tenga otra utilidad diagnóstica²¹⁷.

Tabla 16. Diferencias entre quilotórax y pseudoquilotórax

Característica	Quilotórax	Pseudoquilotórax
Frecuencia	Infrecuente	Raro
Presentación clínica	Aguda o subaguda	Crónica
TC	Hojas pleurales normales	Hojas pleurales gruesas
Aspecto del LP	Lechoso, seroso, turbio o sanguinolento	Lechoso o brillante
Características LP	Exudado protein-discordante Predominio linfocítico (>80%) Triglicéridos >110 mg/dL Colesterol LP/S <1	Exudado Predominio neutrófilos Triglicéridos bajos Colesterol LP/S >1
Diagnóstico	Presencia de quilomicrones	Cristales de colesterol

LP: líquido pleural; LP/S: cociente líquido pleural/suero; TC: tomografía computarizada

Tabla 17. Etiología de los quilotórax/pseudoquilotórax

Causas	Quilotórax	%	Pseudoquilotórax
Traumatismos		40	Comunes
Iatrogénicos			Artritis Reumatoide
Cirugía			Neumotórax terapéutico
Radioterapia			Tuberculosis
Escleroterapia del esófago			
No iatrogénicos			
Accidente con daño de la pared torácica			
Parto			
Tumores		32	Raras
Linfomas			Alcoholismo
Otros tumores malignos			Cáncer de pulmón
Tumores benignos			Empiema mal tratado
			Equinocosis hepato-pulmonar
			Hemotórax
			Paragonimiasis pleuro-pulmonar
Miscelánea		18	
Afectación linfática			
Amiloidosis			
Filariasis			
Hemangiomas			
Linfangiomiomatosis			
Sarcoidosis			
Síndrome de uñas amarillas			
Tuberculosis			
Afectación presión venosa			
Ascitis quillosa			
Insuficiencia cardíaca con aumento de la presión venosa			
Trombosis vena cava superior			
Idiopáticos		10	
Congénito			

1.4.3.5 Derrames de causa vascular

1.4.3.5.1 Embolia pulmonar

El diagnóstico de embolismo pulmonar debería tenerse en cuenta en todo paciente con un DP no diagnosticado por lo que, en estos casos, está indicado hacer una angio-TC de tórax²¹⁸. El DP ocurre en el 30% de los pacientes con una embolia pulmonar y su cuantía suele ser menor de un tercio del hemitórax²¹⁹. El DP es un exudado^{220,221} de aspecto seroso en el 40% de los casos, con un predominio de células nucleadas variable, dependiendo de en qué momento de la evolución se haga la toracocentesis^{220,221}. No tiene otras características que lo distinguan, lo que ha llevado a plantear si, en estos casos, es realmente necesario hacer una toracocentesis. Si el diagnóstico está bien establecido, parece razonable el llevarla a cabo si el paciente está febril, o si el derrame aumenta de tamaño (para descartar una infección o un hemotórax, respectivamente).

1.4.3.5.2 Hemotórax

El diagnóstico de hemotórax se establece si el hematocrito del líquido pleural es al menos el 50% del sanguíneo. Las causas más frecuentes de hemotórax se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Causas más frecuentes de hemotórax

Traumáticos	Iatrogénicos	No traumáticos
Traumatismos penetrantes o lacerantes de tórax	Cirugía cardíaca o pulmonar	Neoplasias (primarias o metastásicas)
	Técnicas pleurales (toracocentesis, biopsia pleural, drenajes)	Embolia pulmonar
	Biopsia pulmonar	Hemotórax catamenial
	Colocación catéter en la vena subclavia	Tratamiento anticoagulante
		Enfermedades hematológicas
		Fibrinolíticos intrapleurales
		Diseción o rotura de aorta
		Hemoneumotórax espontáneo

Una mención especial merece el hemo-neumotórax espontáneo (acumulación de más de 400 mL de sangre en el espacio pleural y neumotórax espontáneo), una enfermedad rara que ocurre en pacientes jóvenes y que es potencialmente grave. Lo presentan el 3% de los pacientes con un neumotórax espontáneo y un 33% tienen inestabilidad hemodinámica a su llegada a Urgencias²²².

1.4.3.5.3 Otras enfermedades de causa vascular

Enfermedades como el síndrome de vena cava superior, la disección de la aorta torácica, la embolia pulmonar séptica y la enfermedad veno-oclusiva pulmonar también pueden cursar con DP. En la tabla 19 se resumen sus características más importantes para establecer el diagnóstico²²³⁻²²⁷.

Tabla 19. Características de otras enfermedades vasculares que cursan con derrame pleural

Entidad	Etiología	Líquido pleural	Diagnóstico
SVCS ²²³	Obstrucción VCS	66% de los casos Uni o bilateral <25% hemitórax (61%) Exudado (a veces quilotórax)	Imagen (Rx o TC de tórax)
Disección aorta torácica ²²⁴	Fístula aorto-pleural	87,5% de los casos Bilateral (71%); Izquierdo (26%) A veces masivo Hemático 50%	Imagen (TC de tórax)
Embolia pulmonar séptica ²²⁵	Gérmenes en el trombo <ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis tricúspide • Defecto septo ventricular • Catéter venoso infectado • Tromboflebitis séptica 	25-69% de los casos Uni o bilateral Exudado estéril LDH >10 veces límite superior en sangre	Clínica e imagen (Rx o TC de tórax)
EVOP ^{226,227}	Obstrucción venas y vénulas pulmonares por fibrosis de la íntima	27-62,5% de los casos Pequeños y bilaterales Posiblemente trasudado	Biopsia pulmonar quirúrgica

EVOP: enfermedad veno-oclusiva pulmonar; SVCS: síndrome de vena cava superior; VCS: vena cava superior

1.4.3.6 Derrame pleural en las enfermedades sistémicas

La patología pleural es, a menudo, un reflejo de la enfermedad pulmonar subyacente. Así, en las enfermedades sistémicas, el DP se produce, presumiblemente, por el aumento de la permeabilidad capilar resultante de la inflamación existente, ya sea del tejido subpleural o por afectación directa de la pleura, a través de una infiltración directa de la misma o por un mecanismo inmune. Adicionalmente, se producen reacciones complejas lideradas por la liberación de distintas enzimas proteolíticas que no solamente afectarían a la permeabilidad capilar, sino que también podrían modular la migración de los fibroblastos, jugando un papel relevante en la extensión de la lesión pleural²²². La incidencia de derrames pleurales debidos a enfermedades sistémicas es, aproximadamente, del 1%^{40,75}.

1.4.3.6.1 Artritis reumatoide

La afectación pleural es la manifestación intratorácica más frecuente de la artritis reumatoide ya que ocurre en el 5% de los pacientes²²⁹. Aunque es más frecuente en mujeres, la mayoría de los casos con artritis reumatoide y DP corresponden a varones (80%) de edad media, con altos títulos de factor reumatoide, nódulos reumatoideos y altos títulos de HLA-B8 y Dw3²³⁰⁻²²⁸. Los DP suelen ser pequeños, generalmente asintomáticos y unilaterales (70%), normalmente del lado izquierdo^{235,236}. Suelen aparecer años después del diagnóstico de la artritis reumatoide y pueden ser transitorios, recurrentes o crónicos²³⁷. El aspecto del líquido puede ser seroso, lechoso, hemorrágico e incluso purulento (tabla 20).

Tabla 20. Características del derrame pleural en la artritis reumatoide		
Tipo de derrame	de Características LP	Patogenia
Seroso	Exudado Predomino: PMN/mononucleares 80% casos: DPR crónico ↓ pH (<7,20) ↓ glucosa (<50 mg/dL) (LP/S <0,5) ↑ LDH (>1.000 U/L) ↑ FR (>1:320) ↓ Complemento Inmunocomplejos 20% casos: DPR agudo pH y glucosa normales	Lesión inmunológica local
Empiema	Líquido estéril Coloración amarillo-verdosa ↓ pH ↓ glucosa ↑ LDH	Necrosis de los nódulos con exudación masiva de leucocitos
	Infectado Cultivo/tinción de Gram + ↓↓ pH (<7,00) ↓↓ glucosa ↑↑ LDH	Fístula bronco-pleural
Pseudoquilotórax	Líquido lechoso ↑ colesterol Ocasionalmente cristales de colesterol	A partir de granulomas y células envejecidas
Quilotórax	Líquido lechoso ↑ triglicéridos	Obstrucción linfática por amiloidosis
Sanguinolento	Líquido serosanguinolento	Vasculitis de la pleura o infarto pulmonar

DPR: derrame pleural reumatoideo; FR: factor reumatoide; LDH: lactato dehidrogenasa; LP: líquido pleural; PMN: polimorfonucleares; S: suero

1.4.3.6.2 Lupus eritematoso sistémico

La afectación pleural puede ser la clínica de presentación en un 5% de los casos, si bien entre el 30-50% desarrollarán una inflamación pleural sintomática a lo largo de su enfermedad^{238,239}. Los DP tienden a ser bilaterales (50%), pequeños y no suelen acompañarse de enfermedad pulmonar subyacente^{240,241}. Se comportan como exudados típicos y no

hay pruebas positivas definitivas que los diferencien de otros tipos de derrames^{242,243}. Los hallazgos de bajos niveles de complemento y altos títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) (>1/160) son sugestivos^{244,245}, pero no diagnósticos ya que algunos derrames neoplásicos, sobre todo linfomas, pueden tener títulos elevados²⁴⁶. Un trabajo reciente demuestra que la determinación de ANA en líquido pleural no aporta información adicional a la de su determinación en suero y solamente se recomienda su determinación en pacientes con un lupus eritematoso sistémico y un DP de etiología incierta, ya que la ausencia de ANAs en el líquido iría en contra del diagnóstico de pleuritis lúpica²⁴⁷. La presencia de células de lupus eritematoso (LE) es altamente específica²⁴⁸, si bien esta prueba raramente se lleva a cabo debido al largo tiempo de preparación que precisa²⁴⁰. En la biopsia pleural puede observarse un patrón de inmunofluorescencia específico caracterizado por la tinción nuclear de las células pleurales, ya sea con anti-IgM, anti-IgG o anti-C3²⁴⁹. En el lupus inducido por fármacos el DP también puede estar presente y suele desaparecer una vez que se retire el medicamento. En la mayoría de los casos los derrames por lupus eritematoso sistémico o lupus inducido por fármacos responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos o a bajas dosis de corticoesteroides orales²³⁹.

El resto de enfermedades sistémicas que pueden cursar con un DP¹⁹⁹, así como sus principales características, se resumen en la tabla 21²⁵⁰⁻²⁶¹.

Tabla 21. Características del derrame pleural en las enfermedades sistémicas

Enfermedad	Frecuencia	Tamaño/lateral	Característ DP	Patogenia
Lupus eritematoso sistémico ²³⁹⁻²⁴⁹	5% (30%-50% a lo largo de su enfermedad)	Pequeño/bilateral (50%)	Exudado neutrofílico o mononuclear. A veces sanguinolento ↓ Complemento. ANA > 1:160. Células LE ↓ pH y glucosa (20%)	Proceso de inflamación inmune localizado con activación del sistema del complemento y producción de inmunocomplejos
Síndrome de Sjögren ²⁵⁰	1%	Pequeño/uni o bilateral	Exudado linfocítico. Títulos de FR, ANA y Ac anti-SS-A/anti-SS-B positivos	Factores genéticos, hormonales y medioambientales
Enfermedad mixta tejido conectivo ²⁵¹	<6%	Pequeño/uni o bilateral	Exudado neutrofílico	Lesiones inmunológicas pleurales
Espondilitis anquilosante ²⁵²	0,1-5%	Pequeño/unilateral	Exudados con predominio celular variable pH y glucosa normales	En relación con posible enfermedad pulmonar subyacente
Polimiositis/dermatomiositis ²⁵³	Raro	Pequeño	No descritas	Asociada a enfermedad pulmonar intersticial difusa
Granulomatosis de Wegener ²⁵⁴	5-55%	Pequeño/unilateral	Exudado neutrofílico	Vasculitis subpleural con infarto pulmonar subyacente
Síndrome de Churg-Strauss ²⁵⁵	29%	Bilateral	Exudado eosinofílico	Aumento de la permeabilidad por vasculitis e infarto del parénquima pulmonar subyacente
Enfermedad de Behçet ²⁵⁶	1-5%	Pequeño/unilateral	Trasudado (obstrucción de la vena cava superior) o quilotorax	Obstrucción secundaria a trombosis de las grandes venas centrales
Sarcoidosis ²⁵⁷	0,7-10%	Pequeño/unilateral	Exudado linfocítico con glucosa normal. A veces trasudados, con predominio de eosinófilos y glucosa baja CD4/CD8 elevado	Aumento de la permeabilidad capilar por afectación pleural
Síndrome Mialgia-Eosinofilia ²⁵⁸	12-33%	Pequeño/bilateral	Exudado eosinofílico	Infiltración eosinofílica tras toma de triptófano
Fascitis eosinofílica ²⁵⁹	Raro	Bilateral	Exudado eosinofílico	Desconocida
Linfoma angioinmunoblástico de células T ²⁶⁰	12%	Pequeño/uni o bilateral	Exudado linfocítico	Proliferación prominente de las células del endotelio
Arteritis células gigantes ²⁶¹	Raro	Exudado neutrofílico	Exudado neutrofílico	Sin establecer

Ac: anticuerpos; ANA: anticuerpos antinucleares; DP: derrame pleural; FR: factor reumatoide

Hay que tener en cuenta que en las enfermedades sistémicas, el DP puede producirse, además de por la propia infiltración directa de la pleura o por un mecanismo inmune, por una afectación renal o cardiaca que pueden acompañar a estas entidades, así como por la presencia de una enfermedad tromboembólica, o por la toma de fármacos.

1.4.3.6.3 Asbestosis benigna

La exposición al asbesto puede producir un exudado pleural. Epler *et al* estudian una población de 1.135 personas asintomáticas que trabajaban con materiales que contenían asbesto²⁶². En esta población, 34 personas (3%) tenían un DP benigno, por ninguno de los 717 que componían el grupo control. La prevalencia variaba con la dosis de exposición. El periodo de latencia de aparición del derrame es más corto que en otras enfermedades relacionadas con el asbesto e, igualmente, es la alteración relacionada con el asbesto más frecuente durante los primeros 20 años tras la exposición^{262,263}. Los criterios diagnósticos para considerar un DP como una asbestosis benigna son: exposición al asbesto, confirmación mediante Rx de tórax o toracocentesis, no tener otra enfermedad que pueda ocasionar un DP y no haber tenido un tumor maligno en los 3 últimos años. La mayoría de los derrames son pequeños, asintomáticos en su mayor parte (66%) y pueden ser recurrentes²⁶².

1.4.3.6.4 Derrame pleural tras cirugía de revascularización mediante bypass coronario (CRBA)

La cirugía de revascularización mediante bypass aortocoronario (CRBA) es una de las causas más frecuente de DP y aparece, aproximadamente, en el 10% de los casos²⁶⁴. Su patogenia no es bien conocida, pero se asume que pueden estar implicados varios mecanismos, los cuales guardan relación con el tiempo transcurrido desde la operación. Las características del líquido dependerán de la etiología del DP y pueden ser trasudados, exudados, derrames hemáticos, empiemas o quilotórax.

En la tabla 22 se resumen las características de los DP tras la CRBA²⁶⁶⁻²⁷³.

Tabla 22. Características de los derrames pleurales tras la cirugía de bypass aortocoronario

	Tiempo de aparición del derrame	Mecanismo	Manifestaciones clínicas	Características del líquido
Paresia/parálisis hemidiafragma ²⁶⁷	Postoperatorio inmediato	Disfunción nervio frénico	Dolor torácico; respiración superficial	Trasudado
Trauma quirúrgico	Postoperatorio inmediato	Injerto AMI	Dolor torácico	Sanguinolento; exudado; neutrofílico
Insuficiencia cardíaca congestiva	Postoperatorio inmediato	Isquemia subyacente	Disnea; ortopnea; DPN; edemas MMII	Trasudado
Embolia pulmonar	Postoperatorio inmediato	Infarto/isquemia	Dolor torácico; disnea	Sanguinolento; exudado (20% trasudados); neutrofílico
Empiema	Postoperatorio inmediato	Contaminación del tubo; secuela de neumonía	Fiebre; dolor torácico	Pus; exudado; neutrofílico; pH<7,20; cultivo
Quilotórax	Postoperatorio inmediato	Daño conducto torácico durante la cirugía	Disnea	Lechoso; exudado; triglicéridos elevados; quilomicrones
Síndrome post-daño cardíaco ²⁶⁸	Temprano (1 mes)	Respuesta inmunológica tras la liberación de Ag miocárdicos a la sangre	Dolor torácico; fiebre; disnea; roce pericárdico y/o pleural; leucocitosis; VSG elevada	Sanguinolento; exudado; neutrofílico (luego linfocítico); AC antimiocárdicos presentes
Síndrome post-daño cardíaco ²⁶⁹	Tardíos (más de 2 mes)	Respuesta inmunológica tras la liberación de Ag miocárdicos a la sangre	Dolor torácico; fiebre; disnea; roce pericárdico y/o pleural; leucocitosis; VSG elevada	Sanguinolento; exudado; linfocítico; AC antimiocárdicos presentes
Linfocítico de etiología incierta ²⁷⁰	Tardíos	Forma crónica de SPDC Daño linfático tras la cirugía	Disnea si derrame importante	No hemorrágico; exudado; predominio linfocítico
Pericarditis constrictiva ²⁷¹	Tardíos	Derrame pericárdico	Disnea; edema; ingurgitación venosa yugular	Trasudado; predominio linfocítico; bilaterales
Pulmón en proceso de atrapamiento ²⁷²	Tardíos	Lesión inflamatoria aguda persistente	Disnea	No hemorrágico; exudado; predominio linfocítico
Pulmón atrapado ²⁷³	Persistente (más de 6 meses)	Lesión inflamatoria crónica que impide la expansión pulmonar	Disnea	Usualmente trasudado; predominio linfocítico

AC: anticuerpos; Ag: antígeno; AMI: arteria mamaria izquierda; DPN: disnea paroxística nocturna; MMII: miembros inferiores; SPDC: síndrome post-daño cardíaco; VSG: velocidad de sedimentación globular.

No podemos olvidar que, además, en todo postoperatorio se dan una serie de circunstancias, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la disminución de la deambulación y el manejo de las secreciones que podrían provocar la aparición de un DP por insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar y neumonía respectivamente, que no guardan relación con la cirugía de la CRBA²⁶⁵.

1.4.3.7 Enfermedades gastrointestinales

En ocasiones, el DP se produce por enfermedades infra-diafragmáticas, generalmente del abdomen superior. Varios mecanismos están implicados en que el líquido llegue al espacio pleural. Por una parte, los linfáticos que atraviesan el diafragma pueden hacer que el líquido que está en contacto con la cara abdominal del diafragma llegue a la pleura. Si se producen desgarros del diafragma por catéteres, traumatismos o cirugía, el líquido abdominal también puede alcanzar el espacio pleural. Por último, la vascularización de la porción muscular del diafragma es muy importante y puede suceder que enfermedades que afectan a su cara abdominal causen la suficiente inflamación en el lado torácico para exudar líquido a la pleura.

1.4.3.7.1 Pancreatitis

La pancreatitis es la enfermedad abdominal que con mayor frecuencia produce un DP. En las pancreatitis agudas el exudado pancreático inflamatorio llega al espacio pleural a través de los linfáticos y, bajo control de TC, se ha visto que en el 50% de los casos puede existir un DP²⁷⁴. En las pancreatitis crónicas, el DP se produce tras la obstrucción del conducto pancreático. En estos casos se puede producir una fístula pancreático-pleural. En ambos casos (pancreatitis aguda y crónica), el líquido es un exudado de predominio polimorfonuclear con unos niveles elevados de amilasa (más altos si existe una fístula) aunque, en una primera fase de la pancreatitis aguda, los valores pueden ser

normales²⁷⁵. El DP puede ser la primera manifestación de una fístula pancreático-pleural ya que como consecuencia de la descompresión del pseudoquiste, muchos pacientes tienen muy poca sintomatología abdominal²⁷⁶. Aunque un DP con amilasa elevada no se diagnostica habitualmente en grandes series de derrames, este parámetro no sirve para seleccionar pacientes con enfermedad abdominal concomitante²⁷⁷ por lo que no se debe determinar de una forma rutinaria²⁷⁸.

1.4.3.7.2 Enfermedades esplénicas

Infartos (obstrucción vascular)²⁸¹, hematomas (traumatismos)²⁸² y abscesos esplénicos (infecciones)²⁸³ pueden producir pequeños DP, siempre del lado izquierdo y que bioquímicamente son exudados de predominio neutrofílico.

1.4.3.7.3 Perforación esofágica

La perforación esofágica puede ser de causa traumática (iatrogénica o espontánea), inflamatoria o neoplásica. Las iatrogénicas (tras dilatación o endoscopia esofágica) son las más frecuentes. Las espontáneas (o rotura barogénica) se producen tras presentar vómitos bruscos y fuertes. Bladergroen *et al*/revisan su serie de 127 pacientes con una perforación de esófago²⁸⁴. En el 55% de los casos la rotura fue iatrogénica seguida de la espontánea (15%) y por cuerpos extraños (14%). El esófago se rasga siempre de forma longitudinal en su mitad inferior, porque en la parte superior tiene músculo estriado que lo hace más consistente. Por eso, el lado izquierdo suele ser el predominante (70% de los casos). La presentación característica es la de un dolor epigástrico severo de tipo pleurítico. En el caso de que sea espontáneo habrá el antecedente de vómitos bruscos. Estarán presentes la fiebre y la disfagia y se observará un neumomediastino en la Rx de tórax. El alcohol puede ser un factor favorecedor al producir esofagitis. El diagnóstico se establece mediante un esofagograma. El líquido es un empiema anaeróbico que cursa con un

pH muy bajo (<6) y amilasa elevada, en el que se pueden ver restos de comida con células epiteliales escamosas procedentes del esófago.

1.4.3.7.4 Fístula bilio-pleural

Diversas causas pueden conducir a la formación de una fístula biliopleural, entre ellas el drenaje biliar percutáneo, una medida paliativa quirúrgica a la ictericia obstructiva que dará lugar a un DP bilioso²⁸³. Se han descrito algunos factores que pueden favorecer la existencia de esta fístula: obstrucción biliar completa, catéter colocado entre la 9ª-10ª costilla en la línea media axilar y drenaje prolongado (7 días–2 meses)²⁸⁴. En la Rx de tórax se observa un DP derecho, a veces con un nivel hidro-aéreo en el hígado. El líquido es de un aspecto verdoso que responde a las características de un exudado con predominio de polimorfonucleares y un cociente de bilirrubina líquido pleural/suero mayor de 1. Las complicaciones pleurales de un drenaje biliar percutáneo son poco frecuentes, pero se han descrito casos de hemotórax, empiema y siembra maligna pleural^{285,286}.

1.4.3.7.5 Abscesos hepáticos y de abdomen superior

Los abscesos del abdomen superior (hepáticos y subfrénicos) cursan con una alta incidencia de DP y, en ocasiones, son la primera manifestación de la enfermedad²⁸⁷. Los derrames suelen ser de pequeño tamaño, exudados estériles y con predominio neutrófilo. Si el absceso se rompe en el espacio pleural el líquido será un empiema de gran tamaño.

1.4.3.7.6 Otras enfermedades gastrointestinales

Excepcionalmente se han descrito casos de DP en otras enfermedades gastrointestinales como la hepatitis B (exudado de predominio linfocítico)²⁸⁸, infecciones por el virus de Epstein-Barr²⁸⁹, mala colocación de tubos de alimentación enteral²⁹⁰ o fístula gastropleurales²⁹¹.

En la tabla 23 se resumen las características más importantes de los DP secundarios a enfermedad gastrointestinal.

Tabla 23. Características de los derrames pleurales secundarios a enfermedad gastrointestinal

Entidad	Características	Comentario	Lateralidad
Pancreatitis aguda ²⁷⁵	Exudado Predominio PMN Amilasa: al inicio puede ser normal pero aumentar progresivamente	A veces hemorrágico	Generalmente izquierdo
Pancreatitis crónica con fístula pancreática ²⁷⁶	Exudado Predominio PMN Amilasa muy elevada (>100.000 UI/mL)		Generalmente izquierdo. A veces derecho o bilateral
Enfermedades esplénicas ²⁷⁹⁻²⁸¹	Exudado predominio PMN Amilasa normal	Dolor pleurítico. A veces hemorrágico	Izquierdo
Rotura de esófago ²⁸²	Empiema anaeróbico pH: 5-7; LDH >1.000 UI/L; glucosa >60 mg/dL; A veces partículas de comida y células epiteliales escamosas Amilasa elevada	Clínica aguda y característica	Izquierdo
Fístula biliopleural ^{283,284}	Exudado predominio PMN Cociente bilirrubina LP/S >1 Amilasa normal	A veces biliptisis	Derecho
Abscesos abdomen superior ²⁸⁵	Exudado predominio PMN Amilasa normal	A veces empiema	Unilateral

LDH: lactato dehidrogenasa; LP/S: cociente líquido pleural/suero; PMN: polimorfonucleares

La tabla 24 presenta el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales que cursan con un pH bajo.

Tabla 24. Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales con pH bajo

Enfermedad	Características
Derrame lúpico agudo	En un 20% de los casos Glucosa también baja
Derrame maligno	Menor supervivencia Mayor rentabilidad pruebas diagnósticas Pobre respuesta a la pleurodesis
Derrame paraneumónico complicado/empiema	Requiere drenaje torácico
Derrame pleural reumatoideo (crónico)	Glucosa muy baja LDH elevada
Derrame tuberculoso	Glucosa baja
Fístula pancreático-pleural	Valores elevados de amilasa
Hemotórax	Hematocrito LP/S $\geq 0,5$
Rotura de esófago	pH muy bajo Amilasa elevada (salivar)

LP/S: cociente líquido pleural/suero

1.4.3.8 Derrames de origen ginecológico

El DP también se puede presentar en un pequeño grupo de enfermedades ginecológicas y obstétricas.

1.4.3.8.1 Síndrome de hiperestimulación ovárica

Es una complicación grave de la ovulación inducida, que se produce a las 2-3 semanas de haber recibido tratamiento con hormona gonadotropina coriónica humana (HGCH), y se caracteriza por un aumento masivo de los ovarios que presentan múltiples quistes y acumulación de líquido en el tercer espacio, que produce depleción de volumen y hemoconcentración²⁹². Actualmente, se piensa que la hiperestimulación ovárica produce sustancias vasoactivas (fundamentalmente interleuquina 6 (IL-6) y factor de crecimiento endotelial vascular) que ocasionan un aumento de la permeabilidad capilar, ascitis y, posteriormente, DP. De todas formas, es probable que otros factores sistémicos estén

involucrados en el movimiento de líquido en las cavidades peritoneal y pleural.

El DP aparece 7-14 días después de la inyección de HGCH²⁹³, suele ser de gran volumen²⁹⁴ y del lado derecho (53% de los casos) aunque también puede ser bilateral (29%) e izquierdo (18%)²⁹⁵. El líquido es un exudado²⁹⁶ y puede tener valores elevados de Interleuquinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8) y de factor de necrosis tumoral alfa²⁹⁷.

1.4.3.8.2 Derrame pleural en embarazadas

Las mujeres embarazadas tienen frecuentemente un DP. Kocijancij *et al* estudian una serie de 47 mujeres embarazadas y 28 (59,5%) tenían un DP²⁹⁸, por el 25% de 106 voluntarios sanos estudiados por el mismo grupo²⁹⁹. El grosor medio del líquido pleural fue $2,9 \pm 1,1$ mm y las pacientes estaban asintomáticas. Si el DP es sintomático, el síndrome de hiperestimulación ovárico sería una posibilidad. Se ha visto que la embolia pulmonar es la causa más frecuente de DP en mujeres embarazadas y que la incidencia de embolismo pulmonar es mayor en esta población que las que no lo están³⁰⁰, por lo que es posible que esta entidad sea la responsable del mayor número de DP en esta población.

1.4.3.8.3 Derrame pleural post-parto

Kochenour *et al* describen 3 casos de mujeres que, a las pocas semanas del parto, desarrollan un cuadro con anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina), enfermedad pleuropulmonar, fiebre y manifestaciones cardíacas, en los que se descartó la existencia de infección y embolia pulmonar³⁰¹. Los autores sugieren que los anticuerpos antifosfolípidos son un factor de riesgo para este síndrome autoinmune postparto. No se aportan datos acerca de las características del líquido.

1.4.3.8.4 Síndrome de Meigs

Este síndrome consiste en la presencia de ascitis y DP en pacientes con un tumor de ovario benigno (fibroma), que desaparecen tras la extirpación del tumor³⁰². Posteriormente se observó que en tumores pélvicos de otra naturaleza (tumores benignos de útero, tumores malignos de ovario de bajo grado sin evidencia de metástasis y endometriomas), la ascitis y el DP también desaparecían tras la extirpación del tumor. La importancia de este síndrome es que no todos los pacientes con una masa pélvica, ascitis y DP tienen una enfermedad metastásica. Parece que estos tumores primarios producen una gran cantidad de líquido que alcanza la cavidad peritoneal (ascitis) y, a través del diafragma, llega al espacio pleural. La ascitis y el líquido pleural tienen las mismas características y el DP reaparece rápidamente tras la toracocentesis. En el 70% de los casos el DP es derecho, en el 10% izquierdo y en el 20% bilateral³⁰³. El líquido suele comportarse como un exudado³⁰⁴ (aunque su aspecto claro pueda hacer pensar que se trata de un trasudado) y, en ocasiones, se han descrito valores elevados de CA-125 sin que ello indique la presencia de una neoplasia³⁰⁵.

1.4.3.8.5 Endometriosis y derrame pleural

Se han descrito casos de endometriosis severa que se complican con ascitis y, en ocasiones DP³⁰⁶. La frecuencia es muy baja ya que en una revisión solamente se describen 13 casos³⁰⁷. El mecanismo de llegada del líquido al espacio pleural es el mismo que en el síndrome de Meigs. Los síntomas son dolor y distensión abdominal, náuseas y pérdida de peso. Puede haber también dismenorrea y a veces los síntomas aumentan con los periodos menstruales. El DP suele ser del lado derecho, de aspecto sanguinolento o achocolatado y pueden observarse macrófagos cargados de hemosiderina con un CA-125 elevado^{306,307}. El diagnóstico debería establecerse en toda mujer que durante la menstruación desarrolla un DP sanguinolento o achocolatado.

1.4.3.8.6 Hemotórax catamenial

El hemotórax catamenial o endometriosis torácica es una entidad muy poco frecuente de la que solo hay descritos unos pocos casos. Shepard *et al* revisan las características de 16 casos con esta entidad. Todos los hemotórax son del lado derecho, ocurren en mujeres nulíparas en la 4ª década de la vida, tienen endometriosis pélvica y peritoneal conocidas y, característicamente, presentan dolor abdominal en el inicio de la menstruación. La disnea es un síntoma frecuente³⁰⁸. El líquido es sanguinolento y responde bioquímicamente a un exudado³⁰⁸.

En la tabla 25 se resumen las características más importantes de los DP de origen ginecológico.

Tabla 25. Características de los derrames pleurales ginecológicos

Enfermedad	Radiografía	Líquido	Características
SHO ²⁹³⁻²⁹⁷	Derecho (53%); bilateral (29%); izquierdo (18%)	Exudado	Valores elevados de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF α
Hemotórax catamenial ³⁰⁸	Derecho	Exudado	Sanguinolento
Endometriosis ³⁰⁶	Derecho	Exudado	Sanguinolento/achocolatado
Derrame pleural post-parto ³⁰¹		Desconocido	Presencia de Ac antifosfolípidos
Síndrome de Meigs ³⁰²⁻³⁰⁵	Derecho (70%)	Exudado	En ocasiones, CA-125 elevado

AC: anticuerpos; IL: interleuquina; SHO: síndrome de hiperestimulación ovárica; TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

1.4.3.9 Alteraciones linfáticas

En la linfangioleiomiomatosis y en el síndrome de uñas amarillas se producen alteraciones a nivel de los vasos linfáticos y el DP se produce al no poder reabsorberse el líquido por la obstrucción linfática.

1.4.3.9.1 Linfangioleiomiomatosis

Es una enfermedad de origen desconocido que afecta a mujeres en edad fértil que se caracteriza por la proliferación e infiltración de células atípicas del músculo liso en todas las estructuras pulmonares (vías aéreas, vasos sanguíneos, linfáticos e intersticio)^{309,310}. La insuficiencia respiratoria es progresiva y la aparición de las complicaciones pleurales (neumotórax y quilotórax) son las que llevan al clínico a considerar el diagnóstico de esta enfermedad. El quilotórax es menos frecuente en la linfangioleiomiomatosis que el neumotórax, con una prevalencia del 20-30% en todas las series publicadas³¹¹. Su patogenia es la obstrucción linfática por parte de las células musculares lisas y también puede haber afectación abdominal con ascitis quilosa y adenopatías^{312,313}. Suelen ser derrames unilaterales (de cualquier lado), grandes y raramente ocurren de forma simultánea a los neumotórax.

1.4.3.9.2 Síndrome de uñas amarillas

La triada de este síndrome consiste en la presencia de uñas amarillas deformadas, linfedema y derrame pleural³¹⁴. La disfunción de los linfáticos, origen de la enfermedad, causa desfiguración, engrosamiento y color amarillento en las uñas, linfedema y DP al no poder reabsorberse el líquido por obstrucción linfática. Este síndrome puede ser secundario a varias enfermedades y no tienen por qué manifestarse todos los síntomas de forma simultánea. La cantidad de líquido puede variar entre derrames pequeños o masivos. En el 50% de los casos es bilateral. El líquido es un exudado con predominio de linfocitos y con tendencia a recurrir tras la toracocentesis³¹⁵. En casos raros puede ser un quilotórax.

1.4.3.10 Uremia

El 50% de los pacientes con hemodiálisis a largo plazo desarrollan un DP³¹⁶ sin que guarde relación con el grado de uremia³¹⁶. Más de la mitad son sintomáticos (fiebre, dolor torácico, tos y disnea)³¹⁷. El líquido

pleural es un exudado con predominio de linfocitos. El diagnóstico se establece ante un DP no diagnosticado con alteración de la función renal.

1.4.3.11 Derrame pleural por fármacos

Ante un DP no diagnosticado es importante hacer una detallada historia clínica enfocada a investigar la toma previa de fármacos. Aunque poco frecuentes, una amplia serie de fármacos pueden producir un exudado pleural³¹⁸. Sin embargo, los fármacos sobre los que hay descritos 100 o más casos son mucho menos numerosos (methotrexate, amiodarona, fenitoina, nitrofurantoina y beta-bloqueantes)²⁴⁹. Se puede encontrar información más detallada en <http://www.pneumotox.com>.



1.5 REFERENCIAS

1. **Albertine KH**, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. **Am J Anat** 1982; **165:277-94**.
2. **Mariassy AT**, Wheeldon EB. The pleura: a combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. I. Normal pleura. **Exp Lung Res** 1983; **4:293-314**.
3. **Michailova K**, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopy study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. **Ann Anat** 1999; **181:253-60**.
4. **Wang NS**. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. **Am Rev Respir Dis** 1974; **110:623-33**.
5. **Andrews PM**, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. **Anat Rec** 1973; **177:409-26**.
6. **Miseroocchi G**, Agostoni E. Pleural liquid and surface pressures at various lung volumes. **Respir Physiol** 1980; **39:315-26**.
7. **Bernaudin JF**, Fleury JY. Anatomy of the blood and lymphatic circulation of the pleura serosa. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A (eds). **The pleural in health and disease**. New York: Marcel Dekker; 1985; **101-24**.
8. **Von Hayek H**. The parietal pleura and visceral pleura. New York: Hafner Publishing; 1960.
9. **Milne ENC**, Pistolesi M. Reading the chest radiograph: a physiologic approach. St Louis: Mosby; 1993.
10. **Pistolesi M**, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. **Am Rev Respir Dis** 1989; **140:825-47**.
11. **Noppen M**, De Waele M, Li R, Gucht VK, D'Haese J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. **Am J Respi Crit Care Med** 2000; **162:1023-1026**.
12. **Yamada S**. Uber die serose Flussigkeit in der Pleurahohle der gesunde Menschen. **Z Ges Exp Med** 1933; **90:342-8**.

13. **Miserocchi G**, Agostoni E. Contents of the pleural space. **J Appl Physiol** **1971**; **30:208-13**.
14. **Miserocchi G**. Physiology and pathophysiology pleural fluid turnover. **Eur Respir J** **1997**; **10:219-25**.
15. **Albertine KH**, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. **Am J Anat** **1982**; **165:277-94**.
16. **Mariassy AT**, Wheeldon EB. The pleura: a combined light microscopic, scanning, and transmission electron microscopic study in the sheep. I. Normal pleura. **Exp Lung Res** **1983**; **4:293-314**.
17. **Michailova K**, Wassilev W, Wedel T. Scanning and transmission electron microscopy study of visceral and parietal peritoneal regions in the rat. **Ann Anat** **1999**; **181:253-60**.
18. **Wang NS**. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. **Am Rev Respir Dis** **1974**; **110:623-33**.
19. **Andrews PM**, Porter KR. The ultrastructural morphology and possible functional significance of mesothelial microvilli. **Anat Rec** **1973**; **177:409-26**.
20. **Miserocchi G**, Agostoni E. Pleural liquid and surface pressures at various lung volumes. **Respir Physiol** **1980**; **39:315-26**.
21. **Bernaudin JF**, Fleury JY. Anatomy of the blood and lymphatic circulation of the pleura serosa. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A (eds). **The pleural in health and disease**. New York: Marcel Dekker; **1985**; **101-24**.
22. **Von Hayek H**. The parietal pleura and visceral pleura. New York: Hafner Publishing; **1960**.
23. **Milne ENC**, Pistolesi M. Reading the chest radiograph: a physiologic approach. St Louis: Mosby; **1993**.
24. **Pistolesi M**, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. **Am Rev Respir Dis** **1989**; **140:825-47**.
25. **Noppen M**, De Waele M, Li R, Gucht VK, D'Haese J, Gerlo E, Vincken W. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. **Am J Respi Crit Care Med** **2000**; **162:1023-1026**.

26. **Yamada S.** Über die seröse Flüssigkeit in der Pleurahöhle der gesunde Menschen. **Z Ges Exp Med 1933; 90:342-8.**
27. **Miserocchi G,** Agostoni E. Contents of the pleural space. **J Appl Physiol 1971; 30:208-13.**
28. **Miserocchi G.** Physiology and pathophysiology pleural fluid turnover. **Eur Respir J 1997; 10:219–25.**
29. **Staub NC.** New concepts about the pathophysiology of pulmonary edema. **J Thorac Imaging 1988; 3:8-14.**
30. **Miserocchi G,** Venturoli D, Negrini D, Del Fabbro M. Model of pleural fluid turnover. **J Appl Physiol 1993; 75:1798-806.**
31. **Wang NS.** The preformed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the pleura parietal. **Am Rev Respir Dis 1975; 111:12-20.**
32. **Agostoni E.** Mechanics of the pleural space. **Physiol Rev 1972; 52:57-128.**
33. **Agostoni E.** Mechanics of the pleural space. In: Fishman AP, Macklem PT, Mead JS, eds. Handbook of physiology. **The respiratory system. Section 3, volume III, part 2. Washington, DC: American Physiological Society, 1986:531-59.**
34. **Miserocchi G,** Nakamura T, Mariani E, Negrini D. Pleural liquid pressure over the interlobar, mediastinal and diaphragmatic surfaces of the lung. **Respir Physiol 1981; 46:61-9.**
35. **Rutishauser WJ,** Banchemo N, Tsakiris AG, Wood E. Effect of gravitational and inertial forces on pleural and esophageal pressures. **J Appl Physiol 1967; 23:1041-52.**
36. **Miserocchi G,** Mariani E, Negrini D. Role of the diaphragm in setting liquid pressure in seros cavities. **Respir Physiol 1982; 50:381-92.**
37. **Wiener-Kronish JP,** Gropper MA, Lai-Fook SJ. Pleural liquid pressure in dogs measured using a rib capsule. **J Appl Physiol 1985; 59:597-602.**
38. **Staub NC,** Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura. Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A (eds). **The pleural in health and disease. New York: Marcel Dekker; 1985; 169-93.**

39. **Wiener-Kronish JP**, Albertine KH, Licko V, Staub NC. Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. **J Appl Physiol** 1984; **56:459-63**.
40. **Broaddus C**, Staub NC. Pleural liquid and protein turnover in health and disease. **Sem Respir Dis** 1987; **9:7-12**.
41. **Lai-Fook SJ**. Pleural mechanic and fluid exchange. **Physiol Rev** 2004; **84:385-410**.
42. **Villena-Garrido V**, Ferrer-Sancho J, Hernández-Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Rodríguez-Panadero F, Romero-Candeira S, Salvatierra-Velázquez A, Valdés-Cuadrado L. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Normativa SEPAR. **Arch Bronconeumol** 2006; **42:349-72**.
43. **Light RW**. Pleural diseases, 4th ed. **Baltimore. Williams & Wilkins, 1995: 87-95**.
44. **Hirsch A**, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases. **Thorax** 1979; **34:106-12**.
45. **Collins TR**, Sahn SA. Thoracentesis: Complications, patient experience and diagnostic value. **Chest** 1987; **91:817-22**.
46. **Sahn SA**. The value of pleural fluid analysis. **Am J Med Sci** 2008; **335:7-15**.
47. **Hooper C**, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010; **65(Suppl 2):ii4-ii17**.
48. **Light RW**. Diagnostic principles in pleural disease. **Eur Respir J** 1997; **10:476-81**.
49. **Light RW**. Pleural effusion. **N Engl J Med** 2002; **346:1971-7**.
50. **Romero-Candeira S**, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? **Chest** 2002; **122:1524-9**.
51. **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**. 2001;**110:681-6**.

52. **Burgess LJ**, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. **Chest** **1995; 107:1604-9**.
53. **Valdés L**, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, Álvarez-Dobaño JM, Salgueiro M, Rodríguez-Suárez JR. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. **Chest** **1991; 99:1097-102**.
54. **Valdés L**, Pose A, San José E, Suárez J, Penela P, Valle JM, Álvarez D. Diagnostic value of cholesterol in pleural fluids. **Eur J Intern Med** **1998; 9:157-164**.
55. **Valdés L**, San José E, Estévez JC, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Valle JM, Penela P, Vizcaíno L, Pose A. Cholesterol in pleural exudates depends mainly on increased capillary permeability. **Transl Res** **2010; 155:178-84**.
56. **Valdés L**, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. **Chest** **1996; 109:158-62**.
57. **Kataoka H**. Pericardial and pleural effusions in decompensated chronic heart failure. **Am Heart J** **2000; 139:918-23**.
58. **Hall WJ**, Mayewski RJ. Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions. **Ann Intern Med** **1985; 103:799-802**.
59. **Rabin CB**, Blackman NS. Bilateral pleural effusion: its significance in association with a heart of normal size. **J Mt Sinai Hosp** **1957; 24:45-63**.
60. **Kinasewitz GT**, Jones KR. Effusions from cardiac diseases. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, **London, 2008; 315-21**.
61. **Broaddus VC**. Diuresis and transudative effusions – Changing the rules of the game. **Am J Med** **2001; 110:732-5**.
62. **Eid AA**, Keddissi JI, Samaha M, Tawk MM, Kimmell K, Kinasewitz GT. Exudative effusions in congestive heart failure. **Chest** **2002; 122:1518-23**.
63. **Porcel JM**, Esquerda A, Martínez M, Rodríguez-Panadero F, Bielsa S. Influence of pleural fluid red blood cell count on the misidentification of transudates. **Med Cin (Barc)** **2008; 131:770-2**.

64. **Porcel JM**, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas C. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. **Am J Med.** **2004**; **116:417–20**.
65. **Tomcsanyi J**, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. **Eur J Heart Fail.** **2004**; **6:753–6**.
66. **Gegenhuber A**, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayers M. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions. **Chest** **2005**; **128:1003–9**.
67. **Kolditz M**, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. **Eur Respir J** **2006**; **28:144–50**.
68. **Porcel JM**, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-González A, Vives M. 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.** **2007**; **12:654–9**.
69. **Liao H**, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. **Respirology.** **2008**; **13:53–7**.
70. **Han CH**, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. **Inter Med** **2008**; **47:1669–74**.
71. **Porcel JM**, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. **Chest** **2009**; **136:671–7**.
72. **Valdés L**, San José E, Pose A, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Ferreiro L, Anchorena C, Pereyra MF, González-Juanatey JR, Sahn SA. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pleural effusions of cardiac origin. **Arch Bronconeumol.** **2011**; **47:246–251**.
73. **Costello-Boerrigter LC**, Boerrigter G, Rendfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and b-type natriuretic peptide in the general community. **J Am Coll Cardiol** **2006**; **47:345–53**.

74. **Ordóñez-Llanos J**, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. **Am J Cardiol** 2008; **101(Suppl):9A–15A**.
75. **Tang WH**, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, Storrow AB, Christenson RH; NACB Committee. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. **Clin Biochem** 2008; **41:210–21**.
76. **Ybarra J**, Planas F, Navarro-López F, Pujadas S, Pujadas J, Jurado J, Pou JM. Association between sleep-disordered breathing, amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and insulin resistance in morbidly obese young women. **Eur J Intern Med** 2009; **20:174–81**.
77. **Xiol X**, Guardiola J. Hepatic hydrothorax. **Curr Opin Pulm Med** 1998; **4:239–42**.
78. **Gurung P**, Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Nietert PJ, Sahn SA. Pleural fluid analysis and radiographic, sonographic, and echocardiographic characteristics of hepatic hydrothorax. **Chest** 2011; **140:448–53**.
79. **Alberts WM**, Salem AJ, Solomon DA, Boyce G. Hepatic hydrothorax. Cause and management. **Arch Intern Med** 1991; **151:2383–8**.
80. **Jeffries MA**, Kazanjian S, Wilson M, Punch J, Fontana RJ. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. **Liver Transpl Surg** 1998; **4:416–23**.
81. **Siegerstetter V**, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2001; **13:529–34**.
82. **Xiol X**, Castellote J, Cortés-Beut R, Delgado M, Guardiola J, Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. **Am J Med** 2001; **111:67–9**.
83. **Johnston RF**, Loo RV. Hepatic hydrothorax. **Ann Intern Med** 1964; **61:385–401**.
84. **Lieberman FL**, Peters RL. Cirrhotic hydrothorax: further evidence that an acquired diaphragmatic defect is at fault. **Arch Intern Med** 1970; **125:114–7**.

85. **LeVeen HH**, Piccone VA, Hutto RB. Management of ascites with hydrothorax. **Am J Surg** 1984; 148:210-3.
86. **Esteve M**, Xiol X, Fernández F, Gonzalez F, Baliellas C. Treatment and outcome of hydrothorax in liver cirrhosis. **J Clin Nutr Gastroenterol** 1986; 1:139-44.
87. **Ackerman Z**, Reynolds TB. Evaluation of pleural fluid in patients with cirrhosis. **J Clin Gastroenterol.** 1997; 25: 619-22.
88. **Rubinstein D**, McInnes ID, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. **Gastroenterology** 1985; 88:188-91.
89. **Light RW**. The undiagnosed pleural effusion. **Clin Chest Med** 2006; 27:309-19.
90. **Villena V**, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez-Martínez C, Martín-Escribano P. Prospective study of 1,000 consecutive patients with pleural effusion. Etiology of the effusion and characteristics of the patients. **Arch Bronconeumol** 2002; 38:21-6.
91. **Llach F**, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome: a prospective study of 36 adult patients. **Ann Intern Med** 1975; 83:8-14.
92. **Salcedo JR**. Urinothorax: report of 4 cases and review of the literature. **J Urol** 1986; 135:805-8.
93. **Garcia-Pachon E**, Padilla-Navas I. Urinothorax: case report and review of the literatura with emphasis on biochemical diagnosis. **Respiration** 2004; 71:533-6.
94. **Miller KS**, Wooden S, Sahn SA. Urinothorax: A cause of low pH transudative pleural effusion. **Am J Med** 1988; 85:448-9.
95. **Stark DD**, Shades JG, Baron RL, Koch DD. Biochemical features of urinothorax. **Arch Intern Med** 1982; 142:1509-11.
96. **Mora RB**, Silvente CM, Nieto JM, Cuervo MA. Urinothorax: presentation of a new case as pleural exudate. **South Med J** 2010; 103:931-3.
97. **Monla-Hassan J**, Eichenhorn M, Spickler E, Talati S, Nockels R, Hyzy R. Duropleural fistula manifested a large pleural transudate: an unusual complication of transthoracic diskectomy. **Chest** 1998; 114:1786-8.

98. **D'Souza R**, Doshi A, Bhojraj S, Shetty P, Udawada Z. Massive pleural effusion as the presenting feature of a subarachnoid-pleural fistula. **Respiration** 2002; **69:96–9**.
99. **Huggins JT**, Sahn SA. Duro-pleural fistula diagnosed by beta2-transferrin. **Respiration** 2003; **70:423-5**.
100. **Nomoto Y**, Suga T, Nakajima K, Sakai H, Osawa G, Ota K, Kawaguchi Y, Sakai T, Sakai S, Shibata M, et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis – a collaborative study of 161 centers. **Am J Nephrol** 1989; **9:363-7**.
101. **Twardowski Z**, Khanna R, Nolph K, Scalamogna A, Metzler MH, Schneider TW, Prowant BF, Ryan LP. Intra-abdominal pressures during natural activities in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. **Nephron** 1986; **44:129-35**.
102. **Lepage S**, Bisson G, Verreault J, Plante GE. Massive hydrothorax complicating peritoneal dialysis. Isotopic investigation (peritoneopleural scintigraphy). **Clin Nucl Med** 1993; **18:498-501**.
103. **Trust A**, Rossoff L. Tension hydrothorax in a patient with renal failure. **Chest** 1990; **97:1254-5**.
104. **Moore PJ**, Thomas PA. The trapped lung with chronic pleural space: a cause of recurring pleural effusion. **Milit Med** 1967; **132:998-1002**.
105. **Pereyra MF**, Ferreiro L, Valdés L. Unexpandable lung. **Arch Bronconeumol** 2013 Feb;**49(2):63-9**.
106. **Huggins JT**, Sahn SA, Heidecker J, Ravenel JG, Doelken P. Characteristics of trapped lung: pleural fluid analysis, manometry, and air-contrasted CT. **Chest** 2007; **131:206-13**.
107. **Duntley P**, Siever J, Korwes M, Harpel K, Heffner JE. Vascular erosion by central venous catheters. **Chest** 1992; **101:1633.8**.
108. **Armstrong C**, Mayhall C. Contralateral hydrothorax following subclavian catheter replacement using a guidewire. **Chest** 1983; **84:231-3**.
109. **Milam M**, Sahn S. Horner's syndrome secondary to hydromediastinum. A complication of extravascular migration of a central venous catheter. **Chest** 1988; **94:1093-4**.

110. **Tocino I**, Watanabe A. Impending catheter perforation of superior vena cava: radiographic recognition. **AJR Am J Roentgenol** **1986**; **146:487-90**.
111. **Pittman J**, Dirnhuber M. Glycinothorax: a new complication of transurethral surgery. **Anaesthesia** **2000**; **55:155-7**.
112. **Barker L**. Glycinothorax revisited. **Anaesthesia** **2000**; **55:706-7**.
113. **Doh JW**, Bae HG, Lee KS, Yun IG, Byun BJ. Hydrothorax from intrathoracic migration of a ventriculoperitoneal shunt catheter. **Surg Neurol** **1995**; **43:340-3**.
114. **Venes J**, Shaw R. Ventriculopleural shunting in the management of hydrocephalus. **Childs Brain** **1979**; **5:45-50**.
115. **Venes J**. Pleural fluid effusion and eosinophilia following ventriculo-pleural shunting. **Dev Med Child Neurol** **1976**; **16:72-6**.
116. **Iosif G**, Fleischman J, Chitkera R. Empyema due to ventriculopleural shunt. **Chest** **1991**; **99:1538-9**.
117. **Chiang V**, Torbey M, Rigamonti D, Willians MA. Ventriculopleural shunt obstruction in positive-pressure ventilation. **J Neurosurg** **2001**; **95:116-8**.
118. **Sahn SA**. Getting the most from pleural fluid analysis. **Respirology** **2012**; **17:270-277**.
119. **Adelman M**, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. **Am J Med** **1984**; **77:915-20**.
120. **Martínez-García MA**, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, Sanchis-Aldás JL. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. **Eur Respir J** **2000**; **15:166-9**.
121. **Krenke R**, Nasilowski J, Korczynski P, Gorska K, Przybyłowski T, Chazan R, Light RW. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusions. **Eur Respir J** **2009**; **34:1111-7**.
122. **Ferreiro L**, San José E, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Golpe A, Gude F, Anchorena C, Pereyra MF, Zamarrón C, Valdés L. Eosinophilic Pleural Effusion: Incidence, Etiology and Prognostic Significance. **Arch Bronconeumol**. **2011**; **47:504-509**.

123. **Marel M**, Zrůstová M, Stasný B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. **Chest** **1993**; **104:1486-9**.
124. **Rodríguez-Panadero F**. Effusions from malignancy. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, **London, 2008**; **323-37**.
125. **Roberts ME**, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** **2010**; **65(Suppl 2):ii32-ii40**.
126. **Sahn SA**. The pleura. **Am Rev Respir Dis** **1988**; **138:184-234**.
127. **Salyer WR**, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. **Chest** **1975**; **67:536-9**.
128. **Sahn SA**. Malignant pleural effusions. **Semin Respir Med** **1987**; **9:43-53**.
129. **Nguyen AH**, Miller EJ, Wichman CS, Berim IG, Agrawal DK. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Transl Res.** **2015 Apr 16. pii: S1931-5244(15)00113-9**.
130. **Wu Q**, Li M, Zhang S, Chen L, Gu X, Xu F. Clinical diagnostic utility of CA 15,3 for the diagnosis of malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Exp Ther Med.** **2015 Jan;9(1):232-238**.
131. **Liang QL**, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax** **2008**; **63:35-41**.
132. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. **Chest** **2004**; **126:1757-63**.
133. **Ferrer J**, Roldán J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. **Chest** **2005**; **127:1017-22**.

134. **Rodriguez-Panadero F**, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. **Am Rev Respir Dis** **1989**;139:663-7.
135. **Heffner JE**, Heffner JN, Brown LK. Multilevel and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions. **Chest** **2003**; **123**:1887-94.
136. **Shen YC**, Liu MQ, Wan C, Chen L, Wang T, Wen FQ. Diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Exp Ther Med** **2012**; **3**:1072-6.
137. **Senger DR**, Van de Water L, Brown LF, et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology. **Cancer Metastasis Rev** **1993**; **12**:303-24.
138. **Berse B**, Brown LF, Van de Water L, Dvorak HF, Senger DR. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. **Mol Biol Cell** **1992**; **3**:211-20.
139. **Elhefny RA**, Shaban MM, Shaker OG. Prognostic value of proinflammatory cytokine and pro-angiogenesis factor in differentiating malignant from benign exudative effusion. **Clin Respir J**. **2015 Apr 1**. doi: **10.1111/crj.12302**. [Epub ahead of print]
140. **Santotoribio JD**, Cañavate-Solano C, Garcia-de la Torre A, Del Valle-Vazquez L, Arce-Matute F, Cuadros-Muñoz JF, Sanchez Del Pino MJ, Bandez-Ruiz MJ, Piñuela-Rojas C, Perez-Ramos S. Homocysteine: new tumour marker in pleural fluid. **Tumour Biol**. **2015 May 9**. [Epub ahead of print]
141. **Sánchez-Otero N**, Blanco-Prieto S, Páez de la Cadena M, Vázquez-Iglesias L, Fernández-Villar A, Botana-Rial MI, Rodríguez-Berrocal FJ. Calprotectin: a novel biomarker for the diagnosis of pleural effusion. **Br J Cancer** **2012**; **107**:1876-82.
142. **Loddenkemper R**. Thoracoscopy. State of the art. **Eur Respir J** **1998**; **11**:213-21
143. **Wick MR**. Pathology: cytology. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. **London: Hodder Arnold; 2008. 293–313**.
144. **Boutin C**, Rey F. Thoracoscopic in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1. Diagnosis. **Cancer** **1993**; **72**:389-393.

145. **West SD**, Lee YCG. Management of malignant pleural mesothelioma. **Clin Chest Med 2006; 27:335-54.**
146. **Renshaw AA**, Dean BR, Antman KH, Sugarbaker DJ, Cibas ES. The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. **Chest 1997; 111:106-9.**
147. **Edge JR**, Choudhury SL. Malignant mesothelioma of the pleura in Barrow-in-Furness. **Thorax. 1978; 33:26-30.**
148. **Lee YC**. Hunting for a pleural fluid test for mesothelioma: is soluble mesothelin the answer? **Thorax 2007; 62:561-562.**
149. **Ordóñez NG**. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. **Am J Surg Pathol 2003; 27:11031-51.**
150. **Robinson BW**, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, Winzell P, Hellstrom KE, Hellstrom I. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. **Lancet 2003; 362:1612-6.**
151. **Scherpereel A**, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Grégoire M, Copin MC, Devos P, Chahine B, Porte H, Lassalle P. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. **Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1155-60.**
152. **Wheatley-Price P**, Yang B, Patsios D, Patel D, Ma C, Xu W, Leigh N, Feld R, Cho BC, O'Sullivan B, Roberts H, Tsao MS, Tammemagi M, Anraku M, Chen Z, de Perrot M, Liu G. Soluble mesothelin-related Peptide and osteopontin as markers of response in malignant mesothelioma. **J Clin Oncol 2010; 28:3316-22.**
153. **Franceschini MC**, Ferro P, Canessa PA, Battolla E, Dessanti P, Valentino A, Casolari L, Fontana V, Pezzi R, Fedeli F, Pistillo MP, Roncella S. Mesothelin in serum and pleural effusion in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma with non positive cytology. **Anticancer Res. 2014 Dec;34 (12):7425-9.**
154. **Davies HE**, Sadler RS, Bielsa S, Maskell NA, Rahman NM, Davies RJ, Ferry BL, Lee YC. Clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. **Am J Respir Crit Care Med 2009; 180:437-44.**
155. **Grigoriu BD**, Chahine B, Vachani A, Gey T, Conti M, Sterman DH, Marchandise G, Porte H, Albelda SM, Scherpereel A. Kinetics of soluble mesothelin in patients with

- malignant pleural mesothelioma during treatment. **Am J Respir Crit Care Med** **2009**; **179**:950-4.
156. **Blanquart C**, Gueugnon F, Nguyen JM, Roulois D, Cellerin L, Sagan C, Perigaud C, Scherpereel A, Gregoire M. CCL2, galectin-3, and SMRP combination improves the diagnosis of mesothelioma in pleural effusions. **J Thorac Oncol** **2012**; **7**:883-9.
157. **Pass HI**, Levin SM, Harbut MR, Melamed J, Chiriboga L, Donington J, Huflejt M, Carbone M, Chia D, Goodglick L, Goodman GE, Thornquist MD, Liu G, de Perrot M, Tsao MS, Goparaju G. Fibulin-3 as a Blood and Effusion Biomarker for Pleural Mesothelioma. **N Engl J Med** **2012**; **367**:1417-27.
158. **Gottehrer A**, Taryle DA, Reed CE, et al. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Prognostic implications. **Chest** **1991**; **100**:1003-6.
159. **Valdés L**, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Gude F, Ursúa MI, Álvarez-Dobaño JM, Golpe A, Toubes ME, Paniagua J, Taboada-Rodríguez JA, Soriano JB. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. **Eur J Intern Med** **2012**; **23**:727-32.
160. **Valdés L**, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, Suárez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. **Arch Intern Med** **1998**; **158**:2017-21.
161. **Escudero Bueno C**, García Clemente M, Cuesta Castro B, Molinos-Martín L, Rodríguez-Ramos S, González-Panizo A, Martínez-Glez-Río J. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. **Arch Intern Med** **1990**; **150**:1190-4.
162. **Valdés L**, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, Alvarez-Dobaño JM, Salgueiro M, Rodríguez-Suárez JR. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. **Chest** **1993**; **103**:458-65.
163. **Valdés L**, Pose A, San José E, Martínez Vázquez JM. Tuberculous pleural effusions. **Eur J Intern Med** **2003**; **14**:77-88.
164. **Valdés L**, San José E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. **Eur Respir J** **1996**; **9**:747-51.

165. **Fontan-Bueso J**, Vereas-Hernando H, Garcia-Buela JP, Dominguez-Juncal L, Martin-Egaña MT, Montero-Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. **Chest** **1988**; **93:303-7**.
166. **Valdés L**, San José E, Alvarez Dobaño JM, Golpe A, Valle JM, Penela P, González Barcala FJ. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. **Eur Respir J** **2009**; **33:816-20**.
167. **San José ME**, Valdés L, Saavedra MJ, De Vega JM, Alvarez D, Viñuela J, Penela P, Valle JM, Seoane R. Lymphocyte populations in tuberculous pleural effusions. **Ann Clin Biochem** **1999**; **36:492-500**.
168. **Valdés L**, San José E, Ferreiro L, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobaño JM, Pereyra MF, Toubes ME, González-Barcala FJ. Interleukin 27: does it help improve the diagnostic yield of tuberculous pleural effusions? An analysis of 431 new cases. **Respir Care**. **2014 Mar**; **59(3):399-405**.
169. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, Salgueiro M, Suárez JR. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** **1995**; **50:600-3**.
170. **Valdés L**, San José ME, Pose A, Gude F, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Sahn SA. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. **Respir Med** **2010**; **104:1211-7**.
171. **Liang QL**, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. **Respir Med** **2008**; **102:744-54**.
172. **Burgess LJ**, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Chest** **1996**; **109:414-9**.
173. **Ferrer JS**, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. **Chest** **1996**; **109:1508-13**.

174. **Sahn SA**, Huggins JT, San José E, Nietert PJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone?. **Int J Tuberc Lung Dis.** 2013 Jun;**17(6):787-93**.
175. **Bielsa S**, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. **Int J Tuberc Lung Dis** 2012; **17:85-9**.
176. **Vorster Morné J**, Allwood Brian W , Diacon Andreas H, Koegelenberg Coenraad F N . Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. **J Thorac Dis** 2015;**7(6):981-991**.
177. **Ruan SY**, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, Kuo YW, Lee LN, Yu CJ. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. **Thorax** 2012; **67:822-7**.
178. **Loddenkemper R**. Medical thoracoscopy. In: Light RW, Lee YCG (eds). Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, **London, 2008; 583-97**.
179. **Diacon AH**, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. **Eur Respir J** 2003; **22:589-91**.
180. **Light RW**, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. **Am J Med** 1980; **69:507-12**.
181. **Snider GL**, Saleh SS. Empyema of the thorax in adults: review of 105 cases. **Dis Chest** 1968; **54:410-5**.
182. **Finley C**, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: an increasing concern in Canada. **Can Respir J** 2008; **15:85-9**.
183. **Farjah F**, Symons RG, Krishnadasan B, Wood DE, Flum DR. Management of pleural space infections: a population-based analysis. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2007; **133:346-51**.
184. **Maskell NA**, Batt S, Hedley EL, Davies CWH, Gillespie SH, Davies RJO. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. **Am J Respir Crit Care Med** 2006; **174:817-23**.
185. **Lim WS**, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA; Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the

- management of community acquired pneumonia in adults: update. **Thorax** **2009**; **64(Suppl 3):iii1-55**.
186. **Chalmers JD**, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. **Am J Med** **2008**; **121:219-25**.
187. **Heffner JE**, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. **Am J Respir Crit Care Med** **1995**; **151:1700-8**.
188. **Kroegel C**, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. **Eur Respir J** **1997**; **10:2411-8**.
189. **Chen KY**, Liaw YS, Wang HC, Luh KT, Yang PC. Sonographic septation: a useful prognostic indicator of acute thoracic empyema. **J Ultrasound Med** **2000**; **19:837-43**.
190. **Villena-Garrido V**, Cases-Viedma E, Porcel-Pérez JM, Fernández-Villar A, de Pablo-Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Rodríguez-Panadero F, Ruiz-Martínez C, Salvatierra-Velázquez A, Valdés-Cuadrado L. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. **Arch Bronconeumol** **2014 Jun**; **50(6):235-49**.
191. **Potts DE**, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. **Chest** **1976**; **70:328-31**.
192. **Chen SC**, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural fluid C-reactive protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empiema. **Lung** **2006**; **184:141-5**.
193. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A. Tumor necrosis factor-alpha in pleural fluid: a marker of complicated parapneumonic effusions. **Chest** **2004**; **125:160-4**.
194. **San José ME**, Valdés L, González-Barcala FJ, Vizcaino L, Garrido M, Sanmartín A, Mougan S, Pose A, Segade A. Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions. **Am J Clin Pathol** **2010**; **133:884-91**.

195. **San José ME**, Valdés L, Vizcaíno LH, Mora T, Pose A, Soneira E, Crecente C, González-Barcala FJ. Procalcitonin, C-reactive protein, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. **J Investig Med** 2010; **58:971-6**.
196. **Porcel JM**, Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, Vives M. Pleural Fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent for uncomplicated parapneumonic effusions. **Respirology** 2008; **13:58-62**.
197. **Porcel JM**, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. **Eur Respir J** 2009; **34:383-9**.
198. **Skouras V**, Bouladakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Daniil Z, Kalomenidis I, Gourgoulidis KI. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. **Respirology** 2012; **17:308-14**.
199. **Porcel JM**, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-González A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. **Eur J Intern Med** 2012; **23:447-50**.
200. **Muller NL**. Imaging of the pleura. **Radiology** 1993; **186:297-309**.
201. **Kearney SE**, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. **Clin Radiol** 2000; **55:542-7**.
202. **Teixeira LR**, Vargas FS. Effusions from infections: atypical infections. In: Light RW, Lee YCG (eds). Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; **379-88**.
203. **Kummerfeldt CE**, Huggins JT, Sahn SA. Unusual Bacterial Infections and the Pleura. **Open Respiratory Medicine Journal** 2012; **6: 75-81**.
204. **Ko SC**, Chen KY, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Fungal empyema thoracis: an emerging clinical entity. **Chest** 2000; **117:1672-8**.
205. **Davies HE**, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010; **65:ii41-ii53**.
206. **Maskell NA**, Davies CW, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, Gabe R, Rees GL, Peto TE, Woodhead MA, Lane DJ, Darbyshire JH, Davies RJ; First Multicenter

- Intrapleural Sepsis Trial (MIST1) Group. UK controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. **N Engl J Med 2005; 352:865-74.**
207. **Porcel JM.** Pearls and myths in pleural fluid analysis. **Respirology 2011; 16:44-52.**
208. **Ardanuy C,** Tubau F, Pallares R, Calatayud L, Domínguez MA, Rolo D, Grau I, Martín R, Liñares J. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997–2007. **Clin Infect Dis 2009; 48:57–64.**
209. **Falguera M,** López A, Nogués A, Porcel JM, Rubio-Caballero M. Evaluation of the polymerase chain reaction method for detection of *Streptococcus pneumoniae* DNA in pleural fluid samples. **Chest 2002; 122:2212–6.**
210. **Andreo F,** Domínguez J, Ruiz-Manzano J, Prat C, Blanco S, Lores L, Sánchez MD, Latorre I, Giménez M, Ausina V. Usefulness of pneumococcal antigen detection in pleural fluid samples by immunochromatographic assay for diagnosis of pneumococcal pneumonia. **Clin Microbiol Infect 2006; 12:682–4.**
211. **Prasad R,** Verma SK. A study of anaerobic infection in patients with empyema thoracic. **J Int Med India 2005; 8:75-9.**
212. **Rahman NM,** Davies RJO. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 341-66.
213. **Ferreiro L,** Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Systemic diseases and the pleura. **Arch Bronconeumol 2011; 47:361-70.**
214. **Huggins JT.** Chylothorax and cholesterol pleural effusion. **Semin Respir Crit Care 2010; 31:743-50.**
215. **Strange C.** Effusions caused by gastrointestinal disease. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases. London: Hodder Arnold, 2008:465-70.
216. **Light RW.** Pleural effusion in pulmonary embolism. **Semin Respir Crit Care Med 2010; 31:716-22.**
217. **Light RW.** Pleural effusions. **Med Clin North Am 1977; 61:1339-52.**

218. **Chalmers JD**, Singanayagam A, Murray MP, et al. Risk factors for complicated parapneumonic effusion and empyema on presentation to hospital with community-acquired pneumonia. **Thorax 2009; 64:592–597.**
219. **Fine MJ**, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. **N Engl J Med 1997; 336:243–50.**
220. **Lim WS**, van der Eerden M, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. **Thorax 2003; 58:377–82.**
221. **Knaus WA**, Draper EA, Wagner DP, et al. Apache II: a severity of disease classification system. **Crit Care Med 1985; 13:818-29.**
222. **Bone RC**, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest 1992; 101:1644-55.**
223. **Subbe CP**, Kruger M, Rutherford P, et al. Validation of a modified early warning score in medical admissions. **QJM 2001; 94:521-6.**
224. **Staats BA**, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. **Mayo Clin Proc 1980; 55:700–4.**
225. **Agrawal V**, Doelken P, Sahn SA. Pleural fluid analysis in chylous pleural effusion. **Chest 2008; 133:1436–41.**
226. **McGrath EE**, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. **Respir Med 2010; 104:1–8.**
227. **Wrightson JM**, Stanton AE, Maskell NA, Davies RJ, Lee YC. Pseudochylothorax without pleural thickening: time to reconsider pathogenesis? **Chest 2009; 136:1144–7.**
228. **Nogueras C**, Monteagudo M, Vila M, Cabezuelo A, Mariscal D, Berlanga E. Recent-onset tuberculous pleurisy presenting as pseudochylothorax. **Am J Med 2002; 113:166–8.**
229. **Hillerdal G**. Chylothorax and pseudochylothorax. **Eur Respir J 1997; 10:1157–62.**

230. **Sassoon CS**, Light RW. Chylothorax and pseudochylothorax. **Clin Chest Med** **1985**; **6:163–71**.
231. **Valdés L**, San José ME, Pose A, Estévez JC, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Light RW. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid. **Lung** **2010**; **188:483-9**.
232. **Coche E**, Verschuren F, Keyeux A, Goffette P, Goncette L, Hainaut P, Hammer F, Lavenne E, Zech F, Meert P, Reynaert MS. Diagnosis of acute pulmonary embolism in outpatients: comparison on thin-collimation multi-detector row spiral CT and planar ventilation-perfusion scintigraphy. **Radiology** **2003**; **229:757-65**.
233. **Stein PD**, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. **Chest** **1997**; **112:974-9**.
234. **Romero-Candeira S**, Hernández-Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. **Chest** **2002**. **121:465-9**.
235. **Porcel JM**, Madroñero AB, Pardina M, Vives M, Esquerda A, Light RW. Analysis of pleural effusions in acute pulmonary embolism: radiological and pleural fluid data from 230 patients. **Respirology** **2007**; **12:234-9**.
236. **Hsu NY**, Shih CS, Hsu CP, Chen PR. Spontaneous hemopneumothorax revisited: clinical approach and systemic review of the literature. **Ann Thorac Surg** **2005**; **80:1859-63**.
237. **Rice TW**, Rodriguez RM, Barnette R, Light RW. Prevalence and characteristics of pleural effusions in superior vena cava syndrome. **Respirology** **2006**; **11:299-305**.
238. **Hata N**, Tanaka K, Imaizumi T, Ohara T, Ohba T, Shinada T, Takano T. Clinical significance of pleural effusion in acute aortic dissection. **Chest** **2002**; **121:825-30**.
239. **Cook RJ**, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic pulmonary embolism. Presenting features and clinical course of 14 patients. **Chest** **2005**; **128:162-6**.
240. **Swensen SJ**, Tashjian JH, Myers JL, Engeler CE, Patz EF, Edwards WD, Douglas WW. Pulmonary venoocclusive disease: CT findings in eight patients. **AJR Am J Roentgenol** **1996**; **167:937-40**.

241. **Resten A**, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. **AJR Am J Roentgenol** 2004; **183:65-70**.
242. **Cohen M**, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. **Chest** 2001; **119:1547-62**.
243. **Juric AG**, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. **Scand J Rheumatol** 1982; **11:217-24**.
244. **Helmers R**, Galvin J, Hunninghake GW. Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis. **Chest** 1991; **100:235-8**.
245. **Juric AG**, Graudal H. Pleurisy in rheumatoid arthritis. **Scand J Rheumatol** 1983; **12:75-80**.
246. **Faurschou P**, Fransis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine case rheumatoid pleural effusion. **Thorax** 1985; **40:371-5**.
247. **Hakala M**, Tiilikainen A, Hameenkorpi R, Ilonen J, Jalava S, Ruuska P, Mäkitalo R. Rheumatoid arthritis with pleural effusions includes a subgroup with autoimmune features and HLA-8, Dw3 association. **Scand J Rheumatol** 1986; **15:290-6**.
248. **Fernandez-Muixi J**, Vidal F, Razquin S, Torre L, Richart C. Pleural effusion as initial presentation of rheumatoid arthritis. Cytological diagnosis. **Arch Bronconeumol** 1996; **32:427-9**.
249. **Lillington GA**, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. **Arch Intern Med** 1971; **128:764-8**.
250. **Joseph J**, Sahn SA. Connective tissue disease and the pleura. **Chest** 1993; **104:262-70**.
251. **Sahn SA**, Kaplan RL, Maulitz RM, Good JT Jr. Rheumatoid pleurisy. Observations on the development of low pleural fluid and glucose level. **Arch Intern Med** 1980; **140:1237-8**.
252. **Balbir-Gurman A**, Yigla M, Nair AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid Pleural effusion. **Semin Arthritis Rheum** 2006; **35:368-78**.
253. **Kamen DL**, Strange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Clin Chest Med** 2010; **31:479-88**.

254. **Bouros D**, Pneumatikos I, Tzouveleakis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. **Respiration 2008; 75:361-71.**
255. **Sarwar A**, Dellaripa PF, Beamis JF Jr. A 51-year-old man with fever, ulnar neuropathy, and bilateral pleural effusions. Lupus pleuritis. **Chest 1999; 116:1105-7.**
256. **Good JT Jr**, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. **Chest 1983; 84:714-8.**
257. **Keane MP**, Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. **Thorax 2000; 55:159-6.**
258. **Wang DY**, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. **Eur Respir J 2000; 15:1106-10.**
259. **Khare V**, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell DC Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. **Chest 1994; 106:866-71.**
260. **Leventhal LJ**, DeMarco DM, Zurier RB. Antinuclear antibodies in pericardial fluid from a patient with primary cardiac lymphoma. **Arch Intern Med 1990; 150:1113-5.**
261. **Porcel JM**, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madroñero AB, Bielsa S, Vilardell-Tarrés M, Light RW. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. **Lupus 2007; 16:25-7.**
262. **Maskell NA**, Butland RJ. Pleural Diseases Group, Standards of Care Committee, British Thoracic Society. BTS Guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. **Thorax 2003; 58:ii8-17.**
263. **Chandrasekhar AJ**, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug induced lupus. **J Allergy Clin Immunol 1978; 61:399-402.**
264. **Kolosi M**, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. **Clin Chest Med 2010; 31:489-500.**
265. **Prakash UB**. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. **Clin Chest Med 1998; 19:733-46.**
266. **Kanathur N**, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. **Clin Chest Med 2010; 31:547-54.**

267. **Kalluri M**, Oddis CV. Pulmonary manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies. **Clin Chest Med 2010; 31:501-12.**
268. **Frankel SK**, Jayne D. The pulmonary vasculitides. **Clin Chest Med 2010; 31:519-36.**
269. **Erzurum SC**, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. **Chest 1989; 95:1357-9.**
270. **Coplu L**, Emri S, Selcuk ZT, Kalyoncu F, Balkanci F, Sahin AA, Bariş YI. Life threatening chylous pleural and pericardial effusion in patient with Behçet syndrome. **Thorax 1992; 47:64-5.**
271. **Huggins JT**, Doelken P, Sahn SA, King L, Judson MA. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. **Chest 2006; 129:1599-604.**
272. **Williamson MR**, Eidson M, Rosenberg RD, Williamson SL. Eosinophilia-myalgia syndrome: findings on chest radiographs in 18 patients. **Radiology 1991; 180:849-52.**
273. **Killen JWW**, Swift GL, White RJ. Eosinophilic fasciitis with pulmonary and pleural involvement. **Postgrad Med J 2000; 76:36-7.**
274. **Sugiyama H**, Kotajima F, Kamimura M, Yoshizawa A, Hojo M, Horiuchi T, Kudo K, Kabe J. Pulmonary involvement in immunoblastic lymphadenopathy: case reports and review of literature published in Japan. **Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33:1276-82.**
275. **Romero S**, Vela P, Padilla I, Rosas J, Martín C, Aranda I. Pleural effusion as manifestation of temporal arteritis. **Thorax 1992; 47:398-9.**
276. **Epler GR**, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. **JAMA 1982; 247:617-22.**
277. **Cookson WO**, De Klerk NH, Musk AW, Glancy JJ, Armstrong BK, Hobbs MS. Benign and malignant pleural effusions in former Wittenoom crocidolite millers and miners. **Aust N Z J Med 1985; 15:731-7.**
278. **Light RW**, Rogers JT, Moyers JP, Lee YC, Rodriguez RM, Alford WC Jr, Ball SK, Burrus GR, Coltharp WH, Glassford DM Jr, Hoff SJ, Lea JW 4th, Nesbitt JC, Petracek MR, Starkey TD, Stoney WS, Tedder M. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. **Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1567-71.**

279. **Dikensoy O**, Light RW. Effusions after surgery. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, London, 2008; 445-53.
280. **Ferreiro L**, González-Barcala FJ, Valdés L. Pleural effusion following aorto-coronary bypass revascularization surgery. **Med Clin (Barc)** 2012; 138:300-5.
281. **Fedullo AJ**, Lerner RM, Gibson J, Shayne DS. Sonographic measurement of diaphragmatic motion after coronary artery bypass surgery. **Chest** 1992; 102:1683-6.
282. **Stelzner TJ**, King TE Jr, Antony VB, Sahn SA. The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome. **Chest** 1983; 84:383-7.
283. **Light RW**, Rogers JT, Cheng D, Rodriguez RM. Large pleural effusions occurring after coronary artery bypass grafting. **Ann Intern Med** 1999; 130:891-6.
284. **Kim Y**, Mohsenifar Z, Koerner SK. Lymphocytic pleural effusion in postpericardiotomy syndrome. **Am Heart J** 1988; 115:1077-9.
285. **Matsuyama K**, Matsumoto M, Sugita T, Nishizawa J, Yoshioka T, Tokuda Y, Ueda Y. Clinical characteristics of patients with constrictive pericarditis after coronary bypass surgery. **Jpn Circ J** 2001; 65:480-2.
286. **Doelken P**, Sahn SA. Trapped lung. **Semin Respir Crit Care Med** 2001; 22:631-5.
287. **Lee YCG**, Vaz MAC, Ely KA, McDonald EC, Thompson PJ, Nesbitt JC, Light RW. Symptomatic persistent post-coronary artery bypass graft pleural effusions requiring operative treatment: clinical and histologic features. **Chest** 2001; 119:795-800.
288. **Lankisch PG**, Droge M, Becher R. Pleural effusions: a new negative prognostic parameter for acute pancreatitis. **Am J Gastroenterol** 1994; 89:1849-51.
289. **Lorch DG**, Sahn SA. Pleural effusions due to diseases below the diaphragm. **Seminars Respir Med** 1987; 9:75-85.
290. **Cameron JL**. Chronic pancreatic ascites and pancreatic pleural effusion. **Gastroenterology** 1978; 74:134-40.
291. **Branca P**, Rodriguez RM, Rogers JT, Ayod DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. **Arch Intern Med** 2001; 161:228-32.

292. **Villena V**, Pérez V, Pozo F, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, Martín Escribano P. Amylase levels in pleural effusions. A consecutive unselected series of 841 patients. **Chest 2002; 121:470–474.**
293. **Warren MS**, Gibbons RB. Left-sided pleural effusion secondary to splenic vein thrombosis. A previously unrecognized relationship. **Chest 1991; 100:574-5.**
294. **Koehler PR**, Jones R. Association of left-sided pleural effusions and splenic hematomas. **AJR Am J Roentgenol 1980; 135:851-3.**
295. **Gangahar DM**, Delany HM. Intrasplenic abscess: two case reports and review of the literatura. **Am Surg 1981; 47:488-91.**
296. **Bladergroen MR**, Lowe JE, Postlethwait RW. Diagnosis and recommended management of esophageal perforation and rupture. **Ann Thorac Surg 1986; 42:235-9.**
297. **Sahn SA**. Pleural effusions of extravascular origin. **Clin Chest Med 2006; 27:285-308.**
298. **Strange C**, Allen ML, Freedland PN, Cunningham J, Sahn SA. Biliopleural fistula as a complication of percutaneous biliary drainage: experimental evidence for pleural inflammation. **Am Rev Respir Dis 1988; 137:959-61.**
299. **Nichols DM**, Cooperberg PL, Golding RH, Burhenne HJ. The safe intercostal approach? Pleural complications in abdominal interventional radiology. **AJR Am J Roentgenol. 1984; 142:1013-8.**
300. **Anschuetz S**, Vogelzang R. Malignant pleural effusion: a complication of transhepatic biliary drainage. **AJR Am J Roentgenol 1986; 146:1165-6.**
301. **Dietrick DB**. Experience with liver abscess. **Am J Surg 1984; 147:288-91.**
302. **Flacks LM**, Lees D. A case of hepatitis B with pleural effusion. **Aust N Z J Med 1977; 7:636-7.**
303. **Moritani T**, Aihara T, Oguma E, Shimanuki Y, Oishi T, Hanada R. Spectrum of Epstein-Barr virus infection in Japanese Children: a pictorial essay. **Clin Imaging 2001; 25:1-8.**
304. **Miller K**, Tomlinson J, Sahn SA. Pleural pulmonary complications of enteral tube feedings. **Chest 1985; 88:230-3.**

305. **Warburton C**, Calverley P. Gastropleural fistula due to gastric lymphoma presenting as tensión pneumothorax and empiema. **Eur Respir J 1997; 10:1678-9.**
306. **Delvigne A**, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Hum Reprod Update. 2003; 9:77-96.**
307. **Gregory WT**, Patton PE. Isolated pleural effusion in severe ovarian hyperstimulation: A case report. **Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1468-71.**
308. **Rabinerson D**, Shalev J, Royburt M, Ben-Rafael Z, Dekel A. Severe unilateral hydrothorax as the only manifestation of the ovarian hyperstimulation syndrome. **Gynecol Obstet Invest 2000; 49:140-2.**
309. **Abramov Y**, Elchalal U, Schenker JG. Pulmonary manifestation of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. **Fertil Steril 1999; 71:645-51.**
310. **Gregory WT**, Patton PE. Isolated pleural effusion in severe ovarian hyperstimulation: A case report. **Am J Obstet Gynecol 1999; 180:1468-71.**
311. **Chen CD**, Wu MY, Chen HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Prognostic importance of serial cytokine changes in ascitis and pleural effusion in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. **Fertil Steril 1999; 72:286-92.**
312. **Kocijancic I**, Pusenjak S, Kocijancic K, Vidmar G. Sonographic detection of physiologic pleural fluid in normal pregnant women. **J Clin Ultrasound 2005; 33:63-6.**
313. **Kocijancic I**, Kocijancic K, Cufer T. Imaging of pleural fluid in healthy individuals. **Clin Radiol 2004; 59:826-9.**
314. **Heit JA**, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. **Ann Intern Med 2005; 143:749-50.**
315. **Kochenour NK**, Branch DW, Rote NS, Scott JR. A new postpartum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. **Obstet Gynecol 1987; 69(3 Pt 2):460-8.**
316. **Meigs JV**, Cass JW. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax. **Am J Obstet Gynecol 1937; 33:249-67.**

317. **Majzlin G**, Stevens FL. Meigs' syndrome: case report and review of the literature. **J Int Coll Surg 1964; 42:625-30.**
318. **O'Flanagan SJ**, Tighe BF, Egan TJ, Delaney PV. Meigs' syndrome and pseudo-Meigs' syndrome. **J R Soc Med 1987; 80:252-3.**
319. **Patsner B**. Meigs' syndrome and "false positive" preoperative serum CA-125 levels: analysis of ten cases. **Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21:362-3.**
320. **Muneyirci-Delale O**, Neil G, Serur E, et al. Endometriosis with massive ascites. **Gynecol Oncol 1998; 69:42-6.**
321. **Bhojawala J**, Heller DS, Cracchiolo B, Sama J. Endometriosis presenting as bloody pleural effusion and ascites-report of a case and review of the literature. **Arch Gynecol Obstet 2000; 264:39-41.**
322. **Shepard MK**, Mancini MC, Campbell GD Jr, George R. Right-sided hemothorax and recurrent abdominal pain in a 34-year-old woman. **Chest 1993; 103:1239-1240.**
323. **Kalassian KG**, Doyle R, Kao P, Ruoss S, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis: new insights. **Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1183-6.**
324. **Sullivan EJ**. Lymphangioleiomyomatosis: a review. **Chest 1998; 114:1689-703.**
325. **Almoosa KF**, McCormack FX, Sahn SA. Pleural Disease in Lymphangioleiomyomatosis. **Clin Chest Med 2006; 27:355-68.**
326. **Chu SC**, Horiba K, Usuki J, Avila NA, Chen CC, Travis WD, Ferrans VJ, Moss J. Comprehensive evaluation of 35 patients with lymphangioleiomyomatosis. **Chest 1999; 115:1041-52.**
327. **Ryu JH**, Moss J, Beck GJ, Lee JC, Brown KK, Chapman JT, Finlay GA, Olson EJ, Ruoss SJ, Maurer JR, Raffin TA, Peavy HH, McCarthy K, Taveira-Dasilva A, McCormack FX, Avila NA, Decastro RM, Jacobs SS, Stylianou M, Fanburg BL; NHLBI LAM Registry Group. The NHLBI Lymphangioleiomyomatosis Registry: characteristics of 230 patients at enrollment. **Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:105-11.**
328. **Emerson PA**. Yellow nails, lymphedema, and pleural effusions. **Thorax 1966; 21:247-53.**

329. **Brofman JD**, Hall JB, Scott W, Little AG. Yellow nails, lymphedema and pleural effusion. **Chest** 1990; **97:743-5**.
330. **Coskun M**, Boyvat F, Bozkurt B, Agildere AM, Niron EA. Thoracic CT findings in long-term hemodialysis patients. **Acta Radiol** 1998; **40:181-6**.
331. **Berger HW**, Rammohan G, Neff MS, Buhain WJ. Uremic pleural effusion: a study in 14 patients on chronic dialysis. **Ann Intern Med** 1975; **82:362-4**.
332. **Kalomenidis I**. Effusions caused by drugs. In: Light RW, Lee YCG, eds. Textbook of pleural diseases, 2nd ed. Hodder Arnold, **London, 2008;431-43**.





The image features a large, light blue watermark of the USC logo, which includes the letters 'USC' in a large font and the text 'UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' in a smaller font below it, all contained within a diamond shape. This watermark is positioned in the upper right quadrant of the page.

2. Justificación y Objetivos



2.1 JUSTIFICACIÓN

El derrame pleural es una situación frecuente en la práctica clínica con más de 400 casos/100.000 habitantes/año y alrededor de 60 posibles etiologías, divididas entre causas pleurales, pulmonares o sistémicas^{1,2}. A pesar de todos los medios diagnósticos a nuestro alcance (toracocentesis, biopsia pleural, pleuroscopia, biopsia abierta, etc.), se estima que en alrededor de un 20% de los casos no se llega a conocer la etiología del derrame³.

El análisis del líquido pleural es el primer paso que se debe de dar para conocer la causa del DP. Un conocimiento exhaustivo de las posibilidades diagnósticas que permite el análisis del líquido pleural, puede evitar el llevar a cabo procedimientos diagnósticos más agresivos.

Diferenciaremos, en primer lugar, si el derrame es un trasudado (aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión oncótica en los capilares pleurales, o disminución de la presión negativa del espacio pleural) o un exudado (aumento de la permeabilidad de los capilares pleurales u obstrucción del drenaje linfático)⁴ a través de parámetros bioquímicos que pueden orientarnos sobre cual es el mecanismo fisiopatológico por el cual el líquido pleural se está acumulando⁵. Sin embargo, estos parámetros están diseñados para el diagnóstico de exudados y un 25% de los trasudados pueden clasificarse erróneamente como exudados, sobre todo si los pacientes están tomando diuréticos^{6,7}. Por ese motivo, se ha propuesto la determinación de otros parámetros bioquímicos⁸, existiendo en la actualidad cierta controversia acerca de cuáles utilizar.

El DP secundario a la insuficiencia cardiaca congestiva es la causa más frecuente de trasudado. Debido a que muchos pacientes están tomando diuréticos, y estos pueden alterar los resultados bioquímicos, se ha propuesto la determinación del fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) para su diagnóstico, con resultados dispares debido a las diferencias metodológicas existentes entre los distintos estudios, por una parte, y a la cantidad de factores que pueden modificar los valores de este marcador, por otra⁹⁻¹¹.

En la práctica clínica, la mayor dificultad radica en precisar la etiología del DP con criterios de exudado. El recuento de células nucleadas totales en el líquido pleural suele proporcionar información útil. Además de la naturaleza de la lesión pleural que lo produce, uno de los factores que influyen en el tipo de población celular existente es el tiempo de evolución del derrame. Así, los DP con predominio de neutrófilos suelen observarse en respuestas agudas, mientras que un predominio de linfocitos es más frecuente en derrames de más de 2 semanas de evolución. El significado clínico de los DP eosinofílicos (recuento de eosinófilos $\geq 10\%$ del total de células nucleadas) es más controvertido¹². Clásicamente, se consideraba que los DP eosinofílicos se asociaban a un menor riesgo de malignidad, pero varios estudios han puesto de manifiesto que un DP eosinofílico no puede considerarse un indicador de benignidad y que su estudio debería ser igual al de cualquier DP.

El diagnóstico de una infección pleural (derrames paraneumónico y empiema) no es complejo si se presenta de una forma clásica: clínica infecciosa característica, condensación pulmonar y DP. El análisis del líquido pleural es la técnica adecuada para confirmar definitivamente la infección pleural. Sin embargo, una serie de factores como la ausencia de neumonía en la radiografía de tórax o la negatividad del cultivo del líquido pleural, entre otros, pueden dificultar el diagnóstico. Se ha propuesto la determinación de mediadores inflamatorios y/o citoquinas en el líquido pleural para diagnosticar estos derrames¹³. Sin embargo, los resultados son contradictorios por lo que se necesitan nuevos estudios con un enfoque metodológico distinto para determinar el valor diagnóstico y pronóstico de estos marcadores.

La prevalencia de DP tuberculoso en Galicia es de 4,8/100.000 habitantes en 2009¹⁴. Desgraciadamente, los métodos convencionales para su diagnóstico tienen ciertas limitaciones, como la escasa rentabilidad de la tinción y el cultivo, o el tiempo de espera para obtener el crecimiento del *Mycobacterium tuberculosis*. Además, la demostración de granulomas necrotizantes en la biopsia pleural tiene una rentabilidad que no llega al 80%¹⁵. El análisis del líquido pleural, a través de la determinación de diversos parámetros

bioquímicos, ha contribuido a mejorar la rentabilidad diagnóstica de estas pleuritis de tal forma que se ha cuestionado si, ante unos valores bioquímicos determinados en el líquido pleural de los derrames tuberculosos en personas jóvenes y que habiten en zonas con una alta incidencia de tuberculosis, es necesario realizar una biopsia pleural para establecer el diagnóstico¹⁶.

El DP maligno es la causa más frecuente de exudado pleural en la mayoría de las series. La rentabilidad diagnóstica de la citología del líquido pleural es del 66%, la de la biopsia pleural del 46% y la combinación de ambos procedimientos del 73%¹⁷. Ante un DP de etiología desconocida, habría que plantearse el llevar a cabo procedimientos más agresivos, como la toracoscopia, para descartar un origen neoplásico del derrame. Sin embargo, debido a que muchos de estos DP van a ser de etiología benigna y pueden evolucionar favorablemente de forma espontánea, habría que seleccionar cuidadosamente a los pacientes que puedan beneficiarse de este procedimiento. El análisis del líquido pleural puede contribuir a mejorar la rentabilidad diagnóstica de los derrames malignos, así como servir de apoyo como método de cribaje. Aunque la determinación de marcadores tumorales en el líquido pleural es controvertida, en un meta-análisis reciente parece que el utilizar dos o más marcadores de forma combinada aumenta la sensibilidad diagnóstica, siempre que estos resultados se interpreten conjuntamente con los hallazgos clínicos y los test convencionales¹⁸. Actualmente se trabaja en implementar modelos matemáticos que partiendo de las determinaciones analíticas del líquido pleural, permitan establecer la probabilidad de que un exudado pleural sea de origen maligno, paraneumónico o tuberculoso. Así un DP con una alta probabilidad de que sea de origen neoplásico, sería un candidato a llevar a cabo procedimientos diagnósticos más agresivos.

2.1.1 REFERENCIAS

1. **Villena-Garrido V**, Ferrer-Sancho J, Hernández-Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Rodríguez-Panadero F, Romero-Candeira S, Salvatierra-


- Velázquez A, Valdés-Cuadrado L. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Normativa SEPAR. **Arch Bronconeumol** 2006; **42:349-72**.
2. **Hooper C**, Lee YCG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010; **65(Suppl 2):ii4-ii17**.
 3. **Hirsch A**, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases. **Thorax** 1979; **34:106-12**.
 4. **Light RW**. Diagnostic principles in pleural disease. **Eur Respir J** 1997; **10:476-81**.
 5. **Light RW**. Pleural effusion. **N Engl J Med** 2002; **346:1971-7**.
 6. **Romero-Candeira S**, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? **Chest** 2002; **122:1524-9**.
 7. **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** 2001; **110:681-6**.
 8. **Valdés L**, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, Álvarez-Dobaño JM, Salgueiro M, Rodríguez-Suárez JR. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. **Chest** 1991; **99:1097-102**.
 9. **Kolditz M**, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. **Eur Respir J** 2006; **28:144-50**.
 10. **Liao H**, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. **Respirology** 2008; **13:53-7**.
 11. **Porcel JM**, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. **Chest** 2009; **136:671-7**.
 12. **Sahn SA**. The value of pleural fluid analysis. **Am J Med Sci** 2008; **335:7-15**.
 13. **Porcel JM**, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. **Eur Respir J** 2009; **34:383-9**.

14. **Valdés L**, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Gude F, Ursúa MI, Álvarez-Dobaño JM, Golpe A, Toubes ME, Paniagua J, Taboada-Rodríguez JA, Soriano JB. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. **Eur J Intern Med** 2012; **23:727-32**.
15. **Valdés L**, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, Suárez J, Pose A. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. **Arch Intern Med** 1998; **158:2017-21**.
16. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, Salgueiro M, Suárez JR. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** 1995; **50:600-3**.
17. **Sahn SA**. The pleura. **Am Rev Respir Dis** 1988; **138:184-234**.
18. **Liang QL**, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax** 2008; **63:35-41**.

2.2 OBJETIVOS

1. Evaluar la utilidad diagnóstica del fragmento N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), determinado tanto en líquido pleural como en sangre, así como el cociente NT-proBNP líquido pleural/sangre, en el derrame pleural de origen cardiaco, en comparación con los parámetros clásicos utilizados habitualmente (criterios de Light, colesterol pleural y gradiente de albúmina suero-líquido pleural).
2. Conocer la incidencia y etiología de los derrames pleurales eosinofílicos en nuestra población, evaluar si estos derrames se asocian con un origen neoplásico con menos frecuencia que los derrames pleurales no eosinofílicos y verificar si toracocentesis sucesivas producen un aumento del número de eosinófilos en el líquido pleural.

3. Estudiar la utilidad diagnóstica de las interleuquinas (IL) proinflamatorias (IL-6, IL-8 e IL-1 β), en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales paraneumónicos, evaluando su utilidad diagnóstica en comparación con los criterios clásicos de Light.
4. Evaluar la utilidad de las interleuquinas 1 β y 8 en la predicción de un posible derrame paraneumónico complicado.
5. Evaluar si en regiones con una alta prevalencia de tuberculosis y, al menos, en pacientes jóvenes (menores de 40 años), se puede establecer un diagnóstico clínico de derrame pleural tuberculoso a partir de datos clínicos y el análisis estándar del líquido pleural, con o sin la determinación de la adenosina deaminasa.
6. Determinar si es posible establecer el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, en una población general, utilizando únicamente para ello el análisis del líquido pleural.
7. Establecer el valor discriminativo de diferentes marcadores biológicos en el líquido pleural, usados de forma conjunta con los datos de la historia clínica de los pacientes, para el diagnóstico de los diferentes exudados pleurales, especialmente enfocado en los DP de origen neoplásico.



**3. Valor diagnóstico de los niveles
del N-terminal pro-péptido
natriurético cerebral en los
derrames pleurales de origen
cardiaco**



3.1 RESUMEN

Introducción: El diagnóstico del derrame pleural (DP) cardiogénico plantea dificultades con frecuencia. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica en el DP en pacientes con insuficiencia cardíaca, de los niveles del fragmento N terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en líquido pleural (LP) como en suero (S), y compararlo con los criterios de Light y el colesterol en líquido pleural (COLLP) y en suero (COLS).

Material y métodos: Todos los biomarcadores fueron evaluados en 398 DP (26,9% de trasudados). El área bajo la curva (AUC) cuantificó la precisión diagnóstica global y mediante las curvas ROC se evaluó la precisión diagnóstica de los diversos parámetros.

Resultados: El AUC para el NT-proBNP pleural fue de 0,894, sin diferencias significativas con el COLLP (0,914) ni con los criterios de Light (0,896). La sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva (RPP) y razón de probabilidad negativa (RPN) fueron 85,1% (94,1% para COLLP), 79,9% (90,2% para los criterios de Light), 4,24 (7,27 para los criterios de Light) y 0,19 (0,07 para COLLP), respectivamente. La combinación del NT-proBNP en LP \geq 276 pg/ml y COL LP \leq 57 mg/dL consiguió clasificar el mayor número de DP correctamente (sensibilidad 97,8%, especificidad 85,4%).

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico del NT-proBNP en DP cardiogénicos no es superior al COL LP ni a los criterios de Light, aunque pudiera ser diagnóstico en trasudados de otro origen.

3.2 INTRODUCCIÓN

Más del 80% de los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) tienen derrame pleural¹. Este diagnóstico suele ser sencillo en un contexto clínico característico (manifestaciones clínicas típicas, derrame pleural bilateral y cardiomegalia), lo que hace innecesaria la toracocentesis². Sin embargo, no se puede descartar un derrame pleural de origen cardiaco por la ausencia de

cardiomegalia o la presencia de un derrame unilateral³. En los casos de presentaciones atípicas, el hallazgo de un trasudado en el análisis del líquido pleural, ayuda a establecer el diagnóstico etiológico⁴.

Algunos investigadores han demostrado que una proporción significativa de pacientes (entre un 20-25%) con un derrame pleural por ICC son erróneamente clasificados como exudados⁵⁻⁷, particularmente si previamente han sido tratados con diuréticos^{8,9}, por lo que, en estos casos, se ha propuesto la utilización de otros parámetros alternativos¹⁰.

En algunas series, el derrame pleural secundario a una ICC es la causa más frecuente de derrame pleural¹¹, por lo que, recientemente, se ha abierto un interesante debate acerca del diagnóstico de estas pleuritis. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la determinación del fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en líquido pleural como en suero¹¹⁻¹⁸, en el diagnóstico del derrame pleural secundario a ICC. Los niveles de BNP son considerados indicadores sensibles de las exacerbaciones de ICC que causan disnea aguda¹⁹.

El objetivo de este estudio es valorar la utilidad diagnóstica del NT-proBNP, determinado en líquido pleural y suero, así como del cociente LP/S del NT-proBNP, en los derrames pleurales de origen cardíaco, en comparación con el de los parámetros clásicos utilizados (criterios de Light, colesterol pleural y gradiente de albúmina suero-líquido pleural).

3.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron de forma prospectiva todos aquellos pacientes ingresados en los servicios de Neumología y de Medicina Interna de nuestro Hospital por un derrame pleural, entre enero de 2006 y diciembre de 2009. Se excluyeron aquellos casos en los que no se llegó a un diagnóstico definitivo y en los que se consideró que podía existir más de una causa de derrame pleural. Si para establecer el diagnóstico definitivo fue necesario llevar a cabo varias toracocentesis, solamente se analizaron los resultados de la primera.

En todos los pacientes se realizaron, además de una historia clínica y una exploración física, los estudios analíticos, microbiológicos y anatómopatológicos necesarios para establecer el diagnóstico definitivo. Los pacientes incluidos se clasificaron, en base al diagnóstico etiológico del DP, en los siguientes grupos: trasudados de origen cardíaco, otros trasudados, neoplásicos, paraneumónicos, tuberculosos y misceláneos utilizando criterios previamente establecidos²⁰, independientemente de los resultados bioquímicos obtenidos. En el caso de los derrames neoplásicos, también se incluyeron los derrames paramalignos definidos como aquellos con diagnóstico histológico de neoplasia en otros órganos, sin demostración citohistológica de neoplasia en el espacio pleural, en los que se descartaron otras causas de derrame pleural y éste coincidió con el inicio de la neoplasia o con una recidiva demostrada en otros órganos. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca se estableció en base a los datos de la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias, incluyendo la evidencia ecocardiográfica de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$), enfermedad valvular severa (grado II o III) o disfunción diastólica severa del ventrículo izquierdo. El diagnóstico clínico final se estableció tras valoración de dos de los autores (FJGB y JMAD) sin conocer los resultados del NT-proBNP. Si no había acuerdo diagnóstico, se consideraba que podía existir más de una causa de derrame pleural y el paciente era excluido. Debido a que no sería práctico en la clínica diaria, no se tuvo en cuenta ninguno de los factores que pudieran influir en los resultados bioquímicos del líquido pleural y sangre (tratamiento previo con diuréticos, enfermedades concomitantes, etc.). Las muestras de líquido pleural y sangre se obtuvieron al mismo tiempo, en el primer día del ingreso, con el paciente en ayunas durante más de 12 horas. Se recogieron en tubos sin aditivos y se congelaron a -80° C hasta su procesamiento.

Las muestras de líquido pleural se enviaron rutinariamente a microbiología, citología y bioquímica para su análisis. Las biopsias pleurales se llevaron a cabo con agujas de Cope o de Abrams. Los criterios de Light para definir un trasudado pleural fueron los siguientes: cociente de proteínas líquido

pleural/suero (P LP/S) $\leq 0,5$; cociente lactato deshidrogenasa (LDH) LP/S $\leq 0,6$ y LDH LP $\leq 2/3$ del límite superior normal de la LDH sérica: debían cumplirse los tres criterios⁴. El comité ético de nuestro hospital aprobó el protocolo y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes.

Los niveles de proteínas totales, albúmina, LDH y colesterol (COL), en LP y S, se determinaron según la metodología habitual en nuestro hospital (ADVIA 2400, Siemens Healthcare Diagnostics Inc). El límite superior normal para la LDH sérica fue 320 UI/L. El NT-proBNP se determinó mediante inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E170, Roche Diagnostics) de acuerdo al protocolo del fabricante. Este test tiene un coeficiente de variación intraensayo de 1,2-2,6% y un rango de detección de 5-15000 pg/mL.

Análisis estadístico. La normalidad de las distribuciones se evaluó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, realizando transformación logarítmica de los parámetros con distribución no gaussiana. La comparación entre los diferentes grupos de derrame pleural se realizó con el test de Bonferroni. La utilidad diagnóstica de los diferentes parámetros para discriminar si un derrame pleural era de origen cardiogénico se analizó mediante el análisis de curvas receptor operador (ROC), comparando su área bajo la curva²¹. El rendimiento diagnóstico de los diversos parámetros, en función de los puntos de corte obtenidos de las curvas ROC (ver resultados) fue evaluado en base a sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN). La correlación entre los niveles pleurales y séricos de NT-proBNP se analizó con el test de Spearman. La capacidad de predicción del diagnóstico final se determinó mediante modelos de regresión logística múltiple, combinando el NT-proBNP con los demás parámetros del líquido pleural. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa MEDCALC® Versión 11.1.1.0.

Para los resultados de las curvas ROC generados por el programa MEDCALC®, el punto de corte seleccionado corresponde al de la máxima precisión

(combinando los menores falsos positivos y falsos negativos). Fue considerado significativo un valor de $p < 0,05$.

3.4 RESULTADOS

Durante el tiempo del estudio se incluyeron 470 pacientes. De ellos se excluyeron 72 (15,3%): 50 pacientes (10,6%) por no haber llegado a un diagnóstico final y 22 (4,7%) por presentar dos posibles causas de derrame pleural. La etiología de los 398 derrames pleurales definitivamente admitidos y las características de los mismos se presentan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Etiología de los derrames pleurales (n=398)	
Trasudados	107
Insuficiencia cardíaca congestiva	94
Otros trasudados	13
Cirrosis hepática	11
Síndrome nefrótico	2
Exudados	291
Neoplásicos	108
Paraneumónicos	57
Tuberculosos	50
Misceláneos	76

Tabla 2. Características de los participantes en el estudio ^a					
Características	ICC (n=94)	Otros trasudados (n=13)	p ^b	Exudados (n=291)	p ^b
Edad, años	78 (35-93)	61 (42-81)	NS	65 (15-96)	<0,001
Hombres	60 (63,8%)	9 (69,2%)	NS	185 (63,6%)	NS
Proteínas LP, g/L	2,3 (0,7-4,6)	1,5 (0,7-3,8)	NS	4,5 (1,2-6,7)	0,009
Proteínas LP/S	0,38 (0,12-0,69)	0,25 (0,15-0,50)	NS	0,69 (0,22-1,04)	0,192
LDHLP, UI/L	111 (37-635)	93 (40-500)	NS	346 (54-29000)	<0,001
LDH LP/S	0,44 (0,08-1,96)	0,37 (0,09-1,60)	NS	1,52 (0,09-143)	<0,001
Colesterol LP, mg/dL	35 (6-87)	21 (9-142)	NS	86 (11-202)	<0,001
Colesterol LP/S	0,22 (0,04-0,54)	0,16 (0,09-0,41)	NS	0,54 (0,07-1,39)	<0,001
Gradiente albúmina, g/L	1,8 (0,6-4,1)	1,9 (0,8-2,5)	NS	0,9 (0,01-4,4)	0,060
NT-proBNP S, pg/mL	3442 (268-60952)	510 (9,6-5142)	<0,001	191 (10-4631)	<0,001
NT-proBNP LP, pg/mL	3918 (276-54985)	417 (35-5534)	<0,001	268 (6,60-213)	<0,001
NT-proBNP LP/S	1,11 (0,19-2,25)	1,09 (0,84-3,47)	<0,001	1,16 (0,02-22,5)	<0,001

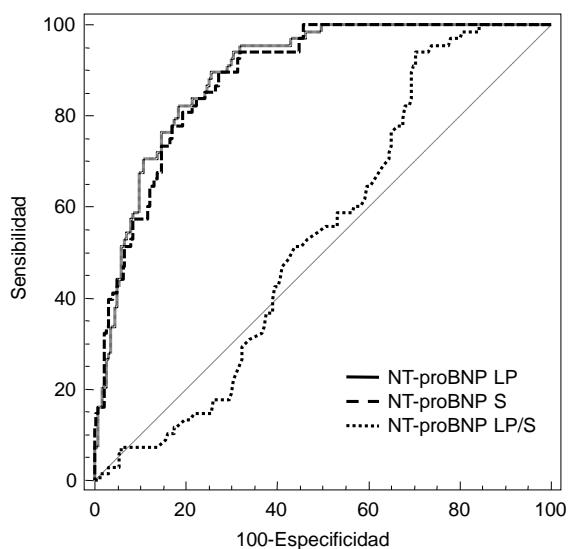
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural; NS: no significativa; NT-proBNP: N-terminal-pro péptido-natriurético-cerebral; S: suero

^a: Los datos de presentan como medianas (rango) o número

^b: Diferencias significativas ($p < 0,05$) entre ICC y otros trasudados y entre ICC y exudados

En la figura 1 se muestran las áreas bajo la curva ROC del NT-proBNP LP, NT-proBNP S y el cociente NT-proBNP LP/S para diagnosticar los derrames pleurales de origen cardiaco, sin que se encontraran diferencias entre los dos primeros, aunque sí con el NT-proBNP LP/S para el diagnóstico de este tipo de pleuritis. El NT-proBNP LP/S no demostró ninguna utilidad en el diagnóstico de los trasudados de origen cardiaco.

Figura 1. Curvas ROC de los parámetros estudiados, para el diagnóstico de los derrames de origen cardíaco



En la tabla 3 se observan los resultados obtenidos para el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco con cada uno de los parámetros estudiados. La mejor área bajo la curva ROC se obtuvo con el COLLP. Aunque no se encontraron diferencias significativas con los criterios de Light ni con el NT-proBNP LP, sí las hubo con el gradiente de albúmina S-LP ($p < 0,011$). La combinación de parámetros que proporciona un mejor diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco fueron un NT-proBNP LP ≥ 276 pg/mL y un COL LP ≤ 57 mg/dL, con una sensibilidad del 97,8%, una especificidad del 85,4% y una precisión diagnóstica del 88,4% (datos no mostrados).

Tabla 3. Rentabilidad de cada uno de los parámetros, para el diagnóstico de derrame pleural de origen cardiaco

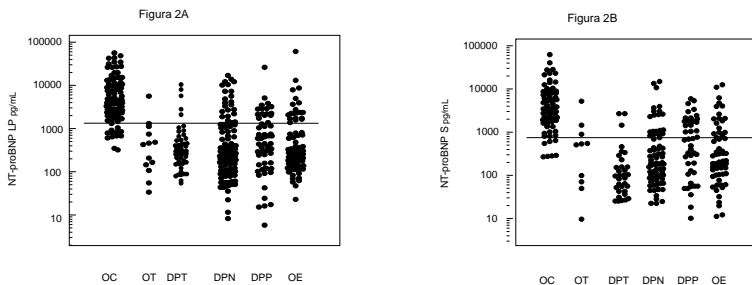
Biomarcadores	Corte	AUC	Sens %	Espe %	Prec %	RPP	RPN
NT-proBNP S (pg/mL)	>748	0,885 (0,843-0,919)	89,7 (79,9-95,8)	72,7 (66,3-78,4)	76,3 (69,2-79,3)	3,28 (2,9-3,7)	0,34 (0,07-0,3)
NT-proBNP LP (pg/mL)	>1409	0,894 (0,860-0,923) ^a	85,1 (76,3-91,6)	78,9 (75-84,3)	81,4 (78,2-83,4)	4,24 (3,8-4,7)	0,19 (0,1-0,3)
NT-proBNP LP/S	≤1,48	0,539 (0,479-0,597)	94,1 (85,6-98,4)	29,6 (23,7-36,1)	44,3 (38,2-47,1)	1,34 (1,1-1,7)	0,20 (0,08-0,5)
Criterios de Light	3 CRT	0,896 (0,860-0,925) ^a	71,4 (31-80,4)	90,2 (86,1-93,4)	85,6 (82,5-89,1)	7,27 (6,3-8,3)	0,32 (0,2-0,5)
Colesterol LP (mg/dL)	≤57	0,894 (0,859-0,923)	94,7 (88,0-85,3)	81,0 (76,1-85,3)	83,7 (79,2-85,9)	4,98 (4,6-5,4)	0,07 (0,03-0,2)
Gradiente albúmina (g/L)	>1,4	0,829 (0,787-0,865) ^b	76,1 (86,1-84,4)	80,4 (75,3-84,9)	80,2 (76,1-84,5)	3,89 (3,4-4,4)	0,3 (0,2-0,5)

LP: Líquido pleural; NT-proBNP: N-terminal-pro-péptido natriurético cerebral; criterios de Light para trasudado pleural: cociente de proteínas LP/S≤0,5, cociente LDH LP/S≤0,6, LDH LP≤2/3 del límite superior normal de LDH en suero (deben cumplirse los tres criterios); RPN: razón de probabilidad negativa; RPP: razón de probabilidad positiva; S: suero; Corte: punto de corte; AUC: área bajo la curva ROC; Sens: Sensibilidad; Espe: Especificidad; Prec: precisión diagnóstica

^a No significativo con respecto al colesterol LP; ^b p<0,011 con respecto al colesterol LP; (intervalo de confianza 95%).

En la figura 2 se observan los niveles de NT-proBNP LP (fig. 2A) y NT-proBNP S (fig. 2B) en los seis grupos estudiados.

Figura 2. A) Valores de NT-pro-BNP en líquido pleural y B) Valores de NT-pro-BNP en suero en los seis grupos de pacientes estudiados para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

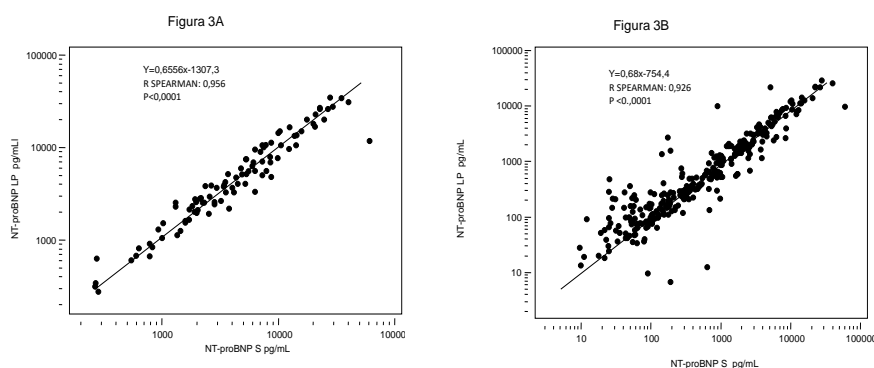


DPN: derrame pleural neoplásico; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPT: derrame pleural tuberculoso; NT-proBNP: NT-terminal-pro-péptido natriurético cerebral; OC: origen cardiaco; OE: otros exudados; OT: otros trasudados.

La escala es logarítmica.

Los niveles de NT-proBNP LP tienen una buena correlación con los séricos, tanto en los de origen cardiaco (coeficiente de correlación de Spearman 0,956; $p < 0,0001$; fig. 3A), como en los demás tipos de derrames considerados conjuntamente (coeficiente de correlación de Spearman 0,926; $p < 0,0001$; fig. 3B).

Figura 3. A) Correlación de los niveles de NT-proBNP en suero (S) y líquido pleural (LP) en los derrames de origen cardiaco y B) en todos los derrames estudiados.



La escala es logarítmica

Los criterios de Light clasifican erróneamente el 14,4% de los derrames pleurales para el diagnóstico de ICC, sin diferencias significativas cuando se compara con el COL LP y el NT-proBNP LP (tabla 4).

Tabla 4. Porcentaje de derrames mal clasificados, en cada grupo, para cada parámetro estudiado, para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

	NT-proBNP S	NT-proBNP LP	NT-proBNP LP/S	Criterios de Light	COLLP	Gradiente albúmina
ICC	10,3	14,9	5,9	28,6	5,3	21,7
OT	30	7,7	80	75	10	63,6
DPN	26	19,4	79,2	7,2	24	15,2
DPP	41,9	24,6	74,4	9,4	15,1	29,6
DPT	9,1	10	42,4	4	8	8,3
OE	30	25	71,7	6,8	11	17,6
Total	23,7	18,6	55,7	14,4	16,3	19,8
p^a	0,011	NS	<0,0001		NS	0,0402
p^b	0,0268	NS	<0,0001	NS		NS

COLLP: colesterol en líquido pleural; criterios de Light para trasudados pleurales: cociente de proteínas LP/S \leq 0,5, cociente LDH LP/S \leq 0,6, LDHLP \leq 2/3 del límite superior normal de LDH en suero (deben cumplirse los tres criterios); DPN: derrame pleural neoplásico; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPT: derrame pleural tuberculoso; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LP: líquido pleural; NS: no significativo; NT-proBNP: N-terminal-pro-peptido natriurético cerebral; OE: otros exudados; OT: otros trasudados; S: suero. ^a En comparación con los criterios de Light ^b En comparación con el COL LP.

El COL LP es el que mejor clasifica los trasudados de origen cardiaco, con diferencias significativas con respecto a los criterios de Light y el gradiente albúmina S-LP, pero no con el NT-proBNP LP ($p < 0,0531$).

3.5 DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue valorar la rentabilidad del NTproBNP LP, NT-proBNP S y NT-proBNP LP/S en el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco, en comparación con los criterios de Light, COLLP y gradiente de albúmina S-LP. Nuestros resultados, en la mayor serie publicada hasta la actualidad, demuestran que las determinaciones de estos nuevos parámetros no son superiores a las clásicas de los criterios de Light y COLLP.

Tanto la evaluación clínica, como el uso de los criterios de Light ayudan en el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco pero, aun así, se ha visto que un importante porcentaje de pacientes serían mal diagnosticados por estos criterios²². En nuestro estudio, los criterios de Light clasificaron erróneamente el 28,6% de los derrames pleurales secundarios a ICC, lo que está en consonancia con lo publicado previamente⁵⁻⁷. Por tanto, ante la necesidad de una prueba con mayor rentabilidad para el diagnóstico de los derrames de origen cardiaco, algunas publicaciones han puesto de manifiesto la utilidad del NT-proBNP LP (tabla 5), pero en ninguna de ellas se ha comparado esta rentabilidad diagnóstica con la del COL LP.

Tabla 5. Resultados obtenidos en la determinación del fragmento N terminal del pro péptido natriurético cerebral en líquido pleural en estudios previos para el diagnóstico de derrames pleurales de origen cardiaco

Referencia	n	ICC	OT	Exudados	Punto de corte	ABC	S (%)	Esp (%)	RPP	RPN
Porcel et al ¹¹	117	44	10	63	1500 (pg/mL)	0,97	91	93	13	
Tomesany et al ¹²	28	14	0	14	599-1457 (pg/mL)	1	100	100		
Kolditz et al ¹⁴	93	25	0	68	4000 (ng/L)	0,98	92	93		
Porcel et al ¹⁵	93	53	5	35	1500 (pg/mL)	0,93	92	87	7,4	
Liao et al ¹⁶	40	10	0	30	2220 (pg/mL)	0,99	100	96,7		
Han et al ¹⁷	240	82	16	142	1714 (pg/mL)	0,99	99	99		
Porcel et al ¹⁸	181	90	10	81	1300 (pg/mL)	0,96	95,6	87,9	7,9	0,05
Valdés et al	398	94	13	291	1409 (pg/mL)	0,89	85,1	79,9	4,24	0,19

ABC: área bajo la curva; Esp: especificidad; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; LP: líquido pleural; OT: otros trasudados; RPN: razón de probabilidad negativa; RPP: razón de probabilidad positiva; S: sensibilidad.

Como en estudios previos, hemos observado una buena correlación entre los niveles de NT-proBNP en LP y S, tanto si analizamos únicamente los derrames de origen cardiaco (fig. 3A), como si los estudiamos en su totalidad (fig. 3B). Las áreas bajo la curva ROC del NT-proBNP LP y del NT-proBNP S han sido menores que las del COLLP y la de los criterios de Light aunque sin diferencias significativas en ninguno de los casos (tabla 3). La rentabilidad diagnóstica que hemos obtenido con estos parámetros (NT-proBNP LP y NT-proBNP S) ha sido inferior a la de los criterios de Light (mejor especificidad y RPP) y a la del COLLP (mejor sensibilidad y RPN) debido a la amplia superposición de valores con respecto a derrames de otra etiología (fig. 2A y 2B). Mientras que los criterios de Light clasifican mejor los exudados que los trasudados (28,6% de errores en el diagnóstico de los derrames pleurales secundarios a ICC), y a la inversa el COL LP (clasifica erróneamente el 5% de los derrames de origen cardiaco) (tabla 4), el NT-proBNP LP está en una situación intermedia: clasifica erróneamente el 14,9% de estas pleuritis y el 21,1% de los derrames pleurales de origen no cardiaco. Por otra parte, mientras los criterios de Light y el COLLP

no son útiles para diferenciar entre trasudados de origen cardiaco o no (75% y 100% de errores), el NT-proBNP LP sí lo es (8% de fallos).

Aunque no era objeto del presente estudio, hemos observado que los niveles del NT-proBNP, tanto en LP como en S, son significativamente más elevados en el grupo de otros trasudados que en el de exudados ($p < 0,001$ y $p < 0,05$ respectivamente) (tabla 2). Esta diferencia podría justificarse porque en el primero de estos grupos se incluyen 11 pacientes con cirrosis hepática, entidad que puede cursar con valores elevados de este parámetro^{23,24}.

Si comparamos los resultados obtenidos con el NT-proBNP LP en otros estudios, observamos que nuestra rentabilidad ha sido inferior^{11,12,14-18} (tabla 5). No parece que el método de determinación de los niveles del NT-proBNP influya en estos resultados ya que ha sido similar en la mayoría de los estudios. A nuestro juicio, la diferencia en los resultados puede deberse al tamaño muestral (en general, los trabajos previos incluyen pocos pacientes), a la gran variabilidad del NT-proBNP, cuyos valores se modifican por múltiples factores como la edad, el sexo, la anemia, la masa corporal o la disfunción cardíaca²⁵⁻²⁸ y al tipo de pacientes incluidos. En este sentido, existen estudios que sólo incluyen trasudados de origen cardiaco^{12,14,16}, mientras que otros incorporan también pacientes con trasudados de otras etiologías^{11,15,17,18}. En éstos, el NT-proBNP podría discriminar mejor entre ambos tipos de trasudados, capacidad que no poseen los criterios de Light ni el COL LP. Cuando las series solo incluyen trasudados cardiogénicos, la rentabilidad, al menos teóricamente, se igualaría. Otro aspecto a considerar es el número de exudados incluidos en relación al número de trasudados de origen cardiaco. Mientras que en algunos trabajos estos suponen al menos el 50% de la serie^{15,18}, en otros es del 26,8%¹⁴, similar al de nuestro estudio (23,6%). El NT-proBNP LP clasifica mejor los derrames pleurales de origen cardiaco (14,9% de fallos) que los exudados (20,3% de errores) por lo que parece lógico pensar que cuanto mayor porcentaje de exudados se incluyan, peor rentabilidad diagnóstica se obtendría. Además, la edad y el sexo son factores que influyen en los niveles del NT-proBNP de tal forma que estos tienden a ser mayores en mujeres e

individuos ancianos²³. Es llamativo el hecho de que los criterios de Light hayan sido uno de los parámetros con mayor rentabilidad diagnóstica cuando han clasificado erróneamente el 28,6% de los derrames secundarios a ICC. Esto puede ser debido al alto número de exudados incluidos en nuestra serie (73,1%), ya que estos criterios han sido diseñados para diagnosticar este tipo de pleuritis.

La rentabilidad diagnóstica del NT-proBNP en nuestro estudio ha sido similar en S que en LP, en concordancia con lo publicado previamente^{14,15}, mientras que la del cociente NT-proBNP LP/S ha sido muy baja (especificidad 29,6%, exactitud diagnóstica 44,3%). El COLLP es el que mejor diagnostica los derrames pleurales de origen cardiaco (sensibilidad 94,7%: 89/94), si bien no es capaz de diferenciar entre éstos y otros tipos de trasudados. Además, este parámetro es el que mejor clasifica también los trasudados pleurales (sensibilidad 95,3%: 102/107). Sería, por tanto, una situación inversa a la de los criterios de Light: cuantos menos exudados se incluyan en el estudio, mayor rentabilidad diagnóstica obtendría. La combinación del NT-proBNP LP (con un punto de corte de 276 pg/mL para obtener una sensibilidad del 100%) y del COLLP, es la que logra diagnosticar un mayor número de derrames de origen cardiaco.

Una limitación de nuestro estudio sería que al no incluir derrames pleurales de causa no conocida es posible que los resultados obtenidos puedan estar sobrevalorados. El número de pacientes excluidos, tanto por este motivo como por presentar dos posibles causas de derrame pleural está dentro del rango habitual en estos casos²⁹. Debido a que no sería práctico en la clínica diaria, tampoco hemos tenido en cuenta el uso previo de diuréticos o aquellas circunstancias que pueden influir en los valores del NT-proBNP²⁵⁻²⁸, fundamentalmente la edad y el sexo ya que, por una parte, la mediana de los valores de NT-proBNP en las personas mayores de 65 años es 1,5 veces más alta que los menores de esa edad³⁰ y, por otra, la mediana de los valores de NT-proBNP en las mujeres es entre 2 y 4 veces mayor que en los hombres, para el mismo grupo de edad²⁵.

En conclusión, las determinaciones de NT-proBNP, tanto en LP como en S, para el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco, no son superiores a la del COLLP y a la de los criterios de Light, si bien este último pudo verse favorecido en nuestro estudio por el alto número de exudados de nuestra serie. La combinación del NT-proBNP LP y COLLP es la que mejor diagnostica los derrames pleurales de origen cardiaco. Ante estos resultados, y la influencia de múltiples factores que modifican los niveles de NT-proBNP, no podemos recomendar, por el momento, la inclusión de estos parámetros entre las determinaciones a realizar de rutina en la práctica diaria, pero sí podrían ser útiles en aquellos casos en los que no se ha llegado a saber el origen del derrame y exista sospecha de que pueda ser debido a una ICC.


3.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Kinasewitz GT**, Jones KR. Effusions from cardiac diseases. En: Light RW, Lee YC, editors. **Textbook of pleural diseases**. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 315–21.
2. **Eid A**, Keddissi JI, Samaha M, Tawk MM, Kimmell K, Kinasewitz GT. Exudative effusions in congestive heart failure. **Chest**. 2002;122: 1518–23.
3. **Steg PG**, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. **Chest**. 2005;128:21–9.
4. **Light RW**. Clinical practice. Pleural effusion. **N Engl J Med**. 2002;346:1971–7.
5. **Valdés L**, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. **Chest**. 1991;99:1097–102.

6. **Gotsman I**, Fridlender Z, Meirowitz A, Dratva D, Muszkat M. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. **Am J Med.** **2001;111:375–8.**
7. **Heffner JE**, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. **Chest.** **2002;121:1916–20.**
8. **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.** **2001;110:681–6.**
9. **Chakko SC**, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. **Chest.** **1989;95:798–802.**
10. **Burgess LJ**, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. **Chest.** **1995;107:1604–9.**
11. **Porcel JM**, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas C. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. **Am J Med.** **2004;116:417–20.**
12. **Tomcsanyi J**, Nagy E, Somloi M, Moldvay J, Bezzegh A. NT-brain natriuretic peptide levels in pleural fluid distinguish between pleural transudates and exudates. **Eur J Heart Fail.** **2004;6:753–6.**
13. **Gegenhuber A**, Mueller T, Dieplinger B, Lenz K, Poelz W, Haltmayers M. Plasma B-type natriuretic peptide in patients with pleural effusions. **Chest.** **2005;128:1003–9.**
14. **Kolditz M**, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. **Eur Respir J.** **2006;28:144–50.**
15. **Porcel JM**, Chorda J, Cao G, Esquerda A, Ruiz-González A, Vives M. 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.** **2007;12:654–9.**

16. **Liao H**, Na MJ, Dikensoy O, Lane KB, Randal B, Light RW. Diagnostic value of pleural fluid N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with cardiovascular diseases. **Respirology**. 2008;**13**:53–7.
17. **Han CH**, Choi JE, Chung JH. Clinical utility of pleural fluid NT-pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with pleural effusions. **Inter Med**. 2008;**47**:1669–74.
18. **Porcel JM**, Martínez-Alonso M, Cao G, Bielsa S, Sopena A, Esquerda A. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. **Chest**. 2009;**136**:671–7.
19. **Maisel AS**, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. **N Engl J Med**. 2002;**347**:161–7.
20. **Sahn SA**, Heffner JE. Pleural fluid analysis. En: Light RW, Lee YC, editors. **Textbook of pleural diseases**. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 209–26.
21. **Zweig MH**, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. **Clinical Chemistry**. 1993;**39**:561–77.
22. **Romero-Candeira S**, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? **Chest**. 2002;**122**:1524–9.
23. **Radvan M**, Svoboda P, Radvanová J, Stumar J, Scheer P. Brain natriuretic peptide in decompensation of liver cirrhosis in non-cardiac patients. **Hepatogastroenterology**. 2009;**56**:181–5.
24. **Pimenta J**, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonc, alves P, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. **Liver Int**. 2010;**30**:1059–66.
25. **Costello-Boerrigter LC**, Boerrigter G, Rendfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and b-type natriuretic peptide in the general community. **J Am Coll Cardiol**. 2006;**47**:345–53.

26. **Ordonez-Llanos J**, Collinson PO, Christenson RH. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: analytic considerations. **Am J Cardiol.** **2008;101(Supp I):9A–15A.**
27. **Tang WH**, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. **Clin Biochem.** **2008;41:210–21.**
28. **Ybarra J**, Planas F, Navarro-López F, Pujadas S, Pujadas J, Jurado J, et al. Association between sleep-disordered breathing, amino terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels and insulin resistance in morbidly obese young women. **Eur J Intern Med.** **2009;20:174–81.**
29. **Villena V**, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. **Arch Bronconeumol.** **2002;38:21–6.**
30. **Johnston N**, Jernberg T, Lindahl B, Lindback J, Stridsberg M, Larsson A, et al. Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. **Clin Biochem.** **2004;37:210–6.**



4. ¿Es posible diagnosticar los derrames pleurales tuberculosos mediante el análisis del líquido pleural?



4.1 RESUMEN

Objetivo: Valorar si el análisis del líquido pleural permite diagnosticar con seguridad los derrames pleurales tuberculosos (DPT).

Material y Métodos: Se estudiaron 548 DPT diagnosticados entre enero de 1991 y diciembre de 2011. El grupo control lo componían pacientes con derrame pleural neoplásico (DPN), infeccioso (DPINF), mixto (DPMIS) y trasudado (DPTRAS).

Resultados: El análisis del líquido pleural de 548 casos consecutivos de DPT, con histología o cultivo positivo se comparó con 158 casos consecutivos de derrame pleural maligno, 113 de derrame paraneumónico complicado/empiema, 37 de exudados mixtos, y 115 de trasudados. Cuando comparamos el DPT con los otros grupos diagnósticos, observamos diferencias estadísticamente significativas con la glucosa, el pH, el colesterol, los triglicéridos, la adenosina desaminasa (ADA), y el porcentaje de linfocitos, neutrófilos y macrófagos en el líquido pleural. El 99,1% de los DPT fueron exudados. Un nivel de proteínas en líquido pleural $\geq 5,0$ g/dL, un porcentaje de linfocitos $>80\%$ y una ADA >45 U/L fue diagnóstico de DPT con una especificidad del 100%, una sensibilidad del 34,9% y un área bajo la curva ROC de 0,975.

Conclusiones: El análisis del líquido pleural fue diagnóstico en la tercera parte de los casos de DPT, mientras que en un 60% sugería una alta probabilidad diagnóstica.

4.2 INTRODUCCIÓN

El derrame pleural tuberculoso (DPT) es la causa más frecuente de derrame pleural (DP) en algunas áreas geográficas¹. El DP es la manifestación más común de tuberculosis extra-pulmonar en Galicia, España²; si bien, a nivel mundial, es considerada la segunda, después de la afectación ganglionar³.

El diagnóstico definitivo del DPT requiere un cultivo positivo del líquido pleural (LP) o del tejido pleural, o bien la presencia de granulomas en la pleura⁴. No obstante, en algunos casos, es difícil establecer un diagnóstico. El DPT aparece

como resultado de una reacción de hipersensibilidad retardada a los antígenos micobacterianos que han penetrado en el espacio pleural⁵. Esto es debido a que los antígenos tuberculosos entran en el espacio pleural tras la fuga o rotura de focos subpleurales de la enfermedad⁶. A veces, esto equivale a un pequeño número de bacterias que entran en la cavidad pleural, y por esta razón, la eficacia de la tinción ácido alcohol-resistente y del cultivo puede ser baja. Además, la biopsia pleural no siempre es posible de realizar en todos los hospitales. Incluso cuando se realiza la biopsia pleural, el rendimiento diagnóstico no excede del 80%, y el test cutáneo de la tuberculina puede ser negativo en casi un tercio de los pacientes⁷.

Por lo tanto, los clínicos necesitan explorar otras opciones diagnósticas, tales como el análisis de las características del líquido pleural. En un DPT, el clínico puede no tener acceso a los procedimientos diagnósticos anteriormente mencionados, y el cultivo del LP es en ocasiones negativo.

El objetivo de este estudio es analizar si es posible el diagnóstico del DPT en base al ALP exclusivamente.

4.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes con DPT documentado y diagnosticados consecutivamente entre enero de 1991 y diciembre de 2011. El diagnóstico de DPT se realizó en base a criterios previamente establecidos^{7,8}. El estudio se llevó a cabo en un hospital general universitario en Galicia, en el noroeste de España, donde la incidencia de tuberculosis en 1996 (el primer año que se tienen datos reales) fue de 72,3/100000 habitantes⁹, y de 28/100000 en 2010², con una incidencia de DPT en el año 2009 de 4,8/100000 habitantes¹⁰.

Los DPT se dividieron en 4 períodos de acuerdo al año en el que fueron diagnosticados (período I: 1991-1996; período II: 1997-2001; período III: 2002-2006 y período IV: 2007-2011), para determinar si había diferencias significativas durante los períodos estudiados.

Como controles se utilizaron los DP de nuestra base de datos de los años 2007-2011, los cuales se clasificaron como derrames pleurales neoplásicos (DPN), infecciosos (empiemas y derrames paraneumónicos) (DPINF), misceláneos (DPMIS), y trasudados (DPTRAS). Los derrames pleurales se consideraron tuberculosos si la tinción de Ziehl-Neelsen o el cultivo de Löwenstein-Jensen fueron positivos en el LP o en la biopsia, o si se identificaron granulomas en la biopsia pleural. Un derrame se clasificó como neoplásico solamente cuando se confirmó mediante citología positiva en el LP o en la biopsia. Un derrame se consideró paraneumónico si existía neumonía bacteriana, o bronquiectasias, o si el cultivo del LP fue positivo. El empiema fue diagnosticado como tal si el líquido era purulento. Los otros diagnósticos se basaron en criterios clínicos, radiográficos y de hallazgos del LP^{7,8}.

La recolección de los datos se planificó antes del comienzo del estudio. Las muestras del LP y de la sangre periférica se obtuvieron en la primera visita, con el paciente en ayunas. Se realizó asimismo la biopsia pleural cerrada con las agujas de Cope o de Abrams. Las muestras del LP se enviaron a los laboratorios de bioquímica, citología y microbiología, para cultivo en medios líquido y de Löwenstein-Jensen. A todos los pacientes se les realizó el ALP, que incluía las determinaciones de: proteínas totales (g/dL), glucosa (mg/dL), pH, colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L), adenosina desaminasa (ADA) (U/L), y recuento total y diferencial de células nucleadas. Dada la baja prevalencia existente en nuestra comunidad, la serología de VIH sólo se realizó si existía un factor de riesgo o una sospecha clínica¹¹.

Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron utilizando métodos estándar. Los sistemas analíticos se actualizaron tecnológicamente durante los años que duró el estudio, pero previamente a la modificación en la técnica de los parámetros biológicos o de los analizadores utilizados, se llevó a cabo un estudio de reproductibilidad de los resultados, con el objetivo de minimizar cualquier cambio que pudiera ocurrir en el historial de los pacientes. El

responsable de los estudios del laboratorio fue el mismo a lo largo del estudio (Dra. E.S.).

La actividad de ADA (U/L a 37°C) se determinó colorimétricamente mediante el método de Galanti y Guisti¹². La actividad de dicha enzima se consideró elevada si los valores eran superiores a 45 U/L. Los derrames se consideraron neutrofílicos o linfocíticos cuando el porcentaje de neutrófilos o de linfocitos representaba más del 50% del recuento total de células nucleadas. Solamente se tuvo en cuenta para el análisis estadístico el primer estudio del LP en aquellos pacientes con más de una toracocentesis. Se analizaron asimismo el sexo y la edad de todos los pacientes.

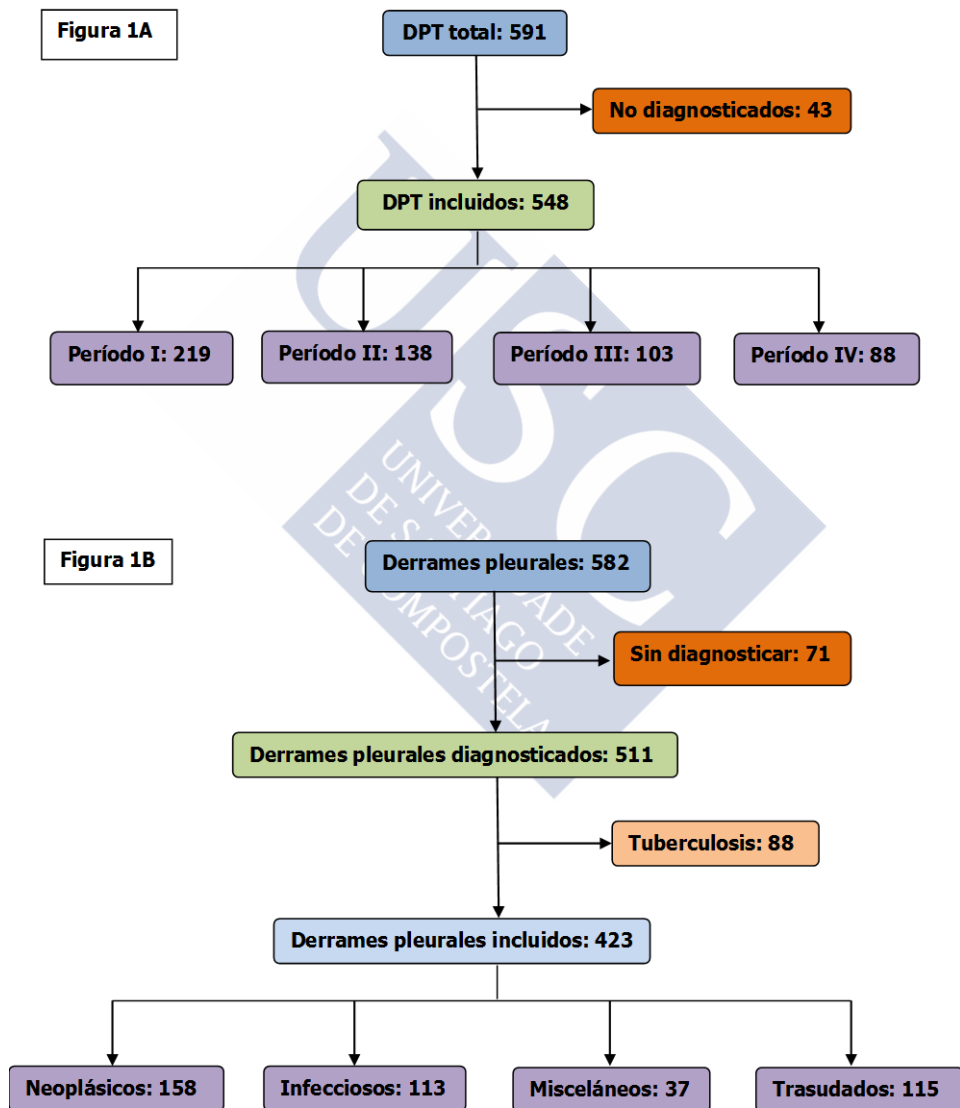
Análisis estadístico. La normalidad de las distribuciones se estudió mediante el test de D' Agostino-Pearson. Para analizar el grado de similitud entre los resultados obtenidos en los cuatro períodos de tiempo en los que se dividió la población total de DPT se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Se empleó el test de Chi-cuadrado para estudiar cualquier diferencia significativa entre las diferentes poblaciones asociadas según su enfermedad. El análisis de las curvas características operador receptor (ROC), así como de sus comparaciones, se realizó mediante el método de DeLong y col¹³. El valor de corte utilizado para cada parámetro se corresponde con el máximo del índice Youden; este valor es aquel punto de la curva ROC más alejado de la línea diagonal, y el programa estadístico calculó asimismo los intervalos de confianza del 95% de remuestreo para el índice de Youden y para su correspondiente valor de corte. En el caso del uso combinado de varios parámetros (ADA + % de linfocitos, o ADA + % de linfocitos + proteínas), los valores de corte se escogieron con la finalidad de conseguir la máxima especificidad. El análisis estadístico se realizó mediante el programa MedCalc 12.2.1.0 (MedCalc, Marakerke, Belgium).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento (tomografía computarizada de tórax, toracocentesis o biopsia pleural). El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones Clínicas de Galicia (Nº de registro 2012/215).

4.4 RESULTADOS

La Figura 1A representa el diagrama de flujo de los pacientes con un DPT, y la Figura 1B el del grupo control.

Figura 1. Diagrama de flujo de los derrames pleurales tuberculosos (Fig 1A), y del grupo control (Fig 1B)



El 60% de los 548 pacientes con un DPT fueron varones. La tinción del bacilo ácido-alcohol resistente y el cultivo del LP fueron positivos en el 6 y el 36% de los pacientes, respectivamente. La Tabla 1 resume la sensibilidad de cada uno de los criterios utilizados para el diagnóstico definitivo de los DPT. El 71,7% de los pacientes (393 de 548) eran menores de 40 años [85,4% (187 pacientes), 64,5% (89), 70,9% (73) y 50% (44) en los períodos I, II, III y IV, respectivamente].

Tabla 1. Sensibilidad de cada uno de los criterios utilizados para el diagnóstico

Criterio	N (%)
Tinción de Ziehl-Neelsen del líquido pleural	33/548 (6%)
Cultivo del líquido pleural en el medio de Lowenstein	199/548 (36,3%)
Tinción de Ziehl-Neelsen del tejido de biopsia	126/517 (24,3%)
Cultivo del tejido de biopsia en el medio de Lowenstein	273/517 (52,8%)
Observación de granulomas caseosos	401/517 (77,6%)
Tinción de Ziehl-Neelsen del esputo	62/104 (59,6%)
Cultivo del esputo en el medio de Lowenstein	104/104 (100%)

A todos los pacientes (548) se les realizó un análisis completo del LP. En la Tabla 2 se representa la mediana y los percentiles 5 y 95 para todos los parámetros estudiados.

Solamente se observaron diferencias significativas, a lo largo de todo el estudio, en la edad, LDHLP y la relación LDH LP/límite superior de la normalidad en suero (LSN S). Solamente 38 pacientes (6,9%) tenían una concentración de proteínas en LP <3,0 g/dL, 72 (13,1%) tenían una concentración de LDHLP <210 UI/L (2/3 del LSN S), 17 (3,1%) tenían un cociente de proteínas LP/S <0,5, y 95 (17,3%) tenían un cociente de LDH LP/S <0,82. Solamente 5 pacientes (0,9%) cumplían los criterios bioquímicos para considerarlos como trasudados¹⁴.

Veintiuno de los 548 pacientes (3,8%) tenían un recuento de células nucleadas menor de 300 cel/mm³, y 54 (9,9%) lo tenían mayor de 6000 cel/mm³. La

inmensa mayoría de los pacientes (96,7%; 530/548) tenían un porcentaje de linfocitos $\geq 50\%$, y el 59,1% (324/548) lo tenían $\geq 80\%$.

Tabla 2. Estadística descriptiva de los parámetros estudiados para cada grupo de derrame pleural

Parámetro	Tuberculosos (n=548)			Neoplásicos (n=158) *			Infecciosos (n=113) *			Misceláneos (n=37) *			Trasudados (n=115) *		
	Med	P 5-95	P	Med	P 5-95	P	Med	P 5-95	P	Med	P 5-95	P	Med	P 5-95	P
Edad (años)	27	15-74	<0,001	73	50,6-87	<0,001	68	39,0-88,9	0,127	61	28,5-88,3	0,734	80	54,5-91	<0,001
Proteínas LP (g/dL)	5,0	2,8-6,5	<0,001	4,5	2,92-5,7	<0,001	4,4	2,7-5,5	0,003	4,2	2,7-5,5	0,418	2,5	1,3-4,2	0,028
Proteínas LP/LSN S	0,73	0,55-0,89	0,627	0,67	0,48-0,83	0,627	0,66	0,48-0,86	0,408	0,64	0,48-0,85	0,027	0,42	0,21-0,65	0,009
LDHLP (U/L)	486	152-1512	<0,001	348	129-1446	<0,001	384	120-8686	<0,001	298	115-1123	0,281	120	64-250	<0,001
LDH LP/LSP S	1,52	0,47-4,73	<0,001	1,1	0,40-4,45	<0,001	1,20	0,38-27,1	<0,001	0,93	0,36-3,51	0,276	0,38	0,20-0,78	<0,001
Glucosa LP (g/dL)	72	38-96	<0,001	101	29,2-182	<0,001	100	9,5-246	<0,001	102	56-173	<0,001	120	83-225	<0,001
pH LP	7,35	7,31-7,40	<0,001	7,40	7,20-7,60	<0,001	7,40	6,80-7,59	<0,001	7,40	7,11-7,58	<0,001	7,42	7,10-7,60	<0,001
Nucleadas LP (cel/mm ³)	2678	538-8200	0,170	1715	316-7704	0,170	3300	283-32967	<0,001	2350	664-10510	0,025	570	170-2894	<0,001
Linfocitos LP (%)	82	54-95	<0,001	55	12-83,8	<0,001	21	3-82,6	<0,001	26	10,7-70,3	0,001	42	10-80	<0,001
Neutrófilos LP (%)	9	2-36	<0,001	14	1-60,4	<0,001	47	4-90	<0,001	25	2-72,5	<0,001	15	2-59,6	<0,001
Macrófagos LP (%)	6	0-20	<0,001	18,5	4-55	<0,001	15	3-44,7	<0,001	26	8-56,6	<0,001	30	7,5-61,7	<0,001
Colesterol LP (mg/dL)	93	61-130	<0,001	85	41,6-139	<0,001	78	45-126	<0,001	87	28,8-151	<0,001	37	13-79,2	0,024
Triglicéridos LP (mg/dL)	32	13-64	<0,001	30	10-137	<0,001	35	14,5-116	<0,001	33,5	9,7-2780	<0,001	18	5-37,4	<0,001
ADALP (U/L)	109	50-192	<0,001	23	11-43	<0,001	26	12-97,4	0,269	22	9,3-60,8	<0,001	14	5-21,1	<0,001

LP: líquido pleural; S: Suero; LP/LSN S: cociente LP/límite superior de la normalidad en suero; ADA: Adenosina desaminasa; *: el grupo control es el de los derrames pleurales tuberculosos; Nucleadas LP: recuento total de células nucleadas en el líquido pleural.

Solamente el 2,9% de los pacientes con DPT (16/548) tenían un pH en el LP <7,30. En el 6% de los pacientes (33/548) se observaron valores de glucosa <40 mg/dL, de los cuales solamente 3 tenían también un pH<7,30; el 20,6% de los pacientes (113/548) tenían valores de glucosa <60 mg/dL. Aunque el 3,5% de los pacientes (19/548) tenían unos valores de colesterol en el rango de trasudado (<55 mg/dL), solamente dos de ellos cumplían los criterios tradicionales (cociente proteínas LP/S, LDH en LP y cociente LDH LP/LSN S)¹⁴. Solamente un paciente tenía unos niveles de triglicéridos en LP >110 mg/dL (340 mg/dL). La inmensa mayoría de los pacientes, (97,6%, 553/548) tenían unos niveles de ADA ≥45 U/L.

El grupo control constaba de 423 casos de DP no tuberculoso: DPN (n=158), DPINF (n=113), DPMIS (n=37) y DPTRAS (n=115). La Tabla 3 presenta el origen de los derrames DPN y la etiología de los DPMIS. Los trasudados fueron secundarios a: fallo cardíaco (n=104), enfermedad crónica hepática (n=10), e hipoalbuminemia (n=1).

Tabla 3. Origen de los derrames pleurales neoplásicos (izquierda) y etiología de los derrames pleurales misceláneos (derecha)

Derrame pleural neoplásico	n	Derrame pleural misceláneo	n
Pulmón	85	Hemotórax traumático	10
Linfoma	21	Pleuropericarditis viral	8
Mama	14	Lupus eritematoso sistémico	4
Mesotelioma	6	Pancreatitis	3
Colon	5	Post-cirugía abdominal	3
Páncreas	5	Tromboembolismo pulmonar	2
Estómago	4	Absceso subfrénico	2
Ovario	3	Sarcoidosis	2
Riñón	1	Porfiria	1
Próstata	1	Artritis reumatoide	1
Esófago	1	Quilotórax de origen desconocido	1
Sarcoma	1		
Vejiga	1		
Leucemia linfocítica crónica	1		
Histiocitoma fibroso maligno	1		
Hígado	1		
No-filiado	7		
Total	158		37

Los pacientes con DPT tenían unos valores en el LP significativamente más altos que el resto de los grupos en: porcentaje de linfocitos, colesterol, y triglicéridos, y eran significativamente más bajos en la glucosa. Hay también diferencias entre todos los grupos con respecto al pH (significativamente mayor que en los derrames de origen infeccioso, y menor que en el resto). Los triglicéridos eran más bajos que en los otros tres grupos de exudados y mayores que en el de trasudados.

La Tabla 4 presenta la eficacia diagnóstica de los DPT con respecto a todos los parámetros estudiados. Las tres mejores áreas bajo la curva ROC (AUC) fueron obtenidas con la ADA, el porcentaje de linfocitos, y la concentración de glucosa (0,979, 0,898 y 0,822, respectivamente).

Tabla 4. Eficacia diagnóstica para el derrame pleural tuberculoso de todos los parámetros estudiados (de forma individual y en combinaciones)

Parámetro	Corte	Sens %	Espec %	RPP	RPN	Seguridad	AUC	p *
Proteínas LP (g/dL)	>4,68	67,7	73,3	2,53	0,44	70,3	0,751	<0,0001
Proteínas LP/LSN S	>0,67	78,7	63,5	2,15	0,34	70,9	0,753	<0,0001
LDHLP (UI/L)	>313	77,7	60,7	1,98	0,37	70,5	0,698	<0,0001
LDH LP/LSP S	>0,99	77,6	61,0	1,99	0,37	70,0	0,698	<0,0001
Glucosa LP (g/dL)	≤90	88,5	72,8	3,26	0,16	81,9	0,822	<0,0001
pH LP	≤7,399	96,5	63,5	2,65	0,06	84,3	0,721	<0,0001
Nucl LP (cel/mm ³)	>1780	66,4	56,0	1,51	0,60	62,3	0,594	<0,0001
Linfocitos LP (%)	>64	89,1	76,4	3,77	0,14	83,7	0,898	<0,0001
Neutrófilos LP (%)	≤11	61,9	65,5	1,79	0,58	63,5	0,677	<0,0001
Macrófagos LP (%)	≤11	84,5	76,1	3,54	0,20	81,3	0,867	<0,0001
Coolest LP (mg/dL)	>74	82,3	53,0	1,75	0,33	69,6	0,696	<0,0001
Triglic LP (mg/dL)	>21	81,6	32,9	1,22	0,56	73,6	0,536	<0,0001
ADALP (U/L)	>44	97,6	93,1	14,4	0,03	95,8	0,979	
Lin LP and ADA LP	≥80/≥45	58,4	99,5	111,9	0,42	75,6	0,974	0,1378
Prot LP and Lin LP and ADA LP	≥5/≥80/≥45	34,9	100	>150	0,65	61,9	0,975	0,1479

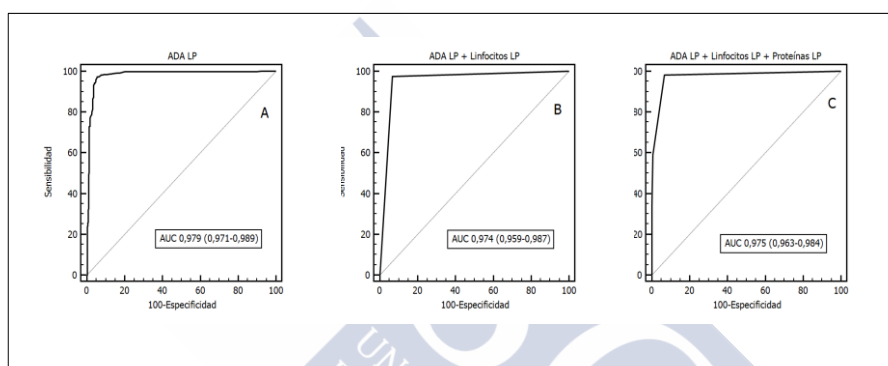
LP: Líquido pleural; S: suero; LDH: Lactato deshidrogenasa; LSN: Límite superior de la normalidad; ADA: Adenosina desaminasa; Sens: sensibilidad; Espec: Especificidad; RPP: Razón de probabilidad positiva; RPN: Razón de probabilidad negativa; AUC: área bajo la curva ROC; Nucl: recuento de células nucleadas; Coolest: Colesterol; Triglic: Triglicéridos; Lin: Porcentaje de linfocitos; Prot: valor de proteínas totales; *: significación con respecto al valor de ADA en líquido pleural.

Las combinaciones de parámetros que obtuvieron mejor eficacia diagnóstica fueron: porcentaje de linfocitos LP ≥80% y ADALP ≥ 45 U/L (sensibilidad

58,4%, especificidad 99,5%, razones de probabilidad positiva (RPP) 111,9 y negativa (RPN) 0,42, y AUC 0,974). Con el criterio de proteínas $\geq 5,0$ g/dL, porcentaje de linfocitos LP $\geq 80\%$ y ADALP ≥ 45 U/L, la sensibilidad fue del 34,9%, la especificidad del 100%, la RPP > 150 , la RPN 0,65 y la AUC de 0,975.

La Figura 2 muestra la AUC de la ADALP y de las dos combinaciones de parámetros utilizadas, donde no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 4).

Figura 2. Características de las curvas ROC de ADALP, LINLP más ADALP y proteínas LP más LINLP más ADALP



ADALP: Adenosina desaminasa en líquido pleural, LINLP: porcentaje de linfocitos en líquido pleural, LP: líquido pleural.

4.5 DISCUSIÓN

Nuestros resultados, la mayor serie de DPT publicada hasta la fecha, confirma que el ALP puede diagnosticar de forma segura un tercio de los casos de TBP, basándose en los valores de ADALP ≥ 45 U/L, porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$, y proteínas totales $\geq 5,0$ g/dL, y, con una alta probabilidad el 60%, basándose en la ADA y el porcentaje de linfocitos.

Se observó un aumento en la edad media de los casos de DPT durante el estudio (período I: 34 años versus período IV: 43 años; $p < 0,001$). Se ha sugerido que, en los casos en los que la edad de aparición del DPT es mayor, su desarrollo puede ser el resultado de una reactivación, mientras que sería

una forma primaria de tuberculosis en los pacientes más jóvenes¹⁵. Es posible que en nuestra región haya habido un cambio en la frecuencia de la tuberculosis primaria⁷ (período I), comparado a un mayor porcentaje de reactivación de la enfermedad (período IV).

Comparamos los casos de DPT diagnosticados durante un período de 21 años, con los de un grupo control de todos los DP no tuberculosos de nuestra base de datos durante los últimos 5 años. Aunque no puede excluirse la posibilidad de desviación al comparar las determinaciones obtenidas en diferentes períodos de tiempo, ésta parece ser baja, no encontrándose ninguna diferencia en los marcadores analíticos de DPT en los diferentes períodos de tiempo estudiados, excepto para la LDHLP, y para el cociente LDH LP/LSN S. Además, estos dos parámetros no siguen una tendencia en el tiempo, con niveles más bajos en el período III que en el resto. Por lo tanto, la inclusión de todos los casos de DPT en un único grupo proporciona al estudio mayor poder para detectar diferencias en los marcadores analíticos, comparados con los casos control no tuberculosos.

El ALP de los DPT tiene unas características bien definidas, y nuestros resultados están en concordancia con los publicados anteriormente^{4,7,16-22}. El 99,1% de todos los DPT fueron exudados, el 97,6% tenía un pH > 7,30, el 80,2% tenía una glucosa > 60 mg/dL, el 52% tenía unas proteínas totales $\geq 5,0$ g/dL, el 90% tenía un recuento de células nucleadas de < 6000 cel/mm³, el 96,3% tenía un porcentaje de linfocitos > 50%, el 96,5% tenía un colesterol ≥ 55 mg/dL, y el 97,6% tenía un ADA ≥ 45 U/L. El valor de cada test individual por sí solo es bajo para el diagnóstico de DPT, excepto para la ADA, el porcentaje de linfocitos, y la concentración de glucosa (Tabla 4). La combinación de los dos parámetros más significativos, linfocitos LP $\geq 80\%$, y ADALP ≥ 45 U/L, obtuvo una especificidad del 99,5%, y una sensibilidad del 58,4% para el diagnóstico de DPT. Solamente dos casos no tuberculosos cumplían ambos criterios (un linfoma y un DP infeccioso de larga evolución). Si se incluía un tercer parámetro (proteínas LP $\geq 5,0$ g/dL), la especificidad para el diagnóstico de DPT fue del 100%, lo que cumplía el 34,9% de los casos.

Una ADALP ≥ 45 U/L es altamente sugestiva de DPT²³. La inmensa mayoría de los casos (97,6%) tenían valores superiores a 45 U/L, así como 29 no tuberculosos (4 derrames malignos, 22 infecciosos, 2 lupus eritematoso sistémico, y 1 hemotórax), con una especificidad del 93,1%. En pacientes jóvenes, y en regiones con una alta prevalencia de tuberculosis, la presencia de un exudado pleural con una elevada concentración de ADA y un porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$ es altamente sugestiva de DPT, y la realización de una biopsia pleural puede ser superflua^{24,25}.

Hasta la fecha, no se había evaluado el diagnóstico de DPT en mayores de 40 años utilizando sólo el ALP. En estas edades, la mayor incidencia de derrames malignos, o de enfermedades sistémicas que pueden producir una elevación de la ADA, así como en otros casos de derrames no tuberculosos²⁶, puede hacer problemático este diagnóstico. Una ADA menor que el valor de corte no excluye una DPT, como así ocurrió en 13 casos de nuestra serie, pero una tuberculosis pleural con valores repetidamente bajos de ADA sería muy improbable²⁷. En nuestra serie, la ADA fue el parámetro más útil para el diagnóstico de DPT, debido a su alta eficacia diagnóstica tanto cuando se utiliza de modo individual como cuando se incluye en las dos combinaciones de parámetros estudiadas con mayor eficacia.

Más de la mitad de los pacientes (59%) tenían un recuento de linfocitos en LP $\geq 80\%$. El diagnóstico diferencial de un DP con este porcentaje de linfocitos está bien establecido²⁸. Algunas de estas enfermedades son fáciles de excluir después de una historia clínica detallada y un ALP. Solamente el 60% de los pacientes con un DP metastásico no-linfoma tendrían un recuento de linfocitos $>50\%$ y raramente alcanzarían el 80%²⁹; en nuestra serie, esto sucedió en el 10,2% de los derrames neoplásicos no linfomas (14/137), y en el 14,3% de los linfomas (3/21). Por lo tanto, ante un DP con un recuento de linfocitos $\geq 80\%$ (el 59% de nuestra serie), debería considerarse la posibilidad de un DPT. No obstante, los neutrófilos pueden ser la célula predominante en las etapas iniciales del DPT^{30,31}. Con la combinación del porcentaje de linfocitos y la ADA

en LP, los derrames infecciosos, que también pueden tener una ADA alta, quedarían excluidos, ya que suelen ser de predominio neutrófilo.

La concentración media de proteínas en el LP fue de 4,9 g/dL, y el 52% de los pacientes tenían valores superiores a 5,0 g/dL (24,7% en los otros exudados). Si bien se ha publicado^{7,30} que los niveles de proteínas por encima de 5,0 g/dL son sugestivos de DPT³², este parámetro nunca ha llegado a estudiarse. En los otros exudados de alta prevalencia, tales como infecciosos o neoplásicos, el rango de proteínas en LP es amplio (1,5-8,0 g/dL), y generalmente más bajo³³⁻³⁵. Este parámetro tendería a excluir los pocos derrames malignos con elevación de la ADA LP y alto porcentaje de linfocitos.

La principal limitación de este estudio es que se ha realizado en un área con una prevalencia media de tuberculosis, donde el valor predictivo de la ADA es alto⁷; por esta razón, estos resultados no pueden extrapolarse a regiones donde la prevalencia de la enfermedad sea baja, dado que en estos casos, el valor predictivo de la ADA también será bajo. En nuestra serie no hubo casos de DPT con infección por VIH. Ésto se debe parcialmente a la baja incidencia de VIH en pacientes con DPT en Galicia (2,7%; 50/1835 pacientes diagnosticados durante un período de 10 años)¹⁰, y a que los pacientes VIH acuden a una consulta especial. Por último, el ALP puede ofrecer una mayor eficacia si se determinan también otros parámetros, como el interferón-gamma²², las isoenzimas de la ADA, fundamentalmente ADA-2²⁴, o la interleukina-12 p40³⁶, los cuales no se incluyeron en este estudio dado que no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica.

En resumen, los resultados de la mayor serie de DPT publicados hasta la fecha, confirma que el ALP puede diagnosticar de forma segura un tercio de los casos de DPT, y, con una alta probabilidad, a casi el 60% de los mismos. Es bien conocido que en los DPT están elevados varios parámetros bioquímicos. Sin embargo, éste es el primer estudio que muestra el uso simultáneo de unas proteínas en LP $\geq 5,0$ g/dL, un porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$ y una ADALP ≥ 45 U/L para el diagnóstico de TBP. La importancia de estos datos para nuestro conocimiento de los DPT es notoria cuando consideramos las siguientes

situaciones: 1) la ausencia de confirmación diagnóstica por los métodos normalmente aceptados, incluso teniendo en cuenta que la eficacia de la biopsia pleural para el *Mycobacterium tuberculosis* es $\leq 80\%$; 2) la ausencia de una capacidad universal para realizar biopsias pleurales; y 3) el excesivo tiempo de espera para obtener los resultados del cultivo del LP. En tales circunstancias, el ALP puede proporcionar un diagnóstico en un número significativo de casos. No obstante, no podemos olvidar que en ciertas situaciones, tales como los enfermos VIH, y en áreas con una alta resistencia de la tuberculosis a los fármacos, el aislamiento del *Mycobacterium* es crucial para permitir el estudio de la sensibilidad a los fármacos.

4.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Valdés L**, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. **Chest** **1996; 109:158-62**.
2. **Informe da tuberculose en Galicia**. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2010. Evoluciondo periodo 1996-2010 (publicación electrónica). http://www.sergas.es/gal/DocumentacionTecnica/docs/SaudePublica/Tuberculose/Informe%20TB%202010_ampliado_galego.pdf
3. **Baumann MH**, Nolan R, Petrini M, Lee YCG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States. Incidence and drug resistance. **Chest** **2007;131:1125-32**.
4. **Sahn SA**. State of the art: the pleura. **Am Rev Respir Dis** **1989; 138:188-234**.
5. **Leibowitz S**, Kennedy L, Lessof MH. The tuberculin reaction in the pleural cavity and its suppression by antilymphocyte serum. **Br J ExpPathol** **1973; 54:152-62**.

6. **Stead WW**, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twentyfour patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculosis. **Am RevTuberc 1955; 71:473-502.**
7. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM, Suarez J, Pose A. Tuberculouspleurisy. A study of 254 cases. **ArchInternMed 1998; 158:2017-21.**
8. **Villena-Garrido V**, Ferrer-Sancho J, Hernández-Blasco L, de Pablo-Gafas A, Pérez- Rodríguez E, Rodríguez-Panadero F, Romero-CandeiraS, Salvatierra-Velázquez A, Valdés-Cuadrado L. Diagnosis and treatment of pleural effusion. **ArchBronconeumol 2006; 42:349-72.**
9. **Cruz-Ferro E**, Fernández-Nogueira E. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 1996-2005. **Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11:1073-9.**
10. **Valdés L**, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Gude F, Ursua MI, Alvarez- Dobaño JM, Golpe A, Toubes ME, Paniagua J, Taboada-Rodríguez JA, Soriano JB. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. **Eur J InternMed (in press).**
11. **Informe VIH-SIDA en Galicia.** Diagnosticos de infección polo VIH: 2004–2009. Casos de Sida: 1984–2009. (publicación electrónica) [http://www.sergas.es/Publicaciones/DetallePublicacion.aspx?IdPaxina=40008&IDCatalogo=2012.](http://www.sergas.es/Publicaciones/DetallePublicacion.aspx?IdPaxina=40008&IDCatalogo=2012)
12. **Giusti G.** Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, editor. **Methods of enzymate analysis.** New York: Academic Press; **1974. p. 1092-9.**
13. **DeLong ER**, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. **Biometrics 1988; 44:837-845.**
14. **Joseph J**, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudates? A revisit of the diagnostic criteria. **Thorax 2001; 56:867-70.**

15. **Moudgil H**, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. **Respir Med** **1994; 88:301-4**.
16. **Gopi A**, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. **Chest** **2007;131:880-889**.
17. **Sharma SK**, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. **Indian J Med Res** **2004; 120:316-353**.
18. **Antonangelo L**, Vargas FS, Seiscento M, Bombarda S, Teixeira L, Sales RK. Clinical and laboratory parameters in the differential diagnosis of pleural effusion secondary to tuberculosis or cancer. **Clinics (San Paulo)** **2007;62:585-590**.
19. **Zaric B**, Kuruc V, Milovancev A, Markovic M, Sarcev T, Canak V, Pavlovic S. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: what is the role of adenosine deaminase? **Lung** **2008; 186:233-240**.
20. **Porcel JM**. Tuberculous pleural effusion. **Lung** **2009; 187:263-270**.
21. **Light RW**. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. **Pleural Diseases**, 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; **1995: 154-66**.
22. **Valdés L**, San José E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, Alvarez-Dobaño JM, Salgueiro M, Rodríguez Suárez JR. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon- γ . **Chest** **1993;103:458-465**.
23. **Liang QL**, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. **RespirMed** **2008; 102:744-54**.
24. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, Juanatey JR, Pose A, Valle JM, Salgueiro M, Suárez JR. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** **1995; 50:600-3**.

25. **Valdés L**, San José ME, Pose A, Gude F, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Sahn SA. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. **Respir Med** 2010; **104:1211-7**.
26. **Valdés L**, Pose A, San José E, Martínez Vázquez JM. Tuberculous pleural effusions. **Eur J Intern Med** 2003; **14:77-88**.
27. **Ferrer JS**, Munoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. **Chest** 1996; **109:1508-13**.
28. **Sahn SA**. The value of pleural fluid analysis. **Am J MedSci** 2008; **335:7-15**.
29. **Yam LT**. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. **Ann Intern Med** 1967; **66:972-82**.
30. **Antony VB**, Repine JE, Harada RN, Good JT Jr, Sahn SA. Inflammatory response in experimental tuberculosis pleurisy. **Acta Cytol** 1983; **27:355-61**.
31. **Antony VB**, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guerin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. **J Clin Invest** 1985; **76:1514-21**.
32. **Light RW**. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, ed. **Pleural Diseases**, 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; **1995: 154-66**.
33. **Light RW**, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. **Ann Intern Med** 1972; **77:507-13**.
34. **Chernow B**, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: analysis of 96 patients. **Am J Med** 1977; **63:695-702**.

35. **Sahn SA**, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. **Ann Intern Med** 1988; **108:345-9**.
36. **Valdés L**, San José E, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Valle JM, Penela P, González- Barcala FJ. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. **EurRespir J** 2009; **33: 816–820**.



5. Diagnóstico del derrame pleural tuberculoso mediante datos clínicos y el análisis del líquido pleural. Un estudio en pacientes menores de 40 años en un área con una alta incidencia de tuberculosis



5.1 RESUMEN

Introducción y Objetivos. La tuberculosis es una causa frecuente de derrame pleural y su diagnóstico puede ser problemático. Como la determinación de adenosina desaminasa (ADA) no está disponible en algunos países, nuestro objetivo es evaluar la utilidad diagnóstica de otros datos del análisis del líquido pleural, en pacientes jóvenes en poblaciones con una alta prevalencia de tuberculosis.

Material y Método. Analizamos 218 pacientes con derrame pleural (165 tuberculosos, 21 infecciosos, 11 neoplásicos, 16 misceláneos, 3 idiopáticos y realizamos dos modelos de regresión: uno incluyendo los valores de la ADA (modelo 1), y el otro sin ella (modelo 2).

Resultados. El modelo 1 selecciona dos variables: ADA (>35 U/L) y linfocitos ($>31,5\%$), y clasifica correctamente 216/218 derrames (1 falso positivo, 1 falso negativo). El modelo 2 (sin ADA) selecciona tres variables: linfocitos ($>31,5\%$), fiebre y tos, y clasifica correctamente 207/218 derrames (8 falsos negativos, 3 falsos positivos). La sensibilidad de los modelos 1 y 2 fue de 99,4% y 95,2%, la especificidad de 98,1% y de 94,3%, y la seguridad de 99% y 95% respectivamente.

Conclusiones. En áreas geográficas con alta prevalencia de tuberculosis y baja de VIH, en pacientes jóvenes (≤ 40 años), es posible establecer un diagnóstico seguro de tuberculosis con ambos modelos de árboles de regresión, proporcionado la ADA una sensibilidad, especificidad y seguridad superiores.

5.2 INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de un derrame pleural tuberculoso (DPT) necesita un cultivo positivo (de líquido o tejido pleural) o la presencia de granulomas en la pleura¹. Sin embargo, nuestro grupo ha demostrado que debido a la alta eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa (ADA), en una región como la nuestra

con una alta prevalencia de DPT^{2,3} y en una población específica (menores de 40 años), sería posible establecer su diagnóstico sin la necesidad de una biopsia pleural. Ésta se reservaría para pacientes con una ADA en líquido pleural baja, citología negativa para malignidad y una alta sospecha de neoplasia⁴. Aunque el diagnóstico clínico es más sencillo de establecer con la determinación de la ADA, su disponibilidad puede ser problemática en algunos países⁵ y la biopsia pleural no es factible en muchos hospitales. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es evaluar, si en regiones con una alta prevalencia de tuberculosis y, al menos, en pacientes jóvenes (menores de 40 años), se puede establecer un diagnóstico clínico seguro de DPT a partir de los datos clínicos y del análisis estándar del líquido pleural, con o sin la determinación de la ADA.

5.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Analizamos, de forma prospectiva, todos los pacientes admitidos a nuestro centro sanitario, un hospital universitario de 1000 camas en Santiago de Compostela, España, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2008. Se obtuvieron muestras de líquido pleural y sangre periférica en la misma visita, con el paciente en ayunas, y la biopsia pleural cerrada se obtuvo mediante aguja de Cope⁶ o de Abrams⁷, indistintamente. Las muestras de líquido pleural se enviaron para citología, microbiología (para tinción de Ziehl-Neelsen y cultivos aeróbicos, aneróbicos y en medio Lowenstein), y bioquímica, que incluía la determinación de proteínas totales (g/dL), lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L), colesterol (mg/dL), glucosa (mg/dL), ADA (U/L), recuento de hematíes y recuento total y diferencial de células nucleadas. Las mismas pruebas se realizaron en sangre. Todas las determinaciones bioquímicas se llevaron a cabo en un analizador de química clínica (ADVIA 2400, SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS) usando métodos estándar. La actividad de la ADA (U/L a 37°C) se determinó por el método colorimétrico de Galanti y Giusti⁸. El NH₄⁺ liberado por la desaminación de la adenosina añadida a las muestras se cuantificó mediante incubación con fenol nitroprusiato en un medio alcalino, seguido de la medición de la absorbancia a 628 nm. La

precisión intra-ensayo de este método en nuestro laboratorio se evaluó mediante 30 replicados de muestras con ADA alta, y 30 replicados de muestras con ADA baja. Los correspondientes coeficientes de variación fueron 2,24% para las muestras con ADA bajo (media±DE: 22,93±0.5 U/L) y 2,02 para muestras con ADA alto (102,48±2,04). La precisión inter-ensayo se evaluó usando 17 pares de replicados y se obtuvo un coeficiente de variación de 2,51% (37,29±0,94 U/L)⁴. Los contajes de hematíes y células nucleadas se determinaron mediante un analizador de hematología (ADVIA 2120, SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS). Los derrames neutrofilicos y linfocíticos se definieron como aquellos que presentaban un porcentaje de neutrófilos o linfocitos >50% del recuento total de células nucleadas. Se consideró que era eosinofílico si el porcentaje de eosinófilos era superior al 10%. Para el análisis estadístico solamente se utilizó el primer panel analítico de líquido pleural en pacientes con más de una toracocentesis.

Los parámetros clínicos evaluados fueron: edad, sexo, dolor torácico, tos, expectoración, disnea y fiebre y los hallazgos radiológicos: 1) lesión pulmonar y su localización; 2) lateralidad del derrame (derecho, izquierdo, o bilateral); y 3) tamaño del derrame: (grande si es mayor de 2/3 del hemitórax, medio si >1/3 y <2/3 del hemitórax y pequeño si <1/3). Se realizó el test cutáneo de tuberculina con 2 U de RT-23 y se consideró positivo si la induración del eje transversal del antebrazo era ≥ 5 mm medido a las 48-72 horas. Ante la sospecha de VIH, se realizó una serología. En ningún paciente con serología positiva se llevó a cabo la toracocentesis.

El líquido pleural se consideró como tuberculoso si la tinción de Ziehl-Neelsen o el cultivo de Lowenstein eran positivos en el líquido pleural o en la biopsia, o si se identificaban granulomas en la biopsia.

Un derrame se consideró neoplásico solamente si se confirmaba una citología positiva en el líquido o en la biopsia pleural. El diagnostico de paraneumónico se estableció si existía neumonía bacteriana, un absceso de pulmón o bronquiectasias, o si el cultivo de líquido pleural era positivo. El empiema se

diagnosticó si el líquido era purulento. Los otros diagnósticos se basaron en criterios previamente establecidos¹.

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se expresaron como media \pm DE. Se utilizó el test t de Student para la comparación de las variables continuas entre DPT y el resto de los grupos, y el test de Mann-Whitney si las variables no eran normales. El análisis de chi-cuadrado se utilizó para la comparación de proporciones. Los resultados de los test diagnósticos se expresaron como sensibilidad, especificidad, valores predictivos (positivo y negativo), razón de probabilidad (positiva y negativa) y seguridad, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para determinar el valor de corte óptimo se utilizó la metodología de la curva ROC (curva de características operativas para el receptor).

Se realizaron dos modelos de árbol de regresión. El primero incluía el nivel de la ADA en líquido pleural (modelo 1), mientras que el segundo (modelo 2) no lo incluía. El modelo estadístico utilizó el análisis ajustado para las siguientes co-variables: género, fiebre, dolor torácico, disnea, tos, expectoración, tamaño y localización del derrame, lesiones pulmonares acompañantes, test cutáneo de tuberculina, recuento de glóbulos rojos y células nucleadas, porcentaje de linfocitos y neutrófilos, glucosa, cociente líquido pleural/suero de proteínas (proteínas LP/S), lactato deshidrogenasa (LDH) y cociente líquido pleural/suero de LDH (LDH LP/S). El árbol final de regresión se obtuvo utilizando el enfoque CART⁹. Esto implica la sucesiva partición binaria de los datos, estableciendo para identificar cada partición la variable explicativa que maximiza la suma de los cuadrados entre los grupos utilizando análisis de varianza. Todos los valores de las pruebas estadísticas fueron a dos colas, y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis se llevó a cabo mediante los programas de software estadístico SPSS (15.0) y R.

5.4 RESULTADOS

Las características de los 218 pacientes (60% de varones, con una edad media de 26 años) y sus diagnósticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Patología, género y edad en el momento del diagnóstico del derrame pleural

	n	%	Hombres/Mujeres	Edad (años)
Tuberculosos	165	75,7	91/74	23,9±6,5
Infeciosos	21	9,6	16/5	31,1±7,7
Neoplásicos	11	5	9/2	35,7±2,5
Misceláneos	16	7,3	13/3	32,8±4,9
Post-quirúrgicos	5	2,3		
Pancreatitis	4	1,8		
Pleuropericarditis	4	1,8		
Lupus eritematoso sistémico	1	0,5		
Tromboembolismo pulmonar	1	0,5		
Cirrosis hepática	1	0,5		
Idiopáticos	5	2,3	3/2	27,8±5,3
Total	218	100	132/86	25,9±7,3

*: media±desviación estándar

No se pudo establecer el diagnóstico definitivo en 5 pacientes (2,3%). Como se esperaba, en los pacientes menores de 40 años con derrame pleural, la presencia de DPT fue alta (75,7%; 165/218), comparada con los de todas las edades (25%)². La prevalencia de derrames neoplásicos fue del 5% (11/218) muy inferior al 22,9% de los pacientes de todas las edades². El grupo de derrames infecciosos agrupó los derrames paraneumónicos y los empiemas.

La Tabla 2 resume la microbiología e histología de los 165 pacientes que tenían al menos un test positivo para DPT. El hallazgo más frecuente (81,2%, 134/165) fue la observación de granulomas caseificantes en el tejido de la biopsia. En los 11 pacientes con un derrame neoplásico, la citología fue positiva en 7 casos (63,6%) y la biopsia pleural en 6 (54,5%).

Tabla 2. Hallazgos microbiológicos en los derrames pleurales tuberculosos (n=165)

Criterio	N	%
Presencia de granulomas caseosos	134/165	81,2
Cultivo de tejido de biopsia en medio Lowenstein	83/165	50,2
Cultivo de líquido pleural en medio Lowenstein	53/165	32,1
Tinción de Ziehl-Neelsen en tejido de biopsia	38/165	23
Tinción de Ziehl-Neelsen en líquido pleural	8/165	4,8

La Tabla 3 muestra los datos clínicos y la Tabla 4 los de laboratorio de los DPT y los no DPT. En el 95,2% de los DPT (157/165) el porcentaje de linfocitos fue $\geq 50\%$, mientras que solamente un DPT tenía un porcentaje $\leq 32\%$. El 95% de los derrames infecciosos (20/21) tenían más del 50% de neutrófilos, por únicamente el 1,8% (3/165) de los DPT. Solamente 4 pacientes (3 DPT y 1 infeccioso) presentaron un porcentaje de eosinófilos $\geq 10\%$.



Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con derrame pleural tuberculoso y no tuberculoso

Características	Tuberculosos (n=165)			Malignos (n=11)			Infecciosos (n=21)			Misceláneos (n=16)			Idiopáticos (n=5)		
	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p	n	%	p
Hombres	91	55,2	0,1584	9	81,8	0,1584	16	76,2	0,1097	13	81,3	0,0798	3	60	0,8073
Fiebre (>37,8°C)	146	88,5	0	0	<0,0001	<0,0001	21	100	0,2087	6	37,5	<0,0001	0	0	<0,0001
Dolor torácico	126	76,4	0	0	<0,0001	<0,0001	15	71,4	0,8154	6	37,5	0,0023	4	80	0,7276
Disnea	62	37,6	6	54,5	0,4268	6	28,6	0,5714	3	18,8	0,2211	1	20	0,7393	
Tos	105	63,6	0	0	0,0001	21	100	0,0019	1	6,3	<0,0001	0	0	0,0157	
Expectoración	35	21,2	0	0	0,1882	15	71,4	<0,0001	0	0	0,0856	0	0	0,5526	
Derrame masivo	21	14,5	1	9,1	0,9595	0	0	0,1277	0	0	0,2119	0	0	0,7903	
Derrame lado derecho	100	60,6	3	27,3	0,0637	12	57,1	0,9426	10	62,5	0,9049	3	60	0,6618	
Derrame bilateral	0	0	4	36,4	<0,0001	2	9,5	0,0043	0	0	1,000	0	0	1,000	
Lesión pulmonar	25	15,2	0	0	0,3416	21	100	<0,0001	3	18,8	0,9855	0	0	0,7610	
Test cutáneo de tuberculina	121	73,3	4	36,4	0,0201	4	19,0	<0,0001	3	18,8	<0,0001	2	40	0,2422	

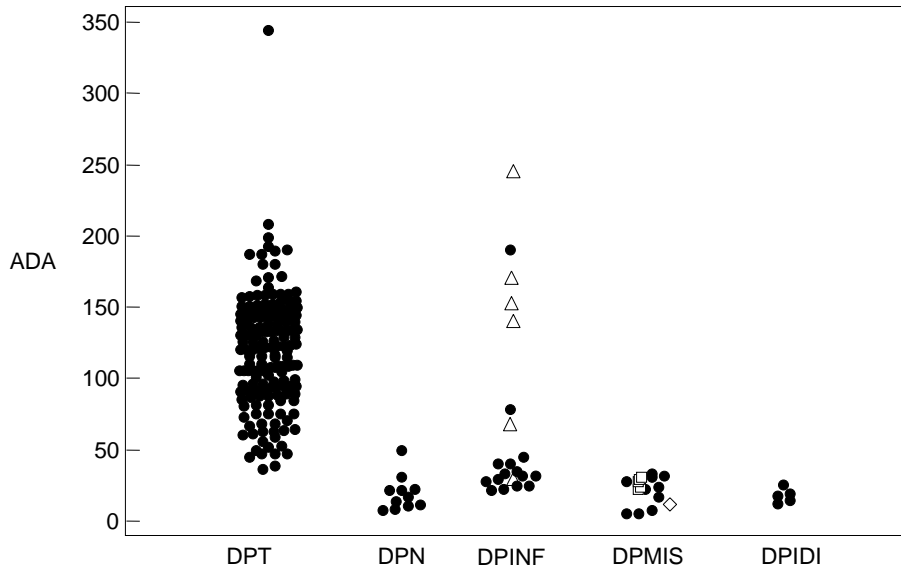
Tabla 4. Análisis de líquido pleural en pacientes con derrame pleural tuberculoso y no-tuberculoso

Parámetros	Tuberculosos			Malignos			Infecciosos			Misceláneos			Idiopáticos				
	X±DS	Rango	X±DS	Rango	p	X±DS	Rango	p	X±DS	Rango	p	X±DS	Rango	p	X±DS	Rango	p
Hemáticas pleura, 10 ⁷ /L	4574±16331	300-200000	5829±1020	4760-7560	0,7994	2599±2161	390-7800	0,5810	1703±2254	150-8000	0,4838	824±104	700-980	0,6089			
Leucocitos pleura, 10 ⁹ /L	3947±6694	27-77000	1449±453	780-2300	0,2188	13753±16695	2900-56700	<0,0001	1382±1506	100-5230	0,1289	2112±1045	360-3000	0,5420			
Linfocitos pleura, %	79,2±14,7	10-100	69,4±14,5	30-85	0,0333	20,6±4,4	0-70	<0,0001	50,8±26,8	15-80	<0,0001	51,6±25,5	23-75	0,0001			
Neutrófilos pleura, %	14,3±12,0	1-70	17,4±16,0	8-65	0,4215	68,9±16,7	20-98	<0,0001	42,3±26,5	16-78	<0,0001	41,0±22,2	20-65	<0,0001			
Glucosa pleura mg/dL	70,0±12,1	9-116	87,7±5,00	79-95	<0,0001	64,8±11,7	42-80	0,0548	87,1±6,03	76-98	<0,0001	84,6±5,68	78-90	0,0085			
Cociente proteínas P/S	0,72±0,12	0,13-1,60	0,68±0,07	0,53-0,75	0,2766	0,75±0,10	0,56-0,98	0,2739	0,58±0,15	0,14-0,78	<0,0001	0,67±0,09	0,55-0,77	0,3575			
LDH pleura U/L	731±938	110-10769	584±631	110-2264	0,6097	1296±2083	130-10000	0,6097	323±266	46-905	0,0855	313±93,4	208-427	0,3219			
Cociente LDH LP/S	3,64±3,94	0,42-41,0	3,89±2,1	0,73-15,1	0,8394	8,15±11,9	0,86-56,6	0,0004	2,15±1,78	0,30-6,03	0,1367	2,08±0,56	1,38-2,84	0,3787			
ADA pleura U/L	118±40,6	36-344	19,0±12,2	7,0-49,0	<0,0001	70,5±67,4	21-248	<0,0001	19,6±10,4	5,0-33,0	<0,0001	17,4±5,03	12,0-25,0	<0,0001			

P/S: cociente líquido pleural/suero



Figura 1. Concentraciones (U/L) de adenosina desaminasa (ADA) en 218 pacientes con derrame pleural.

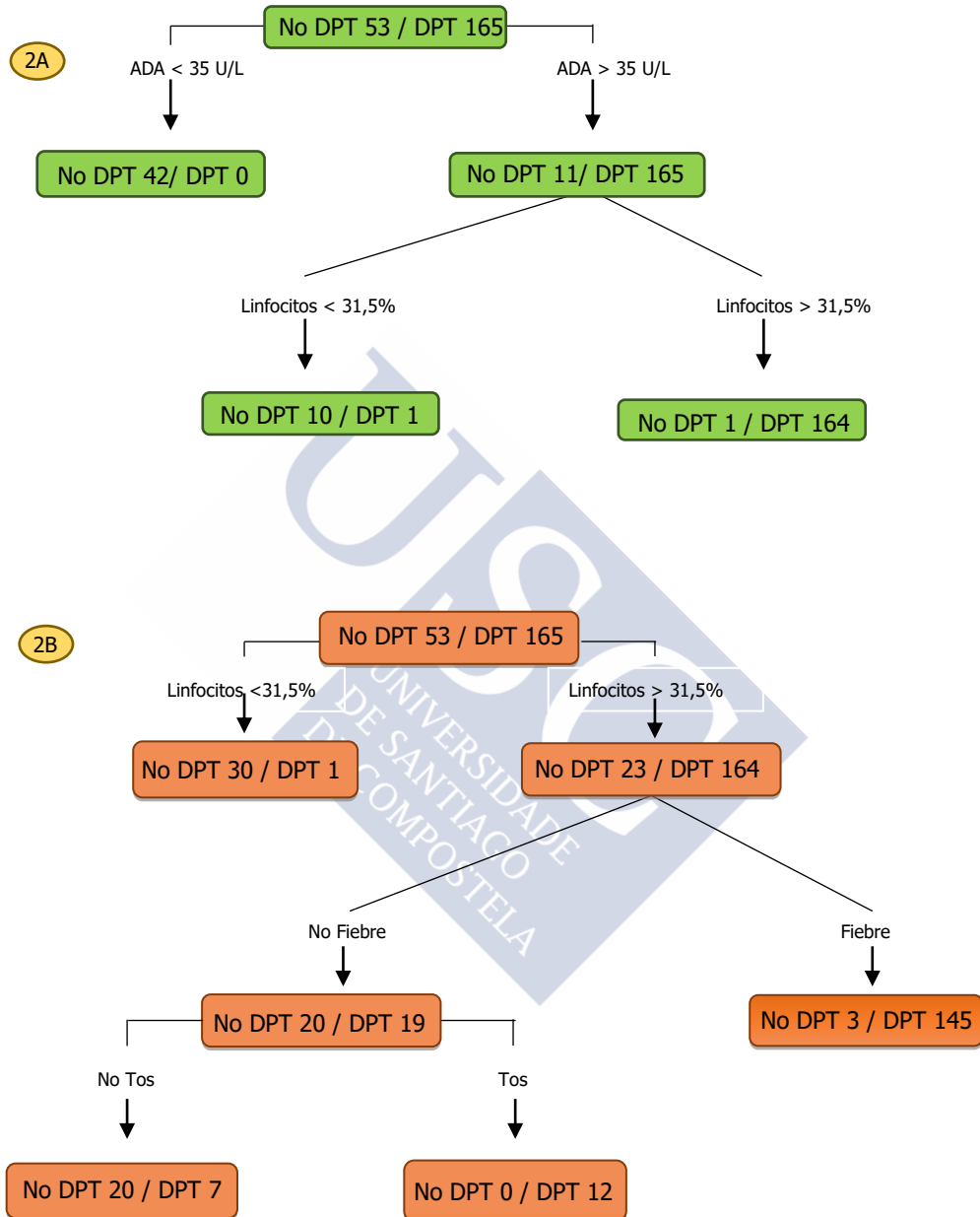


DPT: Tuberculosis ; DPN: neoplásicos; DPINF: infecciosos, (●): paraneumónicos, (△): empiemas; DPMIS: misceláneos (□) post-cirugía, (▲) pancreatitis, (●) pleuropericarditis, (◆) lupus eritematoso sistémico, (○) tromboembolismo pulmonar (◇) cirrosis hepática; DPIDI: idiopáticos.

Los valores de la ADA para todos los casos estudiados, de acuerdo con su diagnóstico, se observan en la Fig. 1. Un valor de corte ≥ 35 U/L, se asociaba con un área bajo la curva (AUC) de 0,909 y una sensibilidad del 100% (165/165). En contraste, 42 de los 53 derrames no tuberculosos tenían valores de ADA inferiores al valor de corte (especificidad 79,2%, IC: 68,3-90,2%). Los 11 falsos positivos se relacionaban con 10 derrames infecciosos y 1 derrame neoplásico (positivo por citología y biopsia pleural). Dado que la prevalencia de la enfermedad es del 75,7%, el valor predictivo positivo, las razones de probabilidad positiva y negativa y la seguridad para el diagnóstico de un DPT fueron de 93,8% (IC 95%: 90,2-97,3%), 100%, 4,8% (IC 95% : 2,8-8,1%), 0,0 y 95% (IC 95%: 92%-97,9%), respectivamente.

5.4.1 Clasificando la etiología tuberculosa

Figura 2. Árboles de regresión para la predicción de derrames pleurales tuberculosos



El modelo 1 incluye ADA (A) y el modelo 2 lo excluye (B). Las Figuras son número de pacientes en el cuadro terminal. El modelo estadístico usado en el análisis anterior se ajustó para las siguientes co-variables: género, fiebre, dolor torácico, disnea, tos, esputo, derrames (localización y tamaño), lesión pulmonar, test cutáneo de tuberculina, recuento total de glóbulos blancos y hematíes, % de linfocitos y neutrófilos, glucosa, cociente de proteínas LP/S, LDH y cociente de LDH LP/S. En el modelo 1, ADA y el porcentaje de linfocitos fueron las co-variables decisivas en el modelo final de árbol de regresión. En el modelo 2, porcentaje de linfocitos, fiebre y tos fueron las co-variables decisivas en el modelo final de árbol de regresión.

Cuando se incluye la determinación de la ADA en la analítica (ADA > 35 U/L; modelo 1), el modelo de regresión selecciona solamente una co-variable adicional para la predicción de DPT: el porcentaje de linfocitos > 31,5% (Fig. 2A). Con este modelo, 216 de los 218 derrames se clasificaron correctamente (sensibilidad 99,4%, CI 95%: 98,2-100%; especificidad 98,1%, CI 95%: 94,3-100%).

Cuando la determinación de la ADA se excluye del análisis multivariante (modelo 2), el mejor modelo de regresión selecciona tres parámetros para predecir DPT: porcentaje de linfocitos >31,5% y la presencia de fiebre y tos (Fig. 2B). Aplicando este modelo, 207 de los 218 derrames estudiados se clasificarían correctamente (8 falsos negativos y 3 falsos positivos). Este análisis mostró una sensibilidad del 95,2% (IC 95%: 91,9-98,4%), y una especificidad del 94,3% (IC 95%: 88,1-100%). La rentabilidad diagnóstica del modelo 1 (seguridad 99%; IC 95%: 97,8-100%), fue significativamente superior que la del modelo 2 (seguridad 95%; IC 95%: 92-97%) ($p < 0.001$).

5.5 DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que, en pacientes jóvenes (≤ 40 años), y en regiones con una alta prevalencia de tuberculosis, es posible establecer el diagnóstico de DPT a partir de los datos clínicos y del análisis del líquido pleural, con una alta "seguridad diagnóstica". Aunque ambos modelos tienen una gran rentabilidad (una seguridad del 99% para el modelo con ADA y 95% para el que no se tiene en cuenta la ADA), el modelo de la ADA tiene una mejor seguridad de forma significativa ($p < 0,001$).

Aunque cada vez se recurre en más ocasiones a la determinación de la ADA en el líquido pleural para el diagnóstico de los DPT, el análisis del tejido de la biopsia sigue considerándose obligatorio para el diagnóstico definitivo¹⁰. Sin embargo, en hospitales pequeños, la biopsia pleural no es siempre factible y los pacientes tienen que trasladarse a un hospital de tercer nivel para poder llevar a cabo esta prueba. Siguiendo un estudio de nuestro grupo⁴, se acepta que el valor diagnóstico del test de la ADA para un DPT es altamente seguro y

capaz de evitar la biopsia pleural en pacientes jóvenes de áreas con una alta prevalencia de tuberculosis¹¹⁻¹³. Dado que la determinación de la ADA es problemática en algunos países^{5,14}, algunos autores han usado complejos modelos estadísticos para establecer el diagnóstico de DPT a partir de una serie de datos clínicos, variables radiológicas y el análisis bioquímico del líquido pleural¹⁴⁻¹⁶. Nosotros hemos logrado esto mismo utilizando un simple árbol de regresión.

Como resultado de las características epidemiológicas de la tuberculosis en nuestra región, su prevalencia entre los casos de derrame pleural es mayor del 25%². Como esperábamos, dado que estudiamos pacientes jóvenes, la prevalencia de DPT en nuestra serie fue alta (75,7%), ya que la edad media del DPT en la población general varía entre 32 y 34 años^{2,17,18}. Por lo tanto, nuestro razonamiento es que el valor predictivo positivo de los niveles de la ADA en líquido pleural para el DPT podría ser mayor que en regiones de menor prevalencia, particularmente entre pacientes con una baja probabilidad de neoplasia.

La rentabilidad diagnóstica de cada uno de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico definitivo de DPT fue similar a los de estudios previos de nuestro grupo^{4,18}. El porcentaje de pacientes con fiebre (88,5%), dolor torácico (76,4%) y tos (63,6%) fue similar a los referidos en la literatura previa¹⁹. No se encontró ninguna diferencia en la literatura publicada, sobre el tamaño y la lateralidad de los derrames, la existencia de lesiones pulmonares y el número de test cutáneos de la tuberculina positivos¹⁸. Solamente un derrame neoplásico, diagnosticado tanto por citología como por biopsia pleural, tenía valores elevados de ADA. Anteriormente habíamos publicado que la biopsia pleural solamente se debería realizar en aquellos casos en los que los niveles de la ADA fueran inferiores al punto de corte, la citología pleural negativa, y, en ausencia de cualquier dato que nos hiciera sospechar otro diagnóstico. Los únicos casos que podrían clasificarse erróneamente serían aquellos derrames neoplásicos con citología de líquido pleural negativa y altas concentraciones de la ADA. Es necesario resaltar el "podrían", ya que se estima

que la sensibilidad del 66% de la citología de los derrames neoplásicos aumenta solamente al 73% si se realiza citología y biopsia ¹. Es cuestionable si alguno de los pacientes que representan ese 7% de diferencia, tendrían altas concentraciones de ADA.

Como se ha descrito¹⁹, hay 8 casos (4,8%) de DPT con un porcentaje de linfocitos inferior al 50% y solamente un caso (0,6%), tenía <32% de linfocitos. Es posible que el tiempo de evolución de este derrame (10% de linfocitos, 70% de neutrófilos) fuera corto, en cuyo caso los neutrófilos pueden ser las células predominantes en este tipo de derrames¹³.

Cuando utilizamos el árbol de regresión, el modelo que incluye la determinación de la ADA (modelo 1) evalúa solamente dos variables: ADA (variable primaria) y el porcentaje de linfocitos. Los valores de corte fueron >35 U/L y >31,5% respectivamente. Con estos, el modelo 1 aseguraba, con la variable primaria, una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de DPT (el valor más bajo de ADA en estos derrames fue de 36 U/L), con la mayoría de los derrames neoplásicos también correctamente clasificados. Con la segunda variable, se intenta separar aquellos derrames infecciosos que también pueden tener una ADA alta, pero que típicamente son de predominio neutrófilo. El único derrame neoplásico en nuestra serie con un valor de ADA alto, presentaba un porcentaje de linfocitos del 30%, por lo cual estaba correctamente clasificado con la segunda variable. Con este modelo, solamente dos derrames se clasificaban erróneamente: un DPT con un bajo porcentaje de linfocitos y un paraneumónico que tenía una ADA y un porcentaje de linfocitos elevados. Es probable que el falso negativo se puncionara en una fase inicial, lo que podría explicar el bajo porcentaje de linfocitos; en este caso el cultivo del líquido y la biopsia pleural fueron diagnósticos. El falso positivo (un derrame paraneumónico con valores de ADA y porcentaje de linfocitos elevados) no puede diagnosticarse por biopsia pleural. Este derrame se debió de puncionar, probablemente, en una etapa tardía de su evolución, cuando la infección estaba recuperándose. El rendimiento diagnóstico de este modelo fue muy alto (sensibilidad 99,4%, especificidad 98,1% y seguridad 99%). El árbol

de regresión está apoyado por los estudios de Burgess y col²⁰ y Diacon y col²¹, ya que estos autores utilizaron las mismas variables para establecer el diagnóstico de DPT en sus series.

El modelo 2 de árbol de regresión (sin ADA) utiliza tres variables: el porcentaje de linfocitos (punto de corte >31,5%), como variable primaria, y la presencia de fiebre y tos. Con la variable primaria, el modelo intenta separar los derrames de origen infeccioso no tuberculoso, los cuales tendrían un bajo porcentaje de linfocitos (solamente se observó un falso negativo con esta variable). Con la fiebre eliminaríamos los derrames no tuberculosos, que normalmente no se presentan con este síntoma. Un total de 20 de 23 derrames pleurales no tuberculosos (tres falsos positivos: un derrame paraneumónico, una pleuritis lúpica y una pleuropericarditis) y 19/164 DPT no tenían fiebre. Por último, la tercera variable (tos), serviría para clasificar correctamente los 20 derrames pleurales no tuberculosos que no tenían fiebre y los 12 DPT que estaban febriles. No parece haber asociación entre la tos y la presencia de lesión pulmonar en la radiografía de tórax, ya que solamente 2 de 12 la tenían. Siete DPT no se asociaban con fiebre ni tos (7 falsos negativos). La biopsia pleural no parece apoyar el diagnóstico en los falsos positivos, aunque sí fue positiva en los ocho falsos negativos.

Es sorprendente que el modelo no tenga en cuenta el test cutáneo de la tuberculina para discriminar entre ambos grupos; puede haber para ello dos posibles explicaciones. Como forma primaria de tuberculosis en nuestra región, el test cutáneo de la tuberculina puede ser negativo en un alto porcentaje de pacientes (26,7%). Por otra parte, con una alta prevalencia de tuberculosis, un porcentaje significativo de pacientes sin DPT pueden tener un test cutáneo positivo. Este método clasifica correctamente 207 de los 218 derrames (tres falsos positivos y ocho falsos negativos) con una alta rentabilidad diagnóstica (sensibilidad 95,2%, especificidad 94,3%, seguridad 95%), aunque fue significativamente inferior al modelo que incluía la ADA ($p < 0,001$).

Carrión y col¹⁵ diseñaron un análisis discriminante utilizando 47 variables (no incluyendo la ADA) para el diagnóstico de DPT. Estudiaron 78 pacientes con DPT y 111 con un derrame pleural no tuberculoso. Los predictores para el diagnóstico de DPT fueron edad, recuento de leucocitos, test cutáneo de tuberculina y exudados serohemáticos, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 87% y una seguridad del 88%. Porcel y col¹⁴ estudiaron 106 derrames tuberculosos y 286 neoplásicos. En un modelo que incluía la ADA, cuatro variables predecían una etiología tuberculosa: ADA >40 U/L, edad <35 años, temperatura >37,8°C y conteo de hematíes <5 x 10⁹/L. En un segundo modelo que excluía la ADA, la ausencia de malignidad previa en la historia clínica y un cociente de LDHLP/S >2,2 se añadieron a las tres últimas variables del modelo 1. Se aplicó una puntuación proporcional a la magnitud de los coeficientes de las ecuaciones logísticas, con un punto de corte de >5 en el modelo 1 y >6 en el modelo 2. Los dos modelos tenían una sensibilidad del 95 y 97%, una especificidad del 94 y 91% y una AUC de 0,987 y 0,982 respectivamente. Recientemente Sales y col¹⁶ establecieron dos modelos predictivos para el diagnóstico de DPT, basados en la puntuación numérica de Porcel y col¹⁴. En el primero incluyen la ADA, las globulinas y la ausencia de células malignas en el líquido pleural; y en el segundo la ADA, las globulinas y aspecto del líquido, con resultados muy similares entre ambos (seguridad del 97,7% versus 96,6%).

Nuestro estudio tiene tres importantes diferencias metodológicas. Los estudios de Carrión¹⁵, Porcel¹⁴ y Sales¹⁶ fueron realizados sobre una población general, mientras en nuestro estudio una de las variables discriminantes fue la edad. En los estudios de Porcel¹⁴ y de Sales¹⁶, los autores intentan diferenciar derrames tuberculosos de neoplásicos, sin considerar otro tipo de derrame. El modelo de Carrión y col¹⁵ calculó la función final discriminante utilizando una ecuación poco práctica, mientras que los de Porcel¹⁴ y de Sales¹⁶ aplicaban un sistema de puntuación que, aunque proporcional a la magnitud de los coeficientes de las ecuaciones logísticas, eran arbitrarios. De modo similar, Dheda y col²² han utilizado una regla de cálculo asignando una puntuación

relativa o puntos a cada una de las variables incluidas en el modelo final multivariante para el diagnóstico de los DPT. Sin embargo, nuestro árbol de regresión permite al clínico clasificar un derrame como tuberculoso o no tuberculoso utilizando un algoritmo fácil de realizar. Serán necesarios estudios posteriores para confirmar nuestros resultados; pero, en teoría, estos deberían ser reproducibles, dado que las variables que utilizamos tienen una frecuencia similar a aquellas descritas previamente, y la rentabilidad del ADA fue incluso más baja que en estudios previos⁴.

Este estudio puede tener algunas limitaciones, teniendo en cuenta que estos resultados corresponden solamente a una población joven, en la que la probable proporción de casos de DPT es muy alta, y con una baja prevalencia de infección por VIH. Por lo tanto, el alto valor predictivo de esta estrategia se refleja en la alta prevalencia de la enfermedad dentro de la población. Estos resultados pueden ser diferentes en una población de mayor edad.

En conclusión, en áreas geográficas con una alta prevalencia de tuberculosis y en pacientes jóvenes (<40 años), es posible diagnosticar con seguridad los DPT con cualquiera de los dos modelos que hemos estudiado, aunque es superior el que incluye la ADA.

5.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Sahn SA.** State of the art. **Am Rev respire Dis** 19889;**138:188-234.**
2. **Valdés L,** Alvarez D, Valle JM, et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. **Chest** 1996;**109:158-62.**
3. **Cruz-Ferro E,** Fernández-Nogueira E. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 1996-2005. **Int J Tuberc Lung Dis** 2007;**11:1073-9.**

4. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in Young patients in a región of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** **1995;50:600-3**.
5. **Light RW**. Establishing the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Arch Intern Med** **1998;158:1967-9**.
6. **Cope C**. New pleural biopsy needle. **JAMA** **1958;167:1107-8**.
7. **Abrams LD**. New inventions: a pleural biopsy punch. **Lancet** **1958;1:30-1**.
8. **Giusti G**. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, editor. **Methods of enzymatic analysis**. New York: Academic Press;1974.p.1092-9.
9. **Kutner MH**, Nachtsheim CJ, Li W. **Applied linear statistical models**. 5th ed. Chicago, Illinois: McGraw-Hill-Richard D. Irwin, Inc;2004.
10. **Laniado-Laborín R**. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. Is it really an ideal test? A word of caution. **Chest** **2005;127:417-8**.
11. **Goto M**, Noguchi Y, Koyama H et al. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculosis pleural effusion: a metaanalysis. **Ann Clin Biochem** **2003;40:374-81**.
12. **Villena-Garrido V**, Ferrer-Sancho J, Hernández-Blasco L, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural (normativa SEPAR). **Arch Bronconeumol** **2006;42:349-72**.
13. **Light RW**. Tuberculous pleural effusions. In: Light RW, editor. **Pleural diseases**. 5th ed. Lippincot Williams & Wilkins;2007. P:211-24.
14. **Porcel JM**, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: q scoring model. **Med Sci Monit**;2003;9:CR227-CR232.
15. **Carrión-Valero F**, Perpiñá-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusions by discriminant analysis. **Int J Tuber Lung Dis** **2001;5:673-9**.
16. **Sales RKB**, Vargas FS, Capelozzi VL, et al. Predictive models of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. **Respirology** **2009;14:1128-33**.

17. **Valdés L**, San José E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biological parameters adenosine deaminase, lysozyme and gamma-interferon. **Chest 1993; 103:458-65.**
18. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. **Arch Intern Med 1998;158:2017-21.**
19. **Berger HW**, Mejia E. Tuberculous pleurisy. **Chest 1973;63:88-92.**
20. **Burgess LJ**, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Chest 1996;109:414-9.**
21. **Diacon AH**, Van de Wal BW, Wyser C, et al. Diagnostic tolol in tuberculous pleurisy: a direct c
22. omparative study. **Eur Respir J 2003;22:589-91.**
23. **Dheda K**, Van Zyl-Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Meldau S, et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon-g for the diagnosis of plerual tuberculosis. **Eur Respir J 2009;34:1118-26.**





6. Valor diagnóstico de las interleuquinas proinflamatorias en los derrames pleurales paraneumónicos



6.1 RESUMEN

Introducción. El derrame pleural aparece en aproximadamente el 40% de los pacientes con neumonía. Dado que los resultados microbiológicos son frecuentemente negativos, su diagnóstico se fundamenta generalmente en criterios clínicos.

Material y Métodos. Nuestro estudio se basa en 266 pacientes, divididos en: infecciosos (DPINF) (n=34), tuberculosos (DPT) (n=54), neoplásicos (DPN) (n=63), exudados misceláneos (DPMIS) (n=53), y trasudados (DPTRAS) (n=62). Se determinaron las interleuquinas 6 (IL-6), 8 (IL-8) y 1-beta (IL-1 β) en el líquido pleural y el suero de todos los pacientes, así como las diferentes poblaciones celulares en el líquido pleural.

Resultados y conclusiones. El análisis de las curvas de las características operativas del receptor (ROC) de las diferentes interleuquinas en el líquido pleural, para el diagnóstico de los derrames paraneumónicos/empiematosos demostró para la IL-6 una sensibilidad del 38,2% y una especificidad del 97,4%, para la IL-8 una sensibilidad del 73,5% y una especificidad del 65,1%, para la IL-1 β una sensibilidad del 55,6% y una especificidad del 91,3%, y para el recuento absoluto de neutrófilos en el líquido pleural (NEULP), una sensibilidad del 62,9% y una especificidad del 91,1%. La combinación de IL-1 β y NEULP mejoró la eficacia diagnóstica, con una sensibilidad del 75,7% y una especificidad del 83,1%.

6.2 INTRODUCCIÓN

El derrame pleural es una complicación frecuente en numerosas enfermedades, y en ocasiones es difícil de obtener el diagnóstico diferencial sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos¹⁻³. Si bien disponemos de una amplia variedad de pruebas de laboratorio, un porcentaje significativo de derrames pleurales de origen infeccioso permanecen sin diagnosticar⁴, o su diagnóstico se basa exclusivamente en evidencias clínicas, debido a que el 30-35% de los estudios microbiológicos en líquidos pleurales de origen paraneumónico tienen un cultivo negativo.

En las infecciones, fragmentos de la pared celular y otros componentes asociados con las membranas bacterianas pueden estimular a los monocitos, macrófagos, linfocitos, y otras células presentes en el espacio pleural para liberar los diferentes mediadores inflamatorios endógenos o citoquinas responsables de la respuesta del huésped a estos microorganismos⁵. Nuestro objetivo fue estudiar si alguna de estas citoquinas proinflamatorias, tales como la Interleuquina (IL) 6, IL-8 o IL-1 β podrían ayudarnos en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales de origen infeccioso no tuberculoso.

La IL-6 es un mediador del sistema inmune que interviene en una gran variedad de acciones biológicas. Actúa como un factor de diferenciación para las células B y también como un factor de activación de las células T^{4,6}. Muchos tipos de células pueden sintetizar IL-6, como monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, células T, y varias líneas tumorales. Se encuentran niveles elevados de IL-6 en diferentes enfermedades, tales como sepsis, enfermedades autoinmunes, linfomas, SIDA, cirrosis hepática, y en pacientes con infecciones o rechazo de transplante⁷.

La IL-8 es una proteína no glicosilada, y una de sus funciones más importantes es actuar como un factor quimiotáctico para los neutrófilos⁸. Inicialmente, la IL-8 se purificó de los monocitos, la mayor fuente de esta proteína, pero otros muchos tipos celulares pueden sintetizar IL-8, tales como células endoteliales, células epiteliales, hepatocitos, fibroblastos y condrocitos⁸.

La IL-1 es una citoquina inflamatoria producida principalmente por macrófagos y neutrófilos periféricos, y tiene un papel fundamental en la activación de las células T⁹. La IL-1 estimula la producción de Interleuquina 2 (IL-2) y la secreción y expresión de receptores de IL-2 por parte de las células auxiliares. La IL-1 estimula la activación y diferenciación de células natural killer (NK), fibroblastos y timocitos.

6.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Realizamos un estudio retrospectivo de todos los pacientes vistos en nuestro centro con derrame pleural entre 2007 y 2009 (N=266), los cuales se clasificaron en 5 grupos diagnósticos, de acuerdo a criterios previamente

establecidos¹⁰: infecciosos (DPINF) (n=34), que incluían 20 derrames paraneumónicos (DPP) 16 hombres y 4 mujeres, edad media±DE 62,3±15,9 años) y 14 empiemas (DPEMP) (9 hombres y 5 mujeres, edad media±DE 49,3±18,5); tuberculosos (DPT) (n=54) (33 hombres y 21 mujeres, edad media±DE 32,3±17,1); neoplásicos (DPN) (n=63) (33 hombres y 30 mujeres, edad media±DE 61,8±15,9); exudados misceláneos (DPMIS) (n=53), 34 hombres y 19 mujeres, edad media±DE 57,3±18,4); y trasudados (DPTRAS) (n=62) (43 hombres y 19 mujeres), edad media±DE 70,2±11,5).

Muestras. Se obtuvieron el mismo día y con el paciente en ayunas muestras de líquido pleural, mediante toracocentesis, y de sangre periférica, mediante venopunción. Ambas muestras se extrajeron en tubos BD Vacutainer (Becton Dickinson, Plymouth, England), con ac. etilen diamino tetraacético (EDTA) para el recuento celular, y en tubos sin aditivos para procesar el sobrenadante de líquido pleural y suero después de su centrifugación a 2500 g durante 15 minutos.

Recuento celular. Se realizó el recuento celular total y diferencial de células nucleadas en ambas muestras de líquido pleural y sangre periférica utilizando el analizador de Hematología ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY). El recuento diferencial de las muestras de líquido pleural se realizó mediante microscopía óptica convencional.

Determinaciones de Interleuquinas. La IL-6 se analizó mediante un inmunoensayo quimioluminiscente secuencial en un analizador IMMULITE 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Tarrytown, NY). La IL-8 y la IL-1 β se determinaron mediante un inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida en dos fases (IMMULITE/IMMULITE IL-8 e IMMULITE/IMMULITE IL-1 β) en un analizador IMMULITE 1000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics).

Determinación de proteínas totales. La determinación de proteínas totales se llevó a cabo en un ADVIA 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics), utilizando el reactivo ADVIA de proteínas totales, basado en el método del biuret (sulfato cúprico en solución alcalina). Los péptidos interactúan con el ion cobre para formar un complejo púrpura que se mide a punto final a 545 nm.

Determinación de lactato deshidrogenasa. La determinación de lactato deshidrogenasa (LDH) se realizó en un ADVIA 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics), utilizando el reactivo ADVIA LDPL basado en el coeficiente de extinción del NADH (forma reducida del nucleótido adenina nicotinamida [NAD]). La LDH cataliza la conversión de piruvato a lactato, lo que produce la oxidación de NADH a NAD. La velocidad de oxidación, que es directamente proporcional a la actividad de LDH, se determina midiendo la disminución de la absorbancia a 340/410 nm.

Análisis estadístico. Después de estudiar la normalidad de las distintas distribuciones mediante el test de D'Agostino-Pearson, se calcularon las medianas y los percentiles 5 y 95 para las diferentes poblaciones. Para comparar los diversos parámetros entre los diferentes grupos diagnósticos se utilizó el análisis de varianza. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Los valores de corte obtenidos a partir de las diferentes curvas de las características operativas del receptor (ROC) se basaron en la obtención de la máxima eficiencia diagnóstica¹¹. El análisis estadístico se realizó mediante el programa de software MedCalc, versión 10.4.8.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

6.4 RESULTADOS

La Tabla 1 muestra el análisis estadístico para las distintas interleuquinas analizadas en líquido pleural y suero, así como los recuentos celulares y los respectivos cocientes de las interleuquinas líquido pleural/suero (LP/S). La IL-6, IL-8 e IL-1 β determinadas en el líquido pleural (IL6LP, IL8LP e IL1LP, respectivamente), presentaron diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos diagnósticos, comparados con el grupo de derrames infecciosos no tuberculosos ($p < 0,001$), siendo en todos los casos sus valores más elevados en el grupo infeccioso. Del mismo modo, sus valores en suero (IL6S, IL8S e IL1S, respectivamente) mostraron también diferencias significativas en todos los grupos cuando se comparaban con los derrames infecciosos ($p < 0,001$), excepto para IL1S en el grupo de los exudados

misceláneos ($p < 0,080$); no obstante, sus valores, en todos los tipos de derrame se solapaban considerablemente.

Tabla 1. Mediana y percentiles 5 y 95 para las citoquinas y las poblaciones celulares estudiadas en el líquido pleural y el suero de los grupos de derrame pleural estudiados, y su comparación con el grupo de derrames de origen infeccioso no tuberculoso

	DPINF	DPT	DPN	DPMIS	DPTRAS
IL6LP (pg/ml)	32023 (225-268814)	33799 * (1161-87671)	5628 * (271-41549)	2599 * (370-30078)	2137 * (233-38384)
IL8LP (pg/ml)	271 (22,5-170958)	270 * (23,4-7254)	108 * (17,7-15254)	42.2 * (10,9-452)	42.9 * (12,6-529)
IL1LP (pg/ml)	21.3 (1,5-7723)	9.7 * (2,1-112)	3.7 * (1,0-27,1)	3.1 * (0,9-13,6)	3.1 * (0,7-11,8)
LEULP (cells/mm ³)	6850 (423-50452)	2640 * (577-6066)	1195 * (328- 5536)	1920 * (312-12953)	523 * (90-2662)
NEULP (cells/mm ³)	3149 (45,3-43080)	144 * (7,2-1315)	109 * (1-1539)	336 * (33-6171)	62 * (4,7-863)
LINALP(cells/mm ³)	953 (122-4309)	2070 † (517-4704)	675 * (67-3940)	968 † (71-4955)	298 * (50-1119)
MACLP (cells/mm ³)	344 (19-2926)	119 * (19-688)	141 * (10-1475)	254 * (11-2077)	86 * (14-495)
IL6S (pg/ml)	22.8 (4,8-641)	15.9 * (3,1-50)	16.3 * (4,8-124)	15.9 * (3,1-144)	13.2 * (6,6-73)
IL8S (pg/ml)	16.0 (5-61)	15.9 * (5,7-154)	16.3 * (6,5-169)	15.9 * (6,3-71)	13.2 * (6,1-74)
IL1S (pg/ml)	3.1 (0,6-15,3)	2.1 * (0,3-9,0)	2.5 * (0,0-7,8)	2.9 ** (0,3-13,3)	3.1 † (0,1-7,9)
IL6 LP/S	791 (25-6075)	2071 † (183-7391)	369 * (14-2339)	285 * (7,0-2277)	197 * (11-4636)
IL8 LP/S	25 (1,2-14033)	16 * (0,4-690)	5.9 * (0,3-274)	3.1 * (0,6-34)	2.7 * (0,4-34)
IL1 LP/S	6.1 (0,5-2572)	5.8 * (0,5-136)	1.4 * (0,3-171)	1.2 * (0,2-10,4)	1,0* (0,2-126)
PTLP (g/dL)	4,1 (2,2-5,)	5,0 ** (2,8-6,1)	3,9 ** (1,9-5,2)	42 ** (1,8-5,8)	2,2 * (1,2-4,0)
LDHLP (UI/L)	533 (143-18653)	568 * (201-1522)	315 * (101-1742)	255 * (80-780)	128 * (59-303)

IL: interleuquina; ILLP: interleuquina en líquido pleural; LDHLP: nivel de lactato deshidrogenasa en líquido pleural; LEULP: recuento de leucocitos en líquido pleural; LINALP: recuento de linfocitos en líquido pleural; MACLP: recuento de macrófagos en líquido pleural; NEULP: recuento de neutrófilos en líquido pleural; LP/S: cociente líquido pleural/suero; PTLP: nivel de proteínas totales en líquido pleural; ILS: interleuquinas en suero; *: $p < 0,05$; **: $p \geq 0,05$.

Las diferencias fueron también significativas ($p < 0,001$) para el recuento celular total y diferencial en el líquido pleural (Tabla 1), donde todas las poblaciones estaban más elevadas en el grupo infeccioso, excepto la población de los linfocitos, la cual no presentaba ninguna diferencia estadística con el grupo de los derrames tuberculosos ($p=0,539$) o el de los exudados misceláneos ($p=0,454$); esta población celular estaba más elevada en ambos grupos que en los derrames de origen infeccioso no tuberculoso.

El estudio de las proteínas totales en el líquido pleural mostró diferencias estadísticamente significativas solamente cuando se comparó con el grupo de trasudados, como era de esperar. Sin embargo, la LDH en el líquido pleural presentó diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos diagnósticos cuando se comparaba con el líquido pleural del grupo infeccioso no tuberculoso, si bien las áreas bajo la curva para ambos parámetros (0,578 y 0,722) fueron inferiores a las del recuento celular en el líquido pleural.

El análisis de los cocientes líquido pleural/suero de las interleuquinas (IL6 LP/S, IL8 LP/S y IL1 LP/S: Tabla 1), demostró diferencias estadísticamente significativas en todos los grupos comparados con el grupo de derrames infecciosos no tuberculosos, aunque el cociente IL6 LP/S era significativamente mayor en el grupo de derrames tuberculosos (2071) que en el grupo infeccioso (791), si bien la diferencia no fue significativa ($p=0,603$). El análisis de los cocientes demostró claramente que los niveles de las diferentes citoquinas en todos los grupos de derrame pleural eran mayores en el líquido pleural que en el suero.

El análisis de las curvas ROC (Tabla 2) de los diferentes parámetros demuestra que el recuento absoluto de neutrófilos, con un área bajo la curva ROC (AUC) de 0,816 presentaba, para un valor de corte de 1115 cel/mm^3 , una sensibilidad del 62,9%, una especificidad del 91,1%, una razón de probabilidad positiva de 7,04, y una razón de probabilidad negativa de 0,41 para el diagnóstico de derrame pleural paraneumónico/empiematoso. De todas las citoquinas estudiadas, la IL1LP es la que tuvo el mejor valor diagnóstico, con una sensibilidad del 55,6%, una especificidad del 91,3%, una razón de probabilidad positiva de 0,49, y una razón de probabilidad negativa de 6,42, para un valor de corte de $19,1 \text{ pg/mL}$. No había ninguna diferencia estadística significativa en la sensibilidad y especificidad entre la IL1LP y el recuento total de neutrófilos en líquido pleural, si bien su área bajo la curva era ligeramente inferior (0,739 comparado con 0,816); la diferencia, sin embargo, no fue significativa ($p=0,144$).

Tabla 2. Análisis de las curvas ROC obtenidas para los diferentes parámetros estudiados en el diagnóstico de derrame pleural paraneumónico

	Área	Corte	Sensibilidad %	Especificidad %	Razón de probabilidad	
					Positiva	Negativa
IL6LP (pg/mL)	0,704	>77363	38,2	97,4	14,78	0,63
IL8LP (pg/mL)	0,708	>123	73,5	65,1	21,0	0,41
IL1LP (pg/mL)	0,739	>19,1	55,6	91,3	6,42	0,49
LEULP(cel/mm ³)	0,752	>5660	57,1	92,5	7,60	0,46
NEULP (cel/mm ³)	0,816	>111	62,9	91,1	7,04	0,41
LINALP (cel/mm ³)	0,547	>857	57,1	55,8	1,29	0,77
MACLP (cel/mm ³)	0,657	>545	46,2	87,1	3,58	0,62
IL6S (pg/mL)	0,683	>16,9	76,9	59,5	1,90	0,39
IL8S (pg/mL)	0,654	<6,3	33,3	94,6	6,11	0,71
IL1S (pg/mL)	0,599	>3,9	45,2	80,4	2,30	0,68
IL6 LP/S	0,626	>202	84,6	36,8	1,34	0,42
IL8 LP/S	0,693	>12,9	64,3	73,4	2,42	0,49
IL1 LP/S	0,660	>4,3	56,7	71,9	2,01	0,60
PTLP (g/dL)	0,578	>25	92,9	26,1	1,26	0,27
LDHLP (UI/L)	0,722	>350	71,4	61,3	1,85	0,47

IL: interleuquina; ILP: interleuquina en líquido pleural; LDHLP: nivel de lactato deshidrogenasa en líquido pleural; LEULP: recuento de leucocitos en líquido pleural; LINALP: recuento de linfocitos en líquido pleural; MACLP: recuento de macrófagos en líquido pleural; NEULP: recuento de neutrófilos en líquido pleural; LP/S: cociente líquido pleural/suero; PTLP: nivel de proteínas totales en líquido pleural; ILS: interleuquinas en suero; *: p<0,05; **: p≥0,05.

Como se ve en la Tabla 2, los cocientes líquido pleural/suero de las citoquinas estudiadas (IL-6, IL-8 e IL-1) no presentaron ninguna ventaja adicional. Sus áreas bajo la curva ROC, de 0,626, 0,693 y 0,660, respectivamente, fueron inferiores a los valores obtenidos para su determinación en el líquido pleural (0,704, 0,708, y 0,739, respectivamente), y a los obtenidos por los recuentos de células totales y de neutrófilos (0,752 y 8,816, respectivamente).

La Tabla 3 muestra el análisis combinado de la presencia aumentada de las diferentes interleuquinas determinadas en el líquido pleural y su combinación con el recuento absoluto de neutrófilos en dicha muestra.

Tabla 3. Análisis de las curvas ROC obtenidas con las diferentes combinaciones de citoquinas y poblaciones celulares en el diagnóstico de derrame pleural paraneumónico

	Sensibilidad %	Especificidad %	Razón de probabilidad	
			Positiva	Negativa
IL6LP e IL8LP	35,3	97,8	16,0	0,66
IL6LP y/o IL8LP	76,5	65,4	2,21	0,36
IL6LP e IL1LP	35,3	98,7	27,2	0,66
IL6LP y/o IL1LP	55,6	89,7	50,1	0,49
IL6LP y NEULP	25,0	100	25,0	0,75
IL6LP y/o NEULP	75,0	89,2	6,94	0,28
IL1LP y NEULP	38,2	99,1	42,4	0,62
IL1LP y/o NEULP	75,7	83,1	4,48	0,29
IL6LP y/o IL1LP y/o NEULP	77,8	81,8	4,27	0,27

IL: Interleuquina; NEULP: recuento de neutrófilos en el líquido pleural; LP: líquido pleural

Como puede verse, el criterio de IL1LP y/o NEULP por encima de los correspondientes valores de corte (>77363 pg/mL y >1115 cel/mm³, respectivamente), tiene una sensibilidad del 75,7%, una especificidad del 83,1%, una razón de probabilidad positiva de 4,48, y una razón de probabilidad negativa de 0,29, mejorando de forma significativa ($p < 0,0001$) los resultados obtenidos con cualquiera de los parámetros estudiados en la Tabla 2. Del mismo modo, el criterio de IL6LP y/o IL1LP y/o NEULP por encima de sus valores de corte establecidos, tenía una sensibilidad del 77,8%, una especificidad del 81,8%, una razón de probabilidad positiva de 4,27, y una razón de probabilidad negativa de 0,27, ligeramente superior al criterio previo, pero sin diferencia estadísticamente significativa con el mismo.

La tabla 4 presenta las correlaciones de las tres interleuquinas determinadas en el líquido pleural (IL6LP, IL8LP e IL1LP) con sus valores en suero (IL6S, IL8S, e IL1S), y con los recuentos celulares obtenidos en los correspondientes líquidos pleurales (leucocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos).

Tabla 4. Correlación de Spearman entre las citoquinas determinadas en el líquido pleural y el suero y con las diferentes poblaciones celulares en el líquido pleural

	IL8LP	IL1LP	LEULP	NEULP	LINALP	MACLP	IL6S	IL8S	IL1S
IL6LP	0,542*	0,415*	0,271*	0,241*	0,238*	-0,093¶	0,252*	-0,032¶	-0,011¶
IL8LP		0,363*	0,055¶	-0,040¶	0,131*	-0,167*	0,174*	0,147*	-0,053¶
IL1LP			0,267*	0,205*	0,172*	0,020¶	0,151*	-0,030¶	-0,030¶
LEULP				0,685*	0,812*	0,689*	0,037¶	-0,092¶	0,004¶
NEULP					0,336*	0,563*	0,146*	-0,035¶	0,137*
LINALP						0,438*	-0,099¶	-0,137*	-0,143*
MACLP							0,035¶	0,034¶	0,058¶
IL6S								0,273*	0,093¶
IL8S									0,188*

ILP: interleuquina en líquido pleural; LEULP: recuento leucocitario en el líquido pleural; LINALP: recuento linfocitario en el líquido pleural; MACLP: recuento de macrófagos en el líquido pleural; NEULP: recuento de neutrófilos en el líquido pleural; ILs: interleuquinas en suero. *: $p < 0,05$; ¶: $p \geq 0,05$.

IL6LP tuvo una correlación estadísticamente significativa con la IL-8 y la IL-1 en el líquido pleural, pero no con sus niveles en sangre. Del mismo modo, había una correlación estadísticamente significativa con el recuento de leucocitos en el líquido pleural, y con las poblaciones de neutrófilos y linfocitos, pero no con los macrófagos. La IL8LP se correlacionó con la IL-6 en el líquido pleural y el suero, y con la IL-1 determinada en el líquido pleural pero no con la IL-1 determinada en el suero. Con respecto a las poblaciones celulares, a diferencia de la IL6LP, la IL8LP correlaciona de forma significativa con los linfocitos y los macrófagos medidos en el líquido pleural. Para los macrófagos, la correlación fue negativa, pero la IL8LP no demostró ninguna correlación significativa con el recuento total de leucocitos y con el de neutrófilos. La IL1LP correlacionó significativamente con la IL6LP y la IL8LP, y, como la IL6LP, con el recuento total de leucocitos y el de neutrófilos y linfocitos en el líquido pleural, pero no con el recuento de macrófagos en dicha muestra. La IL1LP, paradójicamente, presentó una correlación significativa con los valores séricos de IL-6, pero no con los de IL-8 ni IL-1, y estas correlaciones no significativas fueron negativas. Los valores de IL6LP e IL8LP correlacionaron con sus correspondientes niveles en suero (IL6S e IL8S).

6.5 DISCUSIÓN

El derrame pleural es una complicación frecuente en numerosas enfermedades y está presente en, aproximadamente, el 40% de los pacientes que necesitan hospitalización debido a una neumonía¹². Sin embargo, el análisis

microbiológico del líquido pleural presenta resultados negativos en el 30-35% de los casos³, y la sensibilidad del examen citológico del líquido pleural y de la biopsia, incluso combinados, es generalmente inferior al 75%¹. Ante estos resultados, se han utilizado una variedad de pruebas de laboratorio, como las determinaciones de citoquinas, para intentar ayudar en el diagnóstico del derrame pleural.

La citoquinas son proteínas con un peso molecular relativamente pequeño, secretadas por las células en respuesta a una variedad de estímulos, y que actúan como mediadores de la respuesta del huésped ante diversos procesos infecciosos, inflamatorios e inmunológicos⁴. Durante el desarrollo de la inflamación en el espacio pleural, la migración y la activación de los leucocitos en este espacio puede deberse a mediadores solubles liberados por las células del espacio pleural, las cuales se activan por diferentes estímulos⁸, y que atraen y activan más poblaciones celulares en el espacio pleural, disparando de este modo la cascada inflamatoria.

El diagnóstico del líquido pleural de origen infeccioso tiene gran importancia, dado que de su diagnóstico depende, así como en los derrames malignos, futuras estrategias terapéuticas y diagnósticas, de gran importancia para los pacientes. La rapidez de su instauración facilita la respuesta así como una disminución de los costes sanitarios y de las complicaciones clínicas, que podrían aumentar la morbi-mortalidad del paciente. Por lo tanto, es importante el estudio de nuevos parámetros que puedan lograr el diagnóstico de estos derrames de forma más rápida y segura.

En el estudio de la IL6LP, como se observa en la Tabla 5, solamente el 38% de los pacientes del grupo infeccioso tenían valores superiores al valor de corte de 77363 pg/mL (el 35% de los derrames paraneumónicos y el 43% de los empiemas), lo cual se refleja en la baja sensibilidad (38,2%) de este parámetro (Tabla 2). Sin embargo, la IL6LP presentó una buena especificidad (97,4%), debido a que solamente 6 de los 232 derrames no infecciosos tenían un valor de IL6LP por encima del valor de corte (4 derrames tuberculosos, 1 neoplásico, y 1 trasudado). Estos datos son marcadamente diferentes a los observados en la literatura. A diferencia de los hallazgos de otros autores^{4,13,14}, en nuestro

estudio, los valores más altos de IL6LP se observaron en los derrames paraneumónicos, y no en los derrames tuberculosos, en los cuales, solamente el 7% de ellos tenían valores por encima del valor de corte. En nuestro estudio, el 100% de los derrames misceláneos tenían una IL6LP por debajo del valor de corte. Estos datos nos parecen muy significativos debido a que, aunque la mayoría de los exudados son de origen infeccioso y neoplásico, un porcentaje considerable (20% en nuestro caso) son derrames debidos a otras enfermedades (Tabla 6).

Tabla 5. Casos mal clasificados para cada parámetro y para cada grupo de derrames *

	DPPAR (n=20)	DPEMP (n=14)	DPINF (n=34)	DPT (n=54)	DPN (n=63)	DPMIS (n=53)	DPTRAS (n=62)
IL6LP (>77363 pg/mL)	13 (65)	8 (57)	21 (62)	4 (7)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
IL8LP (>123 pg/mL)	8 (40)	1 (7)	9 (26)	33 (61)	28 (44)	9 (17)	8 (13)
IL1LP (>19,1 pg/mL)	14 (70)	2 (14)	16 (47)	16 (30)	4 (6)	0 (0)	1 (2)
LEULP (>5660)	11 (55)	4 (29)	15 (44)	4 (7)	2 (3)	9 (17)	1 (2)
NEULP (>1115)	10 (50)	3 (21)	13 (88)	4 (7)	4 (6)	10 (19)	2 (3)
LINALP (>857 cel/mm ³)	9 (45)	7 (50)	16 (47)	42 (78)	25 (40)	25 (47)	5 (8)
MACLP (>545 cel/mm ³)	16 (80)	6 (43)	22 (65)	5 (9)	7 (11)	12 (23)	0 (0)
IL6S (>16,9 pg/mL)	6 (30)	1 (7)	7 (21)	22 (41)	24 (38)	22 (42)	22 (35)
IL8S (<6,3 pg/mL)	13 (65)	14 (100)	27 (79)	5 (9)	1 (2)	2 (4)	3 (5)
IL1S (>3,9 pg/mL)	12 (60)	6 (43)	18 (53)	6 (11)	6 (10)	15 (28)	16 (26)
IL6 LP/S (>202)	4 (20)	1 (7)	5 (15)	51 (94)	37 (59)	30 (57)	30 (48)
IL8 LP/S (>12,9)	8 (40)	4 (29)	12 (36)	31 (57)	13 (21)	10 (19)	7 (11)
IL1 LP/S (>4,3)	10 (50)	4 (29)	14 (41)	28 (52)	18 (29)	5 (9)	12 (19)
PTLP (>2,5 mg/dL)	1 (5)	1 (7)	2 (6)	52 (96)	57 (90)	47 (89)	17 (27)
LDHLP (>350 UI/L)	10 (50)	0 (0)	10 (29)	42 (78)	26 (41)	16 (30)	3 (5)

IL: interleuquina; ILP: interleuquina en líquido pleural; LDHLP: nivel de lactato deshidrogenasa en líquido pleural; LEULP: recuento total de leucocitos en líquido pleural; LINALP: recuento de linfocitos en líquido pleural; MACLP: recuento de macrófagos en líquido pleural; NEULP: recuento de neutrófilos en líquido pleural; LP/S: cociente líquido pleural/suero; PTLP: nivel de proteínas totales en líquido pleural; ILS: interleuquinas en suero; *: los datos son representados en número (porcentaje).

Tabla 6. Diagnósticos incluidos en el grupo de exudados misceláneos (n=53)	
Diagnóstico	Nº de casos
Post-quirúrgico	14
Desconocidos	13
Pleuropericarditis viral	8
Hemotórax	5
Tromboembolismo pulmonar	4
Post-traumatismo	3
Absceso hepático	3
Infección subdiafragmática	1
Peritonitis	1
Pancreatitis	1

En casos en que el diagnóstico no es fácil, pero existe una IL6LP en un exudado pleural por encima del valor de 77363 pg/mL, puede descartarse la presencia de otras enfermedades que no sean un proceso infeccioso o neoplásico. No hemos encontrado en la literatura ninguna referencia a este tipo de derrames. Similar a los hallazgos de Duysinx y col¹, en nuestro estudio, la IL6LP no estaba elevada en los derrames neoplásicos; solamente el 2% de ellos tenían valores por encima del valor de corte. Sin embargo, Marie y col¹⁵ y Alexandrakis y col¹⁶ no encontraron ninguna diferencia entre derrames infecciosos y neoplásicos en relación a la IL6LP. No obstante, estos datos y su baja sensibilidad (38,2%) limitan el uso diagnóstico de la IL6LP.

La determinación de IL6 en suero, aunque más sensible que en el líquido pleural (76,9), tiene una baja especificidad (59,5). Su AUC es menor que su determinación en el líquido pleural (0,683 versus 0,704). De este modo, la IL6S no ofrece ninguna ventaja en su eficiencia diagnóstica.

La IL8LP tiene un AUC esencialmente idéntica a la de la IL6P (0,708 versus 0,704) (Tabla 2), con un mayor porcentaje de derrames infecciosos por encima del valor de corte de 123 pg/mL (60% de los derrames paraneumónicos y 93% de los empiematosos); por lo tanto es más sensible que la IL6LP (73,5% comparado con 38,2%). Segura y col¹⁷ y Alemán y col¹⁸ también observaron un aumento de la IL8LP en los derrames infecciosos. Sin embargo, dado el mayor porcentaje de falsos positivos (34%) (Tabla 5), la especificidad disminuye considerablemente cuando se compara con la IL6 (65,1% versus 97,4%). El mayor número de falsos positivos de la IL8LP, también observado

por otros autores^{19,20} está presente fundamentalmente entre el grupo de exudados (62% de los derrames tuberculosos, 44% de los neoplásicos, y 17% de los misceláneos), en los cuales el diagnóstico diferencial es más problemático. Sin embargo, la IL8LP es muy útil en el diagnóstico de los empiemas, fundamentalmente en aquellos que tienen un recuento celular inferior al valor de corte. En los 4 casos de empiema que en nuestro estudio tenían un valor de NEULP inferior al valor de corte de 1115 cel/mm³, la IL8LP estaba aumentada por encima del valor de corte de 123 pg/mL. Esta diferencia, también observada por Porcel y col²¹ podría servir como un criterio de ayuda ante la necesidad o no de insertar un tubo de drenaje. En el diagnóstico del derrame empiematoso, la IL8LP, para un valor de corte de 750 pg/mL y un AUC de 0,872, tenía una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 88,4%, con una razón de probabilidad positiva de 6,75, y negativa de 0,24 (datos no mostrados). Esta mayor eficiencia diagnóstica de la IL8LP en el caso de los derrames empiematosos con un recuento de NEULP bajo podría explicarse por la pérdida de correlación observada entre IL8LP y NEULP (Tabla 4).

Paradójicamente, como también observaron otros autores^{17,19}, y a diferencia de IL6 e IL1, los niveles séricos de IL8 estaban disminuidos en el grupo de derrames paraneumónicos y empiematosos comparado con el resto de los grupos.

La IL1LP, con un AUC mayor que las IL6LP e IL8LP (0,739; p=0,539 y p=0,812; Tabla 2), tenía una sensibilidad del 55,6% y una especificidad del 91,3%, con una eficiencia diagnóstica mayor que la IL6LP para el diagnóstico de un derrame pleural de origen infeccioso, si bien el 87% de los derrames empiematosos tenían los valores de la IL1LP por encima del valor de corte de 19,1 pg/mL, comparado con solamente el 29% de los derrames paraneumónicos. Con el mismo valor de corte de 19,1 pg/ml, la IL1LP tenía un AUC de 0,878 para el diagnóstico de empiemas, con una sensibilidad del 86,7%, una especificidad del 89,3%, una razón de probabilidad positiva de 8,09 y una razón negativa de 0,15 (datos no mostrados), mejorando la eficiencia obtenida con la IL8LP. Como sucedía con la IL6LP, el 100% de los

exudados misceláneos tenían una IL1LP inferior al valor de corte. Momi y col²² no encontraron ninguna diferencia significativa en la determinación de IL1LP en 106 exudados, 27 de ellos paraneumónicos, aunque Silva-Mejías y col⁵, en un estudio de 102 pacientes, encontraron un nivel de IL1P aumentado en el 100% de los empiemas y en el 15% de los derrames paraneumónicos. Por otra parte, Xirouchaki y col⁴, en un estudio de 59 pacientes, no encontró una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la IL1LP en los 3 grupos de exudados estudiados: paraneumónicos, neoplásicos y tuberculosos. Nuestros resultados son más consistentes con los de Silva-Mejías y col⁵.

La menor AUC de la IL1S (0,599) hace que tenga una utilidad muy limitada en la práctica clínica.

Como sucede con el recuento celular en el líquido pleural, los derrames paraneumónicos y empiematosos tienen una mayor concentración de neutrófilos que el resto de los grupos, similar a lo observado por Rahman y Davies³. En nuestro estudio, el recuento de los neutrófilos, con una AUC de 0,816, presentaba, para un valor de corte de 1115 cel/mm³, una sensibilidad del 62,9% y una especificidad del 91,1%, lo cual significa que el NEULP era el parámetro más útil, comparado con las tres interleuquinas estudiadas: IL6LP, IL8LP e IL1LP. En nuestro estudio, solamente el 9% de los derrames no infecciosos tenían un recuento de neutrófilos superior al valor de corte de 1115 cel/mm³ (4 tuberculosos, 4 neoplásicos, 10 exudados misceláneos, y 2 trasudados). Sin embargo, el 35% de los derrames del grupo infeccioso tenían un contaje absoluto de neutrófilos menor que el valor de corte (43% de los derrames paraneumónicos, y 21% de los empiemas).

Como mencionan otros autores^{15,17,19,21}, los cocientes LP/S de las citoquinas (IL-6, IL-8, e IL-1) demostraron una mayor concentración en el líquido pleural comparado con la de la sangre periférica. Esto indica que estas citoquinas se acumulan en el lugar del proceso patológico, si bien sus AUC no las hacen muy útiles para la práctica clínica. Hoheisel y col²³ no encontraron ninguna diferencia entre los niveles de IL-1 en el líquido pleural y el suero de los derrames malignos, aunque en nuestro estudio, el 63% de los derrames neoplásicos tenían un cociente LP/S para la IL-1 mayor de 1.

En un intento de mejorar el diagnóstico diferencial obtenido con estos parámetros, combinamos los valores de las diferentes citoquinas en el líquido pleural, consigo mismas y con el parámetro que obtuvo la máxima eficacia diagnóstica (NEULP) (Tabla 3). Los mejores resultados se obtuvieron con el criterio IL1LP y/o NEULP por encima de los valores de corte (77363 pg/mL y 1115 cel/mm³, respectivamente). Este criterio se cumplió en el 76% de los derrames infecciosos (67% de los paraneumónicos y 88% de los empiematosos). Igualmente, hubo falsos positivos con este doble criterio: 37% de los derrames tuberculosos, 11% de los neoplásicos, 19% de los exudados misceláneos, y 3% de los trasudados. La aplicación de este doble criterio (IL1LP y/o NEULP por encima del valor de corte establecido en este trabajo) tenía una sensibilidad del 75,7%, una especificidad del 83,1%, una razón de probabilidad positiva de 4,48 y una razón negativa de 0,29, lo cual produce una eficacia diagnóstica mejor que cualquiera de los otros parámetros estudiados (tabla 2).

Como observamos en la Tabla 5, el parámetro con menos derrames erróneamente clasificados dentro del grupo infeccioso fue el cociente IL-6 LP/S (>202), con el que el 15% de los derrames no cumplieron este criterio. Este cociente también clasificaba los derrames paraneumónicos (19% de mal clasificados), aunque los empiemas se clasificaban mejor con la IL8LP, con la cual solamente el 8% tuvieron sus valores por debajo del nivel de corte de 123 pg/mL. Con respecto al resto de los derrames: tuberculosos, neoplásicos, exudados misceláneos, y trasudados, la IL6LP fue la citoquina que mejor clasificaba estas enfermedades, con porcentajes de pacientes erróneamente clasificados (de acuerdo a los criterios de la Tabla 2), de 7, 2, 0 y 2% respectivamente. Es de destacar asimismo que, en el grupo de derrames misceláneos, todos los derrames tenían niveles de IL6LP e IL1LP menores que el límite de corte establecido de 77363 pg/mL y de 19,1 pg/mL, respectivamente; por lo tanto, niveles superiores a estos valores rechazan completamente la presencia de estas entidades. Es también de destacar que el 100% de los empiemas estudiados tenían un valor de LDH en el líquido pleural por encima del valor de corte de 350 U/L, aunque el 29% de los casos con

líquido infeccioso fallaba en este criterio, ya que solamente el 43% de las neumonías tenían un nivel de LDH en el líquido pleural por encima del valor de corte.


Creemos que la determinación de citoquinas proinflamatorias en los procesos con derrame pleural ayudaría a mejorar el tiempo de establecimiento del diagnóstico y la iniciación de procedimientos terapéuticos. La determinación de los niveles de la IL6LP y de IL1LP en los exudados pleurales, permitiría descartar aquellas enfermedades que no sean infecciosas o neoplásicas. Del mismo modo, un derrame con un recuento absoluto de neutrófilos bajo y unos niveles elevados de IL8LP nos daría un diagnóstico de empiema con una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 88,4%. Además, la determinación de IL1LP y NEULP aumenta la eficacia diagnóstica del parámetro tradicional NEULP, para las infecciones pleurales no tuberculosas.

6.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Duysinx BC**, Corhay JL, Hubin L, et al. Diagnostic value of interleukine-6, transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions. **Respir Med.** 2008;**102:1708-1714**.
2. **Daniil ZD**, Zintzaras E, Kiropoulos T, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. **Eur Respir J.** 2007;**30:957-964**.
3. **Rahman NM**, Davies RJO. Effusions from infections: parapneumonic effusions and empyema. In: Light RW, Lee G. **Textbook of Pleural Diseases**. 2nd ed. London, England: Hodder Arnold; 2008:341-367.
4. **Xirouchaki N**, Tzanakis N, Bouros D, et al. Diagnostic value of interleukin-1 α , interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. **Chest** 2002;**121:815-820**.
5. **Silva-Mejías C**, Gamboa-Antiñolo F, López-Cortés LF, et al. Interleukin-1 β in pleural fluids of different etiologies. **Chest.** 1995;**108:942-945**.

6. **Chibante AMS**, Vaz MC, Vargas FS. Il-6 anti-inflammatory activity in pleural effusion post-coronary artery bypass graft surgery [in Portuguese]. **Rev Port Pneumol. 2007;13:319-334.**
7. **Shirakabe A**, Hata N, Yokoyama S, et al. Cytokine levels in pleural effusions of patients under intensive care. **J Nippon Med Sch. 2008;75:262-268.**
8. **Pace E**, Gjomarkaj M, Melis M, et al. Interleukin-8 induces lymphocyte chemotaxis into the pleural space. **Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1582-1599.**
9. **Alexandrakis MG**, Kyriakou D, Alexandraki R, et al. Pleural interleukin-1 β in differentiating transudates and exudates: comparative analysis with other biochemical parameters. **Respiration. 2002;69:201-206.**
10. **Valdés L**, San José E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. **Chest. 1993;103:458-465.**
11. **Griner PF**, Mayewski RJ, Mushlin AI, et al. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: principles and applications. **Ann Intern Med. 1981;94:557-592.**
12. **Chiu ChY**, Wong KS, Huang JL, et al. Proinflammatory cytokines, fibrinolytic system enzymes and biochemical indices in children with infectious parapneumonic effusions. **Pediatr Infect Dis J. 2008;27:699-703.**
13. **Wong ChF**, Yew WW, Leung SK, et al. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. **Respir Med. 2003;97:1289-1295.**
14. **Ilonidis G**, Parapanisiou E, Anogeianaki A, et al. Interleukin-1 beta (IL-1 beta), interleukin 6 (IL-6) and tumour necrosis factor (TNF) in plasma and pleural fluid of pneumonia, lung cancer and tuberculous pleuritis. **J Biol Regul Homeost Agents. 2006;20:41-46.**

15. **Marie C**, Losser M-R, Fitting C, et al. Cytokines and soluble cytokine receptors in pleural effusions from septic and nonseptic patients. **Am J Respir Crit Care Med.** 1997;156:1515-1522.
16. **Alexandrakis MG**, Kyriakou DS, Bouros D, et al. Interleukin-6 and its relationships to acute phase proteins in serous effusion differentiation. **Oncol Rep.** 2001;8:415-420.
17. **Segura RM**, Alegre J, Varela E, et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. **Am J Respir Crit Care Med.** 1998;157:1566-1572.
18. **Alemán C**, Alegre J, Monasterio J, et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. **Clin Sci (Lond).** 2003;105:601-607.
19. **Alexandrakis MG**, Coulocheri SA, Bouros D, et al. Evaluation of ferritin, interleukin-6, interleukin-8 and tumour necrosis factor alpha in the differentiation of exudates and transudates in pleural effusions. **Anticancer Res.** 1999;19:3607-3612.
20. **Ceyhan BB**, Ozgün S, Celikel T, et al. IL-8 in pleural effusion. **Respir Med.** 1996;90:215-221.
21. **Porcel JM**, Galindo C, Esquerda A, et al. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. **Respirology.** 2008;13:58-62.
22. **Momi H**, Matsuyama W, Inoue K, et al. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions. **Respir Med.** 2002;96:817-822.
23. **Hoheisel G**, Izbicki G, Roth M, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with lung cancer and carcinomatous pleurisy. **Respiration.** 1998;65:183-186.



**7.Utilidad de las
determinaciones de las
Interleuquinas-1 β y 8 en el
diagnóstico de los derrames
paraneumónicos complicados**



7.1 RESUMEN

Introducción. El 30% de las neumonías desarrollarán un derrame pleural, y de ellas, un 20% presentarán un derrame complicado (DPPC), que puede requerir un drenaje torácico o cirugía para su resolución. El objetivo del estudio es comparar la rentabilidad de la determinación de las interleuquinas 1-beta y 8 en líquido pleural (LP) (IL1LP e IL8LP) con respecto a los criterios clásicos (pH <7,2, LDH >1000 UI/ml y/o glucosa <60 mg/dl), en el diagnóstico precoz de los DPPC.

Material y Métodos. Se estudiaron 559 pacientes, de los que 40 eran CPPE. A todos ellos se les determinó en líquido pleural: pH, glucosa (GLUCLP), lactato deshidrogenasa (LDHLP), IL-1LP e IL-8LP y sus cocientes líquido pleural/suero (LP/S).

Resultados. El criterio diagnóstico que presentó mejor AUC fue la combinación de IL8 LP/S e IL1LP (0,906), con una diferencia significativa ($p < 0,05$) respecto al GLUCLP (0,768) y al criterio clásico de pH y GLUCLP o LDHLP (0,826) (Fig 2), pero no con respecto al resto de parámetros. La combinación IL8LP e IL1LP (puntos de corte >5,73 y >9,14 pg/mL, respectivamente) fue significativamente más sensible (72,7%) que la combinación pH y GLUCLP o LDHLP (64,9%) ($p < 0,05$) y más específica (97,9%) que el resto de parámetros utilizados ($p < 0,05$), a excepción de la combinación pH y GLUCLP o LDHLP (96,9%).

Conclusiones. Las determinaciones de IL-1 e IL-8 en el líquido pleural pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de los DPPC. Se necesitan más estudios para establecer con mayor firmeza qué papel pueden jugar estos nuevos parámetros en el diagnóstico de los DPPC.

7.2 INTRODUCCIÓN

El derrame pleural paraneumónico (DPP) se define como la acumulación de líquido pleural (LP) exudativo asociado a neumonía, absceso de pulmón o

bronquiectasias ¹⁻³. Un 30% de los pacientes que presentan una neumonía desarrollarán un derrame pleural (DP) ^{1,4-7}. En condiciones normales este DPP no complicado (DPPNC) se resolverá con el tratamiento antibiótico habitual, pero un 2-30% evolucionará hacia un DPP complicado (DPPC), que precisará de la colocación de un tubo de drenaje intercostal o inclusive de una cirugía para su resolución ^{1,4,8}. Un retraso en el inicio del tratamiento adecuado en estos derrames puede ser el responsable de un aumento substancial de la morbilidad.

Sin embargo, no existen hallazgos clínicos o radiológicos que ofrezcan suficiente seguridad diagnóstica para establecer la necesidad de drenaje pleural en pacientes con un DPP ^{9,10}. La observación de pus intrapleural o un líquido no purulento con una tinción de Gram positiva es una indicación para el drenaje inmediato del líquido pleural, pero su sensibilidad diagnóstica es baja. En este sentido, se ha propuesto la determinación del pH (<7,20), glucosa (<60 mg/dl) y lactato dehidrogenasa (LDH) (>1000 UI/L) en el líquido pleural para ayudar a tomar esta decisión ^{6, 11-13}.

Ante una infección bacteriana, se produce un aumento de la permeabilidad vascular y una liberación local de mediadores de la inflamación, lo que conlleva a una reacción en la cavidad pleural consistente en un acúmulo de líquido con un gran número de células inflamatorias¹⁴. Las interleuquinas 1- β y 8 (IL-1 β , e IL-8) son potentes mediadores en la inflamación, implicada en la patogénesis del derrame pleural infeccioso^{15, 17-18}. Se ha visto que en las infecciones neumocócicas¹⁸, componentes de la pared bacteriana atraen a linfocitos y células mesoteliales, lo que lleva a la producción de IL-1 β , IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral- α .

Nuestra hipótesis de trabajo es que la determinación de los mediadores que intervienen en el mecanismo inflamatorio de los DPP podría ser útil en el diagnóstico de los DPPC. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la IL-1 y de la IL-8 para diagnosticar de forma precoz un DPPC y anticipar las

medidas terapéuticas apropiadas, con el fin de evitar las secuelas que pueden producir estas pleuritis.

7.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 559 pacientes con derrame pleural que acudieron a nuestro hospital en los últimos 5 años. Los pacientes se clasificaron en 6 grupos según el diagnóstico definitivo en base a criterios previamente establecidos¹⁹ (Tabla 1): DPPC [n=40; incluidos 23 empiemas (DPEMP)], DPPNC (n=91), tuberculosos (DPT; n=43), neoplásicos (DPN; n=148), misceláneos (DPMIS; n=120) y trasudados (DPTRAS; n=117).

Tabla 1. Etiología de los diferentes grupos de derrames	
Entidad	N
Paraneumónico complicado	17
Empiema	23
Paraneumónico no complicado	91
Tuberculosis	43
Neoplásico	148
Pulmón	73
Linfoma	20
Mama	15
Mesotelioma	6
Estómago	5
Colon	4
Riñón	3
Páncreas	3
Ovario	2
Próstata	1
Hígado	1
Esófago	1
Útero	1
Origen desconocido	13
Misceláneos	120
Pleuropericarditis vírica	13
Traumatismo torácico	13
Post-cirugía	6
Tromboembolismo pulmonar	5
Quilotórax	3
Hemotórax	2
Pancreatitis	2
Sarcoidosis	2
Esclerosis sistémica	2
Vasculitis	2
Lupus	1
Artritis reumatoide	1
Neumoconiosis	1
No filiados	67
Trasudado	117
Insuficiencia cardíaca	104
Cirrosis hepática	11
Compresión linfática	1
Desnutrición	1

Se consideró el derrame pleural paraneumónico como complicado, cuando cumplía uno o más de los siguientes criterios: aspecto del líquido purulento en el examen macroscópico, tinción de GRAM positiva y/o crecimiento de microorganismos en el cultivo del líquido pleural o la observación de septos y/o tabiques en la ecografía torácica previa a la toracocentesis, en asociación con neumonía. En esos casos, se colocaba un drenaje torácico, al igual que si el pH era $<7,20$ (en cualquiera de las determinaciones del líquido pleural). Se excluyeron del estudio aquellos pacientes a los que no se les pudo determinar el pH en el LP (14 DPPC, 26 DPPNC, 23 DPT, 60 DPN, 48 DPMIS y 42 DPTRAS). A todos ellos se les realizó, en el líquido pleural y en el suero: lactato deshidrogenasa, glucosa, IL-1 e IL-8. El pH solamente se determinó en líquido pleural.

Muestras. La extracción de líquido pleural por toracocentesis, y de la sangre periférica por venopunción se realizaron con el paciente en ayunas. Ambas muestras se remitieron en tubos BD Vacutainer (Becton Dickinson, Plymouth, England), con ac. etilen diamino tetraacético (EDTA) para recuento celular y sin aditivos para el procesamiento del sobrenadante tras centrifugación a 2500g durante 10 minutos.

Recuento celular. Se realizó el recuento total y diferencial de leucocitos en ambas muestras de líquido pleural y sangre periférica, mediante un analizador de Hematología ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics, Tarrytown, NY). El recuento diferencial del líquido pleural se realizó mediante microscopía óptica convencional.

Determinación de interleuquinas. La IL-8 e IL-1 se determinaron utilizando un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (IMMULITE/IMMULITE IL-8 and IMMULITE/IMMULITE IL-1 β) en un analizador IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Diagnostics, Llanberis, Gwynedd, United Kingdom).

Determinación de glucosa y LDH. Las determinaciones de glucosa (GLUC) y LDH se realizaron en el analizador ADVIA 2400 (Siemens Healthcare

Diagnostics), utilizando el reactivo concentrado Chemistry Glucose Hexokinase-3 y el reactivo ADVIA LDPL, basado en el coeficiente de extinción del NADH, respectivamente.

Determinación de pH. Se realizó mediante el analizador de gases sanguíneo RAPIDLab 1200 (Siemens Healthcare Diagnostics Diagnostics, Llanberis, Gwynedd, United Kingdom).

Análisis estadístico. La normalidad de las distribuciones se comprobó mediante el test de D'Agostino-Pearson. Para analizar las diferencias entre las distintas poblaciones se utilizó el análisis de varianza. La correlación entre los distintos parámetros se determinó mediante el test de Spearman. El análisis de la curva operativa del receptor (ROC) se utilizó para analizar la eficiencia diagnóstica de los diferentes parámetros estudiados, en base a conseguir el mejor diagnóstico diferencial, mediante el programa estadístico MedCalc Software versión 12.7.1.0.

7.4 RESULTADOS

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos en los distintos grupos diagnósticos y su comparación con respecto al grupo de pacientes con un DPPC. Los niveles de pH, LDHLP, IL1LP, IL8LP, recuento total de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares presentaron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre los DPPC y el resto de los grupos, siendo en todos los casos más elevados en los DPPC, a excepción del pH (Fig 1).

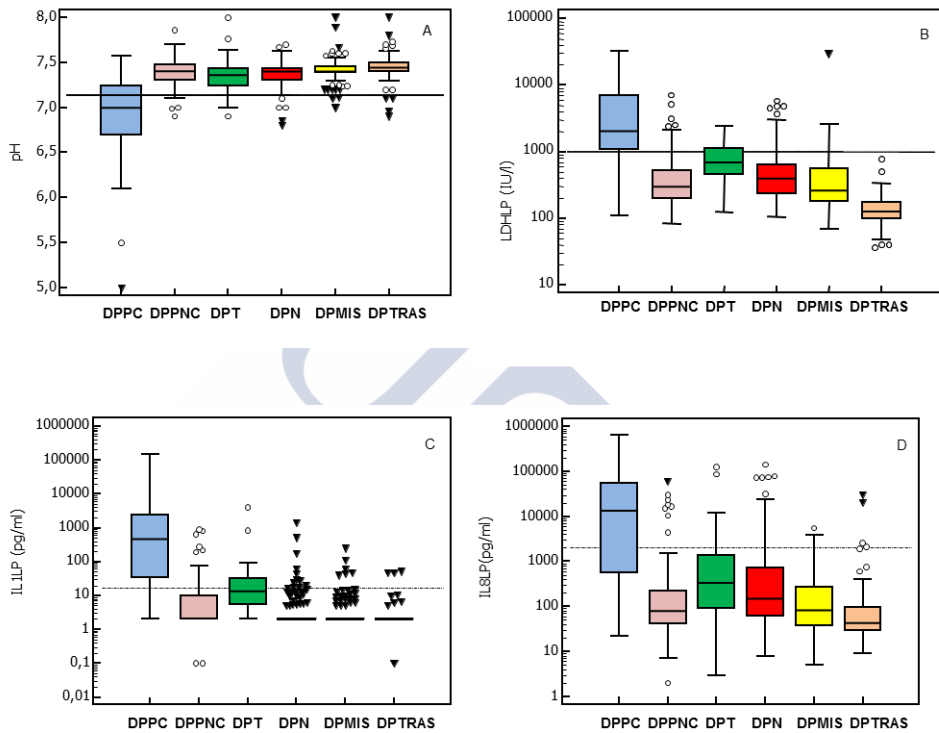
Tabla 2. Valores estadísticos de los diferentes parámetros estudiados en líquido pleural (PF) así como los cocientes (PF/S) en los distintos grupos de derrames

	DPPC		DPPNC		DPT		DPN		DPMIS		DPTRAS	
	Mediana	P 2.5 - 97.5	Mediana	P 2.5 - 97.5	Mediana	P 2.5 - 97.5	Mediana	P 2.5 - 97.5	Mediana	P 2.5 - 97.5	Mediana	P 2.5 - 97.5
Edad	68,0	34,0-94,0	73 NS	39,0-89,9	45,0 NS	20,7-88,4	73,0 **	48,9-89,0	74,0 NS	35,2-89,5	80,0 **	54,6-90,6
GLUCLP (mg/dl)	105,0	11,9-236,0	111,0 NS	33,0-230,5	69,0 NS	12,10-130,95	103,0 NS	18,0-181,8	102,0 NS	61,7-199,1	119,5 NS	85,4-224,2
LDHLP (IU/l)	294,0	80,0-5396,6	296,5 *	110,5-2357,5	675,5 *	218,6-1754,4	391,0 *	133,0-2330,2	261,0 *	112,8-1170,6	126,0 *	63,3-291,2
Leucocitos (cells/mm ³)	1405,0	160,5-16895,5	2945,0 *	278,0-13280,0	2470,0 *	665,0-8101,0	1500,0 *	231,2-5946,0	1605,0 *	494,0-8044,0	540,0 *	133,0-2512,0
Pollimorfonucleares %	18,0	0,01-88,0	33,0 NS	4,0-88,0	8,0 **	0,6-57,8	14,0 **	1,0-62,7	12,0 **	1,0-63,6	16,0 **	2,0-75,6
pH	7,40	6,80-7,69	7,40 *	7,10-7,64	7,36 *	7,08-7,68	7,40 *	7,18-7,57	7,400 *	7,200-7,600	7,44 *	7,24-7,64
IL-1LP (pg/ml)	2,0	2,0-1542,2	2,0 *	2,0-216,2	13,2 *	2,0-360,8	2,0 *	2,0-23,8	2,0 *	2,0-27,6	2,0 *	2,0-6,3
IL-8LP (pg/ml)	96,0	12,0-73246,8	80,0 *	11,2-16829,7	334,0 *	20,7-38325,0	147,0 *	19,7-21198,1	83,0 *	17,2-2334,7	42,5 *	16,2-692,2
IL-1 LP/S	1,0	0,24-305,6	1,00 *	0,40-72,25	2,98 *	0,82-335,7	1,00 *	0,24-8,54	1,00 *	0,26-18,66	1,00 *	0,30-1,03
IL-8 LP/S	4,98	0,42-1749,89	5,24 *	0,71-848,63	37,47 *	0,28-646,90	6,00 *	0,55-759,89	4,78 *	0,68-149,53	2,58 *	0,62-30,30

* P<0,001; ** p<0,05; NS: no significativo con respecto a DPPC; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; DPPNC: derrame pleural paraneumónico complicado; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; DPN: derrame pleural tuberculoso; DPT: derrame pleural neoplásico; DPMIS: derrame pleural mixto; DPTRAS: derrame pleural trasudado

Los niveles de GLUCLP en los DPPC no mostraron diferencias significativas con el resto de derrames. Los cocientes LP/S para IL-1 e IL-8, fueron igualmente significativamente más elevados en los pacientes con DPPC ($p < 0,001$).

Figura 1. Valores de pH, LDH, IL-1 β e IL-8 en los distintos grupos de derrame



La caja central representa los valores comprendidos entre los percentiles 25 y 75; La línea media representa la mediana. Una línea vertical se extiende desde el valor máximo al mínimo. Los valores aberrantes se representan como puntos separados. Una línea horizontal indica el valor de corte para cada parámetro. DPPC: derrames pleurales paraneumónicos complicados; DPPNC: derrames pleurales paraneumónicos no complicados; DPT: derrames pleurales tuberculosos; DPN: derrames pleurales neoplásicos; DPMIS: derrames pleurales misceláneos; DPTRAS: derrames pleurales trasudados.

En la Tabla 3 se observa el área bajo la curva (AUC) de todos los parámetros estudiados, así como su rentabilidad diagnóstica con los puntos de corte elegidos para cada uno de ellos.

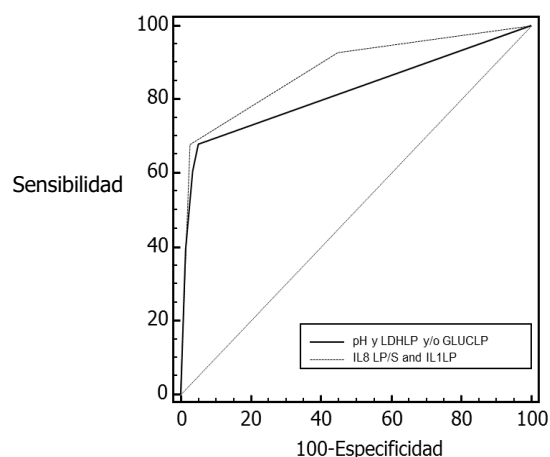
Tabla 3. Rentabilidad diagnóstica obtenida a partir de la curva ROC

	AUC	CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	RPP	RPN
pH	0,884 NS	<7,20	72,5 NS	95,4 **	15,74	0,29
GLUCLP (mg/dl)	0,768 **	<60	51,4 *	91,3 *	5,91	0,53
LDHLP (IU/l)	0,898 NS	>1000	80,0 **	90,1 *	8,06	0,22
IL1LP (pg/ml)	0,885 NS	>16,7	82,5 **	90,3 *	8,51	0,19
IL8LP (pg/ml)	0,858 NS	>2130	72,5 NS	90,4 *	7,55	0,30
IL1 LP/S	0,870 NS	>8,15	81,3 **	91,9 *	10,06	0,20
IL8 LP/S	0,857 **	>15,9	87,9 *	73,0 *	3,26	0,17
IL8 LP/S e IL1LP	0,906		72,7	97,9	27,05	0,33
pH y GLUCLP y/o LDHLP	0,826 **		64,9 **	96,9 NS	34,59	0,66

*P<0,0001, ** P<0,05, NS: no significativo con respecto al criterio LP/S IL-8 y LPIL-1AUC: área bajo la curva; RPP: razón de probabilidad positiva; RPN: razón de probabilidad negativa; GLUCLP: glucosa en líquido pleural; LDHLP: lactato deshidrogenasa en líquido pleural; IL1LP: Interleuquina 1 en líquido pleural; IL8LP: interleuquina 8 en líquido pleural; IL1 LP/S: cociente líquido pleural/suero de interleuquina 1; IL8 LP/S: cociente líquido pleural/suero de interleuquina 8.

El criterio diagnóstico que presentó mejor AUC fue la combinación de IL8 LP/S e IL1LP (0,906), con una diferencia estadísticamente significativa ($p<0,05$) respecto al GLUCLP (0,768) y al criterio clásico de pH y GLUCLP o LDHLP (0,826) (Fig 2), pero no con respecto al resto de parámetros.

Figura 2. Comparación de las curvas ROC del criterio clásico de Light y de la combinación de IL-1 β y cociente LP/S de IL-8



La combinación de IL8 LP/S y IL1 LP (puntos de corte >5,73 y >9,14 pg/mL, respectivamente) fue significativamente más sensible (72,7%) que la combinación pH y GLUCLP o LDHLP (64,9%) ($p<0,05$) y más específica (97,9%) que el resto de parámetros utilizados ($p<0,05$), a excepción de la combinación pH y GLUCL o LDHLP (96,9%).

Todos los parámetros estudiados en líquido pleural presentaron una correlación estadísticamente significativa entre ellos (oscilaba entre $p<0,001$ y $p<0,05$) (Tabla 4), excepto entre el GLUCLP y el IL1LP (no significativo). En el caso del pH y del GLUCLP, la correlación, con respecto a los otros parámetros, fue negativa.

7.5 DISCUSIÓN

Nuestros resultados demuestran que la IL1LP y la IL8LP pueden ser parámetros útiles en el diagnóstico de los DPPC al acumularse en la cavidad pleural un alto número de células inflamatorias que liberan estos mediadores.

El DPP puede seguir un curso evolutivo por distintas fases (exudativa, fibrinopurulenta y organizativa) en un proceso continuo y su progresión dependerá de la rápida instauración de un adecuado tratamiento antibiótico ^{12,20,21}. Si el tratamiento no se lleva a cabo, el proceso evolutivo puede seguir su curso y ser necesario colocar un drenaje torácico, o tener que realizar una decorticación pleural ²¹.

El diagnóstico de estos pacientes no resulta sencillo. La clínica puede no corresponderse con los estadios que conducen del DPPNC al DPPC ^{4,5} y las pruebas radiológicas y de ultrasonidos no demostrar la presencia de septos y tabiques en el espacio pleural, bien porque estos todavía no se han establecido o porque, en ocasiones, el proceso inflamatorio intersticial puede encubrir las lesiones paraneumónicas ^{20,22}. Además, el tiempo de espera para las pruebas

microbiológicas es prolongado y los cultivos pueden ser negativos en un alto porcentaje de casos ²²⁻²⁴.

El objetivo del estudio fue valorar la rentabilidad de la IL-1 y de la IL-8 en el diagnóstico de los DPPC de una forma precoz, por lo que se utilizaron los resultados de la primera toracocentesis. Los parámetros que se han manejado hasta el momento para el diagnóstico de los DPPC pueden no ser lo suficientemente rápidos como para detectar estos derrames ya que su alteración se debe a un aumento del metabolismo de las células presentes en el líquido pleural (lo que lleva a una disminución de los niveles de glucosa), a una acidosis (disminución del pH) y a una destrucción de las células implicadas en dicho proceso (aumento de la LDH). Todo esto requiere un tiempo de evolución del derrame, lo que junto al tiempo de demora de los cultivos y su escasa positividad, puede dar lugar a que sea la instauración de las propias complicaciones de los DPPC las que nos lleven a establecer su diagnóstico ^{12,25}.

Distintas sociedades científicas recomiendan utilizar en el líquido pleural el pH (<7,20) y la glucosa (<60 mg/dl), o bien el pH (<7,20), la glucosa (<40 mg/dl) y la LDH (>1000 UI/L) para el diagnóstico de los DPPC ^{24,26}. Sin embargo, se ha demostrado que aunque ambos modelos tienen una alta sensibilidad, la especificidad es moderada y su ausencia no descarta un DPPC²⁷.

La determinación del pH en líquido pleural es el parámetro que individualmente presentó una mayor especificidad (95,4%; Tabla 3), si bien con una sensibilidad baja (72,5%) (Fig 1A). Su utilización no está exenta de críticas. Numerosos estudios han demostrado múltiples interferencias que pueden afectar a su determinación. Una mayor acidificación se puede producir por la presencia de restos del anestésico local utilizado en la toracocentesis, o de la heparina utilizada en la jeringa de extracción de la muestra. También se han descrito alcalinizaciones por la demora en el envío de las muestras al laboratorio, o por la presencia de burbujas de aire en la jeringa heparinizada ^{1,24,28,29}. Además, algunos laboratorios rechazan las muestras sospechosas de empiema por temor a que estos líquidos purulentos, con abundantes detritus

celulares, dañen los sistemas de análisis de gases ^{29,30}, único método que garantiza una correcta medición del pH ^{5,6,31}. De hecho, en nuestro estudio, el 29% de losempiemas carecían de determinación de pH, al haber tenido problemas con la muestra, frente al 17% del resto de DPPNC. El AUC del pH fue 0,884, ligeramente inferior al descrito en un metaanálisis clásico (0,92) ²⁸.

El estudio de la LDHLP también presenta una buena eficiencia diagnóstica (AUC 0,898; sensibilidad 80%; especificidad 90,1% para un punto de corte de >1000 UI/L). Si excluimos el grupo de trasudados, fácilmente diferenciables en la práctica clínica de los DPPC, el 11% de los derrames no DPPC tenían valores por encima del punto de corte (Fig 1B). Este AUC fue ligeramente superior al descrito en el metaanálisis (0,82) ²⁸.

Los valores de GLUCLP, al igual que los del pH, pueden verse afectados por la demora en la entrega de las muestras en el laboratorio, especialmente en aquellas con abundante celularidad, ya que hasta su centrifugación y separación continúa la glucólisis. En nuestro estudio, GLUCLP presentó un bajo rendimiento diagnóstico, con una AUC de 0,768, sin diferencias significativas entre cualquier grupo diagnóstico y los DPPC (Tabla 2). Este AUC es inferior al descrito previamente (0,84) ²⁸. La aplicación conjunta de estos tres parámetros (pH<7,2 con una GLUCLP <60 mg/dl o una LDHLP >1000 UI/L) presentó una AUC de 0,826 (sensibilidad 64,9%; especificidad 96,9%; RPP 34,59; RPN 0,66).

El recuento total y porcentual de células nucleadas presentó, al igual que en otros estudios ^{6,20,23,30,32}, una alta dispersión de valores y el 40% de los empiemas tenían valores inferiores a 10.000 cells/mm³. Esto puede deberse a que el derrame esté multiloculado, a que la toracocentesis se haya realizado en un lóculo menos afectado, a que la muestra presente un coágulo y no se haya detectado antes del recuento, o a que, si bien el aspecto del líquido del derrame es purulento, su contenido puede estar formado mayoritariamente de detritus celulares, no detectable por el recuento celular. Por estos motivos, no parece que el diagnóstico de los DPPC deba basarse en estos parámetros.

Debido a los problemas que plantean los parámetros mencionados en el diagnóstico de un DPPC, hemos buscado alternativas que reflejen las reacciones inflamatorias que tienen lugar en el espacio pleural en los DPP. Así, tanto la IL-1 como la IL-8 podrían estar elevadas en el líquido pleural de estos pacientes como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular, la acumulación de células inflamatorias y la consiguiente liberación de estos mediadores en el espacio pleural. Estas IL contribuirían a un mayor reclutamiento de neutrófilos en el espacio pleural así como a la producción y secreción de otras nuevas IL [3,7,24,32-34](#).

Los niveles de IL1LP y de IL8LP, y sus respectivos cocientes LP/S, están significativamente más elevados en los DPPC (Fig 1C y 1D) (Tabla 2) con una buena capacidad discriminativa. En el caso de la IL8LP, el AUC es similar al de estudios previos publicado por otros autores (13). Para mejorar los resultados individuales, se combinaron los parámetros que presentaban mejor AUC (IL8 LP/S e IL1LP). El AUC así obtenida fue 0,906 (sensibilidad 72,7%; especificidad 97,9%), superior a la conseguida con la combinación de pH, LDH y glucosa (AUC 0,826; sensibilidad 64,9% -significativamente peor que la combinación IL8 LP/S e IL1LP; especificidad 96,9%) para el diagnóstico de los DPPC (Tabla 3, Fig 2). Aunque estas diferencias son pequeñas, las graves complicaciones que un DPPC mal tratado conlleva para el paciente, hacen que sean valorables desde el punto de vista clínico.

La principal limitación de nuestro estudio es su naturaleza retrospectiva. Además, el grupo de DPPC es relativamente pequeño (40 casos) ya que un alto porcentaje de los empiemas (29%) carecían de determinación de pH, al haber tenido problemas con la muestra (frente al 17% del resto de DPPNC). Por último, una limitación común a estos estudios es que no existe un "gold standard" para juzgar si la indicación del drenaje torácico por parte del médico es correcta. En muchos casos el diagnóstico de un DPPC se establece subjetivamente por el clínico en base a su experiencia y a los datos bioquímicos, radiológicos y microbiológicos. Sin embargo, hay pacientes con un DPP y variables de mal pronóstico en el líquido pleural (acidosis pleural,

glucosa baja y cultivos bacterianos positivos) que pueden evolucionar satisfactoriamente hacia su resolución solamente con el tratamiento antibiótico adecuado sin necesidad de un drenaje torácico ²⁴. Es decir, al utilizar los parámetros clásicos (pH, glucosa o cultivo) como parte de la forma de establecer el diagnóstico de DPPC, se está aumentando la estimación de su poder diagnóstico en comparación con los parámetros nuevos.

En resumen, nuestros resultados demuestran que las determinaciones de IL-1 e IL-8 en el líquido pleural pueden ser útiles en el diagnóstico de los DPPC al indicarnos de forma precoz la necesidad de llevar a cabo un tratamiento más agresivo en estos pacientes. Se necesitan nuevos estudios, con diseños en los que los parámetros a estudiar no se vean penalizados con respecto a los actualmente establecidos, que confirmen el papel que estas IL pueden jugar en el diagnóstico de estas pleuritis.

7.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Porcel JM**, Light RW. Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults: current practice. **Rev Clin Esp 2009; 209(10):485-494.**
2. **Hamm H**, Light RW. Parapneumonic effusion and empiema. **Eur Respir J 1997; 10:1150-6.**
3. **Koegelenberg CFN**, Diacon AH, Bolliger CT. Parapenumonic pleural effusion and empyema. **Respiration 2008; 75:241-250.**
4. **San José ME**, Valdés L, Vizcaíno L, Mora T, Pose A, Soneira E, Crecente C, González-Barcala J. Procalcitonina, C-reactive proteína, and cell counts in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions. **J Invest Med 2010; 58(8):971-6.**
5. **Sahn SA**. Getting the most from pleural fluid analysis. **Respirology 2012; 17:270-7.**
6. **Light RW**. Pleural effusions. **Med Clin N Am 2011; 95:1055-70.**
7. **Girdhar A**, Shujaat A, Bajwa A. Management of infectious processes of the pleural space: A review. **Pulm Med 2012:816502.**

8. **Porcel-Pérez J.M.** Practical management of pleural effusion. **An Med Interna 2009; 19(4): 58-64.**
9. **Alemán C,** Alegre J, Segura RM, et al. Polymorphonuclear elastase in the early diagnosis of complicated pyogenic pleural effusions. **Respiration 2003;70:462-467.**
10. **Poe RH,** Marin MG, Israel RH, Kallay MC. Utility of pleural fluid analysis in predicting tube thoracostomy/decortication in parapneumonic effusions. **Chest 1991; 100:963-7.**
11. **Jimenez D,** Diaz G, Sueiro A, et al. Pleural fluid parameters identifying complicated parapneumonic effusions. **Respiration 2005;72:357-64.**
12. **Light RW,** Lee YCG. Effusions from infections: parapneumonic effusion and empyema. In **Textbook of Pleural Diseases.** Hogger Arnolds 2008; 341-52.
13. **Porcel JM,** Galindo C, Esquerda A, Trujillano J, Ruiz-González A, Falguera M, Vives M. Pleural fluid interleukin-8 and C-reactive protein for discriminating complicated non-purulent from uncomplicated parapneumonic effusions. **Respirology 2008; 13:58-62.**
14. **Alemán C,** Alegre J, Monasterio J, Segura RM, Armadans L, Anglés A, Varela E, Ruiz E, Fernández de Sevilla T. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural effusions. **Clinical Science 2003; 105: 601-7.**
15. **Segura RM,** Alegre J, Varela E, et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusion. **Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1565-72.**
16. **Bagci B,** Özgün S, Celikel T, Yalçın M, Koç M. IL-8 in pleural effusion. **Respir Med 1996; 90:215-21.**
17. **Broadus V,** Hébert C, Vitangcol V, et al. Interleukin-8 is a major neutrophil chemotactic factor in pleural liquid of patients with complicated parapneumonic pleural effusions. **Am Rev Respir Dis 1992; 146: 825-30.**

18. **Heumann D**, Barras C, Severin A, Glauser MP, Tomasz A. Gram-positive cell walls stimulate synthesis of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 by human monocytes. **Infect Immun** 1994; **62**: 2715–21.
19. **Ferreiro L**, San José E, González Barcala FJ, Alvarez Dobaño JM, Golpe A, Gude F, Anchorena C, Pereyra MF, Zamarrón C, Valdés L. Eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance. **Arch Bronconeumol** 2011; **47**:504-13.
20. **Davies HE**, Davies RJO, Davies CWH. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010;**65**(2):ii41-ii53.
21. **Weldon E**, Williams J. Pleural disease in the emergency department. **Emerg Med Clin N Am** 2012; **30**:475-99.
22. **Sahn S.A.** Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. **Clin Pract** 2007; **45**(1):1480-6.
23. **Porcel JM**, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-González A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of paraneumonic effusions.. **Eur J Intern Med** 2012; **23**:447-50.
24. **Porcel JM**. Pleural fluids tests to identify complicated parapneumonic effusions. **Curr Opin Pulm Med** 2010; **357-61**.
25. **Falguera M**, Carratalá J, Bielsa S, García-Vidal C, Ruiz-González A, Chica I, Gudiol F, Porcel JM. Predictive factors, microbiology and outcome of patients with parapneumonic effusion. **Eur Respir J** 2011; **38**:1175-9.
26. **Lapworth R**, Tam AC. Commentary on the British Thoracic Society guidelines for the investigation of unilateral pleural effusion in adults. **Ann Clin Biochem** 2006; **43**:17-22.
27. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A, Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of nonpurulent parapneumonic effusions. **Respir Med** 2006; **100**:933–7.

28. **Heffner JE**, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis on parapneumonic effusions. A Meta-analysis. **Am J Respir Crit Care Med** 1995; **151:1700-8**.
29. **Rahman, NM**, Mishra EK, Davies HE, Davies RJO, Lee YCG. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. **Am J Respir Crit Care Med** 2008; **178:483-90**.
30. **Chen SC**, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural C-Reactive Protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. **Lung** 2006; **184:141-5**.
31. **Rosenstengel A**. Pleural infection-current diagnosis and management. **J Thorac Dis** 2012; **24(2):186-93**.
32. **Skouras V**, Boultsadakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Danil Z, Kalomenidis I, Gourgoulis KI. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. **Respirology** 2012; **17:308-4**.
33. **San José ME**, Valdés L, González-Barcala J, Vizcaíno L, Garrido M, Sanmartín A, Mougán S, Pose A, Segade A. Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions. **Am J Clin Pathol** 2010; **133:884-91**.
34. **Marchi E**, Vargas FS, Acencio MM, Sigrist RM, Biscaro MDA, Antonangelo L, Teixeira LR, Light RW. Peroinflammatory and antiinflammatory cytokine levels in complicated and noncomplicated parapneumonic pleural effusions. **Chest** 2012;**41(1):183-9**.



**8. Derrames pleurales
eosinofílicos: Incidencia, etiología
y significado pronóstico**



8.1 RESUMEN

Introducción: Los derrames pleurales eosinofílicos (DPE) estaban asociados tradicionalmente a un menor riesgo de malignidad, con una posible relación causal con la presencia de aire y/o sangre en el espacio pleural. Sin embargo, ambas teorías han quedado en entredicho tras las últimas publicaciones.

Objetivos: Conocer la incidencia y etiología de los DPE y comprobar si en las toracocentesis sucesivas aumentan los eosinófilos en el líquido pleural (LP).

Material y métodos: Analizamos 730 muestras de LP correspondientes a 605 pacientes ingresados entre enero de 2004 y diciembre de 2010.

Resultados: Estudiamos 55 muestras con un DPE, correspondientes a 50 pacientes (8,3%). Las etiologías más frecuentes del DPE fueron: desconocida (36%) y neoplasia (30%). No hubo diferencias significativas en la incidencia de neoplasias entre los derrames pleurales no eosinofílicos (DPNE) (25,9%) y los DPE (30%) ($p = 0,533$). A 100 pacientes (16,5%) se les repitió la toracocentesis. De los 9 con un DPE en la primera, 6 lo mantenían en la segunda. De los 91 con un DPNE en la primera toracocentesis, 8 (8,8%) tuvieron un DPE en las sucesivas. El porcentaje de eosinófilos no aumentó con las toracocentesis sucesivas ($p = 0,427$). En los DPE se encontró una correlación significativa entre los recuentos de hematíes y de eosinófilos en LP ($r = 0,563$; $p = 0,000$).

Conclusiones: Un DPE no puede considerarse un indicador de benignidad, por lo que debe ser estudiado como cualquier derrame pleural. La repetición de la toracocentesis no parece que aumente el número de eosinófilos y, por último, la presencia de sangre en el LP podría justificar la existencia de un DPE.

8.2 INTRODUCCIÓN

El recuento de células nucleadas totales en el líquido pleural (LP) suele proporcionar información útil para el clínico. Además de la naturaleza de la lesión pleural que lo produzca, uno de los factores que influyen en el tipo de población celular existente es el tiempo de evolución del derrame. Así, los derrames pleurales con predominio de neutrófilos suelen observarse en respuestas agudas, tras un proceso infeccioso, inmunológico o inflamatorio,

como las neumonías bacterianas, embolismo pulmonar o pancreatitis aguda, mientras que un predominio de linfocitos es más frecuente en derrames de más de 2 semanas de evolución, como sucede en la tuberculosis, linfomas, pleuritis reumatoideas o quilotórax¹. Sin embargo, el significado clínico de los derrames pleurales eosinofílicos (DPE) es incierto².

La literatura clásica considera que los DPE se asocian a un menor riesgo de malignidad y que existe una potencial relación causal entre la presencia de aire y/o sangre en el espacio pleural y la aparición de un DPE^{3,4}. No obstante, ambas teorías han quedado en entredicho tras las últimas publicaciones que han puesto de manifiesto que los derrames neoplásicos son tan prevalentes en los DPE como en los no eosinofílicos (DPNE), y que la incidencia de DPE en los pacientes a los que se les practica una segunda toracocentesis no es diferente a la que se halla en la primera⁵⁻⁸.

Los objetivos de nuestro estudio son: conocer la incidencia y etiología de los DPE en nuestra población, valorar si estos derrames se asocian a malignidad con menor frecuencia que los DPNE y comprobar si las toracocentesis sucesivas producen un aumento de los eosinófilos en el LP.

8.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro trabajo incluye, de forma consecutiva a todos los pacientes ingresados en el servicio de Neumología de nuestro hospital con un derrame pleural, entre enero de 2004 y diciembre de 2010. Las muestras de LP y sangre se obtuvieron el mismo día con el paciente en ayunas. Las determinaciones analíticas realizadas fueron las siguientes: proteínas totales, lactato deshidrogenasa (LDH), glucosa, colesterol, número de hematíes y recuento total y porcentual de células nucleadas, tanto en LP como en sangre. Además, muestras de LP se enviaron también a anatomía patológica y microbiología. La biopsia pleural se llevó a cabo, indistintamente, con agujas de Cope o de Abrams.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron con un analizador ADVIA 2400 (SIEMENS Healthcare Diagnostics S.L). Los rangos de valores normales en sangre fueron: proteínas totales: 6-8 g/dL; lactato deshidrogenasa (LDH): 115-

320 UI/L; glucosa: 65-110 mg/dL; colesterol: 115-220 mg/dL. El recuento de hematíes y de células nucleadas en el LP se determinaron mediante un contador de Hematología ADVIA 2120 (SIEMENS Healthcare Diagnostics S.L). El recuento diferencial de células nucleadas se llevó a cabo: tras citocentrifugación (450 x g durante 10 min) y tinción de May-Grünwald-Giemsa para el LP, y mediante recuento diferencial automático para la sangre.

El DPE se definió como aquel derrame pleural que contenía $\geq 10\%$ de eosinófilos. En caso de realizar dos o más toracocentesis en el mismo paciente, y cuando más de una muestra de líquido pleural cumplía los criterios de DPE, solamente se tuvieron en cuenta los resultados de la primera. También fueron excluidos aquellos pacientes a los que se les practicó una toracocentesis en Urgencias para descartar un empiema y no se les aplicó el protocolo del estudio al completo.

Los derrames pleurales se clasificaron en trasudados o exudados utilizando los criterios de Light y del colesterol pleural^{9,10}. La etiología de los DPE se estableció en base a la historia clínica, exploración física, estudios radiológicos, hallazgos de laboratorio y estudio de líquido y biopsia pleural. La etiología de los trasudados pleurales (insuficiencia cardíaca congestiva, hepatopatía crónica y síndrome nefrótico) se basó en los datos clínicos y de laboratorio, así como en la citología y microbiología negativa del líquido pleural¹¹. El diagnóstico de los exudados pleurales se estableció en base a los siguientes criterios:

- . DP maligno: citología positiva en el LP y/o histología de la biopsia pleural.
- . DP tuberculoso: cultivo para *Mycobacterium Tuberculosis* en líquido, biopsia pleural, o muestras respiratorias (esputo, aspirado bronquial o lavado broncoalveolar); o bien, granulomas en la biopsia pleural.
- . DP paraneumónico/empiema: pacientes con signos y síntomas típicos (síndrome febril agudo y dolor pleurítico) e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, sin otra explicación para derrame pleural, o cultivo bacteriológico positivo en líquido pleural.
- . DP post-traumático: aquellos que se desarrollaron después de un traumatismo torácico sin que existiera otra causa que lo explicara.

- . DP debidos a enfermedades del tejido conectivo: pacientes con una de estas enfermedades, después de la exclusión de otras causas de derrame pleural.
- . DP de origen desconocido: cuando todos los procedimientos diagnósticos no fueron capaces de identificar la etiología del derrame. Estos pacientes fueron seguidos para asegurarse de que el derrame pleural no recurría.

Análisis estadístico. Los datos se expresaron como mediana y rango intercuartil. Para la comparación entre los grupos a estudio se utilizó la prueba de chi cuadrado, en caso de variables cualitativas, y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney en el caso de las variables cuantitativas. En la comparación de las variables continuas en los mismos individuos se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos apareados. Se consideraron significativos aquellos valores con $p < 0,05$. Para el análisis de datos se utilizó el programa SPSS para Windows v.15.

8.4 RESULTADOS

Encontramos 55 DPE en 730 muestras (7,5%), las cuales correspondían a 50 pacientes de un total de 605 estudiados (8,3%). En la figura 1 se observa la distribución del porcentaje de eosinófilos en todos los casos con DPE. Las características de los pacientes con DPE y DPNE se expresan en la tabla 1.

Figura 1. Distribución de los derrames pleurales eosinofílicos según el porcentaje de eosinófilos

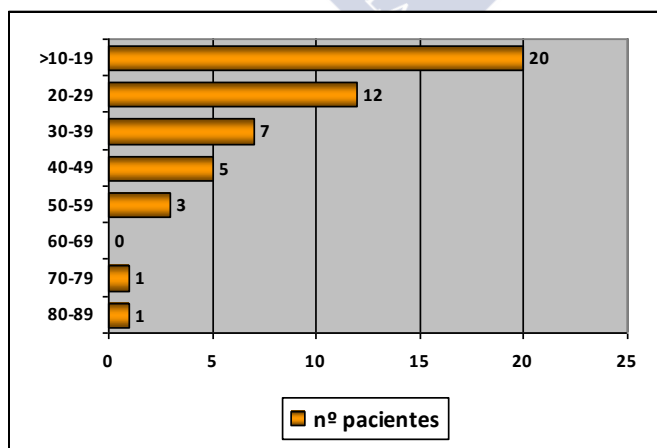


Tabla 1. Comparación de la edad, sexo y parámetros bioquímicos seleccionados en pacientes con derrames pleurales eosinofílicos y derrames pleurales no eosinofílicos

	DPE	DPE *	DPNE	DPNE*	p	p *
n (%)	50 (8.3%)		555 (91,7%)			
Edad (años) (media±DE)	65,8±12,7		65,3±19,3		0,824	
Varones (%)	39 (78%)		339 (61,1%)		0,018	
Proteínas LP/S	0,71 (0,64-0,76)	0,72 (0,66-0,76)	0,63 (0,5-0,73)	0,68 (0,60-0,75)	0,000	0,040
LDHLP, U/L	355 (230-618)	379 (271-624)	267 (146-565)	362 (215-695)	0,015	0,647
LDH LP/S	2,03 (1-37)	2,12 (1,43-2,9)	1,11 (0,57-2,48)	1,54 (0,90-3,00)	0,000	0,030
Colesterol LP, mg/dL	106 (82-126)	110 (84-128)	74 (45-98)	86 (65-105)	0,000	0,000
Glucosa LP, mg/dL	96,5 (79-109)	92 (77-110)	101 (72-124)	95 (67-116)	0,368	0,836
Hematies, x 10 ⁹ /L	10000 (3320-34376)	10000 (3320-39376)	10000 (100-30000)	10000 (1985-30000)	0,309	0,940
Células nucleadas, x 10 ⁹ /L	2770 (1327-4925)	2820 (1533-5265)	1940 (672-3505)	2010 (1055-4227)	0,000	0,052
Linfocitos LP, %	33 (20-49)	34 (21-49)	54 (26-76)	59 (25-78)	0,000	0,000
Linfocitos LP, x 10 ⁶ /L	931 (342-1478)	970 (406-1478)	693 (273-1696)	968 (420-2062)	0,376	0,376
Eosinófilos LP, %	25,5 (14,8-38,5)	26 (15-39)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,000	0,000
Eosinófilos LP, x 10 ⁶ /L	618 (287-1715)	707 (313-1715)	0,22 (0,08-1,07)	0,30 (1,12-1,84)	0,000	0,000
Eosinófilos ST, %	5 (3,1-8,7)	5,1 (3,2-8,7)	1,4 (0,5-2,7)	1,4 (0,5-2,6)	0,000	0,000
Eosinófilos ST, x 10 ⁶ /L	404 (277-698)	412 (292-698)	114 (44-206)	117 (49-207)	0,000	0,000

En los DPE el porcentaje de varones fue significativamente más elevado que en los DPNE. Igualmente, en los DPE, se encontraron valores significativamente más elevados de proteínas totales LP/S, LDHLP, LDH LP/S, Colesterol LP, células nucleadas y porcentaje y recuento absoluto de eosinófilos, tanto en LP como en sangre total (ST), que en los DPNE. Cuando excluimos los trasudados (insuficiencia cardíaca, hepatopatía crónica, hipoalbuminemia y síndrome nefrótico) de ambos grupos (DPE y DPNE), para comprobar que esta diferencia no es debida al mayor número de trasudados en los DPNE, se siguieron observando diferencias significativas para los parámetros proteínas totales LP/S, LDH LP/S, colesterol LP y porcentaje y recuento absoluto de eosinófilos, esto último tanto en LP como en ST. En los DPNE el porcentaje de linfocitos es significativamente mayor que en los DPE, tanto en la totalidad de los derrames como en los exudados.

La mediana del porcentaje de eosinófilos en el LP de los pacientes con un DPE fue de 25,5% (14,8%-38,5%), significativamente más alto que el porcentaje de eosinófilos en sangre periférica: 5% (3,1-8,7%) ($p=0,000$). La mediana del recuento de eosinófilos en el líquido pleural de estos pacientes fue de 618 células $\times 10^6/L$ (287–1.715), significativamente mayor que el de la sangre periférica: 404 células $\times 10^6/L$ (277-698), $p=0,000$. Treinta y uno de los 50 pacientes con un DPE, tenían más de 350 eosinófilos/ mm^3 en sangre periférica y correspondían a 10 derrames neoplásicos, 10 no filiados, 4 post-traumatismos, 2 paraneumónicos, 2 post-cirugía y uno cada uno a: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide e insuficiencia cardíaca.

La etiología de los pacientes con DPE se indica en la tabla 2.

Tabla 2. Etiología de los derrames pleurales eosinofílicos				
Etiología	Total (n=605)	DPNE (n=555)	DPE (n=50)	P
<i>No filiados</i>	66 (10,9%)	48 (8,6%)	18 (36%)	0,000
<i>Neoplásicos</i>	159 (26,3%)	144 (25,9%)	15 (30%)	0,533
Pulmón	68	59 (41%)	9 (60%)	
Mama	29	27 (18,8%)	2 (13,3%)	
Linfomas	17	17 (11,8%)		
Estómago	5	5		
Colon	4	4		
Laringe	4	4		
Páncreas	4	3	1	
Mesotelioma	3	3		
Melanoma	2	2		
Ovario	2	2		
Tiroides	2	2		
Colangiocarcinoma	2	1	1	
Esófago	1	1		
Próstata	1	1		
Útero	1	1		
Sarcoma Ewing	1	1		
Riñón	2		2	
Origen no filiado	11 (6,9%)	11 (7,6%)		
<i>ICC</i>	119 (19,7%)	115 (20,7%)	4 (8%)	0,030
<i>Post-traumático</i>	12 (2%)	8 (1,4%)	4 (8%)	0,001
<i>Paraneumónicos</i>	104 (17,2%)	101 (18,2%)	3 (6%)	0,029
<i>Post-cirugía</i>	8 (1,3%)	6 (1,1%)	2 (4%)	0,136
<i>LES</i>	3 (0,5%)	1 (0,2%)	2 (4%)	
<i>Artritis reumatoidea</i>	1 (0,2%)	1 (0,2%)	1 (2%)	
<i>Infecciones abdominales</i>	8 (1,3%)	7 (1,3%)	1 (2%)	
<i>Otras etiologías</i>	125 (20,7%)	125 (22,5%)	0 (0%)	0,000
Tuberculosis	88	88		
Hepatopatía crónica	9	9		
Hemotórax	6	6		
Pleuropericarditis	6	6		
Embolia pulmonar	6	6		
Síndrome nefrótico	2	2		
Hipoalbuminemia	2	2		
Esclerosis varices esofágicas	2	2		
Quilotórax	1	1		
Síndrome de Dressler	1	1		
Esclerodermia	1	1		
Bloqueo linfático por radioterapia	1	1		

DPE: derrames pleurales eosinofílicos; DPNE: derrames pleurales no eosinofílicos; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LES: lupus eritematoso sistémico

El porcentaje de derrames pleurales de origen no filiado fue significativamente mayor en los DPE que en los DPNE ($p=0,000$), al igual que los post-traumáticos ($p=0,001$). Por el contrario, no se encontraron diferencias

significativas en el porcentaje de derrames neoplásicos entre los DPE y DPNE ($p=0,533$). Por último, el porcentaje de derrames por insuficiencia cardiaca y paraneumónicos fue significativamente más alto en los DPNE que en los DPE. El 8% de los DPE (4/50) correspondían a trasudados, que representaban el 20,7% de los DPNE (115/555). El análisis comparativo de los pacientes con un DPE de origen maligno y no maligno se indica en la tabla 3.

Tabla 3. Comparación entre los derrames pleurales eosinofílicos de origen maligno y no maligno

	DPE malignos	DPE no malignos	p
n (%)	15 (30%)	35 (70%)	
Edad (años)	66,9±9,8	65,3±13,8	0,699
Varones (%)	14 (93,3%)	25 (71,4%)	
Proteínas LP/S	0,75 (0,69-0,78)	0,69 (0,62-0,74)	0,039
LDHLP, U/L	404 (285-628)	335 (219-617)	0,240
LDH LP/S	2,27 (1,23-3,22)	1,94 (1,43-2,62)	0,527
Colesterol LP, mg/dL	103 (77-128)	109 (85-126)	0,735
Glucosa LP, mg/dL	92 (81-116)	101 (77-107)	0,571
Hematíes, x 10 ⁹ /L	10000 (20-30000)	10000 (4800-47500)	0,322
Células nucleadas, x 10 ⁶ /L	1700 (990-3400)	3200 (1800-5610)	0,084
Linfocitos %	34 (15-56)	32 (20-48)	1
Linfocitos, x 10 ⁶ /L	554 (240-1122)	998 (426-1564)	0,117
Eosinófilos %	18 (14-36)	27 (18-41)	0,240
Eosinófilos, x 10 ⁶ /L	319 (169-1001)	908 (399-1940)	0,041

DPE: derrame pleural eosinofílico; LDH: lactato deshidrogenasa; LP: líquido pleural; S: suero

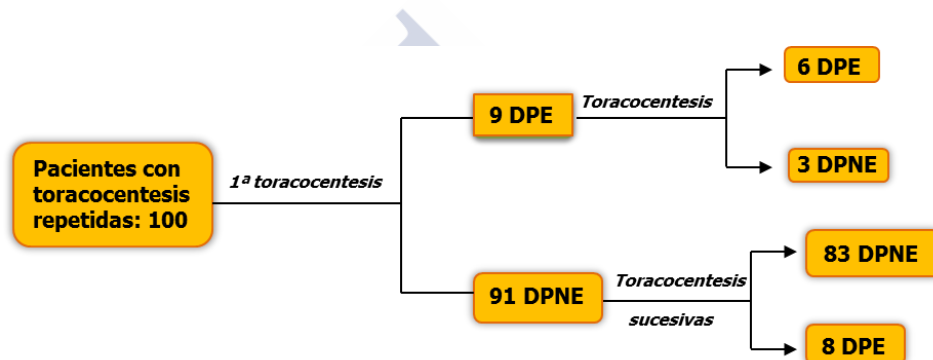
Es destacable que el recuento de eosinófilos fue significativamente más elevado en los DPE no malignos que en los de origen maligno ($p=0,041$). La capacidad diagnóstica del porcentaje de eosinófilos en LP para diferenciar, en el grupo de DPE, los derrames malignos de los no malignos, es discreta (área bajo la curva 0,61; intervalo de confianza al 95% 0,44–0,77). Un punto de corte de 25% de eosinófilos en LP tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 63%.

Se llevó a cabo un seguimiento de los 18 DPE de origen no filiado. Dos pacientes se perdieron al no acudir a las consultas programadas. En 15 de los 16 casos restantes (93,8%), el derrame pleural desapareció a los 6 meses de forma espontánea y en el otro el derrame persiste en la actualidad (a seguimiento en nuestra consulta externa). Dos de los quince casos en los que

el derrame pleural desapareció, fallecieron posteriormente: ambos por infecciones de origen respiratorio.

Se repitieron 125 toracocentesis a 100 de los 605 pacientes (16,5%): 9 con un DPE (9%) y 91 (91%) con un DPNE en la primera. La mediana del intervalo entre la primera y la segunda toracocentesis fue de 8 días (4–14). En 6 de los 9 pacientes con un DPE, el predominio de eosinófilos estuvo presente en ambas muestras, mientras que en 3 solamente existió predominio de eosinófilos en la primera toracocentesis (fig. 2).

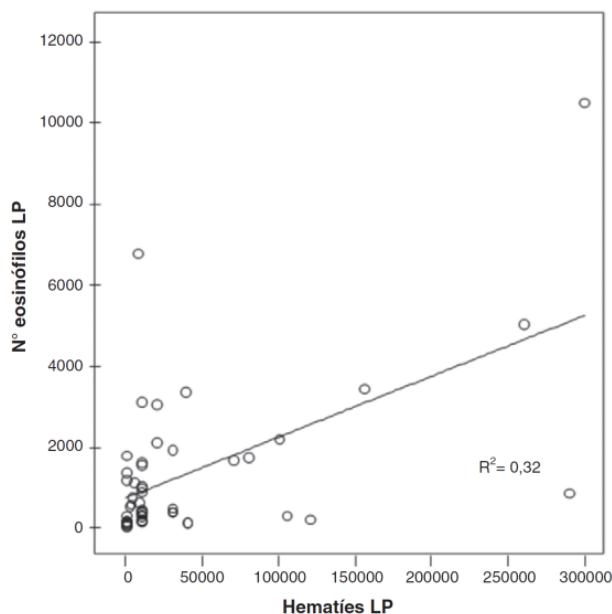
Figura 2. Algoritmo de las toracocentesis repetidas según el derrame haya sido eosinofílico o no



DPE: derrame pleural eosinofílico; DPNE: derrame pleural no eosinofílico

De los 6 pacientes que presentaban un DPE en ambas toracocentesis, el porcentaje de eosinófilos solamente fue mayor, en la segunda toracocentesis, en 1 caso. Entre los 91 pacientes que tenían un DPNE en la primera toracocentesis, 8 presentaron un DPE en alguna de las toracocentesis sucesivas (8,8%). El porcentaje de eosinófilos no aumentó en las toracocentesis sucesivas, ya que no hubo diferencias significativas entre las medianas de ambas muestras ($p=0,427$).

Figura 3. Correlación entre la concentración de hematíes y de eosinófilos en líquido pleural



LP: líquido pleural

Se encontró una correlación significativa, en el LP, entre el recuento de hematíes y el número de eosinófilos en los DPE ($r=0,563$; $p<0,000$) (fig. 3).

8.5 DISCUSIÓN

Este estudio confirma que la incidencia de derrames malignos en los DPE es similar a la que se encuentra en los DPNE y, por lo tanto, no se puede considerar el predominio de eosinófilos ($\geq 10\%$) como un indicador de benignidad. Además, el porcentaje de eosinófilos no parece que aumente en toracocentesis sucesivas y, por último, la presencia de sangre en el LP podría justificar la aparición de un DPE.

Desde la clásica revisión de Adelman y col³, en la que solamente encontraron un 8% de derrames malignos entre los 343 pacientes con un DPE, se considera que, ante un derrame pleural de estas características, la posibilidad de una etiología maligna es poco probable. Estos resultados fueron respaldados posteriormente, por Wysenbeek y col⁴ y Kamel y col¹². Sin embargo, nuevos estudios no han confirmado este hallazgo⁵⁻⁸ (tabla 4) ya que, en todos ellos, la probabilidad de que un DPE sea de origen neoplásico fue similar a la de los

DPNE. En esta línea, en nuestro estudio, el 30% de los DPE eran de origen neoplásico, por el 25,9% de los DPNE (diferencias no significativas).

Tabla 4. Porcentaje de derrames malignos en los pacientes con derrames pleurales eosinofílicos

Referencia	Pacientes con DPE	DPE/total (%)	DPE malignos
Kuhn (5)	22	10	9 (40,1%)
Rubins (6)	44	9,2	10 (22,7%)
Martinez-García (7)	45	12	11(24,4%)
Krenke (8)	135	7,2	47 (34,8%)
Estudio actual	50	8,3	15 (30%)

DP: derrame pleural; DPE: derrame pleural eosinofílico

El alto cociente hombres/mujeres que hemos hallado con DPE (3,5/1) ya fue observado en estudios previos^{4,8,12}. Además, el porcentaje de varones con DPE fue significativamente más elevado que en los DPNE ($p=0,018$). Asimismo, los DPE presentaron valores más elevados para los parámetros proteínas LP/S, LDHLP, LDH LP/S, colesterol LP y células nucleadas (tabla 1). Ya que estos resultados pueden estar influenciados por el mayor número de trasudados del grupo de DPNE, se hizo un nuevo cálculo excluyendo los trasudados de ambos grupos. Se siguieron encontrando valores más elevados para las proteínas LP/S, LDH LP/S, colesterol LP y porcentaje y recuento absoluto de eosinófilos, éste último tanto en líquido pleural como en sangre (tabla 1). Estos resultados no se han podido comparar con los de otros autores porque no hay datos al respecto, pero es posible que su aumento pueda responder a algún mecanismo patogénico implicado en la aparición de un DPE, desconocido hasta el momento². Como era de esperar, el porcentaje y el recuento absoluto de eosinófilos en LP fue significativamente más elevado en los DPE. En los DPNE, tanto la mediana como los percentiles 25–75 del porcentaje de eosinófilos en LP fue cero, lo que significa que al menos en el 75% de estos derrames no se observaron eosinófilos en el LP. Treinta y uno de los 50 pacientes con un DPE tenían eosinofilia periférica pero no parece que este hecho guarde relación con la etiología del derrame ya que el origen de los mismos fue similar. En el 36% de los DPE no se llegó a un diagnóstico definitivo, un porcentaje muy superior al 8,6% de los DPNE ($p=0,000$). Este dato es similar al publicado

por Rubins y Rubins⁶, Martínez-García y col⁷, aunque en este último caso sin diferencia significativa con respecto a los DPNE, y Adelman y col³, que encuentran que los DPE se asocian a menudo con derrames idiopáticos. El pronóstico de estos derrames parece ser favorable, ya que en 15 de los 16 pacientes seguidos en nuestra consulta externa, el derrame se resolvió de forma espontánea en un plazo máximo de 6 meses. En los dos pacientes fallecidos, el derrame pleural ya había desaparecido, y las causas de las muertes fueron procesos intercurrentes (infecciones respiratorias) con importante patología de base (EPOC grado 4 de la GOLD y neumoconiosis, respectivamente). El otro caso sigue controlado en nuestra consulta externa por persistencia del derrame, sin que hasta la fecha se haya identificado la causa del mismo. En este sentido, aunque en un estudio diferente al nuestro, Rubins y Rubins⁶ refieren que, los DPE, en general (no los de causa idiopática), tienen una supervivencia significativamente mayor (16,8 meses) que los DPNE (7,7 meses), independientemente de la edad.

A pesar de que, como en otras series, el porcentaje de derrames malignos con un DPE se mueve en un rango relativamente bajo, entre el 5 y el 11%^{3,5-7} (9,4% en nuestro caso), las pleuritis neoplásicas fueron la segunda causa más frecuente de DPE (15/50; 30%) y la primera en los DPNE (144/555; 25,9%), sin que se encontraran diferencias significativas entre ambas. Kalomenidis y Light², para explicar el aumento de eosinófilos en algunos derrames pleurales malignos, sugieren la posibilidad de que algunas células cancerígenas puedan producir sustancias quimioatrayentes y moléculas de adhesión, lo que podría atraer a los eosinófilos¹³. Es llamativo el hecho de que, en nuestra serie, el recuento de eosinófilos en los DPE no malignos es significativamente más elevado que en los malignos ($p=0,041$) (tabla 3). Este resultado concuerda con el de Krenke y col⁸ que encuentran una relación inversa entre el porcentaje de eosinófilos en LP y la proporción de pacientes con derrame pleural maligno. Sin embargo, este parámetro tiene una capacidad muy discreta para discriminar, en el grupo de DPE, entre derrames malignos y no malignos (sensibilidad 60%, especificidad 63% para un punto de corte de 25% de eosinófilos).

De los 125 pacientes encuadrados en el grupo de «otras etiologías» (tabla 2), llamado así por englobar todas aquellas enfermedades que no presentaban ningún DPE, 88 (70,4%) eran de origen tuberculoso. El hecho de que ninguna de estas pleuritis tenga un DPE es sorprendente ya que, aunque en otras series el porcentaje de tuberculosis es pequeño^{5,6,8}; hay que tener en cuenta que, en todas ellas, la incidencia de derrames tuberculosos en el total de derrames es muy baja (menor del 3%), mientras que en la nuestra es del 14,5%. Por el contrario, en la serie de Martínez-García y col⁷, en un medio similar al nuestro, con una incidencia de tuberculosis del 20,1%, el 9,7% de los derrames tuberculosos tienen un DPE y, el 15,6% de estos son tuberculosos⁷. En el caso de Kamel y col¹², en un estudio llevado a cabo en Túnez, un país con una alta prevalencia de pleuritis tuberculosa, el 39,6% de los DPE eran de origen tuberculoso. De la misma forma, tampoco hemos encontrado ningún caso de embolia pulmonar (EP) con un DPE en los 6 pacientes de nuestra serie. Romero y col¹⁴ hallan que el 18% de sus 60 pacientes con un derrame pleural debido a una EP presentan un DPE. Sin embargo, existe mucha discrepancia en este aspecto ya que los resultados de otros autores varían entre el 0%⁶ (como en nuestro estudio) y el 33%⁵, si bien el número de EP con derrame pleural de esta serie es pequeño (9 casos). La posibilidad de que un DPE secundario a una EP hubiera sido erróneamente clasificado como de origen no filiado nos parece muy poco probable ya que, como se recomienda, a todos los pacientes con un derrame pleural de causa desconocida, y clínica compatible, se les practicó una angio-tomografía computarizada (TC) de tórax¹⁵.

Tras el estudio de Adelman y col³ se afirmaba que la presencia de un DPE tras una toracocentesis previa podría ser debido a la entrada de aire o sangre en la cavidad pleural. En este sentido, Chung y col¹⁶, en un estudio llevado a cabo en 26 pacientes con derrame pleural de origen neoplásico, concluyen que toracocentesis repetidas pueden inducir una liberación local de citoquinas proinflamatorias, lo que explicaría el aumento de eosinófilos en estos casos. Sin embargo, al igual que otros autores^{6,8,17}, no hemos podido confirmar que la repetición de toracocentesis puedan ser la causa de un DPE. De los 9 pacientes que presentaron un DPE en la primera toracocentesis, 3 no lo

mantuvieron en las toracocentesis sucesivas. De los 91 pacientes con un DPNE, el 8,8% presentaron un DPE en posteriores toracocentesis, similar al 8,3% de la toracocentesis inicial. Además, no hubo diferencias significativas entre el porcentaje de eosinófilos de la primera toracocentesis y de las sucesivas. Si bien varios estudios han demostrado que la inyección de sangre o aire puede causar eosinofilia peritoneal y pleural^{18,19}, presumiblemente por un efecto quimiotáctico eosinófilo por parte de los hematíes o de las partículas de polvo suspendidas en el aire²⁰, Kalomenidis y Light² sostienen que, aunque es habitual que los pacientes con un traumatismo o una cirugía de tórax presenten un DPE, no es posible atribuir, por separado, a la entrada de aire y sangre en el espacio pleural el desarrollo de estos derrames. En su opinión, el denominador común de la presencia de aire o sangre en la cavidad pleural sería la lesión mecánica de la pleura. Esto originaría una deformación de las células mesoteliales que estimularía la liberación de quimiocinas responsables de la acumulación de eosinófilos.


Se ha encontrado una correlación significativa entre el número de eosinófilos y de hematíes en el LP de los pacientes con un DPE ($r=0,563$; $p<0,000$) (fig. 3) lo que sugeriría que la presencia de sangre en el LP podría justificar la presencia de un DPE. Sin embargo, Rubin y Rubin⁶ no encontraron esta correlación, por lo que serán necesarios nuevos estudios para confirmar este resultado.

En conclusión, nuestro estudio confirma que la presencia de un DPE no puede considerarse un indicador de benignidad, por lo que, ante la presencia de un derrame pleural de estas características, el protocolo de estudio debería ser el habitual de cualquier derrame pleural. La repetición de toracocentesis no parece que aumente el número de eosinófilos. Por el contrario, la presencia de sangre en el LP podría justificar la existencia de un DPE.

8.6 BIBIOGRAFÍA

1. **Sahn SA**, Heffner JE. Pleural fluid analysis. En: Light RW, Lee YCG, ed. **Textbook of pleural diseases**. 2nd ed. Londres: Hodder Arnold; 2008. p. 209–26.
2. **Kalomenidis I**, Light RW. Pathogenesis of the eosinophilic pleural effusions. **Curr Opin Pulm Med**. 2004;10:289–93.
3. **Adelman M**, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. **Am J Med**. 1984;77:915–20.
4. **Wysenbeek AJ**, Lahav M, Aelion JA, Kaufmann L. Eosinophilic pleural effusion: a review of 36 cases. **Respiration**. 1985;48:73–6.
5. **Kuhn M**, Fitting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid eosinophilia. **Chest**. 1989;96:992–4.
6. **Rubins JB**, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. **Chest**. 1996;110:1271–4.
7. **Martínez-García MA**, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. **Eur Respir J**. 2000;15:166–9.
8. **Krenke R**, Nasilowski J, Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Chazan R, et al. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusions. **Eur Respir J**. 2009;34:1111–7.
9. **Light RW**. Clinical practice. Pleural effusion. **N Engl J Med**. 2002;346:1971–7.
10. **Valdés L**, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. **Chest**. 1991;99:1097–102.
11. **Sahn SA**. Approach to patients with pleural diseases. En: Light RW, Lee YCG, editores. **Textbook of pleural diseases**. 2nd ed. Londres: Hodder Arnold; 2008. p. 201–7.
12. **Kamel A**, Chabbou A, El Gharbi B. Eosinophilic pleural effusion. **Rev Pneumol Clin**. 1989;45:118–22.
13. **Ali S**, Kaur J, Patel KD. Intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and regulated on activation normal T cell expressed

- and secreted are expressed by human breast carcinoma cells and support eosinophil adhesion and activation. **Am J Pathol.** 2000;157:313–21.
14. **Romero-Candeira S**, Hernández-Blasco L, Soler MJ, Muñóz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. **Chest.** 2002;121:465–9.
 15. **Light RW**. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions. **Chest.** 2004;126:1721–2.
 16. **Chung CL**, Chen YC, Chang SC. Effect of repeated thoracentesis on fluid characteristics cytokines, and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. **Chest.** 2003;123:1188–95.
 17. **Martínez-García MA**, Cases Viedma E, Perpiñá Tordera M, Sanchis Aldás JL. Repeated toracentesis: an important risk for eosinophilic pleural effusion? **Respiration.** 2003;70:82–6.
 18. **Chapman JS**, Reynolds R. Eosinophilic response to intraperitoneal blood. **J Lab Clin Med.** 1958;51:516–20.
 19. **Smit HJ**, van den Heuvel MM, Barbierato SB, Beelen RJH, Postmus PE. Analysis of pleural fluid in idiopathic spontaneous pneumothorax; correlation of eosinophil percentage with the duration of air in the pleural space. **Respir Med.** 1999;93:262–7.
 20. **Larbi KY**, Allen AR, Tam FW, Haskard DO, Lobb RR, Silva PM, et al. VCAM-1 has a tissue-specific role in mediating interleukin-4-induced eosinophils accumulation in rat models: evidence for a dissociation between endothelial cell VCAM-1 expression and a functional role in eosinophil migration. **Blood.** 2000;96:3601–9.



**9. La combinación de
parámetros clínicos y analíticos
mejora la predicción del
derrame pleural maligno**



9.1 RESUMEN

Objetivo. La utilidad de un panel de marcadores tumorales y criterios clínico-radiológicos para el diagnóstico del derrame pleural maligno (DPM) no está claramente establecido. Nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento de estos parámetros en el diagnóstico de los derrames pleurales malignos.

Material y Métodos. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes con un derrame pleural exudativo y se dividieron en dos grupos: derrame pleural maligno y derrame pleural no-maligno. Se utilizó un análisis de regresión logística para estimar la probabilidad de derrame pleural maligno. Se consideraron 4 modelos pronósticos: 1) variables clínico-radiológicas; 2) variables analíticas; 3) combinación de variables clínicas y analíticas; y 4) un modelo simplificado en el que sólo se consideraron algunas de las variables analíticas. Se realizaron la calibración y la discriminación (curvas ROC y cálculo del área bajo la curva (AUC)).

Resultados. Se incluyeron 491 exudados pleurales: 72 tuberculosos, 211 malignos, 115 paraneumónicos, 32 empiemas y 61 misceláneos. Las AUC obtenidas con el Modelo 1 (ausencia de dolor torácico y fiebre e imágenes radiológicas compatibles con malignidad), Modelo 2 (CEA, NSE, CYFRA 21.1 y TPS), Modelo 3 (suma de las variables de los Modelos 1 y 2) y modelo 4 (las variables del Modelo 1 más el CEA) fueron de 0,918, 0,832, 0,952 (todas con $p < 0,05$) y 0,939 ($p < 0,01$ con respecto a los Modelos 1 y 2), respectivamente. El rango de clasificación correcta para los modelos 1, 2, 3 y 4, fue de 87,2%, 79,5%, 88,4% y 87,6%, respectivamente.

Conclusiones. Todos los modelos analizados tienen una buena rentabilidad diagnóstica para derrame pleural maligno, siendo mayor en aquellos que combinan los criterios radiológicos y analíticos. Aunque el Modelo 3 obtiene una mayor rentabilidad diagnóstica, el más simple (Modelo 4) es muy atractivo para utilizar en la práctica diaria, debido a su sencillez.

9.2 INTRODUCCIÓN

El estudio de un derrame pleural (DP) puede ser un problema diagnóstico ya que en un 20% de los casos se desconoce la etiología tras realizar una radiografía de tórax, llevar a cabo un análisis completo del líquido pleural (LP) y practicar una biopsia pleural¹. A esta incertidumbre contribuyen, de forma significativa, los derrames pleurales de origen maligno, ya que la rentabilidad conjunta de la citología del líquido y de la biopsia pleural oscila alrededor del 70%^{2,3}.

La rentabilidad de los marcadores tumorales (MT) en el líquido pleural para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos es baja⁴⁻⁹, por lo que su determinación es muy controvertida. La pleuroscopia es la técnica más rentable para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos. Sin embargo, habría que seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de este procedimiento debido a que muchos derrames pleurales de etiología no conocida son benignos y pueden evolucionar favorablemente de forma espontánea. Esta técnica se llevaría a cabo ante una sospecha de etiología tuberculosa o neoplásica, procesos en los que su rentabilidad diagnóstica es superior al 95%¹⁰. Porcel *et al*⁵ proponen la determinación de un panel de marcadores tumorales en el líquido pleural para seleccionar a estos pacientes. Por el contrario, Ferrer *et al*¹¹ consideran que determinadas características clínico-radiológicas son predictivas de malignidad y con ellas consiguen clasificar correctamente al 95% de los pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es establecer qué método (determinación de un panel de marcadores tumorales, criterios clínico-radiológicos o una combinación de ambos) tiene mayor valor predictivo para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos con el fin de poder determinar qué pacientes con un derrame pleural no filiado se pueden beneficiar de futuros procedimientos invasivos como la pleuroscopia.

9.3 MATERIAL Y MÉTODOS

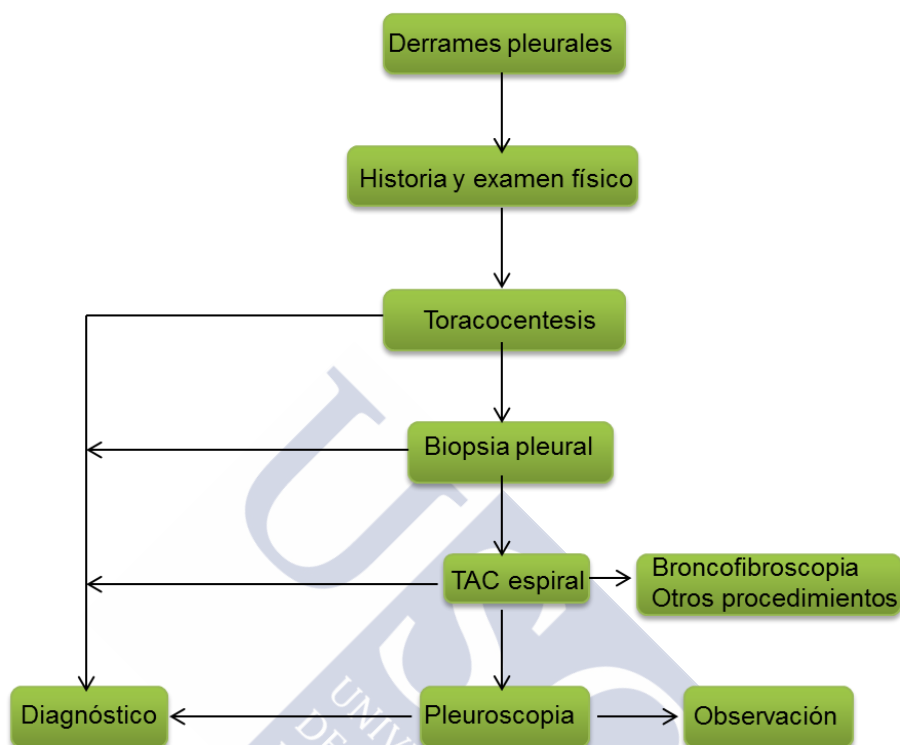
Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con un derrame pleural exudativo y se dividieron en 2 grupos: derrame pleural maligno y no-maligno. A su vez, éstos podían ser tuberculosos (DPT), paraneumónicos (DPP), empiemas (DPEMP) y misceláneos (DPMIS).

Un derrame pleural se consideró neoplásico si se observaban células malignas en la citología del líquido pleural o en la biopsia. Los derrames pleurales malignos incluyen los derrames paramalignos, definidos como aquel derrame pleural que se asocia a una neoplasia conocida pero en el que no se detectan células malignas en el líquido o en la biopsia pleural y se asume que el derrame es producido por otro mecanismo¹². Un derrame pleural se consideró tuberculoso si se observaban granulomas en la biopsia pleural o presentaba una tinción de Ziehl-Neelsen o un cultivo positivo para tuberculosis en el líquido pleural o en la biopsia. Un derrame pleural paraneumónico era aquel que se asociaba a neumonía bacteriana, absceso de pulmón o bronquiectasias. Se definió como empiema aquel derrame pleural que macroscópicamente era purulento. Otros derrames pleurales se diagnosticaron en base a criterios predefinidos¹³. El grupo misceláneo lo componen los derrames pleurales no incluidos en ninguno de los grupos anteriores.

Para establecer el diagnóstico se siguió, en todos los casos, un algoritmo diagnóstico predefinido (Figura 1).

La toracocentesis se practicó antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento y el líquido pleural extraído se procesó para estudio bioquímico, citológico y microbiológico (tinción de Ziehl-Nielsen, cultivos en medio aerobio y anaerobio, y Lowenstein-Jensen). La videotoracoscopia se realizó mediante una técnica estándar¹⁴.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico



Determinación de marcadores tumorales. Las muestras de líquido pleural se centrifugaron a 2500 x g durante 10 min y se procesaron en el mismo día de su extracción. Los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA, ng/ml), antígeno carbohidrato 15.3 (CA15.3, U/ml), antígeno del cáncer 125 (CA125, U/ml), antígeno carbohidrato 19.9 (CA19.9, U/ml), fragmento de citoqueratina 21-1 (CYFRA 21-1) (ng/ml), y enolasa neuroespecífica (NSE, ng/ml) se determinaron mediante electroquimioluminiscencia en un analizador MODULAR ANALYTICS Cobas E-601 (Roche Diagnostics; Mannheim, Germany) y el antígeno polipeptídico específico tisular (TPS, U/l) mediante un ensayo de quimioluminiscencia en un IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd; Gwynedd, United Kingdom).

La elección de los marcadores tumorales se basó en los que se utilizan en la práctica clínica para la detección de los cánceres de pulmón de célula no pequeña (CYFRA 21-1), de pulmón de célula pequeña (NSE), de mama (CA 15.3), de ovario (CA125), de sistema digestivo (CEA), de pulmón y gastrointestinal (CA 19.9) y de mesotelioma (CYFRA 21.1), cubriendo así el principal espectro de los orígenes de un derrame pleural maligno.

Variables clínicas y radiológicas. Se consideraron las siguientes variables clínicas: sexo, edad, disnea, dolor torácico, síndrome general (definido como astenia, anorexia y pérdida de peso), duración de los síntomas (menor o mayor de 30 días), fiebre (temperatura corporal mayor de 37°C) y aspecto macroscópico del líquido pleural (seroso, sero-hemático, lechoso o pus).

Las variables radiológicas fueron: tamaño del derrame pleural (<1/3 del hemitórax, >1/3 del hemitórax pero <2/3 del hemitórax, >2/3 del hemitórax) e imágenes consideradas como sugestivas de malignidad tanto en la radiografía simple como en la tomografía computarizada (TAC) de tórax (presencia de masas pulmonares o pleurales, atelectasias pulmonares o adenopatías mediastínicas).

Análisis estadístico. El análisis de regresión logística se utilizó para estimar la probabilidad de un derrame pleural maligno. Consideramos cuatro modelos pronósticos. En primer lugar, nos centramos en un modelo de predicción clínico. El Modelo 1 solamente incluía variables clínicas y radiológicas. El Modelo 2 incluía predictores analíticos. El Modelo 3 incluía una combinación de variables clínico-radiológicas y analíticas. Finalmente, el Modelo 4 lo componía una combinación de variables clínicas y la determinación de CEA.

Se estudió el posible efecto no lineal de cada predictor sobre el resultado, mediante modelos estructurados de regresión aditiva (STAR)¹⁵ utilizando ranuras penalizadas de regresión¹⁶. Los resultados de este análisis mostraron distribuciones sesgadas para los predictores analíticos. Por esta razón, antes de realizar el análisis, dichos predictores se transformaron logarítmicamente (log10).

Partiendo de un modelo que contenía todas las potenciales co-variables, se fueron eliminando aquellas que presentaban el valor p menos significativo, y se analizaban las restantes mediante la prueba de los índices de probabilidad hasta que las últimas variables del modelo contribuían de forma significativa ($\alpha=0,05$) en el análisis. No obstante, el Modelo 4 se realizó manualmente, retirando alguno de los predictores analíticos del Modelo 3.

Posteriormente se estudiaron diferentes aspectos del rendimiento de los modelos de regresión¹⁷, como son la calibración, discriminación y seguridad en la clasificación diagnóstica. La calibración se evaluó mediante la puntuación de Brier, la prueba de Hosmer-Lemeshow para la bondad del ajuste y por el trazado de la estimación no paramétrica de la asociación entre las frecuencias observadas y las probabilidades pronosticadas para el derrame pleural maligno¹⁸. Con respecto a la discriminación, se calcularon las curvas operativas del receptor (ROC) y las correspondientes áreas bajo la curva ROC (AUC) para cada predictor. La seguridad en la clasificación se estimó mediante la proporción de pacientes incorrectamente clasificados. Para este propósito, se definió la regla de clasificación de la siguiente forma: cada paciente se clasificó como perteneciente al grupo para el que la probabilidad pronosticada fue mayor. Para corregir el optimismo, se utilizaron técnicas de "bootstrap" para calcular las versiones corregidas de las medidas de discriminación y de clasificación y la seguridad de la clasificación diagnóstica.

Finalmente, se seleccionaron los Modelos 3 y 4 para obtener una puntuación para su uso clínico. Los criterios para esta selección incluyen tanto la capacidad discriminante (definida por las AUC) como la simplicidad del modelo.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando BayesX¹⁵ y R¹⁸. BayesX sólo se utilizó para ajustar los modelos de regresión STAR. Tanto BayesX como R están disponibles libremente en <http://www.stat.uni-muenchen.de/~bayesx/> y <http://cran.r-project.org>, respectivamente.

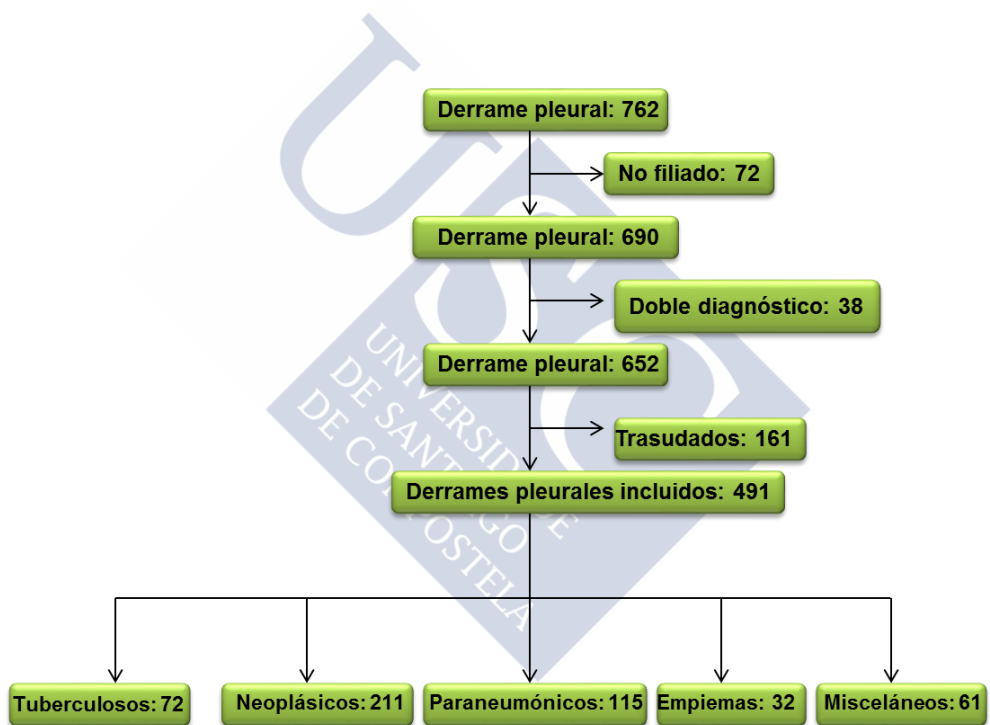
Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de realizar cualquier procedimiento diagnóstico (TC de tórax con contraste,

toracocentesis, biopsia pleural o pleuroscopia). El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (registro 2010/379).

9.4 RESULTADOS

El estudio se realizó entre enero de 2006 y junio de 2012. El análisis se llevó a cabo retrospectivamente, al finalizar el periodo del estudio. En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo de los 762 derrames pleurales estudiados.

Figura 2. Clasificación diagnóstica de los derrames estudiados



En la Tabla 1 se muestra el origen tumoral de los derrames pleurales malignos y la etiología de los misceláneos.

Tabla 1. Origen de los derrames pleurales malignos y etiología de los misceláneos

Origen	n	Etiología	n
Pulmón	106	Hemotórax traumático	16
Linfoma	29	Cirugía post-abdominal	13
Mama	28	Pleuropericarditis vírica	10
Estómago	7	Embolia pulmonar	6
Mesotelioma	6	Pancreatitis	5
Páncreas	5	Lupus eritematoso sistémico	4
Colon	4	Absceso subfrénico	3
Ovario	3	Quilotórax de origen desconocido	2
Próstata	3	Sarcoidosis	1
Vejiga	3	Artritis reumatoide	1
Útero	2		
Sarcoma	2		
Timoma	1		
Tiroides	1		
Histiocitoma fibroso maligno	1		
Ampuloma	1		
Laringe	1		
Esófago	1		
Leucemia linfática crónica	1		
Origen desconocido	6		
Total	211		61

En la Tabla 2 se describen las principales características clínico-radiológicas y analíticas de los derrames pleurales en relación a su etiología. En los derrames pleurales malignos se observaron porcentajes menores de dolor torácico (46%) y fiebre (12%) y un mayor número de hallazgos radiológicos compatibles con malignidad (85%) ($p < 0,001$). Los niveles de CEA, CA125, CA19.9 y CYFRA 21-1 fueron significativamente más elevados en los derrames pleurales malignos ($p < 0,001$).

Tabla 2. Características clínicas, radiológicas y analíticas de los pacientes según los grupos de derrame pleural

	Tuberculosos	Neoplásicos	Paraneumónicos	Empiemas	Misceláneos
Edad (años)	45,5 ± 22,9	69,1 ± 12,5	66,8 ± 18,3	65,3 ± 16,1	66,9 ± 17,2
Hombres, n (%)	72 (58,3%)	211 (63%)	115 (67,8%)	32 (81,3%)	61 (54,1%)
Disnea	30 (41,7%)	154 (73%)	78 (57,8%)	22 (68,8%)	34 (55,7%)
Dolor torácico	50 (71,4%)	97 (46%)	65 (56,5%)	15 (48,4%)	40 (65,6%)
Síndrome general	30 (41,7%)	98 (46,4%)	16 (13,9%)	6 (18,8%)	14 (23%)
Clinica mayor de 30 días	19 (26,4%)	83 (39,3%)	8 (7%)	4 (12,5%)	6 (9,8%)
Fiebre	48 (66,7%)	26 (12,3%)	87 (75,7%)	20 (62,5%)	29 (47,5%)
Aspecto macroscópico					
Seroso	66 (91,7%)	106 (50,2%)	88 (76,5%)	10 (31,3%)	30 (49,2%)
Sero-hemático	6 (8,3%)	102 (48,3%)	22 (19,1%)	4 (12,5%)	26 (42,6%)
Purulento	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,3%)	17 (53,1%)	2 (3,3%)
Lechoso	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,1%)	3 (4,9%)
Lesión pulmonar acompañante	22 (30,6%)	111 (52,6%)	109 (94,9%)	22 (68,8%)	14 (23%)
Lateralidad					
Derecho	35 (48,6%)	95 (45%)	60 (52,2%)	19 (59,4%)	19 (31,1%)
Izquierdo	35 (48,6%)	92 (43,6%)	50 (43,5%)	11 (34,4%)	24 (39,3%)
Bilateral	2 (2,8%)	24 (11,4%)	5 (4,3%)	2 (6,3%)	18 (29,5%)
Cantidad					
<1/3 del hemitórax	37 (51,4%)	68 (32,2%)	67 (58,3%)	5 (15,6%)	27 (44,3%)
>1/3 - >2/3	28 (38,9%)	91 (43,1%)	41 (35,7%)	17 (53,1%)	31 (50,8%)
>2/3	7 (9,7%)	52 (24,6%)	7 (6,1%)	10 (31,3%)	3 (4,9%)
RxTC compatible con malignidad	7 (9,7%)	178 (85,2%)	10 (8,7%)	13 (40,6%)	12 (19,7%)
Inicio síntomas (días)	15 (7-35)	15 (8-60)	6 (3-12)	5 (4-15)	7 (2,3-15)
CEA (ng/mL)	0,78 (0,5-1,7)	7,35 (1,4-87)	1,3 (0,8-2,1)	0,9 (0,5-2,7)	1 (0,6-1,9)
CA125 (U/mL)	362,2 (88,1-701)	934,4 (448,7-1615,5)	564,8 (241,5-933)	277,3 (100-610)	734,3 (463,3-1035,8)
CA15,3 (U/mL)	20 (13,6-25,5)	20,4 (10,7-76,7)	13,1 (8,3-17,2)	11,1 (6-13,6)	14 (10,2-17,9)
CA19,9 (U/mL)	2,1 (0,8-4,9)	8,2 (1,9-63,7)	1,9 (0-6)	4,5 (0,6-12,4)	1,5 (0,6-3,9)
NSE (ng/mL)	6,3 (2-13,6)	3,9 (1,4-10,5)	4,1 (1,7-11,4)	5,8 (2,2-13,2)	2,9 (0,6-8,1)
CYFRA 21-1 (ng/mL)	28,9 (8,9-55,8)	37,5 (12,8-119)	20,2 (10,7-60,9)	14,6 (5,4-58)	19,1 (8,2-41,1)
TPS (U/L)	5203 (1388-10593)	2667,5 (917,8-8998)	3052 (1241-8047)	1792 (472-7986)	1881,5 (746-7014)

Los datos cuantitativos se expresan en medias (SD) o medianas (P25, P75).

En la Tabla 3 se muestran las áreas bajo la curva ROC para cada una de las variables predictivas estudiadas de forma univariada. El rendimiento de estas variables es bajo, con la excepción de las imágenes radiológicas sugestivas de malignidad y del CEA que presentan AUCs elevadas.

Tabla 3. Área bajo la curva e intervalos de confianza (95% CI) de las variables estudiadas

Parámetro	AUC (95% CI)
Disnea	0,581 (0,529, 0,633)
Dolor torácico	0,577 (0,525, 0,630)
Síndrome general	0,604 (0,551, 0,656)
Clínica mayor de 30 días	0,627 (0,575, 0,679)
Ausencia de fiebre	0,769 (0,725, 0,813)
Aspecto macroscópico	0,637 (0,585, 0,688)
Lesion pulmonar acompañante	0,535 (0,484, 0,587)
Lateralidad	0,509 (0,457, 0,560)
Cantidad	0,572 (0,519, 0,625)
Rx/TC compatible con malignidad	0,851 (0,814, 0,888)
CEA	0,801 (0,759, 0,844)
CA125	0,669 (0,618, 0,720)
CA15.3	0,643 (0,590, 0,696)
CA19.9	0,704 (0,655, 0,752)
NSE	0,487 (0,434, 0,540)
CYFRA 21-1	0,616 (0,564, 0,668)
TPS	0,498 (0,444, 0,551)

En la Tabla 4 se describen los coeficientes obtenidos en el análisis de regresión para los distintos modelos evaluados. El rendimiento de los datos clínico-radiológicos, analíticos, y una combinación de ambos se evaluaron utilizando los Modelos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. Las variables finalmente seleccionadas fueron: dolor, fiebre, hallazgos radiológicos compatibles con malignidad, CEA, NSE, CYFRA 21-1 y TPS. Todos los modelos presentaron una buena calibración. La mayor capacidad de discriminación para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos se obtuvo con el Modelo 3 (AUC=0,952; $p < 0,05$, respecto a los demás modelos predictivos).

Tabla 4. Modelos de regresión logística para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
	Coeficientes (SE) p-valor OR (95% CI)	Coeficientes (SE) p-valor OR (95% CI)	Coeficientes (SE) p-valor OR (95% CI)	Coeficientes (SE) p-valor OR (95% CI)
Intercepto	-0,6645	0,9918	0,5146	-1,0971
Dolor (1=sí)	-0,9894 (0,2904) 0,0007 0,372 (0,210-0,657)		-0,7737 (0,3254) 0,0174 0,461 (0,244-0,873)	-0,8137 (0,3100) 0,0087 0,443 (0,241-0,814)
Fiebre (1=sí)	-2,1803 (0,3098) <0,0001 0,113 (0,062-0,207)		-1,9906 (0,3489) <0,0001 0,137 (0,069-0,271)	-2,0550 (0,3355) <0,0001 0,128 (0,066-0,247)
Rx/TC (1=sí)	3,2953 (0,2924) <0,0001 26,99 (15,21-47,87)		2,9572 (0,3362) <0,0001 19,24 (9,956-37,19)	2,8069 (0,3093) <0,0001 16,56 (2,377-6,521)
Log ₁₀ CEA, ng/mL		1,8410 (0,2180) <0,0001 6,303 (4,111-9,663)	1,2635 (0,2751) <0,0001 3,538 (2,063-6,066)	1,3705 (0,2574) <0,0001 3,937 (2,377-6,521)
Log ₁₀ NSE, ng/mL		-0,2959 (0,1765) 0,0937 0,744 (0,526-1,051)	-0,5837 (0,2384) 0,0144 0,558 (0,350-0,890)	
Log ₁₀ CYFRA, ng/mL		1,8822 (0,3924) <0,0001 6,568 (3,044-14,17)	1,8366 (0,4822) 0,0001 6,275 (2,439-16,15)	
Log ₁₀ TPS, U/L		-1,3367 (0,3378) <0,0001 0,263 (0,135-0,509)	-1,1770 (0,4150) 0,0046 0,308 (0,137-0,695)	
	HL p=0,754 R² = 0,660 Brier = 0,103 AUC = 0,918*#	HL p=0,125 R² = 0,476 Brier = 0,150 AUC = 0,832*#	HL p=0,642 R² = 0,746 Brier = 0,086 AUC = 0,952	HL p=0,228 R² = 0,722 Brier = 0,092 AUC = 0,944*

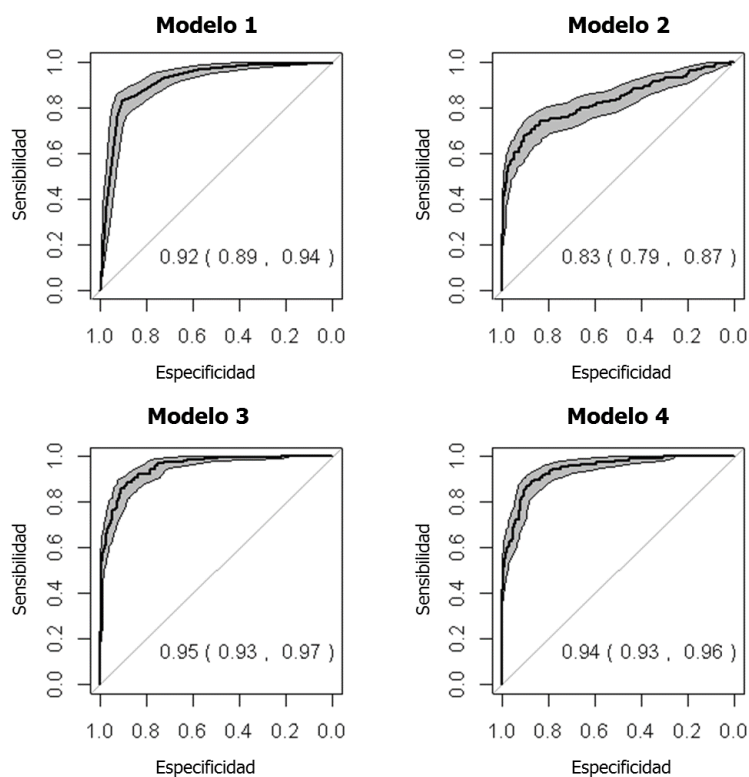
SE, error estándar; OR (95% CI): odds ratio (intervalos de confianza al 95%); HL: Hosmer-Lemeshow; Rx/TC, imágenes en la radiografía y/o TC de tórax sugestivas de malignidad; CEA, antígeno carcinoembrionario; NSE, CYFRA y TPS; Modelo 1 incluye dolor, fiebre y Rx/TC como variables independientes. Modelo 2 incluye CEA, NSE, CYFRA and TPS. Modelo 3 incluye dolor, fiebre, Rx/TC, CEA, NSE, CYFRA y TPS. Modelo 4 incluye dolor, fiebre, Rx/TC y CEA; (*) p<0.05 para AUC en comparación con el Modelo 3; (#) p< 0.05 para AUC en comparación con el Modelo 4.

Con un modelo más sencillo que introduce solamente una variable analítica (Modelo 4), se obtuvo una AUC de 0,944, que mejora significativamente aquellos que tienen en cuenta únicamente variables clínico-radiológicas (Modelo 1; AUC=0,918), o analíticas (Modelo 2; AUC=0,832). Las AUC corregidas con el bootstrap en todos los modelos (Modelo 1, AUC=0,917;

Modelo 2, AUC=0,824; Modelo 3, AUC=0,947; Modelo 4, AUC=0,939) fueron ligeramente inferiores (<1%) que las AUCs aparentes, por lo que no se refleja optimismo.

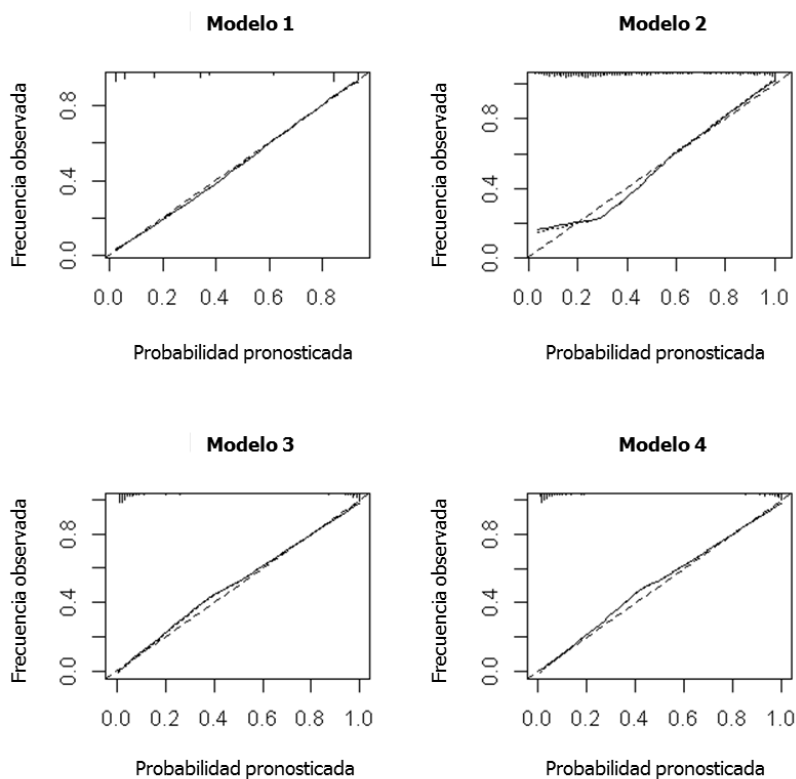
En la Figura 3 se muestran las curvas ROC.

Fig. 3. Curvas ROC de los distintos modelos



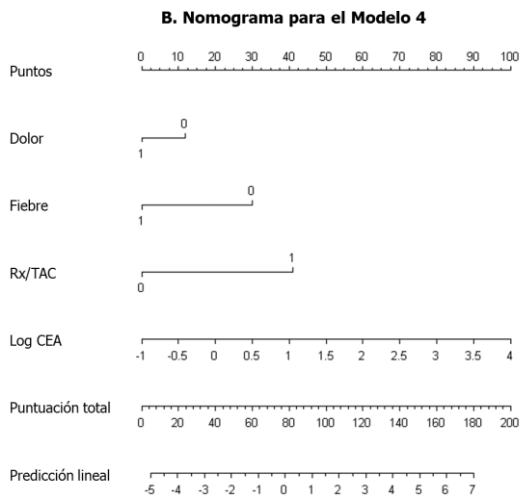
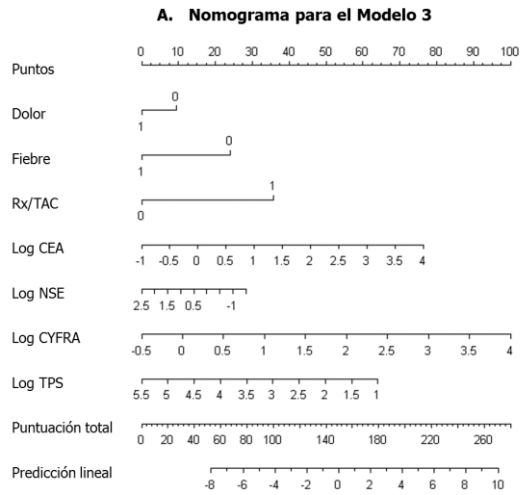
La Figura 4 muestra las gráficas de calibración correspondientes a los cuatro modelos estudiados. La correspondencia entre las probabilidades pronosticadas y las frecuencias observadas fue excelente.

Figura 4. Calibración de los diferentes modelos



En la Figura 5 se presentan los nomogramas correspondientes a los Modelos 3 (Figura 5A) y 4 (Figura 5B). En ellos se observa el peso de cada una de las variables seleccionadas. En su parte inferior se muestra la probabilidad de derrame pleural maligno para una determinada puntuación.

Figura 5. Nomogramas de los modelos 3 y 4



La probabilidad estimada para clasificar a un derrame pleural como maligno es la siguiente:

$$\text{Pr (DPM)} = e^{\text{PL}} / (1 + e^{\text{PL}}),$$

En donde $e = 2,718282$

PL (predictor lineal) = 0,5416 -0,7737 DOLOR -1,9906 FIEBRE +2,9572 RxTC +1,2635Log₁₀CEA -0,5837Log₁₀NSE +1,8366Log₁₀CYFRA -1,1770Log₁₀TPS, para el Modelo 3, y

PL = -1,0971 -0,8137 DOLOR -2,0550 FIEBRE +2,8069 RxTC +1,3705Log₁₀CEA para el Modelo 4.

Se construyó una hoja de cálculo Excel para predecir la probabilidad de los resultados y facilitar la aplicación por parte de los médicos. En la Tabla 5 se muestra la rentabilidad diagnóstica de los cuatro modelos estableciendo como derrame pleural maligno aquellos que presentan probabilidades pronosticadas superiores al 50%.

Tabla 5. Clasificación de los cuatro modelos de predicción

	Neoplasia observada	Neoplasia prevista		Porcentaje correcto
		No	Sí	
Modelo 1	No	253	27	90,4%
	Sí	36	175	82,9%
	Total, %			87,2%
Modelo 2	No	257	23	91,8%
	Sí	77	134	63,5%
	Total, %			79,5%
Modelo 3	No	255	25	91,1%
	Sí	32	179	84,8%
	Total, %			88,4%
Modelo 4	No	255	25	91,1%
	Sí	36	175	82,9%
	Total, %			87,6%

Excepto el Modelo 2, los otros modelos presentan tasas de clasificación correcta elevadas (87,2%-88,4%). En la Tabla 6 se muestran la sensibilidad y la especificidad para diferentes puntos de corte de las probabilidades previstas para el diagnóstico de derrame pleural maligno, obtenidas para los Modelos 3 y 4.

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte para predecir derrames pleurales malignos en los Modelos 3 y 4

Puntos de corte	Modelo 3		Modelo 4	
	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)	Sensibilidad (IC)	Especificidad (IC)
0,5	0,84 (0,80, 0,90)	0,91 (0,88, 0,94)	0,83 (0,78, 0,88)	0,91 (0,87, 0,94)
0,6	0,81 (0,75, 0,86)	0,92 (0,89, 0,95)	0,81 (0,76, 0,86)	0,92 (0,89, 0,95)
0,7	0,76 (0,70, 0,82)	0,96 (0,94, 0,99)	0,74 (0,68, 0,80)	0,95 (0,93, 0,97)
0,8	0,69 (0,62, 0,75)	0,99 (0,98, 1,00)	0,65 (0,59, 0,72)	0,99 (0,98, 1,00)
0,9	0,56 (0,49, 0,63)		0,54 (0,47, 0,61)	

IC, intervalos de confianza 95%

9.5 DISCUSIÓN

Nuestro estudio confirma que una combinación de variables clínico-radiológicas y analíticas del líquido pleural, valoradas a través de cuatro modelos predictivos distintos, tiene un excelente valor discriminativo para predecir un derrame pleural maligno. El diagnóstico de los derrames pleurales malignos tiene ciertas limitaciones ya que las pruebas diagnósticas (citología y biopsia pleurales) pueden no ser positivas en aproximadamente un 30% de los casos^{2,3}. Debido a que muchos derrames pleurales de etiología desconocida son benignos y pueden evolucionar favorablemente de forma espontánea¹⁹, es necesario

establecer unos criterios de sospecha para determinar qué pacientes se pueden beneficiar de técnicas diagnósticas más agresivas.

Para el estudio de predicción, consideramos la presencia o ausencia de etiología maligna. En este contexto, el modelo de regresión logística es la técnica estadística más ampliamente utilizada para los estudios médicos binarios. Cuando se desarrolla un modelo de predicción, lo que se pretende saber es cuál es el rendimiento del modelo. Para este propósito analizamos la calibración, la discriminación y la rentabilidad diagnóstica. También nos interesa la validez de las predicciones para nuevos pacientes. Para ello realizamos un remuestreo de inicio para corregir el sobreajuste y cuantificar el optimismo. Nuestros resultados demuestran que no hay sobreajuste cuando se estiman los índices de discriminación¹⁷.

El modelo predictivo de derrame pleural maligno para los hallazgos clínico-radiológicos (Modelo 1) se construyó con las variables: dolor torácico y fiebre y la presencia de imágenes radiológicas sugestivas de malignidad. Este modelo clasifica correctamente al 87,2% de los pacientes (175/211 (82,9%) de los derrames pleurales malignos y 253/280 (90,4%) de los no-malignos), con una AUC de 0,918. La variable con mayor capacidad discriminante es la existencia de imágenes sugestivas de malignidad en la Radiografía/TAC de tórax, de tal forma que su presencia multiplica por 27 la probabilidad de que un derrame pleural sea maligno (Tabla 4). Ferrer *et al*¹¹, estudiaron un modelo multivariable que incluye un periodo sintomático mayor de 1 mes, ausencia de fiebre, líquido pleural sanguinolento y hallazgos en la TAC de tórax sugestivos de malignidad, que permite clasificar correctamente al 95% de los pacientes. Nuestro modelo no ha tenido en cuenta la sintomatología mayor de 30 días (39,3% de los derrames pleurales malignos) y el aspecto sero-hemático del líquido pleural (48,3%) ya que también lo presentaban el 26,4% de los derrames tuberculosos y un 42,6% de los misceláneos respectivamente. A estas diferencias también puede contribuir el hecho de que metodológicamente ambos estudios no son iguales. El de Ferrer *et al*¹¹ excluye a los pacientes diagnosticados tras un análisis completo del líquido pleural, incluida una

citología, mientras que nuestra serie está compuesta por la totalidad de los enfermos que acudieron para estudio de un derrame pleural.

El Modelo 2 selecciona, entre las variables determinadas, el CEA, NSE, CYFRA 21-1 y TPS para diferenciar los derrames pleurales malignos de los no malignos. La probabilidad de que el derrame pleural sea maligno aumenta cuanto mayores son los niveles del CEA y del CYFRA 21-1 y menores los del TPS y, en menor medida, del NSE, siendo los dos primeros los que más capacidad discriminante tienen. El CEA es el marcador más frecuentemente utilizado y se ha demostrado que tiene significado diagnóstico para los derrames pleurales malignos^{5,7,20,21}. Nuestros resultados están de acuerdo con todos ellos. El CYFRA 21-1 es un fragmento de la citoqueratina 19 y es un marcador útil para neoplasias epiteliales reflejando la actividad celular²². En la práctica clínica se utiliza en el seguimiento de los carcinomas pulmonares de células no pequeñas, el 50% de los derrames malignos de nuestra serie. La rentabilidad diagnóstica de los marcadores tumorales utilizados de forma individual es, con la excepción del CEA, muy baja (Tabla 3) pero su combinación ayuda a mejorarla. Así, el 79,5% de los pacientes se clasifican correctamente con el Modelo 2 (134/211 (63,5%) de los derrames pleurales malignos y 257/280 (91,2%) de los no-malignos), con una AUC de 0,832. Estos datos confirman que los marcadores tumorales en el líquido pleural son poco sensibles para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos (en nuestro caso, un 63,5%). En un meta-análisis reciente, la sensibilidad individual de los marcadores tumorales oscilaba entre el 25-55%, la especificidad entre el 85-96% y ambas aumentaban cuando los marcadores se combinaban⁷. Porcel *et al*⁵, estudiaron 416 pacientes con un derrame pleural (166 con un derrame pleural maligno definitivo, 77 con probable derrame maligno y 173 con derrames benignos). Cuando los puntos de corte se seleccionaron de tal forma que ninguno de los 173 derrames benignos tuvieran valores superiores, al menos uno de los cuatro marcadores tumorales (CEA, CA125, CA15.3, o CYFRA 21-1) estaba elevado en el 54% de los pacientes. La sensibilidad individual de los marcadores tumorales variaba entre el 17-30% (especificidad 100%).

Aquellos pacientes con algún marcador tumoral elevado serían los que se podrían beneficiar de procedimientos diagnósticos más invasivos, si la citología o la biopsia pleural eran negativas. Con este enfoque, aunque todas las pleuroscopias indicadas fueran positivas para diagnosticar un derrame pleural maligno, el 46% de estos quedarían sin diagnosticar. La elección del punto de corte es básica a la hora de estimar la rentabilidad de una variable, pero nuestros modelos evitan esta arbitrariedad al tener solamente en cuenta el valor numérico de las variables analíticas.

El Modelo 3 se construyó con las variables seleccionadas en los Modelos 1 y 2 y clasifica correctamente el 88,4% de los casos (179/211 (84,8%) de los derrames pleurales malignos y 255/280 (91,1%) de los no-malignos), con una AUC de 0,947, significativamente mejor que el resto ($p < 0,05$ con respecto a los demás modelos predictivos). En comparación con el Modelo 1, clasifica mejor 4 pacientes con un derrame no-maligno y otros 4 con un derrame pleural maligno, y con respecto al Modelo 2 clasifica erróneamente a 2 pacientes que no tienen un derrame pleural maligno, pero clasifica mejor a 45 que sí lo tienen. Parece que la inclusión de criterios clínico-radiológicos contribuye a mejorar la predicción diagnóstica de los derrames pleurales malignos obtenida con la determinación de los marcadores tumorales que, por sí sola, es moderada.

El Modelo 4 se construyó con las mismas variables clínico-radiológicas que los Modelos 1 y 3, pero, para disminuir el número de marcadores tumorales a determinar en el líquido pleural, se decidió, arbitrariamente, tener en cuenta un único marcador. Se eligió el CEA ya que es el más extensamente estudiado y presenta la mayor capacidad de predicción en el análisis univariado. El Modelo 4 clasificó correctamente el 87,6% de los casos (175/211 (82,9%) de los derrames pleurales malignos y 255/280 de los no-malignos), con una AUC de 0,944. En comparación con el Modelo 3 solamente clasifica erróneamente 4 casos más que este (4 derrames pleurales malignos que los clasifica como no-malignos) por lo que, aunque la AUC sea significativamente peor que la del

Modelo 3 ($p < 0,05$), estos resultados lo convierten en un modelo predictivo muy útil y sencillo para aplicar en la práctica clínica diaria.

El diagnóstico erróneo de un derrame pleural como maligno conlleva el someter al enfermo a pruebas invasivas innecesarias. Si realmente tiene un derrame pleural maligno, la expectativa media de vida es de 3-4 meses^{23,24}, el derrame no mejorará con el tratamiento y, probablemente, un retraso en el diagnóstico no tendrá mayores repercusiones. Con este planteamiento, parece que la mejor estrategia para manejar estos casos sería conseguir la mayor especificidad posible a la hora de establecer la probabilidad de que el derrame sea maligno. En la Tabla 6 se muestra la sensibilidad y especificidad que presentan los Modelos 3 y 4 para diferentes puntos de corte de las probabilidades previstas. Teniendo también en cuenta aspectos como la edad o la situación clínica previa del paciente, el clínico debe conocer cuáles son sus posibilidades de error a la hora de indicar una pleuroscopia. La rentabilidad de los Modelos 3 y 4 para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos es superior a la de la citología y biopsia pleural^{2,3} y a la de los marcadores tumorales, e inferior a la de la pleuroscopia, por lo que pensamos que antes de llevar a cabo esta técnica debería de aplicarse uno de estos modelos de predicción.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, este estudio se llevó a cabo en una zona con una elevada prevalencia de tuberculosis. Una menor prevalencia de tuberculosis puede introducir cambios en los modelos predictivos. Segundo, no se tuvo en cuenta la fase de la enfermedad en la que se encuentran los derrames pleurales malignos y dependiendo de ella (inicial o avanzada), las variables elegidas por cada modelo podrían ser distintas, lo que podría alterar los resultados. Tercero, el porcentaje de pacientes con un hemotórax traumático en los derrames pleurales misceláneos (26,2%), posiblemente debido a nuestra interrelación con el servicio de Cirugía Torácica, no suele ser habitualmente tan elevado y alguna de sus características, como el aspecto del líquido, podría influir en los resultados, tanto del análisis univariado como del multivariado. Cuarto, nosotros no consideramos otros

signos radiológicos, tales como el signo de la pleura dividida, para no incrementar la complejidad del estudio ya que, aunque es útil para el diagnóstico de otros tipos de derrame, no son patognomónicos para los derrames pleurales malignos.

En resumen, todos los modelos analizados presentaron una elevada rentabilidad para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos, siendo mayor para los que combinan variables clínico-radiológicas y analíticas. Aunque la mayor rentabilidad se obtiene con un modelo que utiliza 7 variables (3 clínico-radiológicas y 4 analíticas), uno más sencillo (3 clínico-radiológicas y 1 analítica) supone, en la práctica clínica, una alternativa atractiva por su utilidad y sencillez. Estos resultados justificarían el que antes de llevar a cabo una pleuroscopia, se apliquen estos modelos de predicción de derrame pleural malignos para evitar el realizarla a derrames pleurales benignos.

9.6 BIBLIOGRAFÍA

1. **Light RW.** Clinical practice: pleural effusion. **N Engl J Med** **2002;346:1971-7.**
2. **Maskell NA,** Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. **Thorax** **2003;58 (suppl 11):ii8-ii17.**
3. **Sahn SA.** State of the art: the pleura. **Am Rev Respir Dis** **1989;138:188-234.**
4. **San José ME,** Álvarez D, Valdés L, Sarandeses A, Valle JM, Penela P. Utility of tumour markers in the diagnosis of neoplastic pleural effusion. **Clin Chim Acta** **1997;265:193-205.**

5. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. **Chest** 2004;**126:1757-1763**.
6. **Shi HZ**, Liang QL, Jiang J, Qin XJ, Yang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Respirology** 2008;**13:518-27**.
7. **Liang QL**, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax** 2008;**63:35-41**.
8. **Huang WW**, Tsao SM, Lai CL, Su CC, Tseng CE. Diagnostic value of Her-2/neu, cyfra 21-1, and carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural effusions of lung adenocarcinoma. **Pathology** 2010;**42:224-8**.
9. **Hackbarth JS**, Murata K, Reilly WM, Algeciras-Schimmich A. Performance of CEA and CA19-9 in identifying pleural effusions caused by specific malignancies. **Clin Biochem** 2010;**43:1051-5**.
10. **Hansen M**, Faurschou P, Clementsen P. Medical thoracoscopy, results and complications in 146 patients: a retrospective study. **Respir Med** 1998;**92:228-32**.
11. **Ferrer J**, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. **Chest** 2005;**127:1017-22**.
12. **Sahn SA**. Malignant pleural effusions. **Semin Respir Med** 1987;**9:43-53**.
13. **Villena-Garrido V**, Ferrer-Sancho J, Hernández-Blasco L, de Pablo-Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Rodríguez-Panadero F, Romero-Candeira S, Salvatierra-Velázquez A, Valdés-Cuadrado L. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. **Arch Bronconeumol** 2006;**42:349-72**.

14. **Boutin C**, Astoul P. Diagnostic thoracoscopy. **Clin Chest Med** **1998;19:295-309**.
15. **Brezger A**, Kneib T, Lang S. Bayes X: Analyzing Bayesian structural additive regression models. **J Stat Softw** **2005;14 (11): 1-22**.
16. **Eilers PHC**, Marx BD. Flexible smoothing using B-splines and penalties (with comments and rejoinder). **Stat Sci** **1996;11: 89-121**.
17. **Harrell FE Jr**. Regression modelling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis. **2001 Springer-Verlag New York**.
18. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
19. **Ferrer JS**, Munoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. **Chest** **1996;109:1508-13**.
20. **Bielsa S**, Esquerda A, Salud A, Montes A, Arellano E, Rodriguez-Panadero F, Porcel JM. High levels of tumor markers in pleural fluid correlate with poor survival in patients with adenocarcinomatous or squamous malignant effusions. **Eur J Intern Med** **2009;20:383-6**.
21. **Gaspar MJ**, de Miguel J, Garcia Diaz JD, Diez M. Clinical utility of a combination of tumour markers in the diagnosis of malignant pleural effusions. **Anticancer Research** **2008;28:2947-52**.
22. **Barak V**, Goike H, Panaretakis KW, et al. Clinical utility of cytokeratins as tumor markers. **Clin Biochem** **2004;37:529-40**.
23. **Light RW**. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions. **Chest** **2004;126:1721-2**.
24. **MacEachern P**, Tremblay A. Pleural controversy: pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. **Respirology** **2011;16:747-54**.





10. Discusión



Las enfermedades de la pleura son frecuentes y se estima que por cada millón de habitantes, más de 3.000 pacientes desarrollan un derrame pleural (DP) cada año¹. Una unidad de pleura atendería al menos tantos casos de enfermedades pleurales como los de otras unidades de enfermedades respiratorias ya bien establecidas, como la de cáncer pulmonar o la de hipertensión pulmonar. Sin embargo, la proporción entre especialistas en enfermedades de la pleura y los de, por ejemplo, las unidades anteriormente mencionadas es notoriamente baja, de tal forma que el número de hospitales que disponen de estas unidades es escaso.

Establecer un diagnóstico y gestionar de forma óptima una enfermedad pleural puede llegar a constituir un reto. Más de 60 enfermedades de distinto origen (pleural, pulmonar o sistémico) pueden ocasionar un DP² que, a menudo, pueden tener una presentación compleja. Diferentes especialistas, además de los neumólogos, atienden con frecuencia a estos pacientes (internistas, oncólogos, cirujanos torácicos) y no es infrecuente observar que su experiencia en enfermedades pleurales es limitada. Esto puede conducir a retrasos en los diagnósticos y a unos enfoques y manejos que pueden contribuir al aumento de la morbilidad. Sin duda, unidades centralizadas de pleura ofrecerían una mayor calidad y una atención más rápida que contribuiría a mejorar la atención al paciente.

El número de procedimientos pleurales a disposición de los médicos (ecografía pleural, manometrías pleurales, biopsia pleural percutánea, drenajes torácicos, terapias intrapleurales, catéteres pleurales tunelizados y pleuroscopia) está creciendo rápidamente. Parece evidente que ante el aumento de exploraciones que se requieren y el de la complejidad en el manejo de alguno de estos pacientes se necesita una unidad especializada que preste un servicio óptimo.

Las complicaciones de los procedimientos pleurales se subestimaron hasta que en el año 2008 la *National Patient Safety Agency* del Reino Unido emitió una advertencia al respecto³. Esta alarma provocó que determinados centros, como la Clínica Mayo, restringieran el privilegio de llevar a cabo procedimientos

pleurales más que a un número limitado de especialistas, con interés en patología pleural, lo que llevó a una reducción significativa de las complicaciones⁴. Además, estas unidades constituyen el marco óptimo para la formación de nuevos especialistas y para poder llevar a cabo una labor investigadora.

Estas unidades tienen también su razón de ser en el creciente número de pacientes que presentan una enfermedad pleural. Las infecciones y neoplasias pleurales son dos de las causas más frecuentes de DP y su incidencia está aumentando en todo el mundo⁵. Así, en Escocia, desde el año 1998, la incidencia de empiema ha aumentado 10 veces entre los niños de 1-4 años de edad⁶. En EE.UU. las tasas de infección pleural en adultos han aumentado un 3% por año las dos últimas décadas y, de manera similar, esto también se ha observado en la población canadiense durante un periodo de 9 años^{7,8}. Las unidades especializadas de pleura pueden facilitar un diagnóstico precoz y drenar el derrame pleural rápidamente, los dos pilares claves para un manejo exitoso del empiema.

La mayoría de los cánceres pueden metastatizar a la pleura: uno de cada tres pacientes con cáncer de mama, uno de cada cuatro con cáncer de pulmón y el 95% de los pacientes con mesotelioma desarrollarán un DP⁹. Si extrapolamos los datos de otros países, por cada millón de habitantes, 100 pacientes presentarán cada año un nuevo DP maligno (EE.UU.)¹⁰ y, en el Reino Unido, los mesoteliomas matan a un paciente cada 4 h con una incidencia que aumenta de manera exponencial en el mundo desarrollado¹¹. Por otra parte, el diagnóstico y el manejo del mesotelioma puede ser complejo por lo que muy probablemente un servicio especializado constituido por profesionales con experiencia en la enfermedad puede mejorar la calidad de la asistencia a los pacientes.

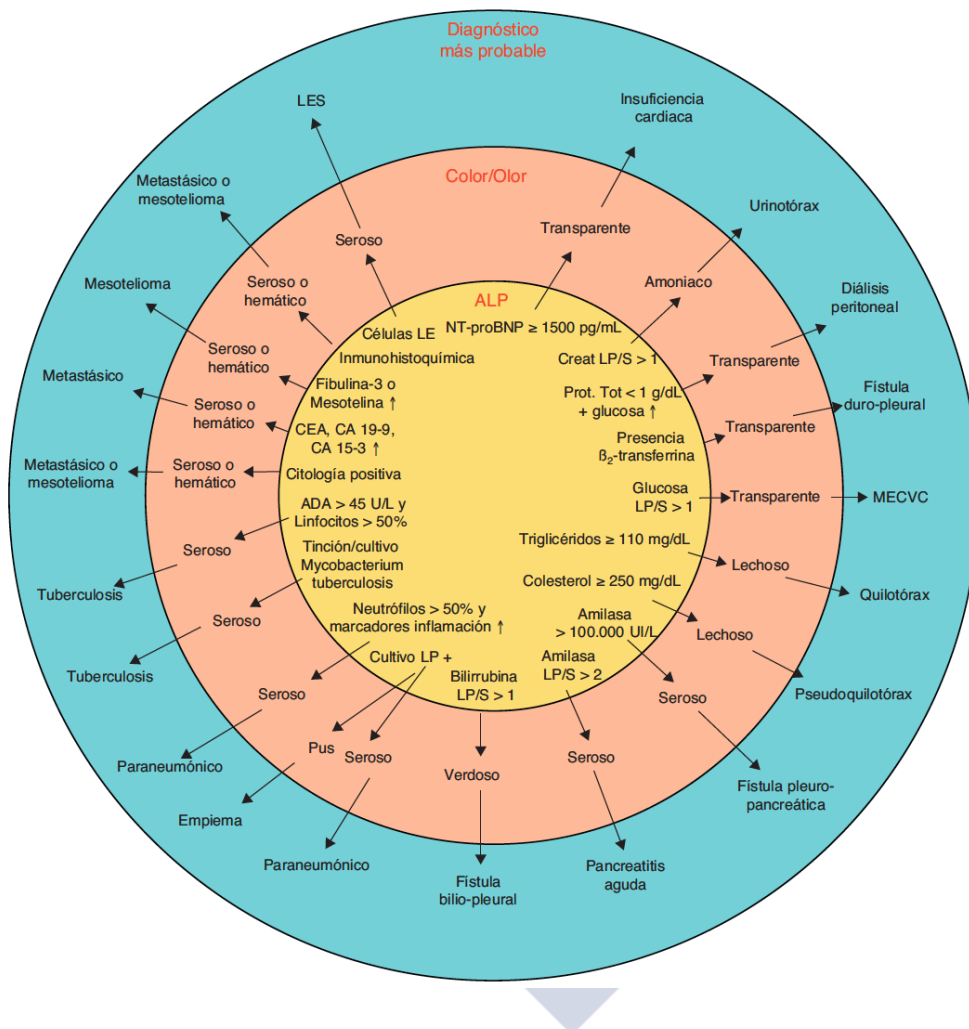
Un aspecto básico en el manejo de los DP es que los médicos de estas unidades especializadas de pleura tengan un amplio conocimiento acerca de las posibilidades diagnósticas y pronósticas que nos puede proporcionar el análisis

del líquido pleural (ALP). En el pasado se estimó que la toracocentesis proporcionaba un diagnóstico definitivo en el 18% de los casos y de presunción en otro 55%¹². En el 27% restante, el ALP no era útil porque existían varias posibilidades diagnósticas, si bien excluía otros diagnósticos, como la infección. Con el nivel de conocimiento actual del ALP, el clínico debería ser capaz, tras la toracocentesis inicial y con el apoyo de la historia clínica, de llegar a un diagnóstico definitivo, o de presunción, en alrededor del 95% de los casos¹³. Si esto no es así, el número de DP no diagnosticados, o problemáticos, podría ser elevado y difícilmente aceptable en la práctica clínica actual. En la Figura 1 se resumen los diagnósticos de certeza o de alta probabilidad diagnóstica que se pueden establecer a través de la combinación del ALP junto a una interpretación adecuada de los datos clínicos y radiológicos.

Los DP se clasifican en dos categorías dependiendo de cual sea el mecanismo que produce la acumulación del líquido en el espacio pleural: trasudados y exudados. Los trasudados se forman cuando un proceso sistémico altera las presiones hidrostáticas u oncóticas a través de la membrana pleural, de tal modo que la formación del LP excede a su reabsorción. Por el contrario, un exudado se produce por una afectación de las superficies pleurales o de los capilares linfáticos involucrados en la formación del líquido pleural¹⁴.

El exudado contiene altas concentraciones de proteínas de elevado peso molecular, ausentes en los trasudados, y su diagnóstico suele requerir pruebas diagnósticas adicionales. Para esta diferenciación se utilizan diversos parámetros bioquímicos, tanto en líquido pleural (LP) como en sangre. Los más utilizados son los criterios de Light (cociente proteínas LP/suero > 0,5; cociente lactato deshidrogenasa [LDH] LP/suero > 0,6; LDH LP > 2/3 del límite normal superior en suero). Un solo criterio es suficiente para considerar el DP un exudado¹⁵. Esto hace que hasta un 25% de los trasudados puedan clasificarse erróneamente como exudados¹⁶. Además, como la toma de diuréticos puede alterar los resultados¹⁷, se ha propuesto utilizar otros marcadores alternativos, como el gradiente albúmina suero-LP¹⁸ o el colesterol pleural¹⁹. Un metaanálisis clásico no ha demostrado superioridad de ningún parámetro²⁰.

Figura 1. Diagnósticos de certeza o de alta probabilidad diagnóstica de un derrame pleural establecidos a través de la combinación del análisis del líquido pleural y de datos clínicos, analíticos y radiológicos



ADA: adenosina desaminasa; ALP: análisis líquido pleural; CA 15-3: antígeno cáncer 15-3; CA 19-9: antígeno cáncer 19-9; CEA: antígeno carcinoembrionario; LES: lupus eritematoso sistémico; LP/S: cociente líquido pleural/suero; MECVC: migración extravascular de catéter venoso central; NT-proBNP: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* («fragmento aminoterminal del propéptido natriurético cerebral»).

En pacientes con DP, un diagnóstico equivocado puede llevar a que el tratamiento que se aplique sea erróneo o se instaure con retraso, lo que a menudo conduce a resultados adversos, o a llevar a cabo procedimientos diagnósticos invasivos innecesarios. En particular, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva puede ser difícil de establecer debido a la

naturaleza inespecífica de muchos síntomas y a la frecuente ausencia de algunos signos típicos de la enfermedad²¹. Un porcentaje importante de pacientes con insuficiencia cardiaca y DP, que en algunas series llega hasta el 30%, pueden comportarse bioquímicamente como exudados, si se aplican los criterios de Light. En la insuficiencia cardiaca, en respuesta a la distensión aguda y al aumento de la presión en los ventrículos cardiacos, los miocardiocitos secretan péptidos natriuréticos (*brain natriuretic peptide* [BNP, «péptido natriurético cerebral»] y *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* [NT-proBNP, «fragmento aminoterminal del proBNP»], entre otros). En un metaanálisis, el NT-proBNP demostró una sensibilidad y una especificidad del 94%, una razón de probabilidad positiva (RPP) de 15,2, una razón de probabilidad negativa (RPN) de 0,06, una odds ratio de 246 y un área bajo la curva ROC de 0,98²². Varios estudios han demostrado una fuerte correlación entre los niveles de NT-proBNP en LP y suero con unos puntos de corte y curvas ROC muy similares^{23,24}. Según estos resultados, podría ser suficiente con determinar este parámetro solamente en sangre²⁵.

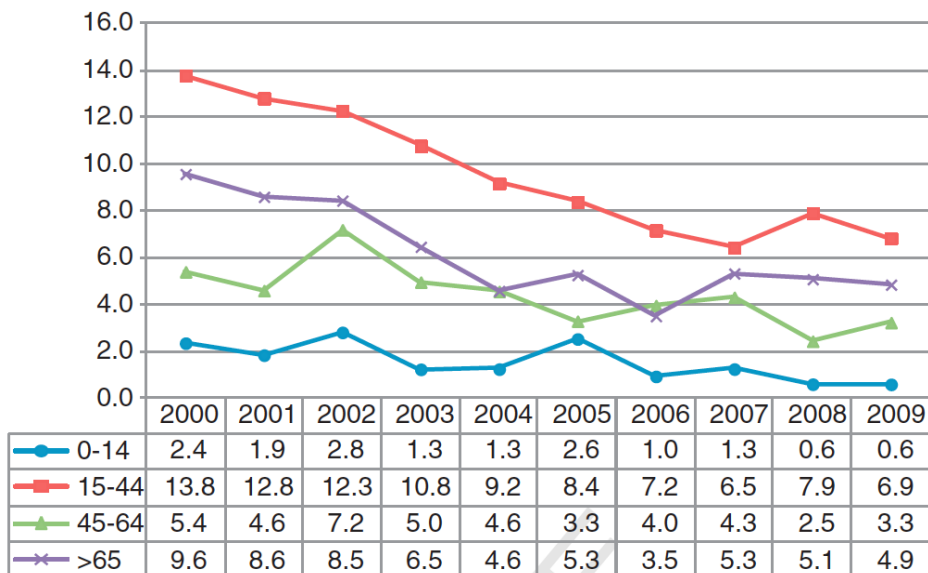
En nuestra experiencia, la determinación de NT-proBNP no es superior a la determinación del colesterol o a la de los parámetros de Light²⁶. Esta discrepancia entre los resultados del metaanálisis y los resultados de nuestro estudio pueden deberse a que factores como la edad, el sexo, la masa corporal, la presencia de anemia o de disfunción cardiaca pueden condicionar los resultados²⁶. También influye el tamaño muestral de las series o el tipo de pacientes estudiados, ya que la inclusión de trasudados de origen no cardiaco podría mejorar su rentabilidad diagnóstica (al permitir diferenciar entre ambos tipos de trasudados) y la empeoraría la existencia de un porcentaje elevado de exudados (por aumento de los falsos positivos)²⁶. A pesar de esta discrepancia, las recomendaciones actuales aconsejan utilizar el NT-proBNP en sangre como péptido natriurético de elección con un punto de corte de 1.500 pg/ml. Sin embargo, el colesterol en LP y el gradiente de albúmina parecen tan efectivos como la determinación de los péptidos natriuréticos en el diagnóstico del DP por fallo cardiaco²⁷. No obstante parece necesario llevar a cabo nuevos

estudios con un gran tamaño muestral y que tengan en cuenta todos los factores que de alguna forma pueden influir en los resultados del NT-proBNP para determinar la verdadera rentabilidad de este parámetro en el diagnóstico de los DP secundarios a insuficiencia cardiaca.

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad a nivel mundial, por lo que constituye un auténtico problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que durante el año 2011 se produjeron 8,7 millones de nuevos casos de TB, lo que equivale a una incidencia global de 125/100.000 habitantes/año, y que murieron 1,4 millones de personas²⁸. La co-infección de la TB con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), junto con la inmigración, han hecho que la TB resurgiera en los países desarrollados²⁹ y que aumente la carga de la enfermedad en los que están en desarrollo²⁸. El derrame pleural tuberculoso (DPT) constituye un problema clínico frecuente en muchos países³⁰ y es particularmente relevante en la etapa actual de infección por VIH, situación en la que es más frecuente en la práctica clínica³¹.

En Galicia se registraron, en el año 2011, 690 nuevos casos de TB (incidencia, 24,6/100.000 habitantes/año)³², mientras que en España se diagnosticaron 6.746 (incidencia, 14,6/100.000 habitantes/año)³³. El DPT es en nuestra región la causa más frecuente de TB extrapulmonar³⁴, y en el año 2011 se diagnosticaron 109 nuevos casos, el 15,8% del total de TB registradas³². La tendencia epidemiológica de los DPT sigue una disminución significativa, ya que durante el periodo 2000-2009 tanto el número de casos como la incidencia se redujeron a la mitad en nuestra comunidad (262 a 133 y 9,6 a 4,8, respectivamente)³⁴ (Figura 2). Sin embargo, la proporción de pacientes con un DPT sobre el total de casos de TB no ha cambiado de forma significativa (entre el 14,3 y el 19,3%)³⁴.

Figura 2. Evolución de la incidencia de derrames pleurales tuberculosos por grupos de edad (por 100.000 habitantes) en Galicia. Periodo 2000-2009



El DPT es más frecuente en hombres (63,5%)³⁴, en edades entre los 15-44 años (61,2%)³⁴ y en los pacientes VIH positivos³⁵⁻³⁷. Aunque sería esperable que fuera más frecuente en los pacientes inmunocompetentes que en los que presenten una alteración de la inmunidad celular, generalmente no es así³⁶⁻³⁹.

Los dos artículos que presentamos sobre DPT están enfocados a valorar la aportación del análisis del LP en el diagnóstico de estas pleuritis. Para ello hay que tener en cuenta, por una parte, las dificultades con las que a veces nos podemos encontrar para establecer el diagnóstico y, por otra, las características epidemiológicas de nuestra área sanitaria. El diagnóstico definitivo de DPT requiere un cultivo positivo del líquido o de la biopsia pleural, o demostrar la presencia de granulomas en el tejido pleural³⁹. El DPT se produce como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad retardada a los antígenos micobacterianos que entran en el espacio pleural⁴⁰. Es posible que estos antígenos penetren por la rotura de un foco subpleural de la enfermedad⁴¹. Simultáneamente entrarán un pequeño número de micobacterias, motivo por el que la rentabilidad de la tinción y del cultivo del

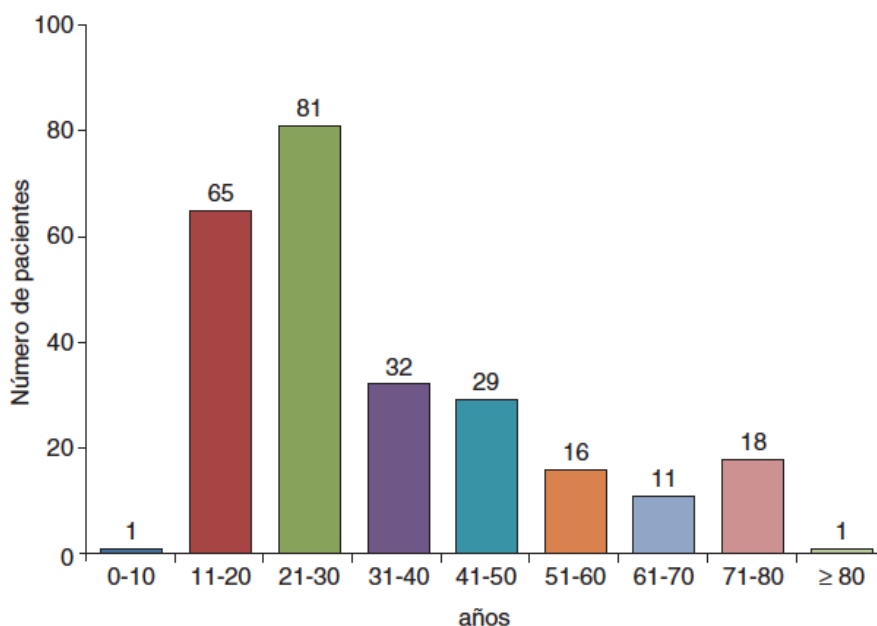
LP o de la biopsia pueden ser bajos. A esto se añade el que la biopsia pleural no está disponible en muchos hospitales, su rentabilidad no es superior al 80% y el test cutáneo de la tuberculina es negativo en una tercera parte de los enfermos⁴². Por tanto, los clínicos necesitan explorar otras opciones diagnósticas como, por ejemplo, analizar las características del LP.

El objetivo de uno de nuestros estudios fue evaluar si es posible establecer el diagnóstico de DPT basado, únicamente, en el análisis del LP ya que no existían trabajos previos que establecieran su utilidad. Analizamos el LP de 548 pacientes con DPT recogidos durante un periodo de 21 años y los comparamos con un grupo control de 423 DP no tuberculosos. Los resultados de esta serie de DPT, la más grande publicada hasta la fecha, confirma que el ALP puede confirmar el diagnóstico en una tercera parte de los casos y con una alta probabilidad en casi el 60%. Se sabe que varios parámetros bioquímicos se elevan individualmente en estas pleuritis; sin embargo, este es el primer estudio que demuestra el uso simultáneo de proteínas LP $\geq 5,0$ g/dl, porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$ y ADA ≥ 45 U/l en el diagnóstico de los DPT. Estos datos son importantes por varias razones: 1) la rentabilidad diagnóstica de los métodos diagnósticos aceptado actualmente es $< 80\%$; 2) la falta de disponibilidad para realizar biopsias pleurales en todos los hospitales; y 3) el excesivo retraso en obtener el cultivo del LP. En estas circunstancias el ALP puede proporcionar el diagnóstico en un número importante de casos. Sin embargo, no puede obviarse que en ciertas poblaciones de pacientes, como los VIH positivos, y en áreas con una alta incidencia de TB resistente a fármacos, el cultivo del *Mycobacterium tuberculosis* será crucial para poder testar la sensibilidad a fármacos⁴³. Sin embargo, los resultados de este estudio, llevado a cabo en un área geográfica con una prevalencia media de TB, donde el valor predictivo de la ADA es alto⁴², no pueden extrapolarse a regiones con una baja prevalencia de TB en las que el valor predictivo de la ADA también será menor. Por otra parte, en esta serie no hay casos de pacientes VIH positivos. Esto se debe a la baja incidencia de VIH en pacientes con DPT en Galicia (2,7%; 50/1835 pacientes diagnosticados en un periodo de 10 años)³⁴ y a que existe

una consulta monográfica para atenderlos. Finalmente, el ALP puede ofrecer un mayor rendimiento si se determinaran otros parámetros como interferón-gamma⁴⁴, la isoforma de la ADA ADA-2⁴⁵, y la interleuquina-12 p40⁴⁶ que no se incluyeron porque no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica.

En el otro estudio sobre DPT el objetivo fue evaluar si en una región con una elevada prevalencia de TB y, al menos, en pacientes jóvenes (menores de 40 años), puede establecerse un diagnóstico seguro de DPT en base a criterios clínicos y al ALP (con y sin la determinación de la ADA)⁴⁷. Nuestro razonamiento era que el valor predictivo positivo de la ADA en los DPT debería de ser más elevada que en regiones de baja prevalencia, especialmente entre los pacientes con baja probabilidad de neoplasia. Analizamos 218 pacientes con DP (165 tuberculosos, 21 infecciosos, 11 neoplásicos, 16 misceláneos y 3 idiopáticos). Como esperábamos, el 75,7% de los pacientes el DP era de origen tuberculoso ya que en nuestra área sanitaria el 70% de los pacientes con un DPT tienen menos de 40 años⁴² (Figura 3).

Figura 3. Distribución por edades de los pacientes con un derrame pleural tuberculoso⁴²



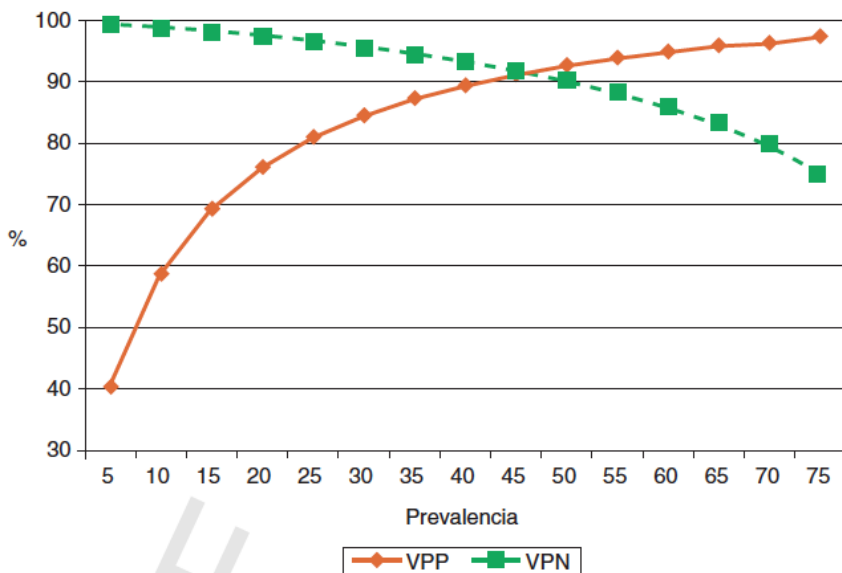
Realizamos dos modelos de árboles de regresión: uno que incluía los valores de ADA en el LP (modelo 1) y otro que no (modelo 2). El modelo 1 seleccionaba dos variables (ADA >35 U/L y linfocitos >31,5%) y clasificaba correctamente 216/218 derrames. El modelo 2 (sin ADA) seleccionaba tres variables: linfocitos >31,5% y presentar fiebre y tos) y clasificaba correctamente 207/218 derrames. La sensibilidad de los modelos 1 y 2 fue 99,4% y 95,2%, la especificidad 98,1% y 94,3% y la seguridad 99% y 95% respectivamente. Las conclusiones son que en áreas geográficas con alta incidencia de TB y baja prevalencia de VIH, en pacientes jóvenes (menores de 40 años), es posible establecer un diagnóstico seguro de DPT con ambos modelos de árboles de regresión, proporcionando el que incluye la ADA superior sensibilidad, especificidad y seguridad.

En el diagnóstico de los DPT a través del ALP juega un importante papel la determinación de ADA (U/L). La ADA es una enzima que, aunque ubicada en su distribución, juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Un metaanálisis de 63 estudios que incluye más de 8.000 DP, 2.796 con DPT, muestra que la sensibilidad, la especificidad, las razones de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN) y la odds ratio fueron 92%, 90%, 9, 0,10 y 110, respectivamente⁴⁸. La ADA tiene 2 isoenzimas: ADA1 y ADA2. La primera se halla en todas las células, mientras que la última solamente se encuentra en los monocitos/macrófagos y se eleva cuando estas células se estimulan por microorganismos vivos en su interior⁴⁹. En los DPTB predomina la ADA2. Las isoenzimas de la ADA se pueden determinar por 3 métodos: a) separación de las fracciones por electroforesis^{50,51}; b) inhibición de la ADA1 mediante eritro-9(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)^{50,52-54}, y c) cálculo de la ADA1 y ADA2 a partir del diferente coeficiente de afinidad de las mismas por los sustratos adenosina y 2'desoxiadenosina⁵⁵⁻⁵⁷. De este se pueden derivar los cocientes 2'desoxiadenosina/adenosina o el ADA1/ADA⁵⁸; el primero incorpora menos errores, al obtenerse los datos a partir de la actividad enzimática y no por cálculos con factores teóricos. Aunque la rentabilidad de la ADA2 es ligeramente superior (ADA vs ADA2: sensibilidad 100% para ambas,

especificidad 91% vs 96%⁵⁵; sensibilidad 93,7% vs 97%, especificidad 89% vs 94%⁵⁹), su uso no parece justificado en la práctica clínica.

Los niveles de ADA también se elevan tanto en los DPT con bajo número de células CD4+⁶⁰, como en aquellos en los que las células predominantes son los neutrófilos^{61,62}. Una razón podría ser que los neutrófilos liberen citoquinas que atraigan a los monocitos y a los macrófagos, células productoras de ADA-2, al espacio pleural, contribuyendo así a la alta actividad de la ADA en estos derrames⁶³. La ADA en LP se determina de forma rutinaria en países donde la prevalencia de TB como causa de DP es alta/moderada. En estos países, en los menores de 35 años la rentabilidad de la ADA es tan elevada que incluso se podría prescindir de la BP para el diagnóstico⁶⁴. Sin embargo, en países donde la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo de este test será también bajo, por lo que su utilidad radicaría en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo)⁶⁵ (fig. 4).

Figura 4. Efecto de la prevalencia del derrame pleural tuberculoso en los valores predictivos positivo y negativo de adenosina desaminasa, para el diagnóstico del mismo (sensibilidad 90%, especificidad 93%).

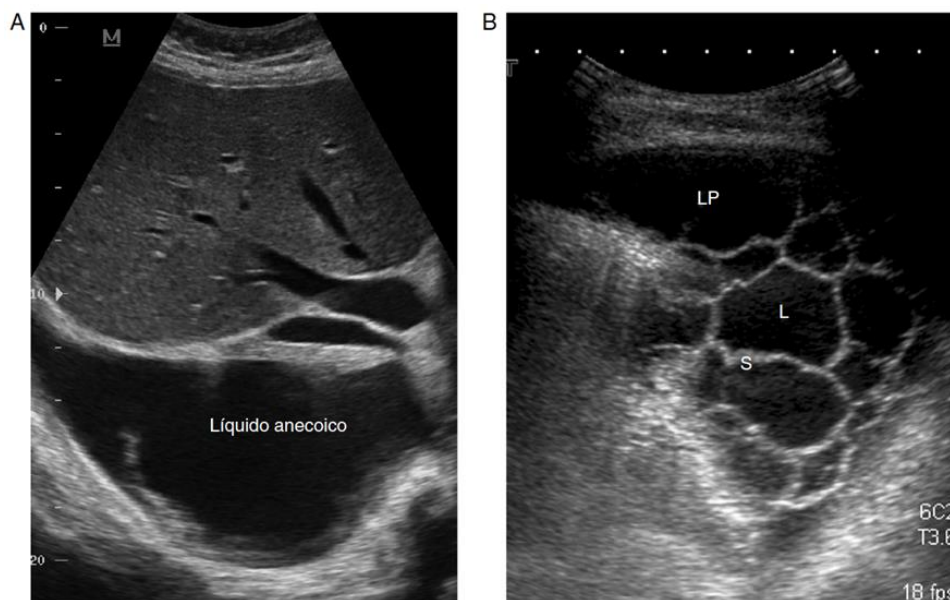


Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, su valor predictivo positivo también lo es, por lo que su utilidad radica en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo). Si la prevalencia es alta, el valor predictivo positivo también está elevado, por lo que puede ser útil para confirmar la enfermedad. VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

La determinación de la ADA tiene varias limitaciones. Al existir diversos métodos de determinación, los resultados pueden no ser extrapolables, lo que a su vez incidirá en la variabilidad de los puntos de corte utilizados, si bien también pueden influir otros factores, como la etnia de la población. Por tanto, el punto de corte debería establecerse según los resultados de cada centro o, al menos, basándose en los estudios de poblaciones similares y con la misma metodología⁶⁶. En 3 estudios de 630 pacientes con un DP linfocítico no-TB, el 2,8% de los casos (18 pacientes) tenían valores elevados de ADA⁶⁷⁻⁶⁹. Una tercera parte de los derrames paraneumónicos y dos tercios de losempiemas pueden tener valores elevados de esta enzima⁷⁰, al igual que otros tipos de derrames^{42,44}. La ADA también presenta falsos negativos, pero determinaciones repetidamente bajas parecen descartar la enfermedad⁷¹. La ADA no deja de ser un biomarcador inflamatorio, por lo que no sustituye al cultivo ni informa sobre la sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Por tanto, en zonas con alto nivel de resistencias micobacterianas, ante un exudado linfocítico con una ADA elevada sería deseable intentar una BP, enviar muestras para cultivo y testar la sensibilidad a fármacos⁷².

Un DP paraneumónico (DPP) es aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, un absceso pulmonar o a bronquiectasias infectadas⁷³. También hablamos de infección pleural (IP) o de DP complicado (DPPC) cuando no se observa enfermedad parenquimatosa acompañante. Aunque la mayoría de los DPP se resuelven únicamente con tratamiento antibiótico, un subgrupo de pacientes puede presentar complicaciones graves, como: DPP refractario al tratamiento antibiótico y al drenaje torácico (DT) con necesidad de drenaje quirúrgico (33%)⁷⁴, fibrosis pleural (14%)⁷⁵, estancia hospitalaria prolongada (media de 12-15 días y > 1 mes en el 25% de los casos)^{74,76,77} y altas tasas de mortalidad (10-20%)^{74,76,78}. Para evitar estas complicaciones es preciso llegar a un diagnóstico de certeza lo antes posible y establecer un estrecho control clínico.

Figura 5. A) Derrame pleural anecoico. B) Derrame pleural con múltiples septos y loculaciones L: loculación; LP: líquido pleural; S: septo.



Diagnosticar un DPP no es complejo si la presentación es la clásica. La clínica es similar a la de las neumonías⁷⁹. Una mala respuesta en el manejo de una neumonía puede indicar la presencia de un DPP o de un empiema como una complicación de la misma⁸⁰. En ocasiones es difícil sospechar una IP, ya que la sintomatología puede no ser la habitual⁸¹, no hay evidencia de neumonía en la radiografía (Rx) de tórax⁸², la ecografía puede no demostrar la presencia de septos y tabiques en el espacio pleural (Figura 5)⁸³, los tiempos de espera para las pruebas microbiológicas son prolongados y los cultivos solamente son positivos en el 40% de las muestras^{74,84,85}, los gérmenes responsables suelen ser poco habituales y pueden requerir de microbiología molecular para identificarlos⁸⁶, existen muchas interferencias que pueden afectar a la determinación del pH⁸⁷⁻⁸⁹, los valores de glucosa pueden verse afectados por la demora en la entrega de las muestras en el laboratorio, el recuento total y porcentual de células nucleadas pueden presentar una alta dispersión de valores^{90,91}, probablemente por los distintos lóculos (más o menos afectados)

en los que se puede realizar la toracocentesis, o porque, si bien el aspecto del líquido de derrame es purulento, su contenido puede estar formado mayoritariamente de detritus celulares, no detectable por el recuento celular. En muchos casos el diagnóstico de un DPP complicado se establece subjetivamente por el clínico en base a los clásicos parámetros bioquímicos (pH, LDH y glucosa). Sin embargo, hay pacientes con un DPP y variables de mal pronóstico en el líquido pleural (acidosis pleural, glucosa baja y cultivos bacterianos positivos) que pueden evolucionar satisfactoriamente hacia su resolución solamente con el tratamiento antibiótico adecuado sin necesidad de un drenaje torácico⁸⁵. Es decir, al utilizar los parámetros clásicos (pH, glucosa o cultivo) como parte de la forma de establecer el diagnóstico de DPPC, se está aumentando la estimación de su poder diagnóstico en comparación con los parámetros nuevos.

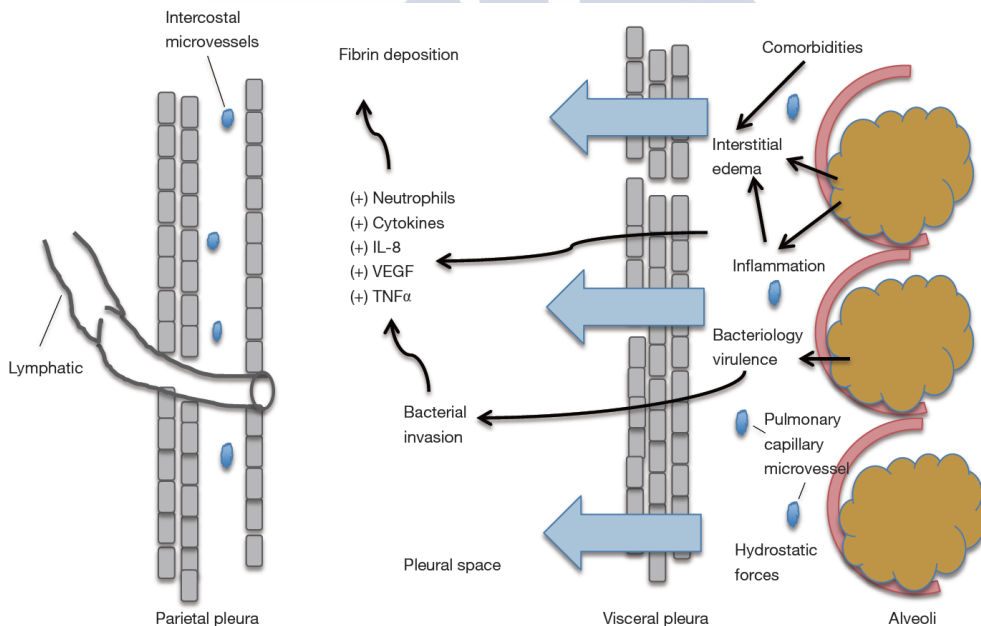
Aunque los criterios para definir los DPP complicado están bien establecidos⁷⁹, no hay datos clínicos ni radiológicos que identifiquen a los pacientes que desarrollarán un DPP complicado/empiema. Como estos últimos son fácilmente identificables por su aspecto, la dificultad radica en detectar, lo antes posible, qué pacientes con un DPP no purulento pueden evolucionar hacia un DPP complicado. Para ello se han utilizado diversos métodos diagnósticos, entre los cuales se incluye el ALP.

El conjunto de sintomatología clínica, exploración física, analítica de sangre y Rx de tórax suele confirmar la existencia de una neumonía con un DPP. El ALP es el método más fiable para su diagnóstico y para tratar de evitar la evolución hacia un DPP complicado⁹². Por tanto, se recomienda hacer una toracocentesis a todos los pacientes con sospecha de un DP infeccioso si el grosor del líquido pleural en la Rx de tórax obtenida en decúbito lateral es $> 10 \text{ mm}$ ⁸², si bien la posibilidad de que un DPP $< 2 \text{ cm}$ de profundidad en la TC evolucione hacia un DPP complicado es pequeña⁹³.

La evolución de un DPP se divide en tres estadios progresivos: (I) estadio exudativo; (II) estadio fibrinopurulento; y (III) estadio organizativo en la que

se forma un engrosamiento pleural⁹⁴. En el estadio exudativo inicial hay una rápida acumulación de líquido y de células inflamatorias en el espacio pleural debido al incremento de la permeabilidad microvascular capilar. Esto se refleja en las citoquinas proinflamatorias, como la IL-8 y el factor α de necrosis tumoral (TNF- α)^{95,96}. El proceso inflamatorio del parénquima pulmonar se extiende a la pleura visceral causando cambios en las células mesoteliales pleurales, permitiendo un aumento del movimiento del líquido. Todo ello causa una reacción pleurítica local, y el dolor pleurítico torácico característico descrito por los pacientes^{94,97} (Figura 6).

Figura 6. El esquema demuestra los mecanismos de desarrollo del derrame pleural en las neumonías. La infección bacteriana inicial causa una reacción inflamatoria local produciendo un aumento de la permeabilidad microvascular capilar y una rápida salida de líquido con células inflamatorias al espacio pleural. Comorbilidades como la insuficiencia cardiaca también pueden contribuir al edema intersticial



IL-8, interleukina 8; TNF- α , factor α de necrosis tumoral; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular
 Los parámetros utilizados hasta el momento para el diagnóstico de los DPP complicados (pH, glucosa y LDH) pueden no ser lo suficientemente sensibles

para detectarlos ya que su alteración se debe a un aumento del metabolismo celular (disminución de los niveles de glucosa), a acidosis (descenso del pH), y a destrucción de las células afectadas en el proceso (aumento de la LDH), lo que requiere un tiempo de progresión del derrame (Figura 7 y Tabla 1)).

Figura 7. Fisiopatología, aspecto, parámetros diagnósticos y microbiología del derrame pleural paraneumónico

Fisiopatología	Aspecto	Bioquímica	Microbiología
DAÑO PLEURAL Inflamación inicial Quimiotaxis neutrófilos ↑ permeabilidad vascular y pleural (por citoquinas, p.e., VEGF) Aumento de la acumulación de líquido	DERRAME PLEURAL SIMPLE Líquido libre	pH >7,20 Glucosa >60 mg/dL LDH <1000 UI/L	No gérmenes presentes
INFLAMACIÓN CONTINUA Y TRANSLOCACIÓN BACTERIANA (mediada por citoquinas, p.e., IL-8, TNF- α , TGF- β) Activación cascada de coagulación Aumento del depósito de fibrina pleural y remodelado de la fibrina Baja regulación de las vías fibrinolíticas locales			
ACUMULACIÓN DE BACTERIAS Y CÉLULAS DE DESECHO INFLAMATORIAS Quimiotaxis fibroblastos Formación de una pleura gruesa organizada	DERRAME PARANEUMÓNICO COMPLICADO Líquido más turbio +/- septos fibrosos y loculaciones	pH <7,20 Glucosa <60 mg/dL LDH >1000 UI/L	Posiblemente gérmenes presentes
	EMPIEMA Pus		

Tabla 1. Determinaciones en líquido pleural ante la sospecha de un derrame pleural infeccioso

Determinaciones	Características del DPPC/empiema	Comentarios
pH	Probable si pH <7,20	Se debe medir en un analizador de gases sanguíneos Valores bajos si acidosis en el espacio pleural
Glucosa	Probable si <60 mg/dL	Se debe al aumento del metabolismo celular
LDH	Probable si >1.000 UI/L	Determinar en LP y sangre Se debe a la destrucción celular
Proteínas totales	>3 g/dL	Determinar en LP y sangre
Recuento total y porcentual de células nucleadas	Recuento total elevado con predominio de polimorfonucleares	Alta dispersión de valores al depender de la afectación de la cámara pleural puncionada Si tratamiento previo con antibióticos, el predominio puede ser linfocítico
PCR	Probable si >100 mg/L y se acompaña de un pH <7,20 o glucosa <60 mg/dL	Alta especificidad para el diagnóstico de los DPP si se asocia a un predominio polimorfonuclear
Cultivo del LP	Puede ser positivo	Mayor rentabilidad si se recoge en frascos de hemocultivo
Citología del LP	Negativa	En ocasiones, en el líquido de los derrames malignos se pueden observar cambios similares a los de los DPP
ADA	Puede estar elevada. Predominio de polimorfonucleares	A determinar si sospecha de tuberculosis; en este caso, predominio linfocitario

ADA: adenosina desaminasa; DPP: derrame pleural paraneumónico; DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; LDH: lactato dehidrogenasa; LP: líquido pleural; PCR: proteína C reactiva

Con el conocimiento actual acerca de los mecanismos fisiopatológicos que

intervienen en el desarrollo de los DPP, los dos artículos que presentamos sobre estas pleuritis tienen como objeto estudiar si la determinación en el LP de citoquinas proinflamatorias mejora la rentabilidad diagnóstica de los DPP, disminuye el tiempo en el que se establece el diagnóstico y se pueden iniciar cuanto antes los procedimientos terapéuticos correspondientes^{98,99}.

En el primero, se determinan los niveles de IL-1 β , IL-6 e IL-8, sólo o combinados con otros parámetros⁹⁸. La aplicación del doble criterio (IL1LP y/o NEULP por encima del valor de corte establecido) tenía una eficiencia diagnóstica mejor que cualquiera de los otros parámetros estudiados (sensibilidad 75,7%, especificidad 83,1%) y, por otra parte, un DP con un recuento absoluto de neutrófilos bajo y unos niveles elevados de IL8LP sería altamente sospechoso de empiema (sensibilidad 78,6% y especificidad 88,4%).

En el segundo estudio⁹⁹, se compara la rentabilidad de la determinación de las IL-1 β e IL-8 en LP con respecto a los criterios clásicos (pH <7,20, LDH >1000 UI/ml y/o glucosa <60 mg/dl), en el diagnóstico precoz de los DPP complicados ya que como consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular, la acumulación de células inflamatorias y la consiguiente liberación de estos mediadores en el espacio pleural, podrían estar elevadas en el LP de estos pacientes. La combinación IL8LP e IL1LP fue significativamente más sensible (72.7%) que la combinación pH y GLUCLP o LDHLP (64.9%) ($p < 0.05$) y más específica (97.9%) que el resto de parámetros utilizados ($p < 0.05$), a excepción de la combinación pH y GLUCLP o LDHLP (96.9%). La conclusión es que las determinaciones de ambas interleuquinas pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de los DPP complicados al acumularse en la cavidad pleural un alto número de células inflamatorias que liberan estos mediadores.

En definitiva, se necesitan nuevos estudios, con diseños en los que los parámetros a estudiar no se vean penalizados con respecto a los actualmente establecidos y que confirmen la utilidad de estas citoquinas proinflamatorias, o de otras, en el diagnóstico de los DPP, su capacidad para diferenciar distintos subgrupos de DPP, si son predictores de la evolución de un DPP hacia la

aparición de un DPP complicado que requieran la colocación de un drenaje torácico, la necesidad de llevar a cabo un tratamiento con fibrinolíticos intrapleurales o de una cirugía, y la de identificar potenciales factores asociados que modifiquen las concentraciones en el LP de estos biomarcadores. Sin embargo, existe mucho escepticismo entre los investigadores sobre la posibilidad de que un único parámetro (sobre todo sin tener en cuenta datos clínicos, radiológicos o microbiológicos) sea capaz de diagnosticar, por sí mismo, una IP con suficiente seguridad como para cambiar la práctica clínica actual¹⁰⁰.

Las normativas y guías clínicas de manejo del DP unilateral de diversos países coinciden en que un buen conocimiento de los componentes celulares del LP puede ayudar a enfocar el diagnóstico diferencial de un DP y orientarnos hacia qué investigaciones específicas son necesarias para conocer su etiología^{101,102}. Además de la naturaleza de la lesión por la que se produce el DP, un factor que influye en el tipo de población celular existente, es el tiempo de evolución del derrame. Así, los DP con un predominio de neutrófilos suelen observarse en respuestas agudas, tras un proceso infeccioso, inmunológico o inflamatorio. Un DP con predominio de linfocitos es más frecuente en enfermedades de inicio insidioso de más de 2 semanas de evolución y en algunos de estos casos está justificado el llevar a cabo procedimientos diagnósticos más invasivos¹⁰³. La presencia de células mesoteliales en el LP tiene utilidad diagnóstica ya que generalmente están ausentes en los DP tuberculosos y paraneumónicos complicados. Es llamativo que a pesar de la controversia que existe sobre el predominio celular en determinadas patologías y su significado clínico, las revisiones recientes sobre la contribución del análisis del LP al diagnóstico de los DP se basan en artículos publicados hace más de 30 años y que incluyen un número limitado de pacientes¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

El significado clínico de los DP eosinofílicos es más controvertido. Clásicamente se consideraba que estas pleuritis se asociaban a un menor riesgo de malignidad^{107,108} pero esto ha quedado en entredicho al observarse en varios artículos que el porcentaje de DP neoplásicos son tan prevalentes en los DP

eosinofílicos como en los no eosinofílicos¹⁰⁹⁻¹¹². Nuestro estudio confirma que la incidencia de DP malignos en los DP eosinofílicos es similar a la que se encuentra en los no eosinofílicos y por tanto que los DP con este predominio celular no pueden considerarse como un indicador de benignidad¹¹³. Además, no parece que el porcentaje de eosinófilos aumente en las toracocentesis sucesivas. Por el contrario, la presencia de sangre en el LP podría justificar la aparición de un DP eosinofílico¹¹³. DP secundarios a asbestosis benigna, embolia pulmonar, toma de fármacos, tuberculosis y sarcoidosis, entre otras, también pueden cursar con un DP eosinofílico¹¹⁴. En definitiva, su estudio debe ser igual al de cualquier DP.

A pesar de todos los medios diagnósticos que el clínico tiene a su alcance, se estima que en un 20% de los casos no se llega a conocer la etiología del derrame¹¹⁵, por lo que muy posiblemente, en algún momento, todos los médicos nos enfrentaremos a este problema en nuestra práctica clínica. A esta incertidumbre contribuyen, de forma significativa, los DP de origen maligno, ya que la rentabilidad conjunta de la citología del líquido y de la biopsia pleural oscila alrededor del 70%^{39,116}.

La pleuroscopia es la técnica más rentable para el diagnóstico de los DP malignos. Sin embargo, habría que establecer unos criterios de sospecha para seleccionar a los pacientes que puedan beneficiarse de este procedimiento debido a que muchos DP de etiología no conocida son benignos y pueden evolucionar favorablemente de forma espontánea. Hacer esta selección a través de determinar marcadores tumorales en el LP no parece eficaz. En un meta-análisis reciente, la sensibilidad individual de los marcadores tumorales oscilaba entre el 25-55%, la especificidad entre el 85-96% y ambas aumentaban cuando los marcadores se combinaban¹¹⁷. Porcel *et al*¹¹⁸ llevaron a cabo un estudio en el que seleccionan los puntos de corte de tal forma que ninguno de los 173 derrames benignos los superaran. Con este método se aseguran una especificidad del 100%, pero solamente el 54% de los DP malignos tenían al menos uno de los cuatro marcadores tumorales estudiados. Los pacientes con algún marcador tumoral elevado serían los que se podrían

beneficiar de procedimientos diagnósticos más invasivos, si la citología o la biopsia pleural son negativas. Sin embargo, con este enfoque, aunque todas las pleuroscopias indicadas fueran positivas para diagnosticar un DP maligno, el 46% de los pacientes del estudio de Porcel quedarían sin diagnosticar. Ferrer *et al* consideran que esta selección podría hacerse a partir de determinadas características clínico-radiológicas son predictivas de malignidad y con ellas consiguen clasificar correctamente al 95% de los pacientes¹¹⁹. A la vista de estos antecedentes, el objetivo de nuestro estudio fue establecer qué método (determinación de un panel de marcadores tumorales, criterios clínico-radiológicos o una combinación de ambos) tenía mayor valor predictivo para el diagnóstico de los DP malignos con el fin de poder determinar qué pacientes con un DP no filiado se pueden beneficiar de futuros procedimientos invasivos como la pleuroscopia¹²⁰. Para ello llevamos a cabo un análisis de regresión logística que se utilizó para estimar la probabilidad de un DP maligno. Consideramos cuatro modelos pronósticos. En primer lugar, nos centramos en un modelo de predicción clínica. El Modelo 1 solamente incluía variables clínicas y radiológicas. El Modelo 2 incluía predictores analíticos. El Modelo 3 incluía una combinación de variables clínico-radiológicas y analíticas. Finalmente, el Modelo 4 lo componía una combinación de variables clínicas y la determinación de CEA. Se incluyeron 491 exudados pleurales: 72 tuberculosos, 211 malignos, 115 paraneumónicos, 32 empiemas y 61 misceláneos. Las AUC obtenidas con el Modelo 1 (ausencia de dolor torácico y fiebre e imágenes radiológicas compatibles con malignidad), Modelo 2 (CEA, NSE, CYFRA 21.1 y TPS), Modelo 3 (suma de las variables de los Modelos 1 y 2) y modelo 4 (las variables del Modelo 1 más el CEA) fueron de 0,918, 0,832, 0,952 (todas con $p < 0,05$) y 0,939 ($p < 0,01$ con respecto a los Modelos 1 y 2), respectivamente. El rango de clasificación correcta para los modelos 1, 2, 3 y 4, fue de 87,2%, 79,5%, 88,4% y 87,6%, respectivamente. La conclusión fue que todos los modelos analizados tenían una buena rentabilidad diagnóstica para DP maligno, siendo mayor en aquellos que combinan los criterios radiológicos y analíticos. Aunque el Modelo 3 obtiene una mayor rentabilidad diagnóstica, el más simple (Modelo 4) era muy atractivo para utilizar en la práctica diaria, debido a su sencillez y

ambos tienen una rentabilidad para el diagnóstico de los DP malignos superior a la de la citología y biopsia pleural^{39,116}.

Este método de estimar la probabilidad de que un DP sea maligno tiene la ventaja de que evita la arbitrariedad de la elección de un punto de corte para cada una de las variables, ya que solamente tiene en cuenta el valor numérico de las variables analíticas.

Un aspecto relevante es que el clínico sepa cuáles son sus posibilidades de error a la hora de indicar una pleuroscopia. Para ello se calcularon las distintas sensibilidades y especificidades para los Modelos 3 y 4 para diferentes puntos de corte de probabilidades previstas. Si se tiene en cuenta que el diagnóstico erróneo de un DP como maligno conlleva el someter al enfermo a pruebas invasivas innecesarias y si realmente lo tiene, la expectativa media de vida es de 3-6 meses^{121,122}, el derrame seguramente no mejoraría con el tratamiento y, probablemente, un retraso en el diagnóstico no tendría mayores repercusiones, parece que la mejor estrategia para manejar estos casos sería conseguir la mayor especificidad posible a la hora de establecer la probabilidad de que el derrame sea maligno.

Podría achacarse al estudio cierta complejidad a la hora de aplicar la fórmula para el cálculo de la probabilidad de que el DP sea neoplásico. Sin embargo, para facilitar su aplicación por parte de los clínicos y que puedan predecir la probabilidad de los resultados, se construyó una hoja de cálculo Excel disponible en la versión *online* de la publicación¹²⁰.

En resumen, estos resultados justificarían, a nuestro juicio, el que antes de llevar a cabo una pleuroscopia, se apliquen estos modelos de predicción de DP malignos para evitar el realizarla a DP benignos.

10.1 BIBLIOGRAFÍA

1. **Marel M**, Zrustova M, Stasuy B et al. The incidence of pleural effusion in a well-defined region: epidemiologic study in central bohemia. **Chest** **1993; 104: 1486–9**.
2. **Sahn SA**, Heffner JE. Pleural fluid analysis. In: Light RW, Lee YCG (eds) **Textbook of Pleural Diseases**, 2nd edn. Arnold Press, London, 2008; 209–26.
3. Risks of Chest drain insertion: national patient safety agency, UK. 2008. NPSA/2008/RRR03, [Accessed 1 May 2008.] Available from URL: <http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59887>.
4. **Duncan DR**, Mortgenthaler TI, Ryu JH et al. Reducing iatrogenic risk in thoracentesis: establishing best practice via experiential training in zero-risk environment. **Chest** **2009; 135: 1315–20**.
5. **Brimms FJH**, Lansley SM, Waterer GW et al. in press. Empyema Thoracis—new insights into an old disease. **Eur.Respir.Rev.** **2010;19:220-8**.
6. **Roxburgh CS**, Youngson GG, Townend JA et al. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. **Arch. Dis. Child.** **2007; 93: 316–18**.
7. **Finley C**, Clifton J, Fitzgerald JM et al. Empyema: an increasing concern in Canada. **Can. Respir. J.** **2008; 15: 85–9**.
8. **Farjah F**, Symons RG, Krishnadasan B et al. Management of pleural space infections: a population-based analysis. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** **2007; 133: 346–51**.
9. **Mishra E**, Davies HE, Lee Y. Malignant pleural disease in primary lung cancer. In: Spiro SG, Janes SM, Huber RM (eds) **Thoracic Malignancies**, 3rd edn. European Respiratory Society Journals Ltd, Sheffield, 2009; 138–335.
10. **Rahman N**, Ali N, Brown G et al. on behalf of the British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. BTS Guideline on Local Anaesthetic Thoracoscopy. **Thorax** **2010;65 Suppl 2:ii54-60**.
11. **Davies RJO**, Lee YCG. **Pleural Tumours**. Oxford Textbook of Medicine,

- 5th edn. Oxford University Press, Oxford, 2010.
12. **Collins TR**, Sahn SA. Thoracentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. **Chest**. **1987;91:817–22**.
 13. **Sahn SA**. The value of pleural fluid analysis. **Am J Med Sci**. **2008;335:7–15**.
 14. **Light RW**. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997;10:476–81.
 15. Light RW. Pleural effusion. **N Engl J Med** **2002;346:1971–7**.
 16. **Romero-Candeira S**, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? **Chest** **2002;122:1524–9**.
 17. **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** **2001;110:681–6**.
 18. **Burgess LJ**, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. **Chest** **1995;107:1604–9**.
 19. **Valdés L**, Pose A, Suárez J, Gonzalez-Juanatey JR, Sarandeses A, San José E, et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. **Chest** **1991;99:1097–102**.
 20. **Heffner JE**, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. **Chest** **1997;111:970–80**.
 21. **Porcel JM**. Establishing a diagnosis of pleural effusion due to heart failure. **Respirology** **2009;14:471-3**.
 22. **Janda S**, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: A systematic review and meta-analysis. **BMC Pulm Med** **2010;10:58**.
 23. **Porcel JM**. Utilization of BNP and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. **Curr Opin Pulm Med** **2011;17:215–9**.

24. **Porcel JM**, Chorda J, Cao G, et al. 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** 2007;**12:654–9**.
25. **Hooper C**, Lee YC, Maskell N. BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010;**65(Suppl 2):ii4–17**.
26. **Valdés L**, San José E, Pose A, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Ferreiro L, et al. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pleural effusions of cardiac origin. **Arch Bronconeumol**. 2011;**47:246–51**.
27. **Bielsa S**, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. **Respirology** 2012;**17:721–6**.
28. WHO Report Global Tuberculosis Report. World Health Organization; 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.
29. **Schneider E**, Moore M, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis in the United States. **Clin Chest Med**. 2005;**26:183–95**.
30. **Valdés L**, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. **Chest**. 1996;**109:158–62**.
31. **Harries AD**. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. **Lancet**. 1990;**335:387–90**.
32. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2011. Evolución do período 1996-2011 (publicación electrónica). Disponible en: [https://www.sergas.es/gal/Publicaciones/ Docs/SaludPublica/PDF-2243-ga.pdf](https://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/SaludPublica/PDF-2243-ga.pdf)
33. **Rodríguez E**, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España, 2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. **Bol Epidemiol Semanal**. 2012;**20:140–7**.

34. **Valdés L**, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Gude F, Ursúa MI, et al. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. **Eur J Intern Med.** 2012;23:727–32.
35. **Saks AM**, Posner R. Tuberculosis in HIV-positive patients in South Africa: A comparative radiological study with HIV-negative patients. **Clin Radiol.** 1992;46:387–90.
36. **Awil PO**, Bowlin SJ, Daniel TM. Radiology of pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Gulu, Uganda. **Eur Respir J.** 1997;10:615–8.
37. **Pozniak AL**, MacLeod GA, Ndlovu D, Ross E, Mahari M, Weinberg J. Clinical and chest radiographic features of tuberculosis associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe. **Am J Respir Crit Care Med.** 1995;152: 1558–61.
38. **Frye MD**, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. **Chest.** 1997;112:393–7.
39. **Sahn S A**. State of the art: the pleura. **Am Rev Respir Dis** 1989;138: 188–234.
40. **Leibowitz S**, Kennedy L, Lessof M H. The tuberculin reaction in the pleural cavity and its suppression by antilymphocyte serum. **Br J Exp Pathol** 1973; 54: 152–162.
41. **Stead W W**, Eichenholz A, Stauss H K. Operative and pathologic findings in twenty-four patients with syndrome of idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculosis. **Am Rev Tuberc** 1955; 71: 473–502.
42. **Valdés L**, Álvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 cases. **Arch Intern Med** 1998; 158: 2017–2021.
43. **Sahn SA**, Huggins JT, San José ME, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? **Int J Tuberc Lung Dis** 2013;17:787–93.
44. **Valdés L**, San José E, Álvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and

- interferon- γ . **Chest** **1993**; **103**: 458–465.
45. **Valdés L**, Alvarez D, San José E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** **1995**; **50**: 600–603.
 46. **Valdés L**, San José E, Álvarez-Dobaño J M, et al. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. **Eur Respir J** **2009**; **33**: 816–820.
 47. **Valdés L**, San José ME, Pose A, Gude F, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Sahn SA. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis. A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. **Respiratory Medicine** **2010**; **104**: 1211–7.
 48. **Liang QL**, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. **Respir Med** **2008**; **102**: 744–54.
 49. **Gakis C**, Calia G, Naitana A, Pirino D, Serru G. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects: A hypothesis on the significance of ADA-2. **Panminerva Med** **1989**; **31**: 107–13.
 50. **Ungerer JPJ**, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. **Chest** **1994**; **106**: 33–7.
 51. **Barrón-Pastor HJ**, Cisneros-Chinchay RI, Marcelo-Rodríguez AJ. Isoenzimas de adenosina desaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meníngea. **An Fac Med** **2012**; **73**: 199–203.
 52. **Saghiri R**, Ghasghai N, Movaseghi S, Porsharifi P, Jalifar S, Bidhendi A, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: A study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern. **Rheumatol Int** **2012**; **32**: 1633–8.
 53. **Khodadade I**, Abdi M, Ahmadi A, Wahedi MS, Menbari S, Lahoorpour F, et al. Analysis of serum adenosine deaminase (ADA) and ADA1 and ADA2 isoenzyme activities in HIV positive and HIV-HBV co-infected

- patients. **Clin Biochem** 2011;44:980–3.
54. **Schutte CM**, Ungerer JPJ, du Plessis H, van der Meyden CH. Significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase isoenzymes in tuberculosis (TB) meningitis. **J Clin Lab Anal** 2001;15:233–8.
 55. **Valdés L**, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. **Eur Respir J** 1996;9:747–51.
 56. **Gakis C**. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: Diagnostic and biological role. **Eur Respir J** 1996;9:632–3.
 57. **Gakis C**, Calia GM, Naitana AGV, Ortu AR, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. **Chest** 1991;90:1555–6.
 58. **Pérez-Rodríguez E**, Pérez Walton IJ, Sánchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jiménez Castro D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: An excellent diagnostic parameter in pleural fluid. **Respir Med** 1999;93:816–21.
 59. **Zemlin AE**, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. **Int J Tuberc Lung Dis** 2009;13:214–20.
 60. **Baba K**, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. **Plos One** 2008;3:e2788.
 61. **Bielsa S**, Palma R, Pardina M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. **Int J Tuberc Lung Dis** 2012;17:85–9.
 62. **Porcel JM**, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. **Eur J Intern Med** 2010;21:419–23.
 63. **Antony VB**, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guérin stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit

- pleural spaces and in vitro. **J Clin Invest** 1985;76:1514–21.
64. **Valdés L**, Álvarez D, San José E, Gonzalez-Juanatey JR, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. **Thorax** 1995;50:600–3.
 65. **Galborini RL**. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test: A word of caution. **Chest** 2005;127:417–8.
 66. **Krenke R**, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. **Curr Opin Pulm Med** 2010;16:367–75.
 67. **Lee YC**, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. **Chest** 2001;120:356–61.
 68. **Porcel JM**, Vives M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. **Chest** 2002;121:1379–80.
 69. **Jiménez Castro D**, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. **Eur Respir J** 2003;21:220–4.
 70. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A, Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of nonpurulent parapneumonic effusions. **Respir Med** 2006;100:933–7.
 71. **Ferrer JS**, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. **Chest** 1996;109:1508–13.
 72. **Porcel JM**. Pleural fluid biomarkers. Beyond the Light criteria. **Clin Chest Med** 2013;34:27–37.
 73. **Light RW**. Parapneumonic effusions and empyema. En: Light RW, editor. **Pleural Diseases**. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 179–210.
 74. **Maskell NA**, Davies CWH, Nunn AJ, Hedley EL, Gleeson FV, Miller R, et

- al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. **N Engl J Med 2005;352:865–74. Erratum, N Engl J Med 2005;352:2146.**
75. **Jiménez-Castro D**, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Prognostic features of residual pleural thickening in parapneumonic pleural effusions. **Eur Respir J 2003;21:952–5.**
76. **Davies CW**, Kearney SE, Gleeson FV, Davies RJ. Predictors of outcome and longterm survival in patients with pleural infection. **Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1682–7.**
77. **Finley C**, Clifton J, Fitzgerald JM, Yee J. Empyema: An increasing concern in Canada. **Can Respir J 2008;15:85–9.**
78. **Ferguson AD**, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. **QJM 1996;89:285–9.**
79. **Light RW**, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. **Am J Med 1980;69:507–12.**
80. **Lim WS**, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: Update 2009. **Thorax 2009;64 Suppl 3, iii1-55.**
81. **Sahn SA**. Getting the most from pleural fluid analysis. **Respirology 2012; 17:270-7.**
82. **Davies HE**, Davies RJO, Davies CWH, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax 2010;65 Suppl 2, ii41eii53.**
83. **Sahn S.A**. Diagnosis and management of parapneumonic effusions and empyema. **Clin Pract 2007; 45(1):1480-6.**
84. **Porcel JM**, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-González A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. **Eur J Intern Med 2012; 23:447-50.**
85. **Porcel JM**. Pleural fluids tests to identify complicated parapneumonic

- effusions. **Curr Opin Pulm Med 2010; 357-61.**
86. **Maskell NA**, Batt S, Hedley EL, Davies CW, Gillespie SH, Davies RJ. The bacteriology of pleural infection by genetic and standard methods and its mortality significance. **Am J Respir Crit Care Med 2006;174:817–23.**
 87. **Porcel JM**, Light RW. Parapneumonic pleural effusions and empyema in adults: current practice. **Rev Clin Esp 2009; 209(10):485-494.**
 88. **Heffner JE**, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis on parapneumonic effusions. A Meta-analysis. **Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1700-8.**
 89. **Rahman, NM**, Mishra EK, Davies HE, Davies RJO, Lee YCG. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. **Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:483-90.**
 90. **Chen SC**, Chen W, Hsu WH, Yu YH, Shih CM. Role of pleural C-Reactive Protein concentration in discriminating uncomplicated parapneumonic pleural effusions from complicated parapneumonic effusion and empyema. **Lung 2006; 184:141-5.**
 91. **Skouras V**, Boultadakis E, Nikoulis D, Polychronopoulos V, Danil Z, Kalomenidis I, Gourgoulialis KI. Prognostic value of C-reactive protein in parapneumonic effusions. **Respirology 2012; 17:308-4.**
 92. **Heffner JE**, Klein JS, Hampson C. Interventional management of pleural infections. **Chest 2009;136:1148–59.**
 93. **Skouras V**, Awdankiewicz A, Light RW. What size parapneumonic effusions should be sampled? **Thorax. 2010;65:91.**
 94. **Andrews NC**, Parker EF, Shaw RR, et al. Management of non-tuberculous empyema: a statement of the subcommittee on surgery: from American Thoracic Society. **Am Rev Respir Dis 1962;85:935-6.**
 95. **Kroegel C**, Antony VB. Immunobiology of pleural inflammation: potential implications for pathogenesis, diagnosis and therapy. **Eur Respir J 1997;10:2411-8.**
 96. **Alemán C**, Alegre J, Monasterio J, et al. Association between inflammatory mediators and the fibrinolysis system in infectious pleural

- effusions. **Clin Sci (Lond)** 2003;105:601-7.
97. **Light RW**. Parapneumonic effusions and empyema. **Proc Am Thorac Soc** 2006;3:75-80.
98. **San José ME**, Valdés L, González-Barcala FJ, Vizcaino L, Garrido M, Sanmartin A, et al. Diagnostic value of proinflammatory interleukins in parapneumonic effusions. **Am J Clin Pathol** 2010;133:884–91.
99. **San José ME**, Ferreiro L, Soneira ME, González-Barcala FJ, Vázquez MC, Golpe A, et al. Utility of measurement of interleukin-1 and interleukin-8 in the diagnosis of complicated parapneumonic pleural effusions. **Am J Clin Pathol** 2014;142:467–73.
100. **Tobin CL**, Gary Lee YC. Pleural infection: What we need to know but don't. **Curr Opin Pulm Med.** 2012;18:321–5.
101. **Hooper C**, Gary Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. **Thorax** 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.
102. **Villena-Garrido V**, Cases-Viedma E, Fernández-Villar A, de Pablo-Gafas A, Pérez-Rodríguez E, Porcel-Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. **Arch Bronconeumol.** 2014;50:235–249.
103. **Ferreiro L**, Toubes ME, Valdés L. Contribución del análisis del líquido pleural al diagnóstico de los derrames pleurales. **Med Clin (Barc)** 2015;145:171-7.
104. **Yam LT**. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. **Ann Intern Med** 1967;66:972-82.
105. **Light RW**, Erozan YS, Ball WC, Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. **Arch Intern Med** 1973;132:854-60.
106. **Petterson T**, Riska H. Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions. **Acta Med Scand** 1981;210:129-35.
107. **Adelman M**, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. **Am J Med** 1984;77:915–20.
108. **Wysenbeek AJ**, Lahav M, Aelion JA, Kaufmann L. Eosinophilic pleural

- effusion: a review of 36 cases. **Respiration** 1985;48:73–6.
109. **Kuhn M**, Fitting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid eosinophilia. **Chest** 1989;96:992–4.
 110. **Rubins JB**, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. **Chest** 1996;110:1271–4.
 111. **Martínez-García MA**, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. **Eur Respir J.** 2000;15:166–9.
 112. **Krenke R**, Nasilowski J, Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Chazan R, et al. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusions. **Eur Respir J.** 2009;34:1111–7.
 113. **Ferreiro L**, San José E, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, Golpe A, Gude F, Anchorena C, Pereyra MF, Zamarrón C, Valdés L. Derrames pleurales eosinofílicos: incidencia, etiología y significado pronóstico. **Arch Bronconeumol** 2011;47:504–509.
 114. **Sahn SA**, Huggins JT, San José E, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. The art of pleural fluid analysis. **Clin Pulm Med** 2013;20:77–96.
 115. **Hirsch A**, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases. **Thorax** 1979; 34:106–12.
 116. **Maskell NA**, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. **Thorax** 2003;58 (suppl 11):ii8-ii17.
 117. **Liang QL**, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. **Thorax** 2008;63:35–41.
 118. **Porcel JM**, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. **Chest** 2004;126:1757–1763.

119. **Ferrer J**, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F. Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. **Chest** 2005;127:1017-22.
120. **Valdés L**, San José E, Ferreiro L, González-Barcala FJ, Golpe A, Álvarez-Dobaño JM, et al. Combining clinical and analytical parameters improves prediction of malignant pleural effusion. **Lung** 2013;191:633-43.
121. **Light RW**. Tumor markers in undiagnosed pleural effusions. **Chest** 2004;126:1721-2.
122. **MacEachern P**, Tremblay A. Pleural controversy: pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. **Respirology** 2011;16:747-54.





11. Conclusiones



1. Las determinaciones de NT-proBNP, tanto el líquido pleural como en suero, para el diagnóstico de los derrames pleurales de origen cardiaco, no son superiores a la del colesterol pleural y a la de los criterios de Light, si bien este último pudo verse favorecido en nuestro estudio por el alto número de exudados de nuestra serie. La combinación del NT-proBNP LP y colesterol pleural es la que mejor diagnostica los derrames pleurales de origen cardiaco. Ante estos resultados, y la influencia de múltiples factores que modifican los niveles de NT-proBNP, no podemos recomendar, por el momento, la inclusión de este parámetro entre las determinaciones a realizar de rutina en la práctica diaria, pero sí podría ser útil en aquellos casos en los que no se ha llegado a saber el origen del derrame y exista sospecha de que pueda ser debido a una insuficiencia cardiaca congestiva.
2. Los resultados de la mayor serie de DPT publicados hasta la fecha, confirma que el ALP puede diagnosticar de forma segura un tercio de los casos de DPT, y, con una alta probabilidad, a casi el 60% de los mismos. Es bien conocido que en los DPT están elevados varios parámetros bioquímicos. Sin embargo, éste es el primer estudio que muestra el uso simultáneo de unas proteínas en LP $\geq 5,0$ g/dL, un porcentaje de linfocitos $\geq 80\%$ y una ADA ≥ 45 U/L para el diagnóstico de TBP. La importancia de estos datos para nuestro conocimiento de los DPT es notoria cuando consideramos las siguientes situaciones: 1) la ausencia de confirmación diagnóstica por los métodos normalmente aceptados, incluso teniendo en cuenta que la eficacia de la biopsia pleural para el Mycobacterium tuberculosis es $\leq 80\%$; 2) la ausencia de una capacidad universal para realizar biopsias pleurales; y 3) el excesivo tiempo de espera para obtener los resultados del cultivo del LP. En tales circunstancias, el ALP puede proporcionar un diagnóstico en un número significativo de casos. No obstante, no podemos olvidar que en ciertas situaciones, tales como los enfermos VIH, y en áreas

con una alta resistencia de la tuberculosis a los fármacos, el aislamiento del *Mycobacterium* es crucial para permitir el estudio de la sensibilidad a los fármacos.

3. En áreas geográficas con una alta prevalencia de tuberculosis y en pacientes jóvenes (<40 años), es posible diagnosticar con seguridad los derrames pleurales tuberculosos con cualquiera de los dos modelos que hemos estudiado, aunque es superior el que incluye la adenosina desaminasa.
4. La determinación de citoquinas proinflamatorias en los procesos con derrame pleural ayudaría a mejorar el tiempo de establecimiento del diagnóstico y la iniciación de procedimientos terapéuticos. La determinación de los niveles en líquido pleural de las IL6 e IL1 β en los exudados pleurales, permitiría descartar aquellas enfermedades que no sean infecciosas o neoplásicas. Del mismo modo, un derrame con un recuento absoluto de neutrófilos bajo y unos niveles elevados en líquido pleural de IL8 nos daría un diagnóstico de empiema con una sensibilidad del 78,6% y una especificidad del 88,4%. Además, la determinación de IL1 β y de neutrófilos en líquido pleural aumenta la eficacia diagnóstica del parámetro tradicional neutrófilos en líquido pleural, para las infecciones pleurales no tuberculosas.
5. Las determinaciones de IL1 β e IL8 en el líquido pleural pueden ser útiles en el diagnóstico de los derrames pleurales complicados al indicarnos de forma precoz la necesidad de llevar a cabo un tratamiento más agresivo en estos pacientes. Se necesitan nuevos estudios, con diseños en los que los parámetros a estudiar no se vean penalizados con respecto a los actualmente establecidos, que confirmen el papel que estas IL pueden jugar en el diagnóstico de estas pleuritis.
6. La presencia de un derrame pleural eosinofílico no puede considerarse un indicador de benignidad, por lo que, ante la presencia de un

derrame pleural de estas características, el protocolo de estudio debería ser el habitual de cualquier derrame pleural. La repetición de toracocentesis no parece que aumente el número de eosinófilos. Por el contrario, la presencia de sangre en el líquido pleural podría justificar la existencia de un derrame pleural eosinofílico.

7. En el análisis de regresión todos los modelos analizados presentaron una elevada rentabilidad para el diagnóstico de los derrames pleurales malignos, siendo mayor para los que combinan variables clínico-radiológicas y analíticas. Aunque la mayor rentabilidad se obtiene con un modelo que utiliza 7 variables (3 clínico-radiológicas y 4 analíticas), uno más sencillo (3 clínico-radiológicas y 1 analítica) supone, en la práctica clínica, una alternativa atractiva por su utilidad y sencillez. Estos resultados justificarían el que antes de llevar a cabo una pleuroscopia, se apliquen estos modelos de predicción de derrame pleural malignos para evitar el realizarla a derrames pleurales benignos.







12. Anexo



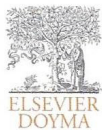
El presente trabajo se basa en 7 trabajos publicados como fruto del trabajo de la Unidad multidisciplinar de Patología pleural. Los trabajos, por orden del actual proyecto de tesis fueron:

- **Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pleural effusions of cardiac origin.**
Valdés L, San José E, Pose A, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Ferreiro L, Anchorena C, Pereyra MF, González-Juanatey JR, Sahn SA. Arch Bronconeumol 2011, May 47(5): 246-51. **Factor de impacto: 1,823**
- **Can tuberculosis pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone?.**
Sahn SA, Huggins JT, San José ME, Alvarez-Dobaño JM, Valdés L. Int J Tuberc Lung Dis 2013; Jun 17(6): 787-93. **Factor de impacto: 2,315.**
- **Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis. A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis.**
Luis Valdés, M^a Esther San José, Antonio Pose, Francisco Gude, Francisco J. González-Barcala, José M. Alvarez-Dobaño, Steven A. Sahn. Respiratory Medicine 2010; 104: 1211-7. **Factor de impacto: 3,086.**
- **Diagnostic Value of Proinflammatory interleukins in Parapneumonic Effusions.**
M Esther San José, Luis Valdés, F. Javier González-Barcala, Luis Vizcaíno, Manuel Garrido, Angeles Sanmartín, Sara Mougán, Antonio Pose, and Angel Segade. Am J Clin Pathol 2010; 133:884-891. **Factor de impacto: 2,514.**
- **Utility of Measurement of Interleukin-1 β and interleukin-8 in the Diagnosis of Complicated Parapneumonic Pleural Effusions.**
San José ME, Ferreiro L, Soneira ME, González-Barcala J, Vázquez MC, Golpe A, Valdés L. Am J Clin Pathol 2014;142:467-73. **Factor de impacto: 2,514.**
- **Eosinophilic pleural effusion: incidence, etiology and prognostic significance.**
Ferreiro L, San José E, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Gude F, Anchorena C, Pereyra MF, Zamarrón C, Valdés L. Arch Bronconeumol 2011, Oct 47(10):504-9. **Factor de impacto: 1,823.**
- **Combining Clinical and Analytical Parameters Improves Prediction of Malignant Pleural Effusion.**

Valdés L, San José ME, Ferreiro L, González-Barcala FJ, Golpe A, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Rodríguez-Núñez N, Rábade C, Lama A, Gude F. Lung 2013. **Factor de impacto: 2,271.**

Factor de impacto total: 16,346





Original

Valor diagnóstico de los niveles del N-terminal pro-péptido natriurético cerebral en los derrames pleurales de origen cardíaco

Luis Valdés^{a,*}, Esther San José^b, Antonio Pose^c, Francisco J. González-Barcala^a, José M. Álvarez-Dobaño^a, Lucía Ferreiro^a, Christian Anchorena^a, Marco F. Pereyra^a, José R. González-Juanatey^d y Steven A. Sahn^e

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^c Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^d Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^e Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de enero de 2011

Aceptado el 12 de febrero de 2011

On-line el 6 de abril de 2011

Palabras clave:

Diagnóstico
Insuficiencia cardíaca
NT-pro-BNP
Derrame pleural

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico del derrame pleural (DP) cardiogénico plantea dificultades con frecuencia. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad diagnóstica en el DP en pacientes con insuficiencia cardíaca, de los niveles del fragmento N terminal del pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), tanto en líquido pleural (LP) como en sangre (S), y compararlo con los criterios de Light, el colesterol en líquido pleural (COL LP) y en suero (COL S).

Pacientes y método: Todos los biomarcadores fueron evaluados en 398 DP (26,9% trasudados). El área bajo la curva (ABC) cuantificó la precisión diagnóstica global; y mediante curvas ROC se evaluó la precisión diagnóstica de los diversos parámetros.

Resultados: El ABC ROC para el NT-proBNP pleural fue 0,894, sin diferencias significativas con el COL LP (0,914) ni con los criterios de Light (0,896). La sensibilidad, especificidad, razón de probabilidad positiva (RPP) y razón de probabilidad negativa (RPN) fueron 85,1% (94,1% para COL LP), 79,9% (90,2% para los criterios de Light), 4,24 (7,27 para los criterios de Light) y 0,19 (0,07 para COL LP), respectivamente. La combinación del NT-proBNP en LP \geq 276 pg/ml y COL LP \leq 57 mg/dL consiguieron clasificar el mayor número de DP correctamente (sensibilidad 97,8%, especificidad 85,4%).

Conclusiones: El rendimiento diagnóstico del NT-proBNP en DP cardiogénicos no es superior al COL LP ni a los criterios de Light, aunque pudiera ser diagnóstico en trasudados de otro origen.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnostic Value of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Pleural Effusions of Cardiac Origin

ABSTRACT

Introduction: The diagnosis of cardiogenic pleural effusion (PE) is often difficult to make. The objective of our study was to evaluate the diagnostic usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in PE patients with heart failure, in pleural fluid (PF) and blood (B), and to compare the cholesterol in pleural fluid (CHOL PF) and in serum (CHOL S) with the Light criteria.

Patients and methods: All the biomarkers were evaluated in 398 PF (26.9% transudates). The area under the curve (AUC) quantified the overall diagnostic precision. The diagnostic precision of the different parameters was also assessed using the ROC curves.

Keywords:

Diagnosis
Heart failure
NT-pro-BNP
Pleural effusion

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone?

S. A. Sahn,* J. T. Huggins,* M. E. San José,[†] J. M. Álvarez-Dobaño,[‡] L. Valdés[‡]

*Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA; [†]Servicio de Analisis Clínicos and [‡]Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico, Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

SUMMARY

OBJECTIVE: To assess whether pleural fluid analysis (PFA) can confidently diagnose tuberculous pleural effusion (TPE).

METHODS: PFA of 548 TPEs was performed between January 1991 and December 2011. The control group consisted of patients with malignant PE (MPE), complicated parapneumonic/empyema (infectious) PE (IPE), miscellaneous PE (MisPE) and transudative PE (TrPE).

RESULTS: The PFA of 548 histologically or culture-positive consecutive cases of TPE was compared with that of 158 consecutive cases of MPE, 113 cases of IPE, 37 cases of MisPE and 115 cases of TrPE. Statistically significant differences were noted in pleural fluid glucose,

pH, cholesterol, triglycerides, adenosine deaminase (ADA), and total percentages of lymphocytes, neutrophils and macrophages when TPEs were compared to all other groups. Of the TPEs, 99.1% were exudates. Pleural fluid protein ≥ 5.0 g/dl, lymphocytes $> 80\%$ and ADA > 45 U/l were diagnostic of TPE, with a specificity of 100%, a sensitivity of 34.9% and an area under the curve of 0.975.

CONCLUSION: PFA alone was diagnostic in one third of the TPE cases, with a high probability in nearly 60%.

KEY WORDS: adenosine deaminase; ADA; total protein; lymphocytosis

IN SOME geographical areas, tuberculous pleural effusion (TPE) is the most common cause of pleural effusion (PE).¹ PEs are the most common manifestation of extra-pulmonary tuberculosis (TB) in Galicia, Spain,² although globally it is considered to be the second most common, exceeded only by lymphatic involvement.³

A definitive diagnosis of TPE requires a positive culture from pleural fluid (PF) or pleural tissue with histological presence of pleural granulomas.⁴ However, in some cases it is difficult to establish a diagnosis. TPE results from a delayed hypersensitivity reaction to mycobacterial antigens that have entered the pleural space.⁵ It is likely that tuberculous antigens enter the pleural space following the leakage or rupture of a subpleural focus of disease.⁶ At times this equates to a small number of mycobacteria that enter the pleural cavity; for this reason, the yield of acid-fast bacilli (AFB) stain and culture may be low. Pleural biopsy is not readily available in most hospitals, and even when pleural biopsies are performed the mycobacterial yield does not exceed 80%, and the tuberculin skin test can be negative in up to one third of patients.⁷

Clinicians therefore need to explore other diagnostic options, such as analysing the characteristics

of the PF. In TPE, the clinician may not have access to the diagnostic procedures mentioned above, and PF culture is often negative.

The aim of this study was to assess whether it is possible to diagnose TPE based on pleural fluid analysis (PFA) in isolation.

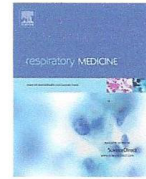
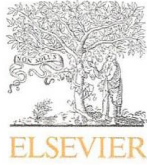
MATERIAL AND METHODS

All patients with documented TPE consecutively diagnosed between 1 January 1991 and 31 December 2011 were included in the study. The diagnosis of TPE was substantiated by previously established criteria.^{7,8} The study was performed in a university general hospital in Galicia in the northwest of Spain, where the incidence of TB in 1996 (the first year for which reliable data are available) was 72.3 per 100 000 population⁹ and 28/100 000 in 2010,² with an incidence of TPE of 4.8/100 000 in 2009.¹⁰

The TPE cases were divided into four periods according to the year of diagnosis (period I: 1991–1996; period II: 1997–2001; period III: 2002–2006 and period IV: 2007–2011) to determine whether there were significant differences between the study periods.

Correspondence to: Steven A Sahn, Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, 96 Jonathan Lucas Street, CSB 812, Charleston, SC 29425, USA. Tel: (+1) 843 792 3167. Fax: (+1) 843 792 0732. e-mail: sahnrsa@muscc.edu

Article submitted 27 November 2012. Final version accepted 24 January 2013.



Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis

Luis Valdés^{a,*}, M^a Esther San José^b, Antonio Pose^c, Francisco Gude^d,
Francisco J. González-Barcala^e, José M. Álvarez-Dobaño^a,
Steven A. Sahn^f

^a Pulmonary Division, University Hospital Center, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^b Clinical Laboratory, University Hospital Center, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^c Internal Medicine Department, University Hospital Center, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^d Clinical Research Unit, University Hospital Center, 15706 Santiago de Compostela, Spain

^e Pulmonary Division, Pontevedra Hospital Center, 36002 Pontevedra, Spain

^f Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC 29425, USA

Received 6 October 2009; accepted 28 February 2010

Available online 26 March 2010

KEYWORDS

Pleural effusion;
Tuberculosis;
Diagnosis

Summary

Background: Tuberculous pleural effusions (TPE) are common. The diagnosis is often problematic. As the determination of ADA is often unavailable in some countries, the aim of this study was to evaluate the diagnostic usefulness of other data from pleural fluid analysis, in young patients from populations with high prevalence of tuberculosis (TB).

Methods: We analysed 218 patients with pleural effusion (165 tuberculous, 21 infectious, 11 neoplastic, 16 miscellaneous, 3 idiopathic). We performed two regression models; one included pleural fluid ADA values (model 1), and the other without ADA (model 2).

Results: Model 1 selected two variables (ADA >35 U/L and lymphocytes >31.5%) and correctly classified 216/218 effusions (1 false negative, 1 false positive). Model 2 (without ADA) selected three variables: lymphocytes >31.5%, fever and cough, and correctly classified 207/218 effusions (8 false negatives, 3 false positives). The sensitivity of models 1 and 2 was 99.4% and 95.2%, specificity 98.1% and 94.3% and accuracy 99% and 95%.

* Corresponding author. Servicio de Neumología, Hospital de Conxo, Complejo Hospitalario Clínico Universitario de Santiago, Rúa Dr. Ramón Baltar s/n, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, Spain.

E-mail address: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

Diagnostic Value of Proinflammatory Interleukins in Parapneumonic Effusions

M. Esther San José, PhD,¹ Luis Valdes, PhD,² F. Javier Gonzalez-Barcala, PhD,² Luis Vizcaino, PhD,¹ Manuel Garrido, PhD,¹ Angeles Sanmartin, PhD,¹ Sara Mougan, PhD,¹ Antonio Pose, PhD,³ and Angel Segade, PhD¹

Key Words: Interleukin 8; Interleukin 1; Interleukin 6; Parapneumonic effusions; Pleural fluid

DOI: 10.1309/AJCPB67PYKVRVPPR

Abstract

Pleural effusion appears in approximately 40% of patients with pneumonia. Given that microbiology results are often negative, its diagnosis is frequently based on clinical criteria. Our study consisted of 266 patients, divided into infectious (n = 34), tuberculous (n = 54), paraneoplastic (n = 63), miscellaneous exudates (n = 53), and transudates (n = 62). Interleukin (IL)-6, IL-8, and IL-1 β were measured in the pleural fluid and serum of all patients, as well as the different cell populations in the pleural fluid.

Analysis of the receiver operating characteristic curves of the different ILs in pleural fluid for the diagnosis of parapneumonic/empyematous effusion showed IL-6 with a sensitivity of 38.2% and specificity of 97.4%, IL-8 with a sensitivity of 73.5% and specificity of 65.1%, IL-1 β with a sensitivity of 55.6% and specificity of 91.3%, and total neutrophil count in pleural fluid (PNEU) with a sensitivity of 62.9% and specificity of 91.1%. The combination of IL-1 β and PNEU improved the yield, with a sensitivity of 75.7% and a specificity of 83.1%.

Pleural effusion is a common complication in numerous diseases, and the differential diagnosis is occasionally difficult to obtain without using invasive procedures.¹⁻³ Although there is currently a wide variety of laboratory tests, a significant portion of pleural fluids of infectious origin remain undiagnosed,⁴ or diagnosis is exclusively based on clinical evidence because 30% to 35% of microbiologic studies on pleural fluids of parapneumonic origin have a negative culture.

In infections, fractions of the cell wall and other components associated with bacterial membrane can stimulate monocytes, macrophages, lymphocytes, and other cells present in the pleural space to liberate the different endogenous inflammatory mediators or cytokines responsible for the host response to these microorganisms.⁵ Our objective was to find out if any of these proinflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-6, IL-8, and IL-1 β could help in the differential diagnosis of pleural fluids of nontuberculous infectious origin.

IL-6 is an immune system mediator that takes part in a large variety of biologic actions. It functions as a differentiation factor for B cells and acts as an activation factor of T cells.^{4,6} Many types of cells, such as monocytes, macrophages, fibroblasts, endothelial cells, keratinocytes, T cells, and several tumor lines, can synthesize IL-6. Increased serum levels of IL-6 may be produced in different diseases, such as sepsis, autoimmune diseases, lymphomas, AIDS, liver cirrhosis, and in patients with infections or transplant rejection.⁷

IL-8 is a nonglycosylated protein, and one of its most important biochemical functions is that it acts as a chemoattractant for neutrophils.⁸ Initially, IL-8 was purified from monocytes, which are believed to be the major source of the protein, but many other cell types can synthesize IL-8, such

Utility of Measurement of Interleukin-1 β and Interleukin-8 in the Diagnosis of Complicated Parapneumonic Pleural Effusions

M. Esther San José, MD,¹ Lucia Ferreiro, MD,² M. Esther Soneira, MT,¹ Francisco J. González-Barcala, MD,² M. Carmen Vázquez, MT,¹ Antonio Golpe, MD,² and Luis Valdés, MD²

From the ¹Central Laboratory and ²Pulmonology Department, University Hospital Complex of Santiago, La Coruña, Spain.

Key Words: Parapneumonic pleural effusion; Complicated parapneumonic pleural effusion; Empyema; Interleukin-1 β ; Interleukin-8; pH; LD; Glucose

Am J Clin Pathol October 2014;142:467-473

DOI: 10.1309/AJCPDC7PS8TIPBXP

CME/SAM

ABSTRACT

Objectives: Thirty percent of patients with pneumonia develop pleural effusion, and of these, 20% have complicated effusion (CPPE), which may require a chest tube or surgery for resolution. The objective of the study is to compare the diagnostic yield of determining interleukin-1 β and interleukin-8 in pleural fluid (PF) (PFIL-1 β and PFIL-8) with respect to classic criteria (pH <7.2, lactate dehydrogenase [LD] >1,000 IU/mL, and/or glucose <60 mg/dL) in the early diagnosis of CPPE.

Methods: Of the 559 patients studied, 40 had CPPE. All underwent PF analysis: pH, glucose (PFGLUC), LD (PFLD), PFIL-1 β and PFIL-8, and PF/serum ratios (PF/SIL-1 β and PF/SIL-8).

Results: The diagnostic criterion that showed the best area under the curve was the combination of PF/SIL-8 and PFIL-1 β (0.906), with a statistically significant difference ($P < .05$) compared with the classic criterion of pH and PFGLUC or PFLD (0.826). The combination of PF/SIL-8 and PFIL-1 β (cutoffs >5.73 and >9.14 pg/mL, respectively) was significantly more sensitive (72.7%) and more specific (97.9%) ($P < .05$) than the rest of the parameters used.

Conclusions: Measurement of IL-1 β and IL-8 in pleural fluid may be useful in the early diagnosis of CPPE, although individually, it may not improve the results obtained with the PFLD. Further studies are needed to more firmly establish what role these new parameters can play in the diagnosis of CPPE.

Upon completion of this activity you will be able to:

- apply pH levels in pleural fluid lower in diagnosis of suspected infectious pleural effusions.
- describe the usual cellular composition of complicated parapneumonic effusions, including relative proportions of types of leukocytes present.
- describe the potential utility of measuring proinflammatory interleukins IL-1 and IL-8 in pleural fluid from complicated parapneumonic effusions.

The ASCP is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The ASCP designates this journal-based CME activity for a maximum of 1 AIMA PRA Category 1 Credit™ per article. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This activity qualifies as an American Board of Pathology Maintenance of Certification Part II Self-Assessment Module.

The authors of this article and the planning committee members and staff have no relevant financial relationships with commercial interests to disclose. Questions appear on p 574. Exam is located at www.ascp.org/ajcpme.

Parapneumonic pleural effusion (PPE) is defined as the accumulation of pleural fluid (PF) associated with exudative pneumonia, lung abscess, or bronchiectasis.¹⁻³ Thirty percent of patients with pneumonia develop pleural effusion (PE).^{1,4-7} Normally, this uncomplicated PPE (UCPPE) is resolved with standard antibiotic treatment, but 2% to 30% evolve into a complicated PPE (CPPE), which requires the placement of an intercostal catheter or even surgery for resolution.^{1,4,8} Delay in the initiation of appropriate therapy for these effusions can cause a substantial increase in morbidity.

However, no clinical or radiographic findings provide sufficient diagnostic certainty to establish the need for pleural drainage in patients with PPE.^{9,10} Observing intrapleural pus or nonpurulent fluid with positive Gram stain is an indication for immediate drainage of PF but has low diagnostic sensitivity. The measurement of pH (<7.20), glucose (<60 mg/dL), and



Original

Derrames pleurales eosinofílicos: incidencia, etiología y significado pronóstico

Lucía Ferreiro^a, Esther San José^b, Francisco Javier González-Barcala^a, José Manuel Álvarez-Dobaño^a, Antonio Golpe^a, Francisco Gude^c, Christian Anchorena^a, Marco F. Pereyra^a, Carlos Zamarrón^a y Luis Valdés^{a,*}

^a Servicios de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^b Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Unidad de Investigación Clínica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2011

Aceptado el 8 de junio de 2011

On-line el 9 de agosto de 2011

Palabras clave:

Derrames pleurales eosinofílicos

Incidencia

Etiología

Significado pronóstico

RESUMEN

Introducción: Los derrames pleurales eosinofílicos (DPE) se asociaban a un menor riesgo de malignidad con una potencial relación causal con la presencia de aire y/o sangre en el espacio pleural. Sin embargo, ambas teorías han quedado en entredicho tras las últimas publicaciones.

Objetivos: Conocer la incidencia y etiología de los DPE y comprobar si en toracocentesis sucesivas aumentan los eosinófilos en el líquido pleural (LP).

Material y métodos: Analizamos 730 muestras de LP correspondientes a 605 pacientes ingresados entre enero-2004 y diciembre-2010.

Resultados: Identificamos 55 muestras con un DPE correspondientes a 50 pacientes (8,3%). Las etiologías más frecuentes de DPE fueron: desconocida (36%) y neoplasia (30%). No hubo diferencias significativas en la incidencia de neoplasias entre los derrames pleurales no eosinofílicos (DPNE) (25,9%) y los DPE (30%) ($p=0,533$). A 100 pacientes (16,5%) se les repitió la toracocentesis. De los 9 con un DPE en la primera, 6 lo mantenían en la segunda. De los 91 con un DPNE en la primera toracocentesis, 8 (8,8%) tuvieron un DPE en las sucesivas. El porcentaje de eosinófilos no aumentó en las toracocentesis sucesivas ($p=0,427$). En los DPE se encontró correlación significativa entre los números de hematías y de eosinófilos en LP ($r=0,563$; $p=0,000$).

Conclusiones: Un DPE no puede considerarse un indicador de benignidad por lo que debe ser estudiado como cualquier derrame pleural. La repetición de toracocentesis no parece que aumente el número de eosinófilos y, por último, la presencia de sangre en el LP podría justificar la existencia de un DPE.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Eosinophilic Pleural Effusion: Incidence, Etiology and Prognostic Significance

ABSTRACT

Introduction: Eosinophilic pleural effusion (EPE) has been associated with less risk for malignancy with a potential causal relationship with the presence of air and/or blood in the pleural space. However, these theories have fallen by the wayside in the light of recent publications.

Objectives: To determine the incidence and etiology of EPE and to observe whether the eosinophils in the pleural liquid (PL) increase in successive thoracocentesis.

Patients and Methods: We analyzed 730 PL samples from 605 patients hospitalized between January 2004 and December 2010.

Results: We identified 55 samples with EPE from 50 patients (8.3%). The most frequent etiologies of EPE were: unknown (36%) and neoplasm (30%). There were no significant differences in the incidence of neoplasms between the non-eosinophilic pleural effusions (non-EPE) (25.9%) and the EPE (30%) ($p=0.533$). One hundred patients (16.5%) underwent a second thoracocentesis. Out of the 9 who had EPE in the first, 6 maintained EPE in the second. Out of the 91 with non-EPE in the first thoracocentesis, 8 (8.8%) had EPE in the repeat thoracocentesis. The percentage of eosinophils did not increase in the successive thoracocentesis ($p=0.427$). In the EPE, a significant correlation was found between the number of hematocytes and eosinophils in the PL ($r=0.563$; $p=0.000$).

Keywords:

Eosinophilic pleural effusion

Incidence

Etiology

Prognostic significance

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

Predicting malignant and tuberculous pleural effusions through demographics and pleural fluid analysis of patients

Luis Valdés¹, Esther San-José², Lucía Ferreiro³, Antonio Golpe¹, Francisco-Javier González-Barcala¹, María E. Toubes³, María X. Rodríguez-Álvarez⁴, José M. Álvarez-Dobaño¹, Nuria Rodríguez-Núñez³, Carlos Rábade³ and Francisco Gude⁵

1 Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

2 Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

3 Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

4 Unidad de Epidemiología Clínica, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, Spain

5 Unidad de Epidemiología Clínica, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Grupo Epidemiología de Enfermedades Frecuentes, Instituto de Investigaciones, Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, Spain

Abstract

Introduction: The differential diagnosis of malignant and tuberculous pleural effusion is frequently difficult.

Objectives: The aim of our study is to determine the discrimination value of demographic parameters and different biological markers in pleural fluid.

Methods: In pleural fluid obtained from 106 patients with tuberculous, 250 with malignant and 218 with miscellaneous pleural effusion, clinical and analytical parameters were analysed, applying polytomous regression analysis and the receiver operating characteristic (ROC) curves.

Results: The three groups could be differentiated using the measured markers. Age, tumour necrosis factor- α , lactate dehydrogenase (LDH), adenosine deaminase (ADA), C-reactive protein (CRP) and carcinoembryonic antigen (CEA) were significant predictors for discriminating tuberculous from malignant pleural effusions; nucleated cells, lymphocytes, cholesterol, LDH, ADA, CRP, CEA and CA15.3 distinguish between malignant and miscellaneous pleural effusions. The ROC areas (95% confidence interval) were, 0.973 (0.953, 0.992) for tuberculous, 0.922 (0.900, 0.943) for miscellaneous, and 0.927 (0.907, 0.948) for malignant pleural effusion. The polytomous model correctly classified a significantly high proportion of patients with tuberculosis (85.8%) and cancer (81.6%). The incorrect classification rate was 17.8%, which increased to 19.5% in the correction using bootstrap.

Conclusions: The results obtained to estimate the probability of tuberculous and malignant pleural effusion confirm that this model achieves a high diagnostic accuracy. This model should be applied to determine which patients with a pleural effusion of unknown origin would not benefit from further invasive procedures.

Please cite this paper as: Valdés L, San-José E, Ferreiro L, Golpe A, González-Barcala F-J, Toubes ME, Rodríguez-Álvarez MX, Álvarez-Dobaño JM, Rodríguez-Núñez N, Rábade C and Gude F. Predicting malignant and tuberculous pleural effusions through demographics and pleural fluid analysis of patients. *Clin Respir J* 2014; **8**: 299-305. DOI:10.1111/crj.12125.

Key words

differential diagnosis – malignant pleural exudates – pleural effusion – tuberculous pleural exudates

Correspondence

Luis Valdés, MD, PhD, Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Travesía da Choupana s/n, 15706 Santiago de Compostela, Spain.
Tel: +34981950311
Fax: +34981951093
email: luis.valdes.cuadrado@sergas.es

Received: 21 May 2013

Revision requested: 20 December 2013

Accepted: 17 February 2014

DOI:10.1111/crj.12125

Authorship and contributorship

Valdés L, corresponding author, guarantor, conception and design, analysis and interpretation of data, drafted the submitted article, final approval of the version. SanJosé E, conception and design, analysis and interpretation of data, drafted the submitted article, final approval of the version. Ferreiro L, co-author, acquisition of data, revised the article critically, final approval of the version. Golpe A, co-author, acquisition of data, revised the article critically, final approval of the version. González-Barcala FJ, co-author, conception and design, analysis and interpretation of data, drafted the submitted article, final approval of the version. Toubes ME, co-author, acquisition of data, revised the