

Valoración diagnóstica del derrame pleural

E. Pérez Rodríguez, D. Jiménez Castro y J. Gaudó Navarro

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

El soporte diagnóstico del derrame pleural (DP) se basa en parámetros clínico-radiológicos y estudios de toracocentesis-biopsia pleural en los que pivota el diagnóstico definitivo. Éste puede ser confirmativo si la etiología es identificada en el estudio del líquido o biopsia pleural; presuntivo si los parámetros del líquido son compatibles con un solo diagnóstico clínico; e idiopático, si tras dos estudios completos, incluida la biopsia pleural, el diagnóstico es compatible con dos o más procesos^{1,2}. El alto rendimiento en la ayuda diagnóstica (75%) o su manejo (15%-20%)¹ y la escasa morbilidad de la técnica justifican que la toracocentesis esté indicada siempre que exista suficiente cantidad de DP (> 1 cm en decúbito ipsilateral al DP), éste no sea secundario a insuficiencia cardíaca (IC) clara y no presente contraindicación para su realización (plaquetas < 25.000 mm³ o tiempo de cefalina dos veces el normal)^{1,2}. Cuando la IC se acompaña de fiebre, dolor torácico, DP masivo unilateral, DP unilateral izquierdo, no respuesta al tratamiento diurético o caída importante de la PaO₂ con escaso edema pulmonar puede que la causa del DP sea la enfermedad asociada y no la IC¹. La incidencia de complicaciones cuando es realizada por expertos es baja: neumotórax (3%) y reacciones vagales (15%). La administración de 0,5-1 mg de atropina por vía subcutánea, 30-45 min previos a su realización, puede evitar este tipo de reacciones^{2,4}. En la aproximación diagnóstica de los DP cuatro son las fases o escalones utilizados, que en la práctica se solapan con frecuencia: el escalón 1.^º dirigido a discriminar trasudados de exudados, el 2.^º y 3.^º definirán pronóstico y discriminará la etiología de los diferentes exudados entre sí, y el 4.^º identifica estudios en fase de investigación^{1,2,5,6}. En el escalón 1.^º, para discriminar trasudados de exudados, los criterios de Light aún siguen vigentes. La presencia de uno de estos criterios identifica exudados: proteínas pleura/suero > 0,5, LDH pleura/suero > 0,6 o LDH en pleura > 2/3 de su valor sérico y de no ser así trasudados⁷. Con estos criterios más del 90% de los derrames son correctamente definidos. En los últimos años otros investigadores han propuesto nuevas pruebas y encuentran que niveles de colesterol inferiores a 60 mg/dl son comunes en trasudados y no en exudados^{8,9}. No obstante, otros ratifican los criterios de Light respecto a las nuevas pruebas¹⁰.

Correspondencia: E. Pérez Rodríguez.

Servicio de Neumología.

Hospital Ramón y Cajal.

Ctra. de Colmenar, km. 9,100.

28034 Madrid.

e-mail: epr01m@nacm.es

Aceptado para su publicación el 7 de junio de 2000.

Los trasudados pleurales agrupan seis patologías preferentes: insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, atelectasias, diálisis peritoneal y urinotórax. El soporte clínico-radiológico y la confirmación de trasudado permitirá el acceso a su diagnóstico definitivo, no precisando ampliación de estudio del DP.

«¿Cómo diferenciar los trasudados entre sí?» En los derrames secundarios a IC los pacientes presentan clínica compatible, radiografía (Rx) de tórax con cardiomegalia, redistribución vascular, líneas B de Kerley, ácigos agrandada, y el DP suele ser bilateral leve moderado, de ser unilateral es derecho y de ser izquierdo sospechar patología pericárdica. Suele responder a diuréticos y con frecuencia el uso de éstos puede hacer que presente criterios de exudado¹¹. El gradiente de albúmina suero-pleura > 1,2 identificaría su origen como trasudado¹².

Los trasudados en pacientes con cirrosis hepática, además de los estigmas clínicos sugestivos, suelen presentar localización derecha (70%), 15% izquierda y 15% bilateral¹³. El colesterol/triglicéridos > 1,3 en líquido pleural en nuestra experiencia puede ratificarlo con alta especificidad¹⁴. La presencia de DP masivo y ascitis poco significativa sugiere la presencia de comunicación transdiafragmática.

En el síndrome nefrótico, el DP suele ser bilateral leve-moderado, y si se presenta unilateral sugiere posible tromboembolismo asociado con frecuencia a este síndrome (30%)^{15,16}.

La atelectasia puede acompañarse de trasudado si su patogenia es sólo incremento de presión negativa intrapleural, pero puede ser exudado si expresa patología subyacente (neumonía obstructiva o neoplasia).

El derrame pleural asociado a diálisis presenta niveles de glucosa > 300-400 mg/dl y proteínas < 1 g/dl, similar al fluido de diálisis.

En el urinotórax habitualmente hay antecedentes de patología neoplásica renal-vías urinarias o bien cirugía reciente de éstas. El olor amoniácal del trasudado y el cociente creatinina pleura/suero > 1 identifica su diagnóstico¹⁷.

Los exudados pleurales están causados predominantemente por inflamación pleural y alteraciones en el drenaje linfático que conllevan a incremento en la presencia de proteínas intrapleurales por alteración en la permeabilidad capilar o déficit en absorción desde el espacio pleural. Expresan lesión local y suele agrupar múltiples procesos: inflamatorios infecciosos, no infecciosos, malignos, tromboembólicos, yatrogénicos y traumáticos. En los exudados a diferencia de los trasudados, ampliar el estudio del líquido pleural al escalón 2.^º y 3.^º se justifica para definir pronóstico y etiología. En el escalón 2.^º los niveles de pH, glucosa y LDH del líquido definirán el pronóstico, mientras el contejo

absoluto y proporcional de células es útil para definir la presunción diagnóstica. El pH y la glucosa presentan correlación inversa con la LDH¹⁸. La caída de la glucosa y el pH se relacionan con el incremento del consumo de glucosa, secundario a presencia de bacterias o al aumento de la actividad celular de polimorfonucleares en patología infecciosa (paraneumónicos complicados)¹⁹, células malignas en neoplasias²⁰ o bien por problemas en el transporte de glucosa (artritis reumatoide)²¹. En esta situación los niveles de LDH por igual motivo incrementan de forma inversa. En los DP paraneumónicos, la presencia de pH < 7,20, glucosa < 60 mg/dl y LDH > 1.000 identifica paraneumónicos complicados (superior a clase 3)²², y en los malignos el descenso del pH y glucosa identifica enfermedad maligna pleural extensa, incremento de celularidad maligna en el líquido, biopsias pleurales más frecuentemente positivas, menos eficacia de la pleurodesis química y menor supervivencia^{20,23-25}. Un falso bajo pH puede estar en relación con la introducción anestésica en cavidad pleural, especialmente cuando el volumen del DP sea < 15% del hemitórax afecto²⁶. Esto debemos sospecharlo cuando se utiliza anestesia para toracocentesis y no se asocia a bajo nivel de glucosa en líquido pleural.

El contejo absoluto y proporcional de células en líquido pleural aporta mucha información presuntiva, e inclusive diagnóstica. Respecto a los hematíes: la presencia de hematíes > 5-10³/ml puede justificar que el líquido pleural sea serohemático, y el 15% de trasudados y 40% de exudados lo son²⁷. El cociente hematocrito pleura/suero > 0,5 identifica hemotórax, y las causas más frecuentes son traumáticas, malignas y tromboembolismos (en ausencia de traumatismo, probable etiología maligna)²⁷. Un valor de leucocitos > 50 mil sugiere empiema, 10-50 mil paraneumónicos, 5-10 mil exudados y < 1 mil trasudados²⁷. La presencia de neutrofilia expresa inflamación aguda²⁷, la eosinofilia (valores > 10%) excluye en la práctica la tuberculosis (< 2% presentan eosinofilia), es rara en los malignos (< 5% con eosinofilia) y es frecuente su hallazgo en DP de causa traumática, hidroneumotórax, idiopática y conectivopatías²⁸. La realización de una segunda toracocentesis puede justificar presencia de eosinofilia, sin que ésta tenga relación con patología subyacente. Niveles de linfocitos > 85% sugiere tuberculosis, linfomas, sarcoidosis y artritis reumatoide. De ellas la tuberculosis es la patología más prevalente y la que más se expresa con DP. Niveles de linfocitos 50%-85% es frecuente hallazgo en tuberculosis y malignos^{1,2,27}. Niveles de basófilos superiores al 10% sugieren discrasia de células plasmáticas y la presencia de células mesoteliales superiores al 5% excluye tuberculosis²⁹.

También el componente celular puede ser útil como parámetro presuntivo en los idiopáticos. En éstos los derrames neutrofílicos y eosinofílicos suelen ser derrames que terminan regresando antes de dos semanas. En cambio los de predominio linfocítico, que no regresan en este periodo un 30%-40%, pueden ser malignos o paramalignos y puede ser requerida una prueba diagnóstica invasiva³⁰.

En el escalón 3.º, la citología, microbiología, ADA e isoenzimas, triglicéridos, quilomicrones, amilasa y otros parámetros relacionados con la presunción clínica (artritis reumatoide-FR, lupus-cél. LE) ayudarán a definir la etiología.

En el DP con presunción de malignidad, la citología y biopsia pleural ciega pueden estar indicadas para identificar citohistología, y en ocasiones extensión de la enfermedad (ejemplo, extensión de carcinoma broncogénico con derrame pleural). La citología presenta un rendimiento del 40%-87% y las variables que más influyen son: enfermedad adyacente, tipo histológico (elevado en adenocarcinomas) y número de muestras^{31,32}. La biopsia pleural suele recomendarse tras el fracaso de un primer estudio citológico, ya que la biopsia incrementa sólo un 7% los resultados obtenidos por citología. En nuestro medio, la citología es positiva en el 70,1%, la biopsia pleural con cuatro muestras 58% y uno u otro es positivo en el 86,2% (incremento del 16,1%) (pendiente de publicación). Con estos datos de rendimiento complementario y la nula morbilidad técnica se justifica que ante la presunción de DP maligno se realice simultáneamente la citología y biopsia pleural ciega ambulatoria. En estos casos, el número de muestras obtenidas por biopsia influye en el rendimiento diagnóstico (incremento del 35% con cuatro muestras) (en prensa). El uso de marcadores (CEA, Leu-M1, EMA, antiqueratina, Ca-125 y otros) muestra utilidad para discriminar el tipo de malignidad. De ellos el más útil es el CEA al excluir en la práctica la malignidad por mesotelioma³³. Los marcadores de superficie son eficaces para discriminar población linfocítica de los desórdenes linfoproliferativos (CD15, CD22 y CD3). Su uso mejora el rendimiento diagnóstico y en nuestra experiencia la citología-biopsia es positiva en el 93%³⁴.

El estudio microbiológico para aero y anaerobios se indica en DP con presunción de paraneumónico. La presencia de líquido purulento identifica los empiemas^{2,22}. Sólo un 30% de los empiemas presentan aislamiento de microorganismos en líquido. Light en 1995²² desarrolló una clasificación práctica para los derrames paraneumónicos y estableció siete clases: clase 1, derrame pleural no significativo de < 1 cm de grosor en decúbito ipsilateral en radiografía de tórax; clase 2, paraneumónico típico de > 1 cm de grosor con Gram y cultivo negativo (tratar sólo con antibióticos); clase 3, paraneumónico en el límite de ser complicado con pH 7-7,20 o LDH > 1.000 y glucosa > 40 mg/dl, Gram y cultivos negativos (tratar con antibióticos y toracocentesis seriada si precisa); clase 4, paraneumónico simple complicado: pH < 7 o glucosa < 40 mg/dl o Gram o cultivo positivo, no loculado, ni pus franca (tratar con antibióticos y tubo de drenaje); clase 5, paraneumónico complicado complejo: pH < 7 o glucosa < 40 mg/dl o Gram o cultivo positivo, multiloculado (tratar con antibióticos, tubo de drenaje y fibrinolíticos); clase 6, empiema simple: francamente purulento, con líquido libre o uniloculado (tratar con drenaje, antibióticos y probablemente decorticación), y clase 7, empiema complejo: conte-

nido purulento multiloculado (tubo de drenaje, antibióticos, fibrinolíticos y usualmente requieren decorticación).

Nuestro grupo cuestiona la necesidad de cultivos rutinarios en los paraneumónicos. De 142 paraneumónicos estudiados, 35 fueron empiemas, 24 por apariencia purulenta y 11 por aislamiento de microorganismos aleatorios (anaerobios, gramnegativos y *Staphylococcus aureus*). Todos excepto uno presentaban pH < 7,20 y su hallazgo no supuso cambio de actitud en la indicación de drenaje pleural, ni cambio en la antibioticoterapia propuesta (en prensa).

En los DP con sospecha de etiología tuberculosa se justifica la realización de métodos de tinción y cultivos de micobacterias en líquido pleural, simultáneamente a la biopsia pleural ciega. Esto se debe al bajo rendimiento que muestra la identificación de micobacterias en líquido al estar su patogenia más relacionada con una respuesta inmune que con una elevada población bacilar³⁵. Los estudios de tinción de micobacterias en líquido pleural son positivos en 0%-10% y cultivos 15%-35%, mientras que en biopsia pleural, tinción 30% y cultivos 50%-75%^{36,37}. La presencia de granulomas necrotizantes en tejido de biopsia pleural superior al 80% permite que el diagnóstico de tuberculosis pleural sea superior al 90% con la integración de todos los parámetros analizados^{36,37}. El requerimiento de biopsia pleural para llegar a estos niveles de rendimiento ha hecho que se busquen alternativas menos invasivas para su diagnóstico. Dos han sido las vías: por una parte, técnicas dirigidas a identificar las micobacterias, y por otra, técnicas que valoren parámetros de su patogenia, bien inmune como metabólica. Entre las primeras están las técnicas de cultivo radiométrico (bactec), que acelera su diagnóstico 2-4 semanas³⁸, pero ofrece similar rendimiento a cultivos convencionales, y la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* por codificación genética, a través de la *polymerase chain reaction* (PCR) con rendimientos muy variables (60%-90%), dependiendo de la experiencia, componente celular y método empleado^{39,40}. Entre el grupo de técnicas relacionadas con su patogenia, muchas han sido utilizadas, y de ellas destacan el INF-gamma^{41,42} y el ADA^{36,37}. El rendimiento diagnóstico del INF-gamma y del ADA son similares y elevados: sensibilidad, 75%-100%, y especificidad, 85%-100%^{36,37,41,42}, pero el costo (< 450 pts) y la celeridad del ADA (< 30 min) justifica que sea el preferente para muchos grupos. Valores de ADA > 40 UI en nuestro medio (método de Black Berman) presentan niveles de sensibilidad del 88% y especificidad del 92%. La determinación de isoenzimas del ADA permite incrementar su rendimiento. Valores de ADA1/ADA total < 0,42 identifica tuberculosis pleural con un 99% de seguridad⁴³. Esto hace de ésta la técnica alternativa más apropiada para obviar cuando sea preciso la biopsia pleural (mala colaboración, inexperto, no disponibilidad de agujas de biopsia, edad infantil, escasa cámara pleural-limitación técnica)^{43,45}.

El análisis de triglicéridos en líquido pleural se hace necesario cuando existe presunción clínico-radiológico-

ca de quilotórax o extracción de líquido lechoso. La presencia de niveles de triglicéridos superior a 110 mg/dl más triglicéridos pleura/suero superior a 1, más colesterol pleura/suero inferior a 1, es muy específico de quilotórax (goldestandar: presencia de quilomicrones)⁴⁶.

La amilasa en líquido pleural puede ser diagnóstica. Valores pleura/suero superiores a 1 se asocian a pancreatitis, pseudoquiste pancreático, malignos, embarazos ectópicos y comunicación esofágica^{47,48} (amilasa salival en este caso)⁴⁹. La determinación de amilasa en exudados izquierdos de etiología no identificada se hace recomendable. Valores de amilasa superiores a 100.000 U/l confirman la presencia de un pseudoquiste pancreático comunicado a pleura⁴⁸.

Tras la valoración diagnóstica realizada, si el DP es de etiología no definida o una pleuritis inespecífica en biopsia, antes de indicar toracoscopia debemos haber excluido el tromboembolismo o el hallazgo de neoplasias ocultas. La gammagrafía de perfusión pulmonar² o tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal estarán indicadas para excluir el tromboembolismo. La broncofibroscopia aporta un diagnóstico en 4%-50% de casos, dependiendo de la existencia de Rx de tórax normal o anormal^{50,51}. La TAC toracoabdominal puede aportar diagnóstico al poner en evidencia nódulos pulmonares, participación mediasínica o lesiones abdominales ocultas⁵². Leslie y Kinesewitz⁵³ encuentran que la ausencia de pérdida de peso (> 4,5 kg), fiebre > 38° C, PPD positivo, derrame pleural superior al 50% y menos de un 95% de linfocitos en la práctica frecuentemente ayuda a excluir malignidad o tuberculosis.

La toracoscopia diagnóstica está indicada en los derrames pleurales idiopáticos persistentes o bien cuando se asocia a la finalidad diagnóstica, una actitud terapéutica (desbridamiento en empiemas, pleurodesis en malignos o valoración de la extensión de malignidad pleural parietal/visceral)^{20,22,54,55}.

En el escalón 4.º, múltiples estudios en fase de investigación están siendo desarrollados al permitir la cavidad pleural un acceso fácil, poco invasivo, donde se expresan muchas patologías sistémicas y locales. Las líneas más relevantes se relacionan con la activación de la célula endotelial y mesotelial ante diferentes antígenos^{56,57}, y su expresión en el protagonismo de citotoquinas, balance procoagulantes/fibrinolíticos⁵⁸ y relación con diferentes patologías y tratamientos, genética molecular tumoral (telonerasa, P₅₃, factores de crecimiento de angiogénesis, metaloproteasas)⁵⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahn SA. The pleura (state of the art). Am Rev Respir Dis 1988; 138:184-234.
2. Light RW. Pleural diseases (third edition). Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995; 1-344.
3. Colt HG, Mathur PN. Ultrasonography of the pleura. En: Manual of pleural procedures. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 37-44.
4. Díaz G, Jiménez Castro D, Pérez Rodríguez E. Factors contributing pneumothorax after thoracocentesis. Chest 2000; 17:608-609.
5. Ansari T, Idell S. Management of undiagnosed persistent pleural effusions. Clinics in Chest Medicine 1998; 19:407-417.

6. Pérez Rodríguez E, Villena Garrido V, Melchor Íñiguez R. Derrame pleural. Manual de neumología clínica (Neumomadrid). Lab Astra España, 1999; 267-286.
7. Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-513.
8. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. *Chest* 1987; 92:296-302.
9. Valdés L, Pose A, Suárez J, et al. Cholesterol a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99: 1.097-1.102.
10. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104:399-404.
11. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure: its effect on pleural fluid chemistry. *Chest* 1989; 95:978-982.
12. Roth BJ, O'Meara TF, Gramum WH. The serum effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98:546-549.
13. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL, Reynolds TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1966; 64:344-351.
14. Pérez Rodríguez E, Golpe A, Negredo P, Ferrando C, Flandes J, García de Leániz J, Pichler J. New contribution of cholesterol and triglycerides in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1991; 4 (14S):296-297.
15. Llach F, Arief AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome. A prospective study of 36 adult patients. *Ann Intern Med* 1975; 83:8-14.
16. Vagano D'angelo S, D'angelo A, Kaufman CE, Sholer C, Esmon CT, Comp PC. Protein S deficiency occurs in the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1987; 107:42-47.
17. Stark DD, Shanes JG, Baron RL, Koch DD. Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med* 1982; 142:1.509-1.511.
18. Potts DE, Wilcox MA, Good JT Jr. The acidosis of low-glucose pleural effusions. *Am J Respir Dis* 1978; 117:665-671.
19. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69:507-511.
20. Rodríguez Panadero F, López Mejías J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95:320-324.
21. Halla JT, Schronhenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92:748-752.
22. Light RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest* 1995; 108:345-349.
23. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Med* 1988; 108:345-349.
24. Hefner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117:79-86.
25. Hefner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000; 117:87-95.
26. Jiménez Castro D, Díaz G, Pérez Rodríguez E, Prieto E, Yusen R. Modification of pleural fluid pH by local anesthesia. *Chest* 1999; 116:399-402.
27. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132:854-860.
28. Díaz Nuevo G, Jiménez Castro D, Pérez Rodríguez E, Prieto Yaya E, Sueiro Bendito A. Eosinofilia pleural: su significado diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1999; 199:573-575.
29. Spriggs AI, Boddington MM. The cytology of effusions (2.ª ed). New York: Grune and Stratton, 1968.
30. García Salmones M, Pérez Rodríguez E, Jiménez D, Gaudí J, Montañer L, Pavón MJ, Navio P. Significado del componente celular predominante en los derrames pleurales idiopáticos. *Arch Bronconeumol* 1966; 32(S2):60.
31. Jarvi OH, Kunnas RJ, Laitio MT, Tyrkko JES. The accuracy and significance of cytologic cancer diagnosis of pleural effusions. *Acta Cytol* 1972; 16:152-157.
32. Bueno CE, Clemente G, Castro BC, Martín LM, Ramos SR, Panizo AG, González del Río J. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. *Arch Intern Med* 1990; 150:1.190-1.194.
33. Brown RW, Clark GM, Tandon AK, Allred DC. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. *Human Path* 1993; 24:347-354.
34. Ortiz de Saracho J, Pérez Rodríguez E, Maíz L, Zapatero J, Navio P, Sueiro A. Linfomas en patología pleural: análisis de 16 casos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (S1):24.
35. Scott Morehead R. Tuberculous of the pleura. *South Med J* 1998; 91:630-636.
36. Pérez Rodríguez E, Ortiz de Saracho J, Sánchez JJ, Pallarés E, Gaudí J, Navio P, Tamayo J. Pleural adenosine deaminase (ADAp) and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Eur Respir J* 1995; 8 (19S):554S.
37. Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Int Med* 1998; 158:2.017-2.021.
38. Maertens BG, Bateman DE. Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991; 46:96-99.
39. Takagi N, Hasegawa Y, Ichihama S, Shibagaki T, Shimokata K. Polymerase chain reaction of pleural biopsy specimens for rapid diagnosis of tuberculous pleuritis. *Int J Tuber Lung Dis* 1998; 2:338-341.
40. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, López Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculous in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect* 1998; 26:212-221.
41. Valdés L, San José E, Álvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; 103:458-465.
42. Villena V, López Encuentra A, Echave Sustaita E, Martín Escribano P, Ortúondo de Soto B, Estenoz Alfaro J. Interferon gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9:2.635-2.639.
43. Pérez Rodríguez E, Pérez Walton IJ, Sánchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubí J, Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93:816-821.
44. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9:747-751.
45. Pérez Rodríguez E, Jiménez Castro D. Use ADA and ADA isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000 (en prensa).
46. Staats BA, Ellefson RD, Budhan LL, et al. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:700-704.
47. Light RW, Ball WC. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225:257-260.
48. Rocket DC, Cello JP. Pancreaticopleural fistula. Report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 1990; 69:332-344.
49. Sherr HP, Light RW, Merson MH, Wolf RO, Taylor LL, Hendrix TR. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972; 76:985-986.
50. LeRoux BT. Bronchial carcinoma with pleural effusion. *S Afr Med J* 1968; 42:865-866.
51. Feinsilver SH, Barrowa AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. *Chest* 1986; 90:518-519.
52. Ansari T, Idell S. Management of undiagnosed persistent pleural effusions. En: Antony VB, ed. Diseases of the pleura. *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19 (2):407-417.
53. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patient with non-specific pleuritis. *Chest* 1988; 94:603-608.
54. Johnston WW. Malignant pleural effusions-review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56:905-909.
55. Colt HG. Thoracoscopy: window to the pleural space. *Chest* 1999; 116:1.409-1.415.
56. Mohamed KA, Nasreen N, Ward MJ, Mubarak KK, Rodríguez Panadero F, Antony VB. *Mycobacterium* mediated chemokine expression in pleural mesothelial: role of c-chemokines in tuberculous. *J Infect Dis* 1998; 178:1.450-1.456.
57. Pace E, Gjemarkaj M, Melis M, et al. Interleukine 8 induces lymphocytes chemotaxis into the pleural space: role of pleural macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1.592-1.599.
58. Hoheisel G, Roth M, Chan CHS, Tsakiris DA, Fehr B, Ruff PW, Pernouhoud AP. Procoagulant activity of purified protein derivative-stimulated pleural effusion mononuclear cells in tuberculous pleurisy. *Respiration* 1997; 64:152-158.
59. Yang CT, Lee M, Lan RS, Chen JK. Telomerase activity in pleural effusions: diagnostic significance. *J Clin Oncology* 1998; 16:567-573.