

Valoración del derrame pleural

JOSÉ LUIS RECUERO DÍAZ

Servicio de Cirugía Torácica. H. Universitario Arnau de Vilanova.
Profesor asociado. Universidad de Lleida.

jl_recuero@hotmail.com

RESUMEN

El derrame pleural es una enfermedad común cuya incidencia varía en función de la población estudiada. Se estima que en torno a un millón de pacientes desarrollan anualmente un derrame pleural en EE.UU. El derrame pleural puede estar causado por enfermedades tanto pleurales como extrapleurales. La mayoría de éstos suelen deberse a insuficiencia cardíaca, neoplasias e infecciones. El manejo diagnóstico y terapéutico del derrame pleural supone un reto. La historia clínica y exploración clínica pueden enfocar el diagnóstico, apoyándonos posteriormente en las pruebas de imagen, el análisis del líquido pleural y el estudio cito-histológico de muestras pleurales. La diferenciación entre exudado y trasudado es clave para la orientación diagnóstica del derrame pleural. La finalidad de esta revisión es una puesta al día de las herramientas diagnósticas y del manejo terapéutico de los distintos derrames pleurales.

Palabras clave: Derrame; Pleural; Exudado; Trasudado.

Introducción

El derrame pleural (DP) es un problema clínico importante común, con repercusiones tanto para el paciente como para el clínico que lo trata y las instituciones. En países industrializados se diagnostican cada año aproximadamente 400 nuevos casos de DP por cada 100.000 habitantes¹. Los derrames pleural pueden resultar de un aumento en la producción de líquido pleural (LP), una disminución en la

reabsorción del mismo o más comúnmente, por ambas causas simultáneas^{1,2}. Más detalladamente, los mecanismos de desarrollo de DP pueden deberse a: 1) aumento de la presión capilar pulmonar; 2) aumento de la permeabilidad capilar pulmonar; 3) disminución de la presión intrapleural; 4) disminución de la presión oncótica; 5) aumento de la permeabilidad pleural; 6) obstrucción del drenaje linfático pleural; 7) migración de líquido desde otras cavidades; 8) rotura de vasos torácicos.

La finalidad de esta revisión es poner al día el manejo del DP e intentar dilucidar aspectos diagnósticos y terapéuticos de dicha entidad.

Estudio del derrame pleural

Historia clínica y Exploración Física

La aproximación inicial en el estudio de un DP pasa por una exhaustiva historia clínica y exploración física. Los antecedentes personales pueden dar pistas clave que orienten a una posible lista de patologías que pueden causar DP. Existe una gran variedad de enfermedades que asocian DP como la insuficiencia cardíaca, enfermedad renal terminal, cirrosis, conectivopatías, etc. Muchos tumores pueden asociarse a DP a lo largo de su evolución, así como la exposición a ciertos elementos ambientales como el asbesto. Por último, ciertos medicamentos pueden producir DP como efecto secundario.

La disnea, bien de esfuerzo como de reposo, es el síntoma más frecuente asociado a un DP. El grado de disnea puede relacionarse con la extensión del derrame o bien con la enfermedad pulmonar subyacente, aunque puede ser resultado del DP, la comorbilidad del paciente y la rapidez con la que la enfermedad se desarrolle. Otros síntomas asociados son el dolor torácico, bien de características pleuríticas o somáticas, disconfort secundario a la presión causada por la propia acumulación del LP y tos irritativa.

La exploración física añade poco al diagnóstico de un DP; se caracteriza por un silencio auscultatorio en el hemitórax afecto, matidez a la percusión y, a veces, disminución de los movimientos respiratorios del hemitórax afecto.

Técnicas diagnósticas

Pruebas de Imagen

Radiología simple de tórax

La primera prueba de imagen a realizar suele ser la radiografía simple de tórax (Rx). Los derrames, incluso los mínimos, pueden observarse en el seno-costofrénico posterior en la proyección lateral de la Rx en bipedestación. A medida que aumenta el tamaño del DP, el nivel de líquido y la opa-

cidad resultante se hacen visibles tanto en las Rx postero-anteriores como en las laterales, oscureciendo el diafragma y aumentado lateral y posteriormente (Imagen 1a).

Un hemitórax completamente opacificado puede conllevar dificultades diagnósticas a la hora de valorar otros aspectos como consolidaciones parenquimatosas o colapso pulmonar. El desplazamiento mediastínico contralateral del derrame indica la presencia de un DP masivo o la presencia de una masa de gran tamaño; sin embargo, el desplazamiento ipsilateral traduce la presencia de atelectasia o colapso pulmonar. La distinción entre dichas entidades puede valorarse con mayor facilidad en la TC torácica.

En la radiografía en decúbito supino y semi-erecta, la disposición posterior del DP puede producir una ligera opacificación del pulmón. Esto puede dificultar la discriminación de una atelectasia o un proceso infiltrativo en los pulmones.

El LP localizado en las cisuras puede simular una lesión dando como resultado un pseudotumor o tumor fantasma, característico particularmente de la insuficiencia cardíaca. Así mismo, el LP localizado entre el pulmón y la pared torácica puede simular una masa pleural o extrapleural.

Tomografía axial computerizada

La tomografía axial computerizada (TC) en el estudio de un DP es útil para determinar el tamaño y localización del DP (Imagen 1b). Así mismo, puede ayudar a identificar engrosamiento y masas pleurales, empiema, pequeños neumotórax, masas pulmonares y procesos parenquimatosos, etc. La mayoría de los derrames pleurales se caracterizan por presentar una atenuación homogénea similar a la del agua. La presencia de un exudado puede asociarse a un líquido de alta densidad y engrosamiento pleural, no característicos de los trasudados. A partir de la medición de la densidad, podemos tener la orientación diagnóstica, por ejemplo, de un hemotórax.

Ultrasonografía

La ultrasonografía (US) ha ido tomando lugar a la hora de guiar una toracocentesis así como para diferenciar un derrame loculado de una masa sólida. Es fácil de usar, mejorando la seguridad del paciente y aumentando la exactitud diagnóstica.

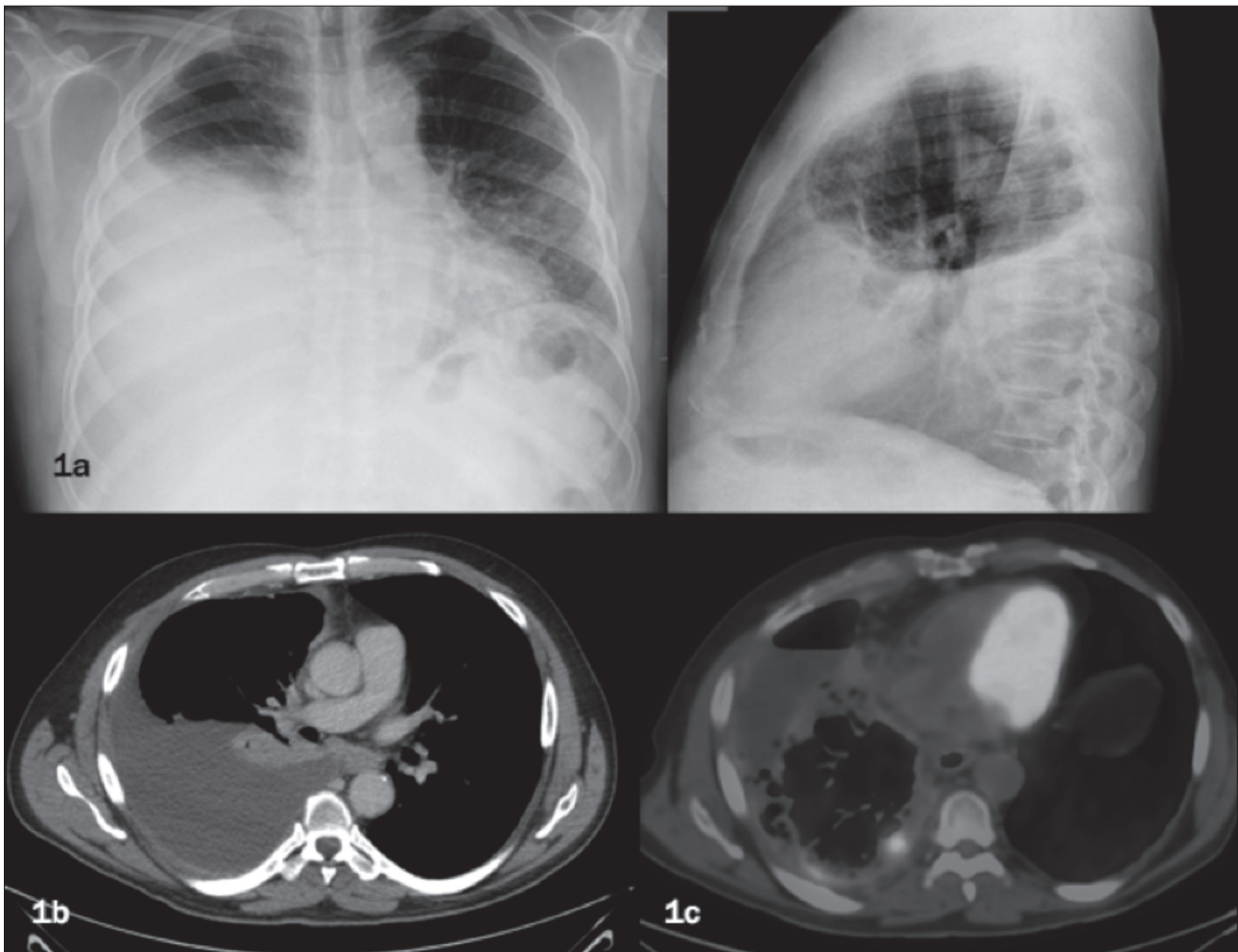


Imagen 1. Técnicas de imagen en la valoración de un derrame pleural.

Imagen 1a. Rx de tórax PA y lateral de paciente con derrame pleural derecho.

Imagen 1b. TC de tórax de paciente con derrame pleural derecho.

Imagen 1c. PET-TC de paciente con derrame pleural derecho. Captación pleural parietal derecha.

Otras pruebas de imagen

La resonancia nuclear magnética (RNM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) también han demostrado aportar información en el proceso diagnóstico. Así, las mejoras en las señales de la RNM y su interpretación han llevado a la posibilidad de diferenciar entre exudado, trasudado, hematoma, implantes pleurales malignos y afectación de la pared torácica. En cuanto a la PET, ha demostrado ser útil en pacientes con engrosamiento pleural local o generalizado sospechoso de malignidad (Imagen 1c).

Toracocentesis

El siguiente paso en la valoración de un DP es la toracocentesis de cara a estudiar las características bioquímicas del mismo. La toracocentesis permite el diagnóstico definitivo o de presunción en torno al 95% de los casos.

Desde el punto de vista macroscópico, la muestra de LP puede orientar el diagnóstico. En la tabla I se resumen las características macroscópica de los derrames pleurales³.

Sospecha Diagnóstica	
Color	
Amarillo pálido	En general trasudados
Rojo / Sanguinolento	Hemotórax, DPM, DP relacionado con asbesto, Síndrome post-lesión cardíaca, TEP.
Blanco / Lechoso	Quilotórax, pseudoquilotórax
Marrón	DP hemático crónico, rotura de absceso hepático por ameba
Negro	DP fúngico (Aspergilosis)
Amarillo-verdoso	DP reumatoideo
Verde oscuro	Biliotórax
Características del líquido	
Amarillo espeso	Pus (Empiema)
Viscoso	DPM (MPM o derrame pleural metastásico)
Detritos	DP reumatoideo
Turbio	Exudado infeccioso o inflamatorio o DP lipídico
Aspecto de pasta de anchoa	Absceso hepático por ameba
Olor	
Pútrido	Empiema por anaerobio
Amoniaco	Urinotórax

Tabla I: Características macroscópicas y orientación diagnóstica de los derrames pleurales.

DPM: derrame pleural maligno; DP: derrame pleural; TEP: tromboembolismo pulmonar; MPM: mesotelioma pleural maligno.

El primer paso en el diagnóstico de un DP es diferenciarlo entre trasudado y exudado. El primero se produce por un aumento de la presión hidrostática o una disminución de la presión oncótica en los capilares pulmonares, o por disminución de la presión negativa en la cavidad pleural. El exudado se produce por un aumento en la permeabilidad capilar o por obstrucción del drenaje linfático. Los criterios para diferenciar un trasudado de un exudado fueron establecidos por Light⁴: a) Relación proteínas del líquido pleural/proteínas séricas >0,5; b) LDH del líquido pleural/LDH sérica >0,6; c) LDH del líquido pleural más de dos tercios del límite superior normal para el suero. Uno solo de estos criterios es suficiente para considerar un DP como exudado. Las determinaciones a realizar en el LP se resumen en la tabla II.

Biopsia pleural

En los pacientes con derrame pleural maligno (DPM), el diagnóstico definitivo suele obtenerse mediante el análisis histológico de tejido obtenido mediante biopsia guiada por imagen, toracoscopia o biopsia quirúrgica.

Biopsia pleural cerrada

Tradicionalmente, la biopsia pleural a ciegas fue la técnica de elección para la toma de biopsias, con un rendimiento diagnóstico pobre en el diagnóstico de neoplasias (50%)⁵. Sin embargo, en el diagnóstico de tuberculosis (TBC) sigue siendo una herramienta útil, con una sensibilidad en torno al 80%.

Parámetro	Valores	Diagnóstico de sospecha
Hematíes	>100.000/μl	DPM, Hemotórax, TEP, DP paraneumónico
Leucocitos	>10.000/μl	DP paraneumónico
Neutrófilos	>50%	DP paraneumónico, TEP, procesos abdominales
Linfocitos	>50%	DPM, DP tuberculoso, TEP
Eosinófilos	>10%	No valor diagnóstico en sí
Células malignas	Presentes	DPM
Cociente proteínas LP/suero	>0,5	Exudado
Cociente LDH LP/suero	>0,6	Exudado
LDH	>2/3 del límite superior normal en sangre	Exudado
pH	<7,2	DP paraneumónico complicado, empiema, neoplasia, TBC, rotura esofágica
Glucosa	<60mg/dl	DP paraneumónico complicado, empiema, neoplasia, TBC, artritis reumatoide
ADA	>40U/l	TBC, empiema
Amilasa	> límite superior normal en sangre	DPM, enfermedad pancreática, rotura esofágica
Triglicéridos	>110mg/dl	Quilotórax
Colesterol	>200mg/dl	Pseudoquilotórax
Cociente Hematocrito LP/sangre	>0,5	Hemotórax
Marcadores tumorales	Según punto de corte	Neoplasia
Cultivos	Positivos	Infección

Tabla II: Determinaciones bioquímicas a realizar en un líquido pleural para el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales.

DPM: derrame pleural maligno; TEP: tromboembolismo pulmonar; DP: derrame pleural; LDH: lactato deshidrogenasa; TBC: tuberculosis; ADA: adenosina desaminasa.

Biopsia pleural guiada por imagen

Con el avance de la radiología, la biopsia pleural guiada por imagen desbancó a la anterior. La biopsia guiada por US permite una visualización en tiempo real sin radiación para el paciente. El uso de la TC permite visualizar y biopsiar áreas no accesibles a los US. Ambos procedimientos han mostrado un rendimiento diagnóstico superior al de la biopsia pleural cerrada, con sensibilidad en torno al 70-94% y especificidad del 100%^{5,6}. Hasta la fecha, no hay

estudios aleatorizados que comparen la biopsia guiada por US con la TC, pero las series publicadas muestran rendimientos diagnósticos similares entre ambas técnicas. La tasa de complicaciones es baja, en torno al 0-10%, siendo las más frecuentes el hematoma, neumotórax y hemoptisis⁶.

Toracoscopia con anestesia local

La principal ventaja de la toracoscopia con anestesia local (TAL) viene dada por la posibilidad de combinar un

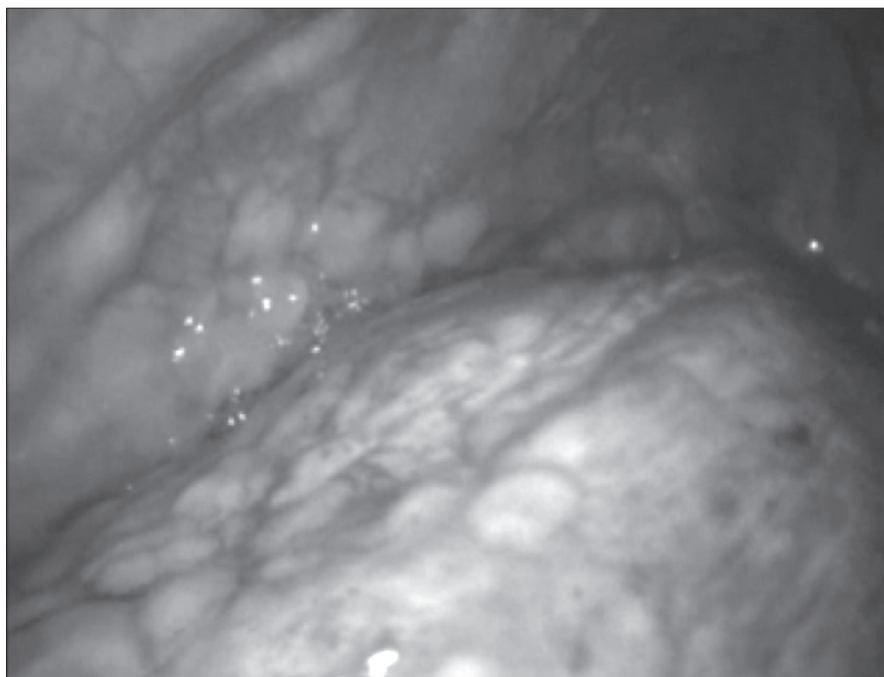


Imagen 2. Visión de implantes pleurales durante una toracoscopia.

procedimiento diagnóstico y terapéutico (Imagen 2). La TAL permite la evacuación de grandes volúmenes de DP, la realización de múltiples biopsia bajo visión directa y la realización de una pleurodesis para evitar posibles recidivas.

El rendimiento diagnóstico de la TAL se sitúa en torno al 90% para el diagnóstico de un DPM⁷. Presenta una baja tasa de morbilidad y mortalidad. Rahman et al.⁷ calcularon las tasas combinadas de morbilidad y mortalidad de 47 estudios, obteniendo una mortalidad de 0,34% y una tasa de complicaciones mayores (empiema, hemorragia, siembra tumoral en el sitio de colocación del puerto, fístula bronco-pleural, ...) del 1.8%.

Entre las contraindicaciones para la realización de una TAL se encuentran: la ausencia de colapso pulmonar por la enfermedad subyacente, trastornos de la coagulación no controlables, inestabilidad cardio-pulmonar, hipertensión pulmonar e hipoxemia intratable. Así mismo, la obesidad puede hacer que la TAL resulte técnicamente más complicada⁸.

Cirugía Torácica Videoasistida

La cirugía torácica Videoasistida (VATS) se considera la prueba gold-standard para el diagnóstico de neoplasias pleurales, aunque precisa de anestesia general. Tiene un rendimiento diagnóstico en torno al 90-95%. La VATS ra-

ramente se usa como técnica puramente diagnóstica, y al paciente se le somete a procedimientos terapéuticos como pleurodesis, adhesiolisis, decorticación, etc. La tasa de complicaciones es mayor, entre un 1.2-15%, generalmente a causa de los procedimientos terapéuticos asociados⁹.

Fibrobroncoscopia

La realización de una broncoscopia puede ser útil para valorar neoplasias endobronquiales o las causas de un DP secundario a una atelectasia. Así mismo, permite tomar biopsia in situ.

La imagen 3 resume el algoritmo diagnóstico para el estudio de un derrame pleural.

Diagnóstico y tratamiento de los derrames pleurales

Trasudados

Insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) supone la causa de casi la mitad de los derrames pleurales en la mayoría de las series¹⁰. Se debe a un aumento de la presión hidrostáti-

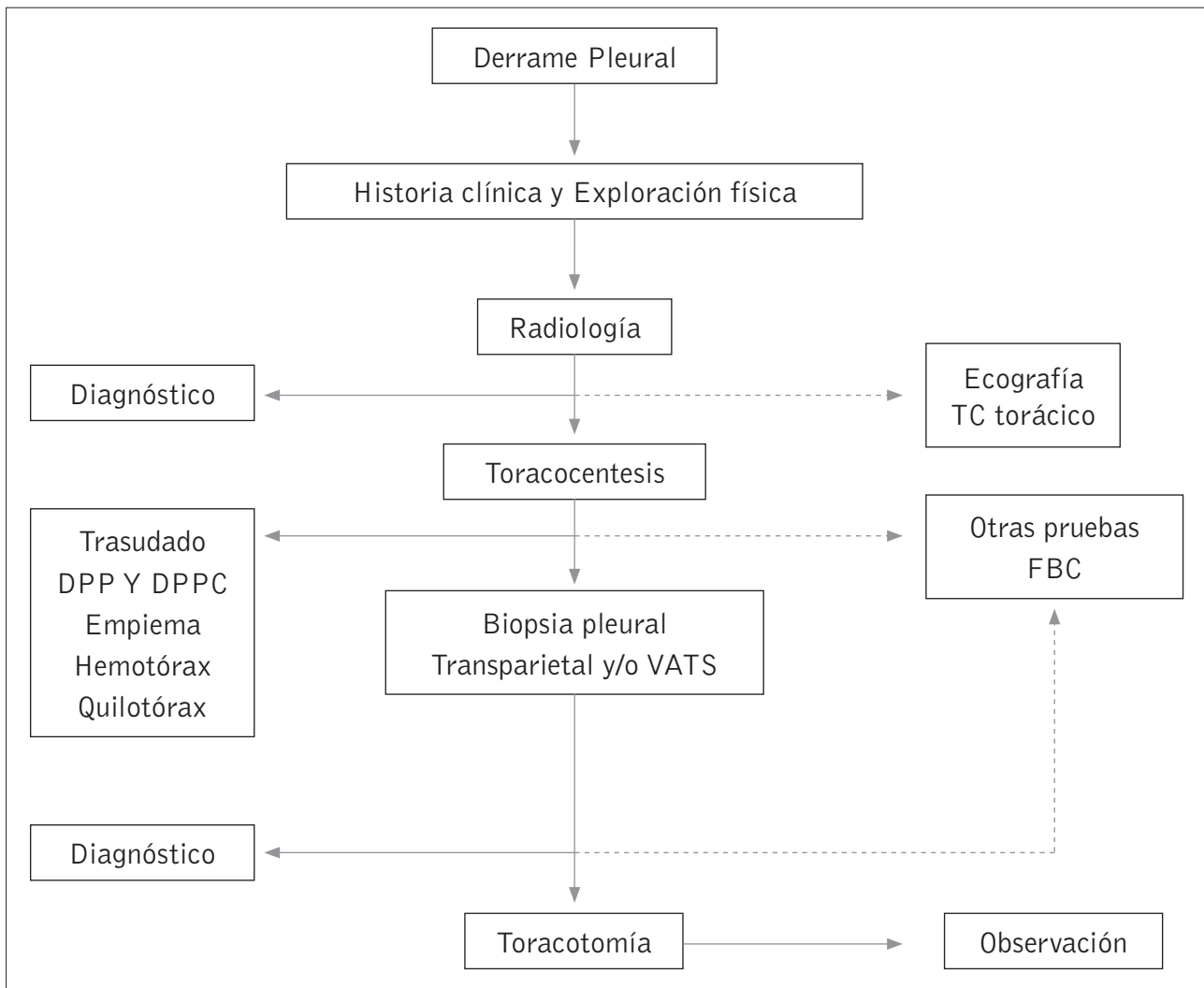


Imagen 3. Algoritmo general del manejo diagnóstico del derrame pleural.

ca que altera el equilibrio de las fuerzas de Starling lo que conlleva un aumento de líquido en el intersticio pulmonar. La acumulación de líquido en la cavidad pleural es consecuencia de la saturación del drenaje linfático pulmonar.

Clínicamente se caracteriza por los signos y síntomas acompañantes de la ICC. Radiológicamente se observa DP en dos tercios de los pacientes, siendo en el 50% bilateral. En caso de ser unilateral, el derrame suele ser derecho con mayor frecuencia¹¹. Son derrames de pequeño a medio tamaño que cursan asintomáticos, siendo un hallazgo casual en la radiografía de tórax. En pacientes con una historia típica de ICC y DP bilateral simétrico sin otra causa sospechosa del mismo, sería razonable empezar a tratar sin necesidad de realizar toracocentesis. Se caracteriza por ser

un trasudado, aunque una proporción pueden ser exudados, particularmente en aquellos pacientes en tratamiento diurético¹². La determinación del propeptido natriurético cerebral N-terminal (NT pro-BNP) es un marcador muy útil para el diagnóstico en aquellos clasificados como exudado. El valor de corte para dicha determinación es 1500pg/mL¹³. Esta determinación es superior a la del péptido natriurético cerebral (BNP) para el diagnóstico de DP secundarios a ICC.

El tratamiento está dirigido a optimizar el manejo de la ICC. Si dicho tratamiento falla, habría que valorar otras causas. En pacientes con disnea, la realización de una toracocentesis puede ayudar a aliviar los síntomas. Así mismo, en derrames refractarios puede considerarse la realización

Patología	Características del derrame pleural
TRASUDADOS	
Enfermedad pericárdica	Hemitórax izquierdo o bilateral. Signos y síntomas pericarditis. Tratamiento patología base.
Urinotórax	Uropatía obstructiva. Exudado con pH bajo y olor a orina. Ratio creatinina pleural/sangre >1. Gammagrafía renal.
Amiloidosis	Mal pronóstico. Se de en pacientes con amiloidosis cardíaca.
EXUDADOS	
Artritis reumatoide	20%. LDH alto y pH y Glucosa baja. Puede asociar pseudoquilotórax. Derrame pequeño más patología parenquimatosa. Resolución en 3-4 semanas con CT.
Lupus Eritematoso Sistémico	50%. Pleuritis autoinmune. Derrame pequeño, a veces bilateral. Exudado neutrofílico, Complemento bajo; ratio ANA pleural/sangre >1. Resolución espontanea. CT e inmunosupresores.
TEP	50%. Escasa cuantía. Exudado con eritrocitos, PMN y eosinófilos. No tratamiento.
Fármacos	Hipersensibilidad, efecto tóxico o inflamatorio. Asintomático o pleuritis aguda con disnea. Suspender tratamiento causante (Tabla VIII).
Síndrome Dressler	Fiebre más dolor torácico. Exudado sanguinolento. No tratamiento. AINES o CT.
By-pass coronario	90%. Derrames izquierdo y autolimitado. Asintomático. Puede presentar disnea, fiebre o dolor. Exudado hemático con células rojas, eosinófilos y LDH alta. No tratamiento.
Derrame por asbesto	Unilateral de pequeño tamaño. Asintomático. Exudado hemorrágico. Descartar MPM.
Perforación esofágica	Exudado polimorfonuclear con valores de pH y glucosa baja y amilasa elevada. Lado izquierdo
Pancreatitis aguda	Exudado polimorfonuclear con glucosa normal y amilasa leve o moderadamente elevada. Lado izquierdo.
Absceso intraabdominal	Exudado polimorfonuclear con LDH y proteínas en el límite bajo. Lateralidad según localización del absceso.
Fístula pancreática	Exudado polimorfonuclear con amilasa muy elevada. Lado izquierdo.
Síndrome Meigs	Exudado mononuclear con escasa celularidad y proteínas bajas. Lado derecho. Puede presentar CA-125 elevado.
Endometriosis	Exudado de aspecto achocolatado o sanguinolento. Lado derecho. Puede presentar CA-125 elevado.
Síndrome de hiperestímulación ovárica	Exudado mononuclear con escasa celularidad. Lado derecho o bilateral.

Tabla III: Tabla resumen de otros trasudados y exudados.

LDH: lactato deshidrogenasa; CT: corticoides; CA-125: antígeno para cáncer 125. ANA: anticuerpos antinucleares; TEP: tromboembolismo pulmonar; PMN: polimorfonucleares; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; MPM: mesotelioma pleural maligno.

de una pleurodesis, siendo raro el uso de catéteres pleurales permanentes o shunt pleuroperitoneales¹².

Hidrotórax Hepático

Los pacientes con cirrosis hepática pueden desarrollar durante la historia de su enfermedad un DP o hidrotórax hepático (HH). Afecta al 6% de los pacientes con cirrosis, asociando más del 80% de ellos ascitis. Suele ser un derrame unilateral, mayoritariamente derecho¹⁴. La disminución de la presión oncótica plasmática debido a la hipoalbuminemia contribuye en la formación de líquido. La teoría más aceptada es que el líquido ascítico migra desde el abdomen a la cavidad pleural a través de pequeños defectos diafragmáticos favorecido por la presión pleural negativa.

Predominan los síntomas correspondientes a la cirrosis y la ascitis. Desde el punto de vista respiratorio, la disnea es el síntoma principal, relacionándose el grado de disnea con el tamaño del derrame. El HH debería sospecharse en cualquier paciente con cirrosis hepática y un DP, especialmente si es derecho, aunque no presente ascitis. Bioquímicamente el derrame es un trasudado¹⁵. El empiema bacteriano espontáneo, definido como una infección espontánea en un paciente con HH, se caracteriza por ser un derrame con recuento celular >500cel/mL. Los microorganismos aislados más frecuentes son *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y *Klebsiella*. La mortalidad asociada a dicha entidad se sitúa en torno al 20%¹⁶.

El tratamiento del HH puede ser complejo. Inicialmente pasa por manejar la cirrosis hepática subyacente y la hipertensión portal. La restricción de sodio en la dieta y los diuréticos suelen ser insuficientes para su control. Pueden considerarse las toracocentesis repetidas, aunque ello puede llevar a una rápida depleción hídrica y de electrolitos. Así mismo, conlleva riesgo de infección y de sangrado, especialmente en estos pacientes por la coagulopatía comúnmente asociada. El tratamiento definitivo continúa siendo el trasplante hepático o el shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS)¹⁷. Éste último controla el HH hasta en un 80%, reduciendo la tensión portal y el aumento de la tensión sinusoidal hepática. Los TIPS son una medida útil que sirve como puente hasta el trasplante¹⁸. La pleurodesis puede considerarse pero, debido a la rápida mi-

gración de líquido desde el abdomen al tórax, presenta una elevada tasa de fracasos.

La tabla III muestra un resumen de otros trasudados.

Exudados

Derrame pleural paraneumónico y Empiema

El derrame pleural paraneumónico (DPP) es el asociado a una neumonía bacteriana, un absceso pulmonar o a bronquiectasias infectadas. Es el exudado más frecuente, afectando en torno al 20-57% de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC)(19). La presencia de un DPP aumenta la morbilidad y mortalidad en estos pacientes en torno un 22%²⁰.

Desde un punto de vista fisiopatológico, existen 3 fases²¹. La primera o exudativa, se caracteriza por la inflamación local y la activación del sistema inmune. La activación neutrofílica produce daño endotelial con aumento de la permeabilidad capilar, apareciendo el DP. En la segunda fase o fase fibrinopurulenta, se produce la activación de componentes proinflamatorios y profibróticos, además de iniciarse la cascada de la coagulación. Diversas citoquinas estimulan la quimiotaxis de neutrófilos y fibroblastos, ampliando la respuesta inflamatoria. Así mismo, la permeabilidad capilar permite que las bacterias migren a la cavidad pleural. La última fase, u organizativa, se caracteriza por la formación de una capa fibrótica sobre ambas pleuras por la infiltración fibroblástica (Imagen 4).

Se deberá sospechar un DPP en un paciente con una neumonía que desarrolla un DP. La mayoría de los pacientes presentan fiebre, tos productiva, dolor pleurítico, leucocitosis y aumento de los parámetros inflamatorios en los análisis de sangre.

La Rx puede detectar derrames a partir de 250cc. Si la opacidad de dicho derrame es fija y no cambia con los movimientos, permite sospechar un DPP complicado (DPPC)²¹. La US es una técnica más sensible que la Rx en la detección de DP; permite establecer la ecogenicidad del LP, localizar y estimar el volumen de líquido, diferenciar entre consolidación y atelectasia, mejorar el rendimiento de la toracocentesis y disminuir el riesgo de complicaciones asociado a dicha técnica²². La presencia de septos en la

FISIOPATOLOGÍA	ASPECTO	BIOQUÍMICA	MICROBIOLOGÍA
<p>Fase Exudativa</p> <p>Lesión pleural inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación inicial - Quimiotaxis neutrofílica - Aumento permeabilidad vascular y pleural 	<p>Derrame pleural simple</p> <p>Líquido libre</p>	<p>pH>7,20</p> <p>Glucosa>60mg/dl</p> <p>LDH<1000U/L</p>	<p>No presencia de microorganismo</p>
<p>Fase Fibrinopurulenta</p> <p>Inflamación continua y traslación bacteriana</p> <ul style="list-style-type: none"> - Activación coagulación - Depósito y remodelado de fibrina - Baja regulación de vías fibrinolíticas 	<p>Derrame pleural complicado</p> <p>Líquido turbio con septos y loculaciones</p>	<p>pH<7,20</p> <p>Glucosa<60mg/dl</p> <p>LDH>1000U/L</p>	<p>Microorganismo probablemente presentes</p>
<p>Fase Organizativa</p> <p>Acumulación bacteriana y celular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Quimiotaxis fibroblastos - Fibrosis pleural 	<p>Empiema</p> <p>Pus</p>		

Imagen 4. Fisiopatología del derrame pleural paraneumónico.

Determinación	Valores en el DPPC y empiema
pH	Probable si <7,2
Glucosa	Probable si <60mg/dl
LDH	Probable si >1000U/l
Proteínas totales	>3g/dl
Recuento celular	Elevado con predominio de PMN
PCR	Probable si >100mg/l y se acompaña de glucosa o pH bajo
Cultivo del LP	Puede ser positivo
Citología el LP	Negativa
ADA	Puede estar elevada

Tabla IV: Determinaciones y valores en líquido pleural ante la sospecha de un derrame pleural infeccioso.

DPPC: derrame pleural paraneumónico complicado; LDH: lactato deshidrogenasa; PMN: polimorfonucleares; PCR: proteína C reactiva; LP: líquido pleural; ADA: adenosina desaminasa.(28,55-60).

Neumonía Adquirida en Comunidad	Neumonía Nosocomial
Streptococcus spp (52%)	Staphylococcus aureus meticilín-resistente (25%)
Anaerobios (20%)	Gram negativos (23%)
Staphylococcus aureus (10%)	Streptococcus spp (18%)
Gram negativos (9%)	Enterococo (12%)

Tabla V: Microbiología en el derrame pleural paraneumónico complicado y empiema.

US orienta a un DPPC y la hiperecogenicidad, a pus. La TC permite detectar lesiones subyacente, condensaciones y loculaciones. Así mismo, permite diferenciar entre absceso pulmonar y DPPC. En la TC, el engrosamiento de la pleura y la atenuación de la grasa subcostal sugieren infección de la cavidad pleural.

Se caracteriza por ser un exudado cuyas características bioquímicas pueden variar según la fase en la que se encuentre. La tabla IV muestra los valores de las distintas determinaciones en el LP²¹.

Desde el punto de vista microbiológico, se debe enviar muestra a analizar para determinar el microorganismo causante. Sólo en torno al 60% de los pacientes presentan un cultivo positivo en LP, lo que aumenta a un 74% si se utiliza microbiología molecular²³. Los microorganismos asociados a infección pleural en el contexto de una neumonía se resumen en la tabla V.

El tratamiento de un DPP se basa en 2 principios cardinales: tratamiento antibiótico y drenaje. No obstante, hasta un 30% de los pacientes pueden precisar tratamiento intrapleural adicional o quirúrgico.

La elección del antibiótico apropiado depende del perfil de resistencias locales y del organismo responsable de la infección. Hasta un 40% de los pacientes con empiema no tienen cultivo bacteriológico por lo que la elección del antibiótico dependerá de la bacteriología local. Así mismo, en los empiemas intrahospitalarios, se precisa de una cobertura antibiótica más amplia.

Los DPP simples son estériles y en general no requieren más tratamiento que la antibioterapia. Sin embargo, los DPPC y empiemas precisan para su resolución la colocación de un DT. Las indicaciones generales son: LP turbio o

purulento, tinción o cultivo positivo en LP, loculación o DP mayor de la mitad del tórax, pH <7.20 o engrosamiento pleural parietal²¹.

En pacientes donde clínicamente no hay una mejoría, se recomienda la realización de pruebas de imagen para detectar otras loculaciones susceptibles de drenaje o para indicar el tratamiento fibrinolítico intrapleural. Una revisión de la Cochrane confirmó los beneficios aportados por el tratamiento fibrinolítico intrapleural (disminución de fallo terapéutico y necesidad de cirugía) sin observar beneficios en la mortalidad²⁴. Así mismo, un metaanálisis demostró la heterogeneidad en los resultados de los tratamientos fibrinolíticos, aunque sugiere que éste disminuye la tasa de necesidad de cirugía, sin influir en la mortalidad²⁵.

El último escalón terapéutico sería la cirugía, indicada cuando fallan los tratamientos anteriores. La VATS permite no solo la limpieza de la cavidad pleural, sino la posibilidad de realizar una decorticación y pleurectomía. Presenta una tasa de éxito del 85%²⁶. Aunque no ha mostrado mejoría en la tasa de mortalidad, si genera una menor estancia hospitalaria.

Derrame pleural tuberculoso

El DP es una de las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la tuberculosis (TBC). En países con TBC endémica, hasta un 25% de los pacientes desarrollan un derrame pleural tuberculoso (DPT)¹².

La pleuritis tuberculosa puede desarrollarse a partir de una primoinfección por la micobacteria adquirida en los meses previos o bien por reactivación de una infección latente. La pleuritis tuberculosa se desarrolla a partir de la ruptura de un foco caseoso subpleural pulmonar hacia la cavidad pleu-

ral que conlleva una reacción de hipersensibilidad tardía a la proteína de la micobacteria¹².

Clínicamente se caracteriza por un cuadro febril agudo con dolor pleurítico y tos, pudiendo presentarse como un cuadro insidioso de disnea y síndrome constitucional¹⁹. Es un DP unilateral (95%), predominantemente derecho, de escasa a moderada cuantía, ocupando menos de un tercio de hemitórax en el 80% de los casos. La mayoría de los pacientes (40-86%) presentan alteración parenquimatosa en la TC y un 56% de los pacientes presentan tuberculosis activa. La TC sirve además para valorar la presencia de un empiema tuberculoso.

El LP es un exudado con nivel elevado de proteínas y bajo de glucosa, con un recuento celular predominantemente linfocítico en el 90% de los casos. La determinación del ADA tiene una elevada sensibilidad y especificidad (88-100% y 81-97%, respectivamente)²⁷. El nivel de INF- γ se encuentra elevado con una sensibilidad del 89-99% y una especificidad entre 92-82%²⁸.

La presencia de *M. tuberculosis* en el LP o tejido pleural confirma el diagnóstico de TBC pleural. La presencia de granulomas en la biopsia pleural supone un diagnóstico presuntivo²⁸. Su sensibilidad es >80%, aumentando su rendimiento al 90% con la presencia de BAAR o el aislamiento de *M. tuberculosis*. La pleura suele estar afectada de forma difusa por lo que el rendimiento de la biopsia pleural cerrada se encuentra en torno al 80% con el análisis histopatológico y del 90% si se añade cultivo de micobacterias al tejido pleural. La US consigue resultados similares disminuyendo las complicaciones asociadas al procedimiento.

El DPT se suele resolver espontáneamente en semanas una vez iniciado el tratamiento antituberculoso. Los síntomas pleurales pueden persistir y algunos pacientes sufren un empeoramiento paradójico (16%)¹². En éstos, una toracocentesis terapéutica y la administración de corticoides sistémicos pueden aliviar los síntomas, aunque no se recomienda su uso de rutina, pues no mejora los resultados a largo plazo, especialmente la incidencia de fibrotórax.

El empiema tuberculoso es poco común y se caracteriza por ser un fluido purulento que puede surgir por: a) progresión de una TBC pleural primaria; b) extensión directa de la infección a la cavidad pleural desde un foco subdiafrag-

mático o ganglionar; c) diseminación hematógena; d) tras una neumonectomía²⁸. Su hallazgo generalmente requiere decorticación pleural pues el engrosamiento pleural asociado puede dificultar la difusión de los fármacos.

Quilotórax

La presencia de quilo en la cavidad pleural se define como quilotórax. El quilo es un fluido linfático rico en quilomicrones y triglicéridos¹². Se diferencia del pseudoquilotórax en que este último se caracteriza por la presencia de colesterol o complejos de lecitina-globulina pero sin quilomicrones.

El quilotórax se desarrolla cuando existe una disrupción anatómica del flujo linfático a lo largo del conducto torácico. Las principales causas de quilotórax se resumen en la tabla VI. La fuga de quilo conlleva una intensa depleción volémica, desnutrición, pérdida de electrolitos y linfocitos²⁹.

Clínicamente se caracteriza por disnea, cuya intensidad depende del tamaño del derrame y la rapidez en su desarrollo. Así mismo, pueden presentar dolor torácico, tos y fiebre. Como complicaciones a largo plazo, se puede desarrollar linfopenia e hipogammaglobulinemia que predisponen a infección y sepsis, así como a una desnutrición secundaria a la pérdida de proteínas, vitaminas liposolubles, lípidos y electrolitos²⁹.

Es un líquido de aspecto lechoso en el que una determinación de triglicéridos >110mg/dl es diagnóstica de quilotórax. Valores menores a 50mg/dl descartan el diagnóstico, pues menos del 5% de los quilotórax asocian dicho valor. Con valores entre 50-110, la detección de quilomicrones confirmaría el diagnóstico. La presencia de cristales de colesterol o un aumento de los niveles de colesterol sugiere pseudoquilotórax.

La linfangiografía y la linfogammagrafía permiten localizar la fuga y valorar la permeabilidad del conducto torácico³⁰. Presentan una sensibilidad del 92-100% y 79-100% respectivamente, y una especificidad del 100%.

Un quilotórax debe sospecharse en un paciente con DP tras un traumatismo o una cirugía torácica. En casos no traumáticos, es necesario descartar la presencia de adenopatías o tumores. El factor más determinante a la hora de

Causas médicas	Causas traumáticas
Neoplasias (linfoma, carcinoma pulmón, enfermedades linfoproliferativas)	Iatrogénicas (cirugía torácica, cirugía cabeza y cuello, colocación de vía venosa central, ...)
Tumores benignos (bocio endotorácico)	No iatrogénicas (traumatismo penetrante, tos o vómitos, ...)
Infecciones (TBC, filariarisis)	
Enfermedades congénitas (síndrome de las uñas amarillas, linfangioleiomiomatosis, displasia linfática intestinal, ...)	
Otras (amiloidosis, sarcoidosis, hipotiroidismo, ...)	

Tabla VI: Causas de Quilotórax

valorar la rapidez de instaurar un tratamiento es el flujo. Débitos de <500ml/día se asocian a cierre espontáneo (27-100%), mientras que flujos >1l/día, deberían tratarse quirúrgicamente por la elevada morbi-mortalidad asociada³¹.

El manejo del quilotórax es complejo e incluye el tratamiento de la causa subyacente, mantener un adecuado estado nutricional y aliviar los síntomas. El quilotórax traumático suele solucionarse espontáneamente en el tiempo¹². La disminución del flujo de quilo, mediante la instauración de nutrición parenteral o dietas con triglicéridos de cadena media, puede ayudar a la cicatrización del conducto torácico. El uso de somatostatina y octreótido disminuyen el flujo sanguíneo esplácnico y la secreción de agua y electrolitos, siendo una opción terapéutica eficaz en los quilotórax refractarios y persistentes. En caso de existir un tumor subyacente o adenopatías, la QRT puede ayudar a disminuir la obstrucción y la fuga de quilo.

Ante una fuga prolongada, se indicará la reparación quirúrgica o ligadura del conducto torácico, que muestra una tasa de éxito del 67-100%³². Así mismo, la embolización del conducto torácico mediante radiología intervencionista es una opción valorada, al igual que la pleurodesis con tasas de éxito en torno al 90% y 80-100% respectivamente³³.

Hemotórax

El hemotórax se define por la presencia de un DP hemático con un hematocrito superior al 50% del valor en sangre peritérica³⁴. Es importante distinguir un hemotórax de un derrame hemático, dado que las causas son distintas.

Las principales causas de hemotórax se resumen en la tabla VII³⁵. Los hemotórax traumáticos se deben a traumatismos torácicos abiertos o cerrados, incluyendo procedimientos torácicos. Los hemotórax espontáneos suelen complicar del 3 al 7% de los neumotórax y suelen deberse a adherencias pleurales. Así mismo, las neoplasias torácicas pueden sangrar hacia la cavidad.

El hemotórax debe sospecharse ante cualquier derrame secundario a un traumatismo torácico. Éste debe drenarse de forma precoz para poder indicar la necesidad de una cirugía urgente y evitar complicaciones a largo plazo como el fibrotórax o el empiema. Una tasa de sangrado mayor a 200mL/h durante 2-3 horas o la evacuación de más de 1-1,5L de sangre tras colocar un drenaje torácico con inestabilidad del paciente, se consideran indicación de cirugía urgente³⁶ o embolización arterial si el sangrado procede de una arteria intercostal. En caso de cifras menores con estabilidad del paciente, la colocación de un drenaje torácico de gran calibre (24-28F) y observación sería la estrategia indicada. En caso de hemotórax residuales o retenidos, si son de escasa cuantía, la observación y fisioterapia respiratoria sería una opción terapéutica válida. Cuando se estime que son mayores de 500ml o exista presencia de loculaciones y coágulos residuales, estaría indicado el tratamiento³⁷. La colocación de un drenaje e instilación de fibrinolíticos sería el tratamiento inicial, aunque la cirugía por toracoscopia temprana ha demostrado beneficios como el control de puntos de sangrado, la posibilidad de decorticación y evacuación de empiemas postraumáticos, tratamiento de fugas aéreas existentes y la evaluación del tórax.

Causas espontáneas	Causas traumáticas	Causas iatrogénicas
Neumotórax Coagulopatía (hemofilia, tratamiento anticoagulante) Vascular (malformaciones arteriovenosas, rotura de aneurisma de aorta, TEP) Neoplasia (cáncer de pulmón, mesotelioma, otras neoplasias metastásicas) Otras (secuestro pulmonar, endometriosis)	Traumatismos torácico cerrado Traumatismos torácicos penetrantes o abiertos	Cirugía cardio-torácica Procedimientos pleurales (toracocentesis, biopsia pleural, colocación drenaje pleural, ...) Colocación de vía venosa central

Tabla VII: Causas de hemotórax.

TEP: tromboembolismo pulmonar.

Derrame pleural maligno

El derrame pleural maligno (DPM) supone entre un 15-35% de todos los DP, siendo uno de los principales exudados²⁸. Afecta al 15% de los pacientes afectos de cáncer e implica una mediana de supervivencia al diagnóstico de 4-6 meses³⁸. Las causas más frecuentes de DPM son el cancer de pulmón, cancer de mama, linfoma, cancer de ovario y cancer gástrico³⁹. Éstas neoplasias suponen el 80% de todos los DPM. El mesotelioma pleural maligno (MPM) es la causa más frecuente de neoplasia pleural primaria asociada a DP.

Fisiopatológicamente el DPM se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular que se suele asociar a una obstrucción del drenaje linfático pleural y mediastínico²⁸. Es importante distinguirlo del DP paraneoplásico, que no se debe a infiltración pleural directa del tumor, sino a otros procesos como la atelectasia, el embolismo pulmonar, síndrome de vena cava superior, etc. Se caracteriza por acompañarse de disnea que va progresando conforme aumenta el tamaño del derrame. Si se asocia a dolor, habría que sospechar un mesotelioma, especialmente si existe historia de exposición a asbesto. Así mismo, puede acompañarse de tos seca.

En la Rx postero-anterior se evidenciará un derrame pleural que puede llegar a ser masivo. En caso de observar un mediastino centrado en el contexto de un DP masivo, habría que sospechar una obstrucción bronquial, fijación del mediastino por el tumor y/o adenopatías, o infiltración pleural extensa²⁸. La ecografía torácica es útil para confirma la presencia de un DP y diferenciar entre DP, engrosamiento pleural y consolidación. Tiene una sensibilidad del 73% y una especificidad del 100% para identificar neoplasias, siendo más sensible que la TC en demostrar afectación pleural visceral y diafragmática⁴⁰. Se recomienda la realización de una TC para valorar la neoplasia subyacente. En general la TC tiene una elevada especificidad y una pobre sensibilidad. Hay que recordar que en el 50% de los casos, podemos encontrar un DP sin otros hallazgos.

Otras técnicas utilizadas son la PET y la RNM. La primera tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 74% en el diagnóstico de neoplasias pleurales⁴¹. La PET permite determinar el sitio de biopsia más rentable al determinar el área de mayor actividad metabólica. Por otra parte, la RNM permite identificar la afectación de tejido blando como el de la pared torácica o el diafragma.

El análisis del LP muestra un líquido de aspecto hemorrágico⁴². En el 95% de los casos suele ser un exudado de

Fármacos cardíacos (beta-bloqueantes, amiodarona, minoxidil, ...)
Fármacos con ergolina (metisergida, bromocriptina, cabergolide, ...)
Quimioterápicos (mitomicina, bleomicina, procarbazona, metotrexate, ciclofosfamida, ...)
Inmunomoduladores (interferón, factor de crecimiento estimulador de colonia de granulocitos, ...)
Fármacos causantes de pleuritis lúpica (procainamida, hidralazina, isoniazida)
Otros (nitrofurantoina, clozapina, ácido valproico)

Tabla VIII: Listado de alguno de los fármacos que pueden causar derrame pleural.

predominio linfocitario (80%). Un pH bajo suele asociarse a una pobre supervivencia y una tasa alta de fallo de la pleurodesis, así como a la posibilidad de obtener citología y/o biopsia positiva. La glucosa y el ADA suelen ser baja (<60mg/dl y <35 U/l, respectivamente).

El rendimiento de la citología se encuentra en torno al 60%⁴², siendo mayor en ciertas neoplasias como la mama o el ovario. Así mismo, se ha visto que si la muestra tiene un volumen de LP de 60ml o más, este rendimiento aumenta⁴³. No parece que el envío de muestras sucesivas aumente el rendimiento diagnóstico. En caso de sospecha de linfoma, la citometría de flujo es de gran ayuda⁴⁴.

La biopsia pleural con aguja tiene una sensibilidad menor que la de la citología en el diagnóstico del DPM (en torno al 50-57%)⁴⁵, que mejora al combinar ambas técnicas. El uso de técnicas de imagen, la TC y la US, mejoran el rendimiento de dicha técnica al dirigir la biopsia a áreas patológicas de la cavidad pleural (sensibilidad del 87% y especificidad del 100%)^{5,46}.

La toracoscopia o la VATS permiten visualizar la cavidad pleural, dirigir la toma de biopsias y facilitar la aplicación de técnicas terapéuticas como la pleurodesis. La sensibilidad de ambas técnicas oscila en torno al 90-95%⁴².

Actualmente se investigan varios marcadores tumorales para el diagnóstico de un DPM, entre ellos la mesotelina, osteopontina o la fibulina 3. En general, estos marcadores presentan escasa especificidad y sensibilidad y los resulta-

dos no se han validado⁴⁷. El uso de marcadores tradicionales como el CEA, el CA15-3 o el CA-125, tiene un papel limitado en el diagnóstico de los DPM.

El manejo terapéutico del DPM es complejo y dependerá de las características individuales de cada paciente. Los factores clínicos que influyen en el manejo del DPM incluyen la tasa de predicción de recidiva del DP, los factores basados en las características del tumor y la reacumulación del derrame tras una intervención terapéutica. Así mismo, los factores relacionados con el paciente (performance status y comorbilidad) deben tenerse en cuenta a la hora de elegir un tratamiento⁴⁷.

Toracocentesis

La toracocentesis debería ser una estrategia previa a cualquier procedimiento pleural definitivo para asegurar que el paciente va a beneficiarse de la evacuación del LP. Si tras una toracocentesis el paciente no experimenta una mejoría de los síntomas, su derrame puede deberse a otras causas⁴⁷.

La evacuación de líquido debe hacerse de forma cautelosa para evitar complicaciones como el edema post-reexpansión. Si durante la toracocentesis el paciente experimenta disnea, tos o disconfort torácico, debe pararse el procedimiento. En pacientes con corta esperanza de vida, la toracocentesis sería el tratamiento de elección para manejar la disnea asociada al DPM⁴⁷.

Pleurodesis

Su finalidad es inducir una inflamación pleural y la consiguiente adhesión entre ambas pleuras, para prevenir la re-accumulación del DP⁴⁷. Para indicar una pleurodesis, el DP debe ser sintomático, recidivante, el paciente debe presentar un Karnofsky >40 y el pulmón presentar una reexpansión completa tras el drenaje del DP⁴⁸. En una revisión de la Cochrane, el talco fue uno de los agentes esclerosantes más eficaces, con una tasa de éxitos del 60-75%³⁸. Puede instilarse a través del drenaje pleural (slurry) o por insuflación a través de toracoscopia (poudrage). Las complicaciones más frecuentemente asociadas al talcaje son la fiebre y el dolor. En pacientes con pulmón atrapado o múltiples locuciones, la pleurodesis tiene una menor tasa de éxito, pues para su eficacia se precisa el contacto de ambas pleuras.

Catéter intrapleural permanente

Los catéteres intrapleurales permanentes (CIP) son un método alternativo para controlar los DPM. Permiten el drenaje intermitente de la cavidad pleural de forma ambulatoria, y la instilación de agentes esclerosantes a través de él. Están indicados en pacientes con un performance status limitado o una corta esperanza de vida, en pacientes con un pulmón atrapado, elevado riesgo operatorio o en los que la pleurodesis ha fracasado⁴⁹.

Dos recientes estudios prospectivos han comparado los DPM tratados del CIP frente a la pleurodesis, concluyendo que los primeros precisaron menor estancia hospitalaria y menor necesidad de procedimientos pleurales adicionales con similar control de síntomas y perfiles de seguridad⁵⁰. En relación con los costes, el tratamiento con talco es menor que el del uso de los CIP si la esperanza de vida del paciente es >6 semanas⁵¹.

En pacientes con pulmón atrapado, se han publicado tasas de pleurodesis espontáneas del 45% en individuos tratados con PIC⁵². La complicación más frecuente asociada es la infección del drenaje (4-5%), que suele resolverse con antibiótico por vía oral. Así mismo, la administración de quimioterapia en pacientes con CIP no se asocia a más complicaciones, por lo que no se debería demorar ni suspender estas terapias en pacientes portadores de dichos drenajes⁵³. Otra complicación, es la diseminación metastásica a través del trayecto del drenaje descrita en menos del 5%⁵⁴,

pudiendo tratarse con analgesia y radioterapia externa. El uso de radioterapia profiláctica previene el desarrollo de estas metástasis.

Pleurectomía

En casos muy concretos, podría plantearse la pleurectomía, particularmente en pacientes con MPM y buen estado general en los que la pleurodesis ha fracasado.

Tratamiento sistémico

El tratamiento quimioterápico puede ser eficaz en los DPM asociados a ciertos tumores como el linfoma o el carcinoma de pulmón de célula pequeña. La radioterapia ha probado ciertos beneficios cuando existe afectación ganglionar mediastínica.

Tratamiento paliativo

En ocasiones, debido a la gravedad de la enfermedad, los pacientes no pueden someterse a ninguno de los procedimientos comentados. En estos casos, el tratamiento paliativo de los síntomas es la única opción.

La tabla III muestra un resumen de otros exudados.

BIBLIOGRAFÍA

- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Arch Bronconeumol. 2006;42:349-72.
- Porcel JM, Light RW. Diagnosis approach to pleural effusions in adults. Am Fam Physician 2006;73:1211-20.
- Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. Thorac Surg Clin 2013;23:1-10.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of trasudates and exudates. Ann Intern Med 1972;77:507-13.
- Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Estándar pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1326-30.
- Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesotelioma. Chest 2001;120:1798-802.

7. Rahman NM, Ali NJ, Brown G et al. Local anaesthetic thoracoscopy: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65 Supple 2:ii54-60.
8. Bahtnagar R, Maskeñ NA. Medical pleuroscopy. *Clin Chest Med* 2013;34:487-500.
9. Medford AR, Awan YM, Marchbank A, et al. Diagnostic and therapeutic performance of video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in investigation and management of pleural exudates. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:597-600.
10. Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 2011;95:1055-70.
11. Natanzon A, Kronzon I. Pericardial and pleural effusions in congestive heart failure-anatomical, pathophysiologic, and clinical considerations. *Am J Med Sci* 2009;338:211-6.
12. Thomas R, Lee YC. Causes and management of common benign pleural effusions. *Thorac Surg Clin* 2013;23:25-42.
13. Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cao G, et al. Biomarkers of heart failure in pleural fluid. *Chest* 2009;136:671-7.
14. Roussos A, Philippou N, Mantzaris GJ, et al. Hepatic hydrothorax: pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:1388-93.
15. Ackerman Z, Reynolds TB. Evaluation of pleural fluid in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:619-22.
16. Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719-23.
17. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int* 2005;18:672-5.
18. Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:385-90.
19. Wrightson JM, Davies HE, Lee YC. Pleural effusion, empyema and pneumothorax. In: Spiro SG, Agusti A, Silvestri G, editors. *Clinical respiratory medicine*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 69.1-69.19.
20. Maskell NA, Davies CW, Nunn AJ, et al. U.K. controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med* 2005;352:865-74.
21. Ferreiro L, San José ME, Valdés L. Management of parapneumonic pleural effusions in adults. *Arch Bronconeumol* 2015;51:637-46.
22. Heffner JE, Klein JS, Hampson C. Diagnostic utility and clinical application of imaging for pleural space infections. *Chest* 2010;137:467-79.
23. 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.
24. Cameron R, Davies HR. Intra-pleural fibrinolytic therapy versus conservative management in the treatment of adult parapneumonic effusions and empyema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. CD002312.
25. Janda S, Swiston J. Intra-pleural fibrinolytic therapy for treatment of adult parapneumonic effusions and empyemas: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012;142:401-11.
26. Luh SP, Chou MC, Wang LS, Chen JY, Tsai TP. Video-assisted thoracoscopic surgery in the treatment of complicated parapneumonic effusions or empyemas: Outcome of 234 patients. *Chest* 2005;127:1427-32.
27. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A metaanalysis. *Respir Med* 2008;102:744-54.
28. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusions. Update. *Arch Bronconeumol* 2014;50:235-49.
29. Bender B, Murthy V, Chamberlain RS. The changing management of chylothorax in the modern era. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:18-24.
30. Notohamiprodo M, Weiss M, Baumeister RG et al. MR lymphangiography at 3.0 T: correlation with lymphoscintigraphy. *Radiology* 2012;264:78-87.
31. Zabeck H, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Management of chylothorax in adults: when is surgery indicated? *Thorac Cardiovasc Surg* 2011;59:243-6.
32. Paul S, Altorki NK, Port JL, Stiles BM, Lee PC. Surgical management of chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57:226-8.
33. Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A, Trerotola SO, Kaiser LR. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: experience in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:584-9.
34. Light RW. *Pleural diseases*. 5th edition. Baltimore (MD): Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
35. Patrini D, Panagiotopoulos N, Pararajasingham J, Gvinianideze L, Iqbal Y, Lawrence DR. Etiology and management of spontaneous haemothorax. *J Thorac Dis* 2015;7:520-6.
36. Carrillo EH, Richardson JD. Thoracoscopy in the management of hemothorax and retained blood after trauma. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:243-6.
37. Chou YP, Lin HL, Wu TC. Video-assisted thoracoscopic surgery for retained hemothorax in blunt chest trauma. *Curro pin Pulm Med* 2015;21:393-8.
38. Clive A, Jones H, Bhatnagar R, Preston N, Maskell N. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network met-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD010529.

39. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010; 65(Suppl. 2):ii32-40.
40. Qureshi N, Rahman N, Gleeson F. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. *Thorax* 2009;64:139-43.
41. Porcel JM, Hernández P, Martínez-Alonso M, Bielsa S, Salud A. Accuracy of fluorodeoxyglucose-pet imaging for differentiating benign from malignant pleural effusions: a meta-analysis. *Chest* 2015;147:502-12.
42. 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.
43. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volumen of pleural fluid required to diagnosis malignancy. *Chest* 2010;137:68-73.
44. Garcia LW, Ducatman BS, Wang HH. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994; 7:665-8.
45. Bibby A, Maskell N. Pleural biopsies in undiagnosed pleural effusions: Abrams vs image-guided vs thoracoscopic biopsies. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:392-8.
46. Hallifax R, Corcoran J, Ahmed A, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest* 2014;146:1001-6.
47. Walker S, Bibby AC, Maskell A. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions. *Ther Adv Respir Dis* 2017;11:105-14.
48. Rodríguez-Panadero F, Romero-Romero B. Management of malignant pleural effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:269-73.
49. Cases E, Seijo L, Disdier C, et al. Use of indwelling pleural catheter in the outpatient management of recurrent malignant pleural effusion. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:591-6.
50. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307:2383-9.
51. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A costeffectiveness analysis. *J Palliat Med* 2010; 13:59-65.
52. Van Meter M, McKee K, Kohlwes R. Efficacy and safety of tunneled pleural catheters in adults with malignant pleural effusions: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2011;26:70-6.
53. Hak C, Sivakumar P, Ahmed L. Safety of indwelling pleural catheter use in patients undergoing chemotherapy: a five-year retrospective evaluation. *BMC Pulm Med* 2016;16:41.
54. Lui M, Thomas R, Lee Y. Complications of indwelling pleural catheter use and their management. *BMJ Open Respir Res* 2016;3:e000123.
55. Porcel JM, Azzopardi M, Koegelenberg CF, Maldonado F, Rahman NM, Lee YCG. The diagnosis of pleural effusions. *Expert Rev Respir Med* 2015;9:801-15.
56. Kamen DL, Srange C. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Chest Med*. 2010;31:479-88.
57. Huggins JT, Sahn SA. Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 2004;25:141-53.
58. Robinson BW, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981;36:896-900.
59. Light RW. The undiagnosed pleural effusion. *Clin Chest Med*. 2006;27:309-19.
60. Villena V, Pérez V, Pozo F, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, et al. Amylase levels in pleural effusions: A consecutive unselected series of 841 patients. *Chest*. 2002;121:470-4.