

# PCCU

PULMONARY AND CRITICAL CARE UPDATE

ESTE ARTICULO ORIGINAL HA SIDO PUBLICADO EN LA SECCIÓN PCCU-Actualizaciones en Neumología y Cuidado Crítico- de la pagina web del American College of Chest Physicians -ACCP- ([www.chestnet.org](http://www.chestnet.org) <<http://www.chestnet.org/>>) Vol. 22 Capítulos 1-2 año 2008. ACCP ofrece mensualmente este programa PCCU único de educación continua en el cual un distinguido grupo editorial y expertos clínicos publican dos capítulos con información clínica actualizada precisa en temas actuales de Neumología, Cuidado Crítico y sueño. Los objetivos principales de esta publicación son : Actualización de su conocimiento en tópicos de importancia en Neumología, Cuidado Crítico y Sueño y poder aprender algunos procedimientos útiles en la practica clínica. En su publicación original PCCU esta conectado a un sistema de evaluación por medio de preguntas que brinda la posibilidad de obtención de puntos para acreditación para el sistema de Educación Medica Continuada.

## Evaluación del Paciente con Derrame Pleural

**Autor: Steven A. Sahn, MD, FCCP**

**Traducción: Alvaro Morales MD FCCP**

*El presente Artículo «Evaluación del Paciente con Derrame Pleural»*

*Autor: Steven A. Sahn, MD, FCCP, ha sido traducido y reproducido con la autorización de American College of Chest Physicians (ACCP) entidad propietaria del mismo. El ACCP, sus directores, regentes, miembros de los comités ejecutivos, sus miembros, entidades relacionadas, empleados, representantes y otros agentes, referidos conjuntamente como «ACCP» y las Partes Relacionadas no son responsables ni garantizan, y expresamente niegan cualquier responsabilidad por el contenido del artículo, aclarando que los conceptos emitidos son exclusivamente del autor. El contenido debe ser interpretado como tal y en ninguna forma podrá reemplazar un consejo médico ni pretende reemplazar la consulta con un profesional médico en la materia. Bajo ninguna circunstancia el ACCP y las Partes Relacionadas podrán ser sujetos de responsabilidades directas o indirectas, o demandas por el contenido existente en esta publicación.*

Derrames Pleurales son de presentación muy frecuente y son encontrados en pacientes de todas las especialidades clínicas y quirúrgicas. La incidencia anual de nuevos casos de derrames pleurales se calcula es de aproximadamente 1.5 millones en Estados Unidos. La Toracentesis es un procedimiento diagnóstico muy simple que se puede hacer en el Consultorio, en la habitación del paciente, en las unidades de cuidado intensivo o en una sala de procedimientos. El estudio del líquido pleural no necesariamente hará diagnósticos exactos pero será una guía muy importante para la orientación clínica del caso. Una cuidadosa y completa historia clínica, un examen clínico completo y detallado, exámenes de laboratorio clínico, una adecuada interpretación de las imágenes radiológicas, previo a la toracentesis diagnóstica, logran con mucha frecuencia hacer un diagnóstico y una orientación adecuada de la investigación de cada caso individual. En este capítulo no solamente desarrollaré el tema acerca del análisis del líquido pleural sino que también resaltaré la importancia de algunos detalles de la historia clínica, del examen físico, de la radiología que conducirán a un diagnóstico diferencial adecuado previo a la Toracentesis diagnóstica.

### **HISTORIA**

Los pacientes que se presentan con un derrame pleural pueden encontrarse sintomáticos o asintomáticos. Los diagnósticos encontrados en pacientes asintomáticos se encuentran en la Tabla 1. Por ejemplo aproximadamente la mitad de los pacientes con artritis reumatoidea estarán asintomáticos (2) y el 60-70% de los pacientes con enfermedad pleural benigna por asbestos no presentan síntomas (3). En contraste como se muestra en la Tabla 2 pacientes con Neumonía Bacteriana, Lupus Eritematoso sistémico, (4) posterior a injuria miocárdica (5) y falla cardíaca congestiva siempre tendrán síntomas asociados al derrame pleural.

**Tabla 1. Diagnósticos en Pacientes que se presentan con derrame pleural y se encuentran asintomáticos**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad Pleural por Asbestos</li> <li>• Hipoalbuminemia</li> <li>• Síndrome Nefrótico</li> <li>• Diálisis Peritoneal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad pleural reumática</li> <li>• Urinotórax</li> <li>• Síndrome de uñas amarillas</li> <li>• Síndrome de Pulmón atrapado</li> </ul>
---	---

Disnea y dolor pleural son los más frecuentes síntomas observados en pacientes con derrame pleural. Aquellos con pequeños derrames pleurales y pulmones normales no percibirán síntomas, en contraste se podrán presentar derrames pleurales masivos con desviación mediastinal contra lateral que producen disnea severa inclusive en reposo. El dolor de tipo pleural es lo más frecuentemente observado en pacientes con enfermedad pleural y se acompaña típicamente de derrame pleural (6). La intensidad del dolor varía de acuerdo a la severidad de la inflamación pleural, es descrito como tipo picada ardor o cuchillada, se incrementa con la inspiración, la tos o el estornudo. Es frecuentemente localizado en el sitio de la inflamación pero puede también estar referido a otro lugar. Cuando hay inflamación costal asociada, se localiza exactamente en el área afectada, aumenta con la compresión costal y la piel estará hipersensible. Cuando hay compromiso anterior lateral y posterior de la superficie pleural diafragmática el dolor típicamente se irradia a la parte dorsal baja del tórax o inclusive a la región lumbar y al abdomen. En contraste si la porción central diafragmática es la afectada produce dolor referido típicamente a al hombro y región cervical ipsilateral debido a que las fibras del nervio frenico entran a la medula espinal a nivel de C4 lugar de frecuente referencia de dolores originados en el hombro.

La lista de medicamentos que pueden producir enfermedad pleural es significativamente menor que la asociada a enfermedad pulmonar, pero deben siempre ser consideradas como causa de derrame o fibrosis pleural en aquellos casos de difícil diagnóstico. Los medicamentos que se han asociado a derrame pleural son Bromocriptina, Ciclofosfamida, Antrolone, Mesalamina, Metrotexate, Mitomicina, Nitrofurantoina, Procarbacin, Acido Valpróico entre otras.

**Tabla 2 . Diagnósticos en pacientes que se presentan con un derrame pleural y que típicamente siempre estarán sintomáticos.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía Bacteriana</li> <li>• Derrame pleural maligno metastático</li> <li>• Insuficiencia Cardíaca Congestiva</li> <li>• Pleuritis lúpica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mesotelioma Maligno</li> <li>• Trombo-Embolismo Pulmonar</li> <li>• Síndrome post injuria cardíaca</li> </ul>
---	--

**EXAMEN FISICO**

La presencia de derrame pleural interfiere con la transmisión de sonido desde el pulmón hacia el estetoscopio por separar el pulmón de la pared pleural. La presencia de signos físicos dependerá de la cantidad de líquido pleural presente y del grado de compresión pulmonar. El estado del pulmón subyacente y la permeabilidad bronquial alterara en forma variable los signo físicos que se presentan. Con volúmenes pequeños menores de 250cc el examen clínico será completamente normal. Cuando la cantidad de líquido sobrepasa los 500 CC encontraremos matidez a la percusión, el fremito vocal disminuido, y el murmullo vesicular reducido de intensidad al compararlo con el pulmón contralateral normal (8). Cuando el derrame pleural sobrepasa los 1000 CC encontraremos egofonía y soplo tubárico en la parte superior del derrame pleural.

**RADIOLOGIA**

La Radiografía simple de tórax orientara en forma importante el diagnóstico antes de practicar una toracentesis diagnóstica. Múltiples diagnósticos diferenciales deben considerarse ante la presencia de un derrame pleural

asociado a otras anomalías radiológicas. Derrames pleurales solitarios sin otra anomalía en enfermedades infecciosas sugieren la presencia de pleuritis tuberculosa (9), pleuritis viral (10), o neumonías muy pequeñas. Cuando el derrame pleural solitario se encuentra asociado a enfermedades reumáticas el Lupus Eritematoso (4) sistémico y la Artritis reumatoidea (11) son las enfermedades del colágeno más frecuentemente encontradas. Metástasis pleurales, Linfoma Hodgkin y Leucemia pueden presentarse también como derrame pleural solitario. Ante la presencia de un derrame pleural masivo –opacidad de todo el hemitórax - con desviación mediastinal contralateral, la posibilidad diagnóstica mayor es la enfermedad pleural metastásica de origen extrapulmonar (12). En los derrames pleurales masivos sin desviación mediastinal contralateral, el diagnóstico de mesotelioma o de carcinoma bronquial son los más frecuentes (13). Derrames pleurales solitarios se asocian a enfermedades subdiafrágicas: transudados por enfermedad hepática –hidrotórax hepático - , síndrome nefrótico, urinitórax, diálisis peritoneal. Exudados pleurales secundarios a pancreatitis aguda y crónica, ascitis quillosa, abscesos e infartos hepáticos y esplénicos (15).

Los derrames pleurales bilaterales generalmente son transudados, como en la falla cardíaca congestiva, el síndrome nefrótico, la hipoalbuminemia y la pericarditis constrictiva. La silueta cardíaca estará siempre agrandada en la falla cardíaca congestiva pero será de tamaño normal en el síndrome nefrótico y la pericarditis constrictiva (16). Derrames pleurales bilaterales con un corazón de tamaño normal se encuentran en caso de derrames pleurales malignos no originados en el pulmón pero también ocurren en pleuritis lupica, pleuritis reumática, hidrotórax hepático e hipoalbuminemia (16)

La radiografía del tórax con infiltrados intersticiales hace necesario diferenciar, edema pulmonar, enfermedad reumática (11), asbestosis pleuro-pulmonar (3), linfangitis carcinomatosa (17), linfangio-leiomatosis (18), neumonía viral o micoplasma (19), Sarcoidosis (20), Neumonía por *Pn. Carinii* (21). Los derrames pleurales asociados a nódulos pulmonares bilaterales son frecuentemente asociados a Cáncer, granulomatosis de Wegener (22), enfermedad reumática (11), embolias sépticas (23), Sarcoidosis (20) o Tularemia (24)

## **EL ANALISIS DEL LÍQUIDO PLEURAL**

Todos los pacientes que presentan un nuevo derrame pleural deben ser sometidos a una toracentesis diagnóstica. Se exceptúan casos de falla cardíaca congestiva típica que no permite ninguna duda en el diagnóstico, y un muy pequeño derrame pleural en el caso de pleuritis virales. De todas maneras observación es indispensable en los casos mencionados y si el cuadro clínico empeora o se presenta en forma atípica debe practicarse una toracentesis diagnóstica sin retardo. Por ejemplo si un paciente con falla cardíaca presenta dolor pleural, fiebre, o derrame pleural unilateral, derrame pleural izquierdo mayor que en el lado derecho, una silueta cardíaca de tamaño normal, o una hipoxemia mayor de lo esperado, una punción toracentesis diagnóstica debe practicarse inmediatamente. (25). En un estudio prospectivo de 129 casos publicada hace 20 años, la toracentesis logró un diagnóstico definitivo en únicamente el 18% de los casos y un diagnóstico presuntivo en el 55% de los casos (26). En el 27% de los casos restantes, el análisis del líquido pleural fue compatible con dos o más diagnósticos clínicos, sin embargo dicho análisis excluyó posibles diagnósticos como el empiema. Durante los últimos 10 años los médicos han recibido mejor educación respecto al estudio de las enfermedades pleurales y el análisis del líquido pleural, junto con el cuadro clínico deberían permitir un diagnóstico definitivo cercano al 95% de los casos. La tabla 3 enumera las condiciones en las cuales un diagnóstico puede hacerse en forma definitiva, con el análisis del líquido pleural (27). Citología tumoral positiva, pus en el espacio pleural o aislamiento de un micro-organismo en el líquido son diagnósticos definitivos. pH bajo altas cifras de amilasa en ausencia de malignidad establecen el diagnóstico de ruptura esofágica. Otros ejemplos son el estudio citológico del derrame pleural reumático (28) o el hallazgo de B2-transferrina en el líquido pleural secundario a una fístula duro-pleural (29).

## **APARIENCIA**

La observación inicial del líquido obtenido es muy importante. El color las características físicas y el olor pueden ser diagnóstico o ayudar a su orientación (27) (Tabla 4). Un líquido claro transparente sugiere un transudado, pero un líquido paucicelular no puede ser excluido. Un líquido sanguinolento (hematocrito < 1%) no ayuda en forma definitiva, sin embargo cuando el líquido pleural es francamente sanguinolento el diagnóstico puede circunscribirse a tumoral, derrame pleural por asbestosis pleural, síndrome post injuria cardíaca o embolia pulmonar, estos en ausencia de antecedentes de trauma torácico. Un Hemotórax (definido como una relación de hematocrito de liq. pleural/ hematocrito

**Tabla 3.** Diagnósticos que pueden ser establecidos en forma «definitiva» mediante análisis del líquido pleural

Patología	Hallazgos en líquido pleural
<b>Pancreatitis aguda</b>	Líquido rico en isoamilasa pancreática con relación de amilasa pleural/serica 3-5/1 con predominancia de neutrófilos.
<b>Fístula bilio-pleural</b>	Gradiente entre líquido pleural/serico de bilirrubina >1.0
<b>Derrame pleural alto en colesterol</b>	Hallazgo de microscopia: Cristales de colesterol
<b>Quilotórax</b>	Triglicéridos > 110mg/dl. Presencia de quilomicrones
<b>Derrame paraneumónico complicado</b>	Coloración de gram positiva o cultivo. pH < 7.2. Loculación en ex. Radiológico.
<b>Fístula duro-pleural</b>	Presencia de b-transferrina
<b>Empiema</b>	Apariencia: purulenta, fetidez.
<b>Ruptura esofágica</b>	Líquido rico en isoamilasa salivar y acidosis de líquido pleural (frecuentemente pH <6.0). Presencia de partículas alimenticias o células epiteliales escamosas.
<b>Migración extravascular de catéter venoso central</b>	Observación radiológica. Glucosa con gradiente de líquido pleural/sérico > 1,0
<b>Derrame pleural miótico</b>	Coloración positiva para KOH (hidróxido de potasio) o cultivo
<b>Glycinotorax</b>	Glicina con gradiente líquido pleural/serico elevado posterior a cirugía urológica.
<b>Hemotórax</b>	Hematocrito (relación líquido pleural/sangre > 0,5)
<b>Pleuritis Lupica</b>	Presencia de células LE en líquido pleural
<b>Malignidad</b>	Hallazgos citológicos positivos para malignidad
<b>Fístula pancreato-pleural</b>	Isoamilasa pancreática > 100.000 UI/L
<b>Dialisis peritoneal</b>	Proteína < 1g/dl en liq. Pleural y Glucosa 300-400 mg/dl
<b>Pleuritis reumática</b>	Hallazgos citológicos característicos
<b>Tuberculosis Pleural</b>	Coloración Zheil-Neilsen positiva, ADA > 50 UI/L, relación linfocitos/neutrófilos >0,75
<b>Urinotórax</b>	Creatinina con relación líquido pleural/sangre > 1,0

sanguíneo >50% es frecuentemente consecuencia de trauma torácico cerrado, herida penetrante al tórax o puede ser consecuencia de procedimientos quirúrgicos invasivos, anticoagulación con un infarto pulmonar sangrante, o un hemotórax catamenial (30).

Cuando el líquido pleural obtenido es blanco o de apariencia lechosa el diagnóstico será de un quilotorax (31) o de un líquido con alto contenido de colesterol (32). Un empiema puede también simular esta apariencia. La centrifugación del líquido pleural separará un líquido con contenido graso, de un empiema, en el líquido graso el sobrenadante se mantendrá blanquecino, mientras que en un empiema el sobrenadante será claro. Un líquido amarillo-verdoso es sugestivo de pleuritis reumática (33) mientras que un líquido pleural de color verde es prácticamente diagnóstico de una fístula bilio-pleural (34). Si un catéter venoso central ha migrado extravascular hacia el mediastino, la apariencia del líquido pleural será similar a la de la infusión conectada al catéter (blanquecina si hay infusión lípida) (35).

Las características del líquido también pueden ser diagnósticas. Si hay contenido purulento el diagnóstico de empiema puede establecerse. Se ha definido la apariencia purulenta como un líquido espeso, viscoso, amarillento, blanquecino, opaco. Si el líquido de apariencia purulenta es fétido, una infección anaerobia es confirmada. Si el líquido contiene residuos, fragmentos, la pleuritis reumática, con exfoliación de nódulos reumáticos de la superficie pleural visceral hacia el espacio pleural, es el diagnóstico más probable (28). Si el líquido pleural tiene olor a amoníaco el diagnóstico de urinotórax por uropatía obstructiva será el más probable diagnóstico (36).

## EXUDADOS Y TRANSUDADOS

El siguiente paso a seguir es establecer si un líquido pleural corresponde a un exudado o a un transudado. Pacientes con derrames pleurales correspondientes a transudados tienen pleuras normales y las posibilidades diagnósticas son limitadas, el líquido pleural se forma por dos causas, aumento en las presiones hidrostáticas o

**Tabla 4.** Aspecto, Apariencia y Olor del líquido pleural como ayuda Diagnóstica

Color	Diagnóstico sugerido
<b>Negro</b>	Esporas <i>Aspergillus niger</i> .
<b>Café</b>	Derrame sanguinolento crónico, Absceso hepático, ruptura de absceso
<b>Coloración de la sonda de alimentación enteral o cateter venoso central (CVC)</b>	Sonda enteral dentro del espacio pleural. Migración extravascular del CVC hacia el mediastino.
<b>Verde</b>	Fístula bilio-pleural
<b>Amarillo</b>	Transudado o exudado con bajo recuento celular (paucicelular)
<b>Rojo (sanguinolento) Hematocrito &lt; 5%</b>	Malignidad, derrame pleural benigno por asbestosis, SINDROME POST INJURIA CARDIACA, Infarto pulmonar o trauma.
<b>Hemotórax</b>	Relación de hematocrito líquido pleural/serico > 0,5
<b>Blanco</b>	Quilotórax o derrame pleural con alto contenido de colesterol
<b>Amarillo/verde</b>	Pleuritis reumatoidea
Apariencia	
<b>Pasta de anchoas (cuncho de café)</b>	Ruptura de absceso hepático amebiano
<b>Contenido de Fragmentos</b>	Pleuritis reumática
<b>Purulenta</b>	Empiema
<b>Turbia</b>	Exudados inflamatorios o derrame lipidica
<b>Viscosa</b>	Mesotelioma
<b>Opaca</b>	Derrame pleural con alto contenido de colesterol
Olor	
<b>Amonio</b>	Urinotórax
<b>Pútrido</b>	Empiema por anaeróbios

reducción en la presión oncótica, o una combinación de ambas (tabla 5) (1, 25). Existen algunas causas muy raras de transudados de origen extravascular e incluyen el urinotórax, la fístula dural-pleural, la diálisis peritoneal, la migración extravascular de un catéter central con infusión de solución salina (35). Lo contrario sucede con los exudados pleurales que tendrán un mas extenso diagnostico diferencial, ya que pueden ser causados por inflamación, infección, cáncer, y anomalías linfáticas (tabla 6) (25)

Es muy importante distinguir entre un exudado y un transudado con exactitud. La identificación de un exudado pleural obliga a practicar otros exámenes paraclínicos que logren identificar exactamente la causa, mientras que en el caso de los transudados, la presentación clínica generalmente es suficiente para determinar la causa sin otros exámenes adicionales.

Un exudado pleural, es definido por la presencia de altas concentraciones de moléculas de proteínas de alto peso molecular. Múltiples valoraciones se hacen para poder identificar y separar los exudados de los transudados ; los dos exámenes que poseen la mas alta especificidad y sensibilidad para este fin son, la relación LIQUIDO PLEURAL/ SUERO del contenido de proteínas totales, y la de dehidrogenasa láctica (LDH) del líquido pleural comparada con el limite superior de las cifras de LDH serica (37). La relación Líquido pleural/Suero de proteínas totales debe siempre evaluarse debido a que estos valores siempre estarán relacionados, mientras que las cifras de LDH pleural y serico no están relacionadas (38). Si la relación de proteínas del líquido pleural sobre las proteínas sericas es mayor de >0,5 o el contenido de LDH de líquido pleural es >0.67 del limite superior normal del LDH sérico, muy seguramente estaremos en presencia de un exudado pleural. Si los dos índices se encuentran por debajo de <0,5 las proteínas y de <0,67 la LDH probablemente identificaremos un transudado pleural (1). Validaciones subsecuentes usando cifras de estudios practicados por varios investigadores confirman que estos dos criterios tienen una Sensibilidad del 98% y una Especificidad de un 74% para la identificación de exudados y transudado pleurales. La presencia de valores muy cercanos a estos puntos de corte pueden corresponder tanto a transudados como a exudados, mientras que

**Tabla 5. Causas de derrame pleural tipo transudado**

Diagnóstico	Comentarios
<b>Atelectasia</b>	Pequeños derrames causados por presión negativa intrapleural. Común en pacientes en UCI.
<b>Insuficiencia cardíaca congestiva</b>	Es la causa mas común de transudados. La diuresis consecuencia de tratamiento médico, puede causar cambios por aumento de proteínas y LDH en el líquido pleural
<b>Pericarditis constrictiva</b>	Derrame pleural bilateral con tamaño cardíaco normal.
<b>Fístula duro-pleural</b>	Líquido cefaloraquídeo en líquido pleural, causado por trauma o cirugía.
<b>Migración extravascular de catéter venoso central</b>	Con infusión salina
<b>Glicinotorax</b>	Relación de glicina elevada entre líquido pleural /suero, posterior a irrigación con ruptura en procedimiento urológico.
<b>Hidrotórax hepático</b>	Ocurre en el 6% de ascitis clínica. Hasta un 20% no presentan ascitis clínicamente.
<b>Hipoalbuminemia</b>	Fluido edematoso raramente aislado en el espacio pleural. Pequeños derrames bilaterales.
<b>Síndrome nefrótico</b>	Característico por ser pequeño y bilateral. Derrames unilaterales asociados a dolor torácico sugieren embolismo pulmonar.
<b>Diálisis peritoneal</b>	Pequeños derrames bilaterales. Es raro encontrar derrame derecho en las primeras 72 horas de iniciada la diálisis.
<b>Obstrucción vena cava superior</b>	Dado por hipertensión venosa sistémica aguda.
<b>Pulmón atrapado</b>	Derrame unilateral dado por imbalance de presiones hidrostáticas desde un proceso inflamatorio previo.
<b>Urinotorax</b>	Derrame unilateral causado por uropatía obstructiva ipsilateral

valores mas alejados permitirán definir con mas seguridad unos de otros. Es también muy importante conocer que el tratamiento médico puede alterar las características del líquido pleural; por ejemplo el manejo con diuréticos de un paciente con falla cardiaca puede elevar los valores de proteínas o de LDH pasando de ser un transudado previo a la diuresis a convertirse en un exudado pleural posterior a la misma. Un reciente estudio por Joseph y colaboradores (39) ha encontrado que el valor mas importante para separar transudados de exudados pleurales, con la mejor Sensibilidad y Especificidad, es la relación LDH pleural sobre el limite superior normal de LDH serico  $>0.82$  ( $AUC=0.89$ ); la utilización de este índice más alto reduce la posibilidad de encontrar valores falsos positivos

**Proteínas Totales y Dehidrogenasa Láctica total (LDH) :**

Los valores totales de Proteínas y LDH en el líquido pleural pueden ser de algún valor. Un ejemplo es en el caso de las pleuritis tuberculosas las cuales raramente tienen una concentración total de proteínas menor de  $<4,0$  g/dl, mientras que en el caso de derrames pleurales secundarios a malignidad o derrames pleurales para-neumónicos encontraremos amplias variaciones (18). Una alta concertación de proteínas  $>7,0$  g/dl es sugestiva de una macroglobulinemia de Waldstrom (40), Mieloma múltiple (41) o derrame pleural con alto contenido de Colesterol (32). Un concentración de LDH en líquido pleural muy alta ej:  $>$ tres veces el limite superior de LDH serico normal ( $>1000IU/Lt$ ) se encuentra solamente en derrames pleurales paraneumónicos o empiema (42-43), Artritis Reumatoidea (44) o pragonimiasis pleural (45)

**Células Nucleadas:**

El conteo total de células puede ser de gran ayuda pero raramente será diagnóstico (1, 25, 46). La mayoría de los exudados pleurales tendrá  $>1000$  células nucleadas por ul, mientras que los transudados tendrán pocos cientos de células por milímetro cúbico. Conteos de  $>10.000$  células por milímetro cúbico se observan más frecuentemente en derrames pleurales paraneumónicos, pancreatitis agudas, abscesos hepáticos esplénicos o sub-diafragmáticos,

**Tabla 6.** Causas de derrame pleural tipo exudado

Enfermedad del tejido conectivo	Anormalidades linfáticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de Churg-Strauss</li> <li>• Fiebre familiar mediterránea (quilotórax)</li> <li>• Pleuritis lupica</li> <li>• Enfermedad mixta del tejido conectivo</li> <li>• Pleuritis reumática</li> <li>• Granulomatosis de Wegner</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfangiectasias</li> <li>• Linfangioleiomiomatosis</li> <li>• Síndrome Noonan- (quilotórax)</li> <li>• Síndrome de uñas amarillas</li> </ul>
Disfunción Endocrina	Trauma
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Síndrome de hiperestimulación ovárica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quilotórax</li> <li>• Hemotórax</li> </ul>
Iatrogenica	Malignidad
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducido por fármacos</li> <li>• Sonda de nutrición enteral en el espacio Pleural</li> <li>• Perforación esofágica post endoscopia o dilatación</li> <li>• Escleroterapia esofágica</li> <li>• Migración extravascular de catéter venoso central</li> <li>• Hemotórax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Mesotelioma</li> </ul>
Infecciosas	Otras
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actinomyces</li> <li>• Neumonía atípica</li> <li>• Neumonía bacteriana</li> <li>• Infección por hongos</li> <li>• Absceso hepático</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Nocardia</li> <li>• Parásitos</li> <li>• Absceso esplénico</li> <li>• Ruptura esofágica espontánea</li> <li>• Absceso subfrenico</li> <li>• Pleuritis tuberculosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatitis aguda</li> <li>• Síndrome de dificultad respiratoria del adulto</li> <li>• Síndrome post injuria cardíaca (PCIS)</li> <li>• Fístula pancreato-pleural</li> <li>• Derrame pleural benigno por asbestos</li> <li>• Infarto pulmonar</li> <li>• Radioterapia</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Pleuritis urémica</li> </ul>

infartos esplénicos. Conteos celulares  $>10.000/\text{mm}^3$  pueden observarse en ocasiones con infartos pulmonares, Síndrome post-injuria cardíaca (PCIS), y en pleuritis lupica. Cuando el conteo celular es mayor de  $50.000/\text{uL}$ , el diagnóstico diferencial será solamente entre derrames paraneumónicos complicados y empiema y raramente con pancreatitis o infartos pulmonares. Los exudados pleurales crónicos cursan típicamente con recuentos celulares  $<5000/\text{uL}$ , como se encuentra en la pleuritis tuberculosa (9) y derrames pleurales malignos (47). En presencia de pus, un empiema el contenido celular podrá ser tan bajo como pocos cientos de células, debido a que las células especialmente los neutrófilos pueden presentar autólisis por las condiciones adversas del líquido pleural como pueden ser la acidosis y la muy baja concentración de oxígeno.

El tipo celular presente en un derrame pleural dependerá de la condición pleural presente y de el tiempo transcurrido entre la toracentesis diagnóstica y el inicio del daño pleural. La respuesta aguda inmediata a cualquier daño pleural, sea infeccioso inmunológico o tumoral, es la llegada de neutrófilos al espacio pleural iniciada por la acción de sustancias quemo tácticas como Interleuquina-8 (48, 49). Dentro de las primeras 72 horas después de terminada la injuria pleural aguda, las células mononucleadas llegan al espacio pleural desde la sangre periférica y serán las

células predominantes (50). Esta predominancia de macrófagos será reemplazada subsecuentemente por Linfocitos en derrames pleurales que persistan más de 2 semanas. En consecuencia, exudados con predominio de neutrófilos estarán presentes cuando el paciente se presenta en corto tiempo después de la iniciación de los síntomas por ejemplo en Neumonía Bacteriana, Embolia pulmonar aguda e Infarto pulmonar, Pancreatitis aguda. En contraste en enfermedad de desarrollo insidioso como Cáncer y Tuberculosis, exudados pleurales de predominio linfocítico serán la regla. Los transudados pleurales nunca serán Neutrofilicos usualmente tienen <5% de polimorfonucleares; cuando el recuento de neutrófilos en un transudado pleural es mayor de 10-15% hay que considerar un segundo diagnóstico asociado. Los transudados pleurales tienen predominantemente recuentos celulares mononucleares constituidos por Linfocitos, macrófagos y Células mesoteliales

Cuando la población de Linfocitos corresponde a >80% del total de la células nucleadas, el diagnóstico diferencial del exudado pleural estará limitado a las entidades que figuran en la Tabla 7 (25, 27). Todos los diagnósticos de dicha tabla típicamente tendrán recuentos linfocitarios >80%, ocasionalmente podrán tener menor cantidad, pero nunca <50% . En contraste a los casos de Linfoma solamente el 60% de los líquidos pleurales de pacientes con Carcinoma metastático tendrán predominancia de Linfocitos usualmente 50-75% en el líquido pleural (51). La presencia de un líquido pleural con predominancia de Linfocitos será la principal indicación para practicar una Biopsia pleural percutánea que es el examen que posee mayor sensibilidad 75-80%- diagnóstica para la Tuberculosis Pleural (9) exceptuando la Toracoscopia

**Tabla 7. Exudados con recuento de linfocitos > 80 %**

Patología	Comentario
<b>Rechazo pulmonar agudo</b>	Derrame reciente o que incrementa 2-6 semanas post transplante
<b>Quilotórax</b>	2,000-20,000 linfocitos/ul. Su causa mas común es el linfoma
<b>Linfoma</b>	En la mayoría el 100% del recuento celular corresponde a linfocitos. Rendimiento diagnóstico en citología o biopsia pleural mayor con casos de linfoma No-Hodgkin
<b>Post bypass coronario</b>	Ocurre > 2 meses posterior a la cirugía. No se encuentra asociado con atrapamiento pulmonar.
<b>Pleuritis reumatoidea (crónica)</b>	Se puede asociar a pulmón no expandible
<b>Sarcoidosis</b>	Usualmente linfocitos > 90%
<b>Derrame pleural por tuberculosis</b>	Es la causa mas común de exudado de predominio linfocítico. Usualmente linfocitos 90-95%
<b>Síndrome de uñas amarillas</b>	Típicamente caracterizado por exudado no concordante (por proteínas). Ocurre en un 36% de aquellos que cursan con la enfermedad.

La Eosinofilia en el líquido pleural se define como un recuento de Eosinófilos >10% del total de células nucleadas presentes. Aparentemente los Eosinófilos se adhieren a la superficie pleural por acción de la Interleuquina-5 (52). Las causas de los derrames pleurales eosinofílicos aparecen en la Tabla 8 (27). Las causas mas frecuentes son el Hemotórax y el Neumotorax. La presencia de pleuritis Eosinofílica será un hallazgo temprano indicativo de Toracoscopia o Toracotomía para el manejo del Neumotórax espontáneo (53). En contraste a la temprana migración de Eosinofilos al espacio pleural en el Neumotórax, solamente después de una o dos semanas los observaremos en el líquido pleural secundario a un Hemotórax (54). Eosinofilia en la sangre periférica será observada junto con la eosinofilia en líquido pleural hasta que este ultimo no se haya resuelto, en el caso de traumas torácicos (55). Aproximadamente el 30% de pacientes con enfermedad pleural benigna por asbestos tendrán eosinofilia en el líquido pleural que podrá corresponder hasta el 50% del recuento celular total (56, 57). Anteriormente se creía que la presencia de eosinofilia pleural prácticamente excluía la posibilidad de malignidad pero estudios mas recientes han demostrado que la prevalencia de malignidad es similar en líquidos pleurales con eosinofilia o sin ella (58).

La presencia de macrófagos que son células provenientes de monocitos de la sangre no tiene un valor diagnóstico (50). Las células mesoteliales que se descaman hacia el líquido pleural son generalmente pocas, sin embargo estarán presentes en los transudados y algunos exudados pleurales, pero serán raramente encontradas en casos de Tuberculosis pleural debido a una extensa reacción de hiper sensibilidad a las proteínas del bacilo tuberculoso que inhibe la descamación de células mesoteliales pleurales (54, 59). La escasez de células mesoteliales es también característica de los líquidos pleurales en otros procesos inflamatorios como el empiema, después de pleurodesis química, pleuritis reumática, y los derrames pleurales malignos (54).

La presencia de células plasmáticas en alta cantidad en un líquido pleural es característico de los derrames pleurales en el caso de Mieloma Múltiple, mientras que la presencia de pocas células plasmáticas esta descrita en múltiples patologías benignas (54). Algunos Basófilos en el líquido pleural no tienen un valor diagnóstico pero si estos corresponden a >10% del conteo total de células, el compromiso pleural por Leucemia debe ser contemplado (54).

**Tabla 8.** Exudados pleurales con >10% eosinofilos

Patología/Condición	Comentario
<b>Derrame pleural benigno por asbestos</b>	Incidencia del 30 % Eosinofilia en liquido pleural. Hasta 50% eosinófilos en el recuento celular.
<b>Carcinoma</b>	Eosinofilia en liquido pleural similar en derrame maligno como no maligno
<b>Síndrome de Churh - Strauss</b>	Conteo de eosinofilia en líquido pleural aumentado. Asociado a conteo alto de eosinófilos en sangre.
<b>Inducida por Fármacos</b>	Dantrolene, Bromocriptina, Nitrofurantoína, Ácido Valproico
<b>Infección por hongos</b>	Histoplasmosis, coccidioidomicosis
<b>Hemotórax</b>	La eosinofilia en liquido pleural se desarrolla 1-2 semanas posterior al hemotórax
<b>Linfoma</b>	Enfermedad de Hodgking
<b>Parásitos</b>	Paragonimus, amebiasis, ascaridiasis, enf hiatidica.
<b>Neumotórax</b>	Derrame pleural 10-20%. Eosinofilia tisular, Eosinofilia en liquido pleural ocurre en horas
<b>Embolismo pulmonar</b>	Asociado a infarto y derrame pleural sanguinolento
<b>Sarcoidosis</b>	Raro
<b>Derrame pleural tuberculoso</b>	Raro

### El pH y la Glucosa del Líquido Pleural:

La acidosis del líquido pleural definida como un pH<7,3 medida en la máquina de gases arteriales esta asociada a un limitado numero de diagnósticos (Tabla 9) (60, 61). El pH del líquido pleural se reduce como resultado de una alta actividad metabólica de los componentes celulares del mismo como en el Empiema, o por que el compromiso inflamatorio de la pleura impide la salida de hidrogeniones y bióxido de carbono hacia la circulación como en la pleuritis reumática (61). La presencia de un pH bajo en el líquido pleural no solamente es diagnóstica, sino también tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad. Existe únicamente un estudio de medición simultánea de pH en líquido pleural y sangre encontrándose valores de 7,64, 0,23 unidades de pH mayores que en sangre (62). Nosotros y otros investigadores hemos medido un pH promedio de 7,6, alcalino, en líquidos pleurales de animales normales (63, 64). Aparentemente existe un gradiente para el bicarbonato entre la sangre y el líquido pleural que explicaría la alcalinidad del pH del líquido pleural normal. Los transudados pleurales en humanos tienen un pH que varía entre 7,45 y 7,55 y la gran mayoría de exudados pleurales tienen un pH que varía entre 7,45 y 7,30. Solamente una minoría de exudados tendrán un pH ácido menor de 7,30.

El análisis del pH del líquido pleural tiene un valor pronóstico y ayuda a definir el manejo de los derrames pleurales paraneumónicos y de los derrames pleurales malignos. Existe un meta-análisis de estudios en los cuales se mide el pH en derrames pleurales paraneumónicos, para determinar su valor pronóstico (65), observando que los valores

**Tabla 9. Patologías que cursan derrame pleural con acidosis (pH < 7.30)**  
Incidencia, rango de pH del líquido pleural y comentarios.

Patología	Incidencia (%) estimada de pH < 7.30	Rango de pH	Comentarios
<b>Derrame paraneumónico complicado</b>	-100	7,29-7,10	Derrame no purulento que usualmente requiere drenaje del espacio pleural.
<b>Empiema</b>	-100	7,29-5,00	Siempre requiere drenaje del espacio pleural.
<b>Ruptura esofágica</b>	-100	6,80-5,00	pH 6 y amilasa salivar aumentada
<b>Pleuritis reumatoidea</b>	-100	7,15-6,80	Asociada a glucosa < 30 mg/dl y LDH > 1000 UI/L
<b>Derrame maligno</b>	30-40	7,50-6,90	pH < 7.30: peor pronostico de supervivencia, pobre respuesta a pleurodesis.
<b>Pleuritis lupica</b>	15-20	7,40-6,85	Asociado a glucosa baja. Dx por células LE en líquido pleural.
<b>Derrame pleural por Tuberculosis</b>	10-20	7,40-6,95	Asociado a glucosa baja. Cuando el pH es bajo, rango entre 7,29 y 7,10 pleura muy comprometida.
<b>Hemotórax</b>	< 10	7,50-7,17	Ocurre cuando el hematocrito en líquido pleural se aproxima al hematocrito sanguíneo. Pleura muy anormal.
<b>Fístula pancreato-pleural</b>	Raro	7,50-7,28	Ocurre con amilasa muy elevada y daño pleural severo
<b>Infarto pulmonar</b>	Raro	7,52-7,29	Ocurre con líquido pleural sanguinolento y daño pleural extenso.
<b>Hernia diafragmática con infarto intestinal</b>	Reporte único	7,15	Los residuos ácidos producidos por el infarto intestinal se sobreponen a la capacidad de eliminación pleural.

mas bajos correspondían a pacientes que presentaron una evolución clínica complicada y requirieron drenaje del espacio pleural. Los estudios definieron unos puntos de corte que variaron entre 7,10 a 7,30 para derrames pleurales paraneumónicos complicados. No se pudo determinar un valor único que definiera exactamente el limite entre un derrame pleural complicado y no complicado, aceptando entonces que el pH del derrame pleural paraneumónico sirve para que en conjunto con otros hallazgos clínicos se pueda entonces definir la necesidad del drenaje del espacio pleural.

Un pH bajo (<7,3) se encuentra en aproximadamente un tercio de los pacientes que se presentan con un derrame pleural maligno (66). En este contexto, la presencia de un derrame pleural con pH ácido <7,30, es sugestivo de malignidad y probablemente tendrá una citología tumoral positiva, además seguramente su sobrevida será corta, y su respuesta a la pleurodesis química será pobre, a diferencia de un líquido pleural maligno con pH >7,30 (66). La explicación de estos hallazgos esta relacionada con la presencia de metástasis pleurales extensas que impiden la salida desde el espacio pleural a los productos finales de glicolisis (61). La presencia de un pH ácido en líquido pleural no es una contraindicación absoluta para realizar una pleurodesis pero debe ser tomada en cuenta al definir el manejo de un derrame pleural paraneumónico.

Las mediciones de glucosa en el líquido pleural y en la sangre son similares en una persona sana. Por ser las moléculas de glucosa de bajo peso molecular, pueden moverse al través de las membranas mesoteliales y endoteliales por simple difusión. Las enfermedades que cursan con pH bajo en líquido pleural, también tendrán bajas concentraciones de glucosa definido como <60mg/dL, o una relación de glucosa pleural/ glicemia < 0,5 (67). Como puede observarse en la Tabla 10 los únicos diagnósticos asociados con una glucosa pleural de 0mg/dl son la pleuritis reumática crónica y el empiema.

## AMILASA

La elevación de las cifras de Amilasa en el líquido pleural definidas como un valor absoluto por encima del limite superior de las cifras sericas normales de Amilasa o un índice amilasa pleural/ amilasemia >1,0 son encontradas en enfermedad pancreatica, (68-71), ruptura esofágica (72-74) y en malignidad (70, 75, 76). La Pancreatitis y la fístula pancreato pleural son responsables de derrames pleurales con altas concentraciones de Amilasa, en la segunda se

**Tabla 10. Glucosa en líquido pleural: diagnóstico diferencial.**

Diagnóstico	Índice de glucosa Pleural/Sérica <0.5Incidencia	Concentración de Glucosa en líquido pleural	Comentarios
<b>Pleuritis Reumática</b>	85-90%	0-118	<30 mg/dl en >75% casos Triada : pH=7,00 Glucosa <30 mg/dl, LDH >1000 IU/dL, puede preceder 3 años las manifestaciones articulares
<b>Empiema</b>	80-90%	0-145	Correlación pH y glucosa es muy fuerte indicador
<b>Ruptura Esofágica</b>	40-50%	15-120	pH muy bajo 6,0 y amilasa tipo salivar muy elevada
<b>Derrame Pleural Maligno</b>	30-40%	15-145	Baja glucosa en derrames pleurales crónicos malignos severos
<b>Pleuritis Lupica</b>	20-30%	32-160	Temporal, marcador de inflamación severa. Células LE en L. pleural son diagnosticas
<b>Pleuritis Tuberculosa</b>	20-30%	10-140	Baja glucosa no se relaciona con cuadro clínico o bacteriología

pueden llegar a tener concentraciones elevadísimas >100.000 UI/L (75). Aumento en las cifras de Amilasa se encuentran en un 10-14% de derrames pleurales malignos, correspondiendo una vez analizado el tipo de amilasa a Amilasa de tipo salivar (68-70-76). El adenocarcinoma pulmonar es el cancer mas frecuentemente asociado a liquido pleural con elevadas cifras de Amilasa seguido por el carcinoma de ovario (70-76). Esta comprobado que las células de adenocarcinoma secretan amilasa tipo salivar (75). La ruptura esofágica también esta asociada a la presencia del líquido pleural con contenido elevado de amilasa de tipo salivar .

### **Trigliceridos y Colesterol en liquido pleural:**

Existen dos tipos diferentes de derrames pleurales lipídicos, denominados también quilosos o pseudoquilosos. La tabla 11 tiene información detallada que muestra las diferencias entre ellos. El quilotórax se produce por la acumulación de quilo en el espacio pleural por ruptura del canal torácico o uno de sus canales tributarios (77-78). La causa mas frecuente de quilotórax es el linfoma, siendo el de tipo no Hodgkin el que mas se encuentra presente. Un derrame pleural con alto contenido de Colesterol es una forma crónica de atropamiento pulmonar asociado a pleuritis reumática o Tuberculosis (32, 79). El diagnóstico de Quilotórax es muy probable cuando la concentración de Triglicéridos

**Tabla 11. Diferencias entre derrames pleurales: Quilotorax - Colesterol**

	Quilotórax	Colesterol
<b>Incidencia</b>	Muy Baja (2%)	Muy rara
<b>Causas</b>	Linfoma No HodkingTrauma, Cirugía.	Pulmón Atrapado: Tuberculosis, Artritis Reumatoidea, Empiema
<b>Inicio</b>	Agudo – Sub agudo	Insidioso, meses años
<b>Síntomas</b>	Disnea +++	Asintomatico. Disnea +
<b>Apariencia</b>	Seroso Turbio Lechoso Sanguinolento	Lechoso Opaco
<b>Laboratorio</b>	>80% Linfócito Trigl/Colesterol > 1	Colesterol/Triglic >1 Prot Totales >5,0 gm/dl Neutrófilos ++
<b>Diagnostico</b>	Trigl. >110 mg/dl Quilomicrones Colesterol 60-200 mg/dl	Colesterol >250 mg/dl (300-1500 mg/dl) Cristales de colesterol
<b>Tratamiento</b>	Según diagnostico Pleurodeis Ligadura Conducto T. Ocreotido	Observación Decorticación

en el líquido pleural, es  $>110\text{mg/dl}$  (77) y será muy raro cuando esta cifra es menor  $< 50\text{mg/dl}$  (77). En presencia de valores intermedios de  $50\text{-}110\text{ mg/dL}$  la presencia de quilomicrones deberá establecerse y su confirmación establece el diagnóstico de quilotórax.

### Citología tumoral del líquido pleural:

El estudio citológico del líquido pleural tiene un rendimiento diagnóstico variable que va entre un 40-90% de los pacientes con una enfermedad maligna establecida (80-81%). Las razones establecidas para explicar este fenómeno son: I. El derrame pleural puede ser asociado a malignidad, no pudiéndose demostrar células malignas en el líquido el cual es producido por otro mecanismo por ejemplo atelectasias (82); II. Tipo de tumor siendo más frecuente en adenocarcinomas y bajo en el caso de Linfoma tipo Hodgkin (83-84); III. El número de muestras obtenidas, debido a la mayor descamación intrapleural de células malignas más frescas (84); IV. El mayor compromiso tumoral de la pleura incrementa la positividad en el diagnóstico; V. la experiencia del citopatólogo.

### La Citometría de Flujo:

Es un procedimiento muy útil en el diagnóstico de el linfoma de la pleura. La citometría de flujo puede determinar los marcadores tumorales de superficie (85) de los linfocitos por lo tanto define la clonalidad de la población de linfocitos para determinar si corresponden a Linfocitos T o B. Cuando dentro de los diagnósticos diferenciales de un derrame pleural linfocítico existe la posibilidad de un Linfoma, la citometría de flujo es muy importante.

### CONCLUSIÓN

Para lograr que el estudio del líquido pleural tenga un valor muy importante, el clínico debe tener un diagnóstico antes de la toracentesis lo más sólido posible, basado en la historia clínica, un examen físico exámenes paraclínicos de laboratorio y radiología. Con un diagnóstico clínico presuntivo adecuado y un buen análisis del líquido pleural obtenido mediante una toracentesis diagnóstica, se podrá establecer un diagnóstico definitivo hasta en un 95% de los casos, de lo contrario el clínico puede quedar con un inadecuado elevado número de casos problemáticos y sin resolver.

### REFERENCIAS

1. Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
2. Carr DT, Mayne JG. Pleurisy with effusion in rheumatoid arthritis, with reference to the low concentration of glucose in pleural fluid. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85:345-350 .
3. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. *JAMA* 1982; 247:617-622 .
4. Good JT Jr, King TE, Antony VB, et al. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibody titers. *Chest* 1983; 84:714-718 .
5. Stelzner TJ, King TE, Antony VB, et al. The pleuropulmonary manifestations of the postcardiac injury syndrome. *Chest* 1983; 84:383-387.
6. Sahn SA, Heffner JE. Approach to the patient with pleurisy. In: Kelley WN, ed. *Textbook of internal medicine*. 2nd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott Company, 1991; 1887-1890..
7. Sahn SA. Drug-induced pleural disease. In: Camus P, Rosenow E, eds. *Drug- induced iatrogenic lung disease*. London, UK: Hodder Arnold. In press.
8. Hopkins HU. Principles and methods of physical diagnosis. 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1965; 202-230.
9. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest* 1973; 63:88-92.
10. Alptekin F. An epidemic of pleurisy with effusion in Bittlis, Turkey: a study of 559 cases. *US Armed Forces Med J* 1958; 9:1-11.
11. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions in rheumatoid arthritis. *Medicine* 1968; 47:501-519.
12. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions: malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105:458-460.
13. Lieberman M. Diagnostic significance of the mediastinal profile in massive unilateral pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1963; 88:176-180.
14. Heller RM, Janower ML, Weber AL. The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentengol* 1971; 108:53-59.
15. Lorch DG, Sahn SA. Pleural effusions due to diseases below the diaphragm. *Sem Respir Med* 1987; 9:75-85 .
16. Rabin CB, Blackman NS. Bilateral pleural effusions: its significance in association with a heart of normal size. *J Mt Sinai Hosp* 1957; 24:45-53.
17. Janower ML, Blennerhassett JB. Lymphangitic spread of metastatic cancer to the lung: a radiologic-pathologic classification. *Radiology* 1971; 101:267-273.
18. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, et al. Lymphangioleiomyomatosis: clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323:1254-1260.

19. Fine NL, Smith LR, Sheedy PF. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 1970; 283:790-793.
20. Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in sarcoidosis: case presentation and detailed review of the literature. *Semin Respir Med* 1992; 13:492-514.
21. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, et al. *Pneumocystis carinii* pleural effusion: pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:232-234.
22. Maguire R, Fauchi AS, Doppman JL, et al. Unusual radiographic features of Wegener's granulomatosis. *Am J Roentengol* 1978; 130:233-238.
23. Gumbs RV, McCauley DI. Hilar and mediastinal adenopathy in septic pulmonary embolic disease. *Radiology* 1982; 142:313-315.
24. Rubin SA. Radiographic spectrum of pleuropulmonary tularemia. *Am J Roentengol* 1978; 131:277-281.
25. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
26. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: complications, patient experience and diagnostic value. *Chest* 1987; 91:817-822.
27. Sahn SA. The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Semin Respir Crit Care Med* 1995; 16:269-278.
28. Nosanchuk JS, Naylor B. A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1968; 50:330-33.5
29. Skedros D, Cass S, Hirsch B, et al. Beta-2 transferrin assay in clinical management of cerebral spinal fluid and perilymphatic fluid leaks. *J Otolaryngol* 1993; 22:341-344.
30. Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996; 100:164-170.
31. Doerr C, Allen M, Nichols FR, et al. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:867-870.
32. Coe JE, Aikawa JK. Cholesterol pleural effusion. *Arch Intern Med* 1961; 108:763-774.
33. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128:764-768.
34. Strange C, Allen ML, Freedland P, et al. Biliopleural fistula as a complication of percutaneous biliary drainage: experimental evidence for pleural inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:959-961.
35. Sahn SA. Pleural effusions of extravascular origin (PEEVO). *Clin Chest Med* 2006; 27:285-308.
36. Stark DD, Shanes JG, Baron RL, et al. Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med* 1982; 42:1503-1511.
37. Light RW, MacGregor I, Lusinger PC, et al. Pleural effusion: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-513.
38. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111:970-979.
39. Joseph J, Badrinath P, Basran G, et al. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of the diagnostic criteria. *Thorax* 2001; 56:867-870.
40. Winterbauer RH, Riggins RC, Griesman FA, et al. Pleuropulmonary manifestations of Waldenström's macroglobulinemia. *Chest* 1974; 66:368-375.
41. Rodriguez JN, Pereira A, Martinez JC, et al. Pleural effusion and multiple myeloma. *Chest* 1994; 105:622-624.
42. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69:507-511.
43. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH and parapneumonic effusions. *Chest* 1976; 70:328-331.
44. Pettersson T, Klockers M, Helmstrom PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37:354-361.
45. Johnson JR, Falk A, Iber C, et al. Paragonymiasis in the United States: a report of 9 cases in Hmong immigrants. *Chest* 1982; 82:168-171.
46. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:854-860.
47. Pettersson T, Riska H. Diagnostic value of total and differential leukocyte counts in pleural effusions. *Acta Med Scand* 1981; 210:129-135.
48. Antony VB, Repine JE, Sahn SA. Experimental models of inflammation in the pleural space. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleura in health and disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1985; 253-266.
49. Antony VB, Godbey SW, Kunkel SL, et al. Recruitment of inflammatory cells to the pleural space chemotactic cytokines, IL8, and monocyte chemotactic peptide 1 in human pleural fluid. *J Immunol* 1993; 151:7216-7223.
50. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, et al. *Bacillus calmette-guerin* stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76:1514-1521.
51. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66:972-982.
52. Nakamura Y, Ozaki T, Kamei T, et al. Factors that stimulate proliferation and survival of eosinophils in eosinophilic pleural effusion: relationship to granulocytes/macrophage colony stimulating factor, interleukin-5, and interleukin-5. *Am Rev Cell Mol Biol* 1993; 8:605-611.
53. Askin FB, McCann BG, Kuhn C. Reactive eosinophilic pleuritis. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 101:187-191.
54. Spriggs AI, Boddington MM. *The cytology of effusions*. 2nd ed. New York, NY: Grunn and Stratton, 1968 .
55. Maltais F, Laberge F, Cormier Y. Blood hyper-eosinophilia in the course of posttraumatic pleural effusion. *Chest* 1990; 98:348-351.
56. Mattson SB. Monosymptomatic exudative pleurisy in persons exposed to asbestos dust. *Scand J Respir Dis* 1997; 56:263-272.
57. Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:113-121.
58. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions: a prospective study. *Chest* 1996; 110:1271-1274.
59. Hurwitz S, Leiman G, Shapiro C. Mesothelial cells in pleural fluid: TB or not TB? *S Afr Med J* 1980; 57:938-939.
60. Good JT, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980; 78:55-59.
61. Sahn SA. Pleural fluid pH in the normal state and in diseases affecting the pleural space. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleura in health and disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1985; 253-266 .
62. Yamada S. Uberdieserose flussigkeit in der plerachohle der gesunden menschen. *Z Ges Exp Med* 1933; 90:343-348.

63. Sahn SA, Willcox ML, Good JT Jr, et al. Characteristics of normal rabbit pleural fluid: physiologic and biochemical implications. *Lung* 1979; 156:63-69.
64. Rolf LL, Travis DM. Pleural fluid-plasma bicarbonate gradients in oxygen-toxic and normal rats. *J Physiol* 1973; 224:857-861
65. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 51:1700-1708.
66. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108:345-349.
67. Sahn SA. Pathogenesis and clinical features of diseases associated with a low pleural fluid glucose. In: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1985; 267-285.
68. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225:257-260.
69. Kaye MD. Pleuropulmonary complications of pancreatitis. *Thorax* 1968; 23:297-306.
70. Joseph J, Viney S, Beck P, et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusion with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102:1455-1459.
71. Rockey DC, Cello JP. Pancreaticopleural fistula: a report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1990; 69:332-334.
72. Maulitz RM, Good JT Jr, Kaplan RL, et al. The pleuropulmonary consequences of esophageal rupture in an experimental model. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:363-367.
73. Abbott OA, Mansour KA, Logan WD Jr, et al. A traumatic so-called «spontaneous» rupture of the esophagus: a review of 47 personal cases with comments on the new method of surgical therapy. *J Thorac Cardiovasc Sur* 1970; 59:67-83.
74. Sherr HP, Light RW, Morson MH, et al. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972; 76:75-76.
75. Ende N. Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites. *Cancer* 1960; 13:283-287.
76. Kramer MR, Sepero RJ, Pitchenik AE. High amylase in neoplasm-related pleural effusions. *Ann Intern Med* 1989; 110:567-569.
77. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, et al. The lipoprotein profile of chylous and non-chylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:700-704.
78. Teba L, Dedhia AT, Bowen R, et al. Chylothorax review. *Crit Care Med* 1985; 13:49-52.
79. Hamm H, Pfalzer B, Fabell H. Lipoprotein analysis in a chyloform pleural effusion: implications for pathogenesis and diagnosis. *Respiration* 1991; 58:294-300.
80. Grunze H. The comparative diagnostic accuracy, efficiency, and specificity of cytologic techniques used in the diagnosis of malignant neoplasm and serous effusions of the pleuroperitoneal cavities. *Acta Cytol* 1964; 8:150-164
81. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, et al. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. *Acta Cytol* 1972; 16:152-157.
82. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med* 1987; 9:43-53.
83. Naylor B, Schmidt RW. The case for exfoliator cytology of serous effusions. *Lancet* 1964; 1:711-712.
84. Melamed MR. The cytologic presentation of malignant lymphomas in related diseases and effusions. *Cancer* 1963; 16:413-431.
85. Moriarty AT, Wiersema L, Snyder W, et al. Immunophenotyping of cytologic specimens by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 1993; 9:252.

## CURRICULUM VITAE



*Steven A. Sahn, M.D. is Professor of Medicine and Director of the Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy and Sleep Medicine at the Medical University of South Carolina in Charleston. He is one of the leading experts in pleural disease and has a major interest in ILD, particularly in IPF. Dr. Sahn lectures nationally and internationally and is involved in clinical research on diseases of the pleura and IPF. He has published over 600 peer-reviewed manuscripts, book and monograph chapters, invited articles, editorials and electronic publications. He is also the author and editor of 25 books. He serves on the Editorial Board of Chest, Up To Date, Seminars in Pulmonary and Critical Care Medicine, and Pulmonary and Critical Care Update (PCCU). He is also the section editor for pleural disease in Up To Date, is Department Editor for Pulmonary and Critical Care Medicine Pearls in Chest, and is editor of PCCU.*

*La publicación de este artículo se hace gracias a un aporte incondicional de AstraZeneca Colombia S.A.*

**AstraZeneca** 