



REVISIÓN

Análisis del líquido pleural: parámetros bioquímicos de uso infrecuente



María José Soler-Sempere^a, Marina Pellicer-Mas^b, José F. Sánchez-Hernández^b
y Eduardo García-Pachón^{a,c,*}

^a Sección de Neumología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^c Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Elche, Alicante, España

Recibido el 24 de febrero de 2017; aceptado el 17 de octubre de 2017

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Enfermedades
pleurales;
Derrame pleural;
Marcadores
tumores;
Toracocentesis

KEYWORDS

Pleural diseases;
Pleural effusion;
Tumour markers;
Thoracocentesis

Resumen El estudio bioquímico del líquido pleural es, con frecuencia, fundamental para el diagnóstico de la etiología del derrame. Existen parámetros básicos que aportan información relevante de forma inmediata (pH, glucosa, proteínas, lactato deshidrogenasa, adenosina desaminasa). Pero también existen otras magnitudes bioquímicas que pueden permitir el diagnóstico de determinadas causas de los derrames, como beta-2 transferrina, proteína-traza, creatinina, amilasa, bilirrubina, colesterol y triglicéridos o proteína c reactiva. Sin embargo, con frecuencia se solicitan al laboratorio numerosos parámetros de dudosa utilidad. La relación entre el médico asistencial y el laboratorio clínico es esencial para obtener la mayor rentabilidad diagnóstica del análisis bioquímico en líquido pleural. Una adecuada selección de los parámetros bioquímicos, a través del conocimiento y de la información compartida, conlleva una mejor aproximación diagnóstica en el estudio del derrame pleural.

© 2017 AEEM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pleural fluid analysis: Biochemical parameters of infrequent use

Abstract Biochemical studies of the pleural fluid are often a key step in the diagnostic workup. Several parameters (pH, glucose, protein, lactate dehydrogenase, adenosine deaminase) add immediate relevant information, or they can help in the diagnosis of specific causes of pleural effusion (beta-2 transferrin, beta-trace-protein, creatinine, amylase, bilirubin, cholesterol, triglycerides, and C-reactive protein). However, parameters of questionable value may also

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egpachon@gmail.com (E. García-Pachón).

be requested. The relationship between the attending physician and the clinical laboratory is critical in order to obtain higher diagnostic efficiency. An accurate selection of the biochemical tests to perform achieves the best approach to the study of a pleural effusion.

© 2017 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El derrame pleural es un proceso patológico muy frecuente y, en muchos casos, de diagnóstico difícil y complejo, que consiste en el acúmulo anormal de líquido en el espacio pleural. Tiene una prevalencia de 400 casos por 100.000 habitantes y las causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca congestiva, la neumonía y el cáncer (sobre todo de pulmón y mama), aunque puede asociarse a un elevado número de enfermedades^{1,2}.

El espacio pleural está delimitado por 2 capas de origen mesodérmico: una, adherida al pulmón (pleural visceral) y otra, a la pared torácica (pleural parietal). Estas capas están separadas por una mínima cantidad de líquido rico en glucoproteínas, entre 0,1 y 0,2 mL por kilogramo de peso en el adulto³. Este líquido no es detectable en los exámenes clínicos, y se precisa de un incremento de al menos 175 mL para que se pueda apreciar un derrame pleural en la radiografía de tórax. Se describen 5 mecanismos fisiopatológicos en la producción del derrame pleural³: aumento de la presión transpleural, como ocurre en la insuficiencia cardíaca; aumento de la permeabilidad capilar, como en la neumonía; afectación del drenaje linfático, como en las enfermedades malignas; movimiento transdiafragmático del líquido, como ocurre en la ascitis que accede a la pleura, y derrames pleurales de origen extrapulmonar, como el quilotórax o el procedente de la diálisis peritoneal.

En el enfoque diagnóstico, el paso inicial es establecer si se trata de un trasudado (la pleura está sana y el espacio pleural acumula líquido de forma secundaria) o es un exudado (la pleura está afectada y se produce un aumento de la permeabilidad vascular). En los exudados es donde está justificado el estudio extensivo y, con frecuencia, invasivo de la pleura.

Estudio habitual del líquido pleural

Cuando se remite líquido pleural al laboratorio clínico debe determinarse el número de leucocitos, el predominio celular (neutrófilos o linfocitos) y, además, un reducido número de parámetros que ofrecen información relevante de forma inmediata. Los parámetros bioquímicos que se determinan de forma habitual son: pH, proteínas totales, lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa. En nuestro medio, donde la tuberculosis puede ser un diagnóstico frecuente, se determina de forma habitual también la actividad de la enzima adenosina desaminasa. Es importante recordar al clínico que para la determinación del pH es necesario el envío de la muestra en anaerobiosis (jeringuilla de gases) y que se

realice en analizadores de gases, muchos de los cuales tienen acreditado su uso para muestras de líquido pleural^{4,5}.

Con estos parámetros se puede establecer una primera aproximación diagnóstica y diferenciar, en la mayoría de los casos, si se trata de un trasudado o un exudado. Para esta diferenciación se utilizan los criterios propuestos por Light^{6,7} que definen al exudado como el líquido que cumple alguno de estos criterios: cociente de proteínas pleura/suero superior a 0,5, cociente de LDH pleura/suero superior a 0,6 y valor absoluto de LDH mayor a dos tercios del límite superior de referencia en suero. Aunque tienen limitaciones, siguen resultando los más exactos para establecer esta distinción^{6,7}. Un valor de pH inferior a 7,2 con valores bajos de glucosa también da información pronóstica en los derrames asociados a neumonía⁸. Otros parámetros, aunque puedan resultar útiles, solo cabe determinarlos en las situaciones clínicas concretas en que estén indicados y no de forma rutinaria, ya que lo contrario conllevaría un incremento del coste económico y una sobrecarga de trabajo.

Aspecto del líquido

La sospecha clínica, incluyendo el color y el aspecto del líquido pleural, no supera a los estudios bioquímicos básicos en la orientación de la etiología de los derrames pleurales⁹. No obstante, algunas características macroscópicas son especialmente útiles en la orientación diagnóstica³. El líquido francamente hemorrágico puede corresponder a un hemotórax, y debe determinarse su hematocrito, que si es superior al 50% de su valor en sangre confirmará el diagnóstico¹⁰. Un líquido de aspecto latescente o lechoso puede deberse a un alto contenido en grasas (triglicéridos o colesterol) o a un empiema (pus). En estos casos, tras la centrifugación del líquido pleural, el sobrenadante es claro en los empiemas y turbio en los derrames quilo-
sos. El aspecto achocolatado o francamente negro puede corresponder principalmente a infección fúngica, amebiasis, metástasis de melanoma, hemorragia con hemólisis o líquido biliar^{3,11}. Del mismo modo, el olor puede indicar el diagnóstico; un olor fétido del líquido suele indicar infección por microorganismos anaerobios y si es amoniacal orientará a un urinitórax¹².

Parámetros bioquímicos de uso infrecuente

Se ha investigado un número muy elevado de parámetros bioquímicos en líquido pleural y su posible aplicación clínica. Muchos de estos parámetros, aunque con un posible interés en investigación, no son útiles para su aplicación

clínica a partir de los conocimientos actuales. Por el contrario, también existen parámetros bioquímicos de determinación infrecuente que aportan información esencial para alcanzar el diagnóstico en algunos procesos.

Los clínicos pueden solicitar determinaciones de uso infrecuente y es necesario conocer las que efectivamente aportan información adicional al estudio del derrame pleural y las determinaciones que no son de utilidad. Adicionalmente, desde el laboratorio clínico puede aportarse información al médico asistencial sobre parámetros que pueden ser de interés en determinados casos. La información compartida y el diálogo entre el médico asistencial y el laboratorio clínico es de extraordinaria importancia y puede ser especialmente útil en la mejora de la atención al paciente con derrame pleural. En la [tabla 1](#) se detallan algunos parámetros bioquímicos de uso infrecuente que pueden ser fundamentales en el diagnóstico de derrames pleurales de origen incierto. En la [tabla 2](#) se recogen parámetros bioquímicos que pueden ser solicitados al laboratorio y que no aportan información de especial utilidad, por lo que en caso de ser solicitados debería discutirse con los profesionales del laboratorio el motivo de la indicación.

De entre los numerosos parámetros analizados en líquido pleural se han seleccionado para esta revisión aquellos que pueden tener una mayor utilidad clínica y los que han sido objeto de mayor estudio o controversia.

Albúmina

Con cierta frecuencia los criterios de Light, habituales para diferenciar los trasudados de los exudados, pueden clasificar incorrectamente los trasudados, sobre todo si el paciente ha recibido diuréticos^{7,9}. Por este motivo se han propuesto numerosos parámetros alternativos^{9,13}. Probablemente el de mayor utilidad es el gradiente entre la albúmina en suero y en el líquido pleural. Un valor superior a 1,2 g/dl parece clasificar mejor a estos pacientes y apoyaría la naturaleza trasudativa del derrame^{14,15}.

Amilasa

La amilasa puede determinarse en casos de sospecha de que el derrame pleural se deba a enfermedad pancreática o rotura esofágica, aunque puede estar elevada en algunos casos de enfermedad maligna y más raramente en tuberculosis^{3,16}.

Anticuerpos antinucleares

Un resultado positivo de los valores de anticuerpos antinucleares en líquido pleural tiene una muy elevada sensibilidad y una elevada especificidad para el diagnóstico de pleuritis lúpica¹⁷. No obstante, no aporta información adicional a su determinación en suero, por lo que no es precisa su determinación en líquido pleural, salvo, posiblemente, en casos excepcionales de pacientes con lupus en los que se sospeche un diagnóstico alternativo¹⁸.

Beta-2 transferrina

La beta-2 transferrina es una isoforma de la transferrina presente únicamente en el líquido cefalorraquídeo. Su presencia en el líquido pleural permite identificar un derrame debido a una fístula duropleural¹⁹. En estos casos, el líquido pleural suele ser incoloro (en cristal de roca).

Bilirrubina

En caso de sospecha de fístula con paso de contenido biliar a la pleural (por coledocolitiasis, traumatismo o intervenciones médicas), la determinación de bilirrubina en líquido pleural permite confirmarla con un cociente entre la bilirrubina pleural y sérica mayor de uno²⁰.

Colesterol

Es un parámetro que se ha utilizado en la diferenciación entre trasudados y exudados con diferentes valores de corte. Sin embargo, no siempre ha mostrado mejores resultados que los criterios bioquímicos clásicos y su empleo debe ser individualizado²¹. Por el contrario, su determinación está totalmente justificada en el diagnóstico del pseudoquilotórax, que es un derrame rico en colesterol, generalmente debido a procesos crónicos como tuberculosis o artritis reumatoide. Clásicamente se ha caracterizado por tener una concentración de colesterol superior a 200 mg/dl. No obstante, una ratio de colesterol/triglicéridos superior a uno y la presencia de cristales de colesterol presentan una mayor sensibilidad diagnóstica²².

Colinesterasa

La colinesterasa en líquido pleural y su ratio en función del valor sérico han sido propuestas para mejorar los resultados de los criterios de Light para diferenciar trasudados de exudados²³⁻²⁵. No obstante, los valores de corte en los distintos estudios han sido diferentes, así como la rentabilidad diagnóstica, por lo que no parece un parámetro con especial utilidad.

Creatinina

La creatinina se determina en el líquido pleural de pacientes con sospecha de urinotórax. Este consiste en el acúmulo de orina en el espacio pleural, que se asocia a enfermedad de las vías urinarias, generalmente por obstrucción o traumatismo; el derrame se suele resolver rápidamente tras solucionarse el problema urinario. En el urinotórax la ratio entre la creatinina pleural y la creatinina sérica suele ser superior a uno. Este líquido suele ser un trasudado con muy pocas células y proteínas, aunque en algunos casos la LDH puede estar elevada y el pH ser inferior a lo normal^{12,26}.

Factor reumatoideo

El derrame pleural es frecuente en la artritis reumatoide. El líquido suele tener unas características que contribuyen al diagnóstico en el contexto clínico adecuado, como el pH y

Tabla 1 Parámetros de uso infrecuente con utilidad diagnóstica en el derrame pleural

Etiología del derrame pleural	Parámetro bioquímico
Fístula duropleural	Beta-2 transferrina
Shunt ventriculopleural	Proteína beta-traza
Migración de shunt ventriculoperitoneal	
Urinotórax	Creatinina
Rotura esofágica	Amilasa (con pH bajo)
Pancreatitis	Amilasa
Fístula pancreaticopleural	Amilasa (valores muy elevados)
Fístula biliar	Bilirrubina
Quilotórax	Triglicéridos, quilomicrones
Pseudoquilotórax	Colesterol
Diferenciar trasudados de exudados	Albúmina, colesterol
Diferenciar benignos de malignos	Marcadores tumorales (combinaciones o antígeno carcinoembrionario), proteína C reactiva
Diferenciar tuberculosis de otros	Proteína C reactiva

Tabla 2 Determinaciones sin contribución diagnóstica adicional en líquido pleural

Parámetro	Comentario
Anticuerpos antinucleares	Su valor en líquido pleural no añade valor diagnóstico a su determinación en suero
BNP y NT-proBNP	Su valor en líquido pleural no añade valor diagnóstico a su determinación en suero
Colinesterasa	No aporta información diagnóstica adicional
Ensayos de liberación de interferón gamma	Sin valor diagnóstico en líquido pleural
Interferón gamma	Elevado valor diagnóstico en tuberculosis. Alternativas más baratas (ADA)
Interleucina 27	Elevado valor diagnóstico en tuberculosis. Alternativas más baratas (ADA)
Isoenzimas de LDH	No aportan información diagnóstica adicional
Marcadores tumorales	Utilidad dudosa. Valorar antígeno carcinoembrionario o combinaciones
Procalcitonina	No es útil para el diagnóstico del derrame infeccioso

la glucosa bajos y los valores elevados de LDH. No obstante, puede ser útil determinar los niveles de factor reumatoideo en líquido pleural. Valores superiores a los observados en suero apoyan este diagnóstico²⁷.

Ensayos de liberación de interferón gamma

Los ensayos de liberación de interferón gamma son útiles en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente. Sin embargo, en el líquido pleural tienen baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de tuberculosis²⁸, por lo que no parece justificado su empleo.

Interferón gamma e interleucina 27

Los niveles de interferón gamma determinados por inmunoanálisis y los de interleucina 27 mediante ELISA muestran una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la tuberculosis pleural¹⁶. No obstante, los valores de corte no están bien definidos y son técnicas más caras que las alternativas, por lo que su uso generalizado no está justificado en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa²⁸.

Isoenzimas de lactato deshidrogenasa

Al tratarse de un marcador inespecífico de inflamación, el valor de la LDH presenta una especificidad diagnóstica limitada para distinguir entre los diferentes tipos de exudados pleurales. Las isoenzimas de LDH se han utilizado para determinar la naturaleza del líquido pleural. Aunque algunos datos publicados evidencian que pueden tener interés clínico, los estudios que han analizado su posible valor diagnóstico han mostrado resultados contradictorios²⁹⁻³¹.

Lactato

Existen pocos estudios sobre la aplicación diagnóstica del valor de lactato en líquido pleural. Podría tener utilidad para la diferenciación de los valores metaneumónicos complicados de los no complicados³², aunque en estos casos la determinación del pH y la glucosa pueden ser suficientes para la toma de decisiones clínicas.

Marcadores tumorales

El estudio citológico de los derrames malignos consigue establecer el diagnóstico de malignidad en un porcentaje relativamente reducido de casos. Por este motivo se han propuesto numerosos marcadores tumorales en el líquido pleural que puedan orientar al clínico para justificar exploraciones más invasivas o para ayudar a descartar la enfermedad.

El antígeno carcinoembrionario es probablemente el marcador más utilizado, no obstante, tiene una baja sensibilidad para malignidad (en torno al 50%) y presenta valores elevados (falsos positivos) en algunos derrames benignos, fundamentalmente infecciosos³³. Se han analizado múltiples marcadores tumorales, en especial el antígeno carcinoembrionario, CA 125, CA 15-3, CYFRA 21-1, CA 19-9 y enolasa neuroespecífica³⁴⁻³⁶. Sin embargo, en diversos estudios se concluye que un único marcador probablemente no es útil y que podría utilizarse la combinación de varios de ellos para aumentar la sensibilidad, pero interpretados en paralelo con los datos clínicos³⁴⁻³⁶. En los tumores pleurales primarios (mesotelioma) se han evaluado diversos marcadores, como el ácido hialurónico, con escaso valor diagnóstico³⁷. Solo la mesotelina ha mostrado una cierta utilidad clínica, pero con baja sensibilidad diagnóstica³⁸, y como marcador de respuesta terapéutica todavía no hay datos suficientes que justifiquen su empleo de forma habitual³⁹.

Procalcitonina

La procalcitonina se ha empleado como marcador de inflamación infecciosa bacteriana⁴⁰. Aunque algunos datos apuntaban a que podría aportar valor diagnóstico en los derrames pleurales infecciosos⁴¹, parece que la procalcitonina no aporta información adicional a otros parámetros, por lo que no debería determinarse en el líquido pleural⁴² ni en el suero de pacientes con derrame pleural⁴⁰.

Profactor natriurético cerebral (BNP y NT-proBNP)

Estudios recientes han mostrado que una concentración de profactor natriurético cerebral en líquido pleural superior a 1.500 pg/ml apoya la naturaleza cardíaca del derrame pleural. Sin embargo, al presentar una buena correlación con los valores en suero, su determinación rutinaria en pleura no se recomienda^{43,44}.

Proteína beta-traza

Como ocurre con la beta-2 transferrina, la proteína beta-traza (una proteína específica cerebral) puede utilizarse para detectar el paso de líquido cefalorraquídeo al espacio pleural⁴⁵.

Proteína C reactiva

La determinación de la proteína C reactiva en el líquido pleural puede aportar información muy útil en diversas circunstancias. En los exudados pleurales linfocitarios, niveles bajos de proteína C reactiva, por debajo de 20 mg/dL,

apuntan a una causa maligna⁴⁶. En los exudados de predominio linfocitario, el valor superior a 50 mg/dL es muy indicativo de etiología tuberculosa⁴⁷. Además, la proteína C reactiva parece ser útil también para diferenciar derrames pleurales metaneumónicos complicados de los no complicados⁴⁸.

Triglicéridos

El quilotórax se produce por la acumulación de líquido linfático de origen intestinal (quilo) en el espacio pleural como consecuencia de la obstrucción o rotura del conducto torácico. Generalmente se debe a procesos malignos o traumáticos¹⁶. Unos valores de triglicéridos por encima de 110 mg/dL en el líquido pleural presentan una elevada sensibilidad para el diagnóstico de quilotórax. No obstante, salvo para el diagnóstico de quilotórax, los niveles de triglicéridos en el líquido pleural no tienen ningún papel en el diagnóstico del derrame pleural⁴⁹.

Conclusiones

La relación entre el médico asistencial y el laboratorio clínico es esencial para obtener la mayor rentabilidad diagnóstica de los parámetros bioquímicos en líquido pleural disponibles. A partir de la información actual, disponemos de determinaciones que deben realizarse en todos los casos de toracocentesis diagnóstica y de una variedad de parámetros que son de gran utilidad en el estudio de diversas causas de derrame pleural, como la albúmina, los triglicéridos y el colesterol, la creatinina, la amilasa, la beta-traza o la beta-2 transferrina. Pero también se pueden solicitar al laboratorio otras determinaciones que no aportan, con base en los conocimientos disponibles, información adicional y que no deberían determinarse, como el profactor natriurético cerebral o la procalcitonina, entre otros. Conocer desde el laboratorio las características de utilidad de estos parámetros contribuye a mejorar el estudio de estos pacientes y evitar costes innecesarios. Una adecuada selección de los parámetros bioquímicos, a través del conocimiento y de la información compartida, conlleva una mejor aproximación diagnóstica en el estudio del derrame pleural.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349–72.
- Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3000 toracocentesis consecutivas. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:161–5.
- Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology*. 2012;17:240–77.
- Putnam B, Elahi A, Bowling MR. Do we measure pleural fluid pH correctly? *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:357–61.
- Ng L, Dabscheck E, Hew M. Diagnosis of complicated parapneumonic effusion by pleural pH measurement is jeopardized by inadequate physician knowledge and guideline-discordant laboratory practice. *Respir Med*. 2017;122:30–2.
- Light RW, McGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77:507–13.
- Light RW. The Light criteria: The beginning and why they are useful 40 years later. *Clin Chest Med*. 2013;34:21–6.
- Porcel JM. Distinguishing complicated from uncomplicated parapneumonic effusions. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:346–51.
- Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002;122:1524–9.
- Broderick SR. Hemothorax: Etiology, diagnosis, and management. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:89–96.
- Saraya T, Light RW, Takizawa H, Goto H. Black pleural effusion. *Am J Med*. 2013;126:641.e1–6.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I. Urinotorax: Case report and review with emphasis on biochemical diagnosis. *Respiration*. 2004;71:533–6.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I. Derrame pleural: criterios para diferenciar trasudados y exudados. *An Med Interna*. 1996;13:91–4.
- Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest*. 1990;98:546–9.
- Porcel JM. Identifying transudates misclassified by Light's criteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:362–7.
- Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. *Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–49.
- Porcel JM, Ordi-Ros J, Esquerda A, Vives M, Madroño AB, Bielsa S, et al. Antinuclear antibody testing in pleural fluid for the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus*. 2007;16:25–7.
- Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. *Respirology*. 2011;16:44–52.
- Huggins JT, Sahn SA. Duro-pleural fistula diagnosed by beta2-transferrin. *Respiration*. 2003;70:423–5.
- Soler-Sempere MJ, Vicente-Ibarra N, Heredia-Oliva L. Un unusual case of left-sided massive hemothorax. *Int J Respir Pulm Med*. 2015;2:4.
- Shen Y, Zhu H, Wan C, Chen L, Wang T, Yang T, et al. Can cholesterol be used to distinguish pleural exudates from transudates? Evidence from a bivariate meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2014;14:61.
- Lama A, Ferreiro L, Toubes ME, Golpe A, Gude F, Álvarez-Dobano ET AL. Characteristics of patients with pseudochylothorax-A systematic review. *J Thorac Dis*. 2016;8:2093–101.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I, Sánchez JF, Jiménez B, Custardoy J. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. *Chest*. 1996;110:97–101.
- Romero S, Martínez A, Hernández L, Fernández C, Espasa A, Candela A, et al. Light's criteria revisited: Consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exudates. *Respiration*. 2000;67:18–23.
- Sevim T, Güngör G, Tahaoglu K. Pleural to serum cholinesterase ratio in separation of transudative and exudative pleural effusions. *Chest*. 2001;119:989–90.
- García-Pachón E, Romero S. Urinotorax: A new approach. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12:259–63.
- Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;35:368–78.
- Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann Transl Med*. 2016;4:282.
- Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, Ripoll JP, Collet P, Louisot P, et al. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer*. 1984;54:507–11.
- Paavonen T, Liippo K, Aronen H, Kiistala U. Lactate dehydrogenase, creatine kinase, and their isoenzymes in pleural effusions. *Clin Chem*. 1991;37:1909–12.
- Lossos IS, Intrator O, Berkman N, Breuer R. Lactate dehydrogenase isoenzyme analysis for the diagnosis of pleural effusion in haemato-oncological patients. *Respir Med*. 1999;93:338–41.
- Santotoribio JD, Alnayef-Hamwie H, Batalha-Caetano P, Perez-Ramos S, Pino MJ. Evaluation of pleural fluid lactate for diagnosis and management of parapneumonic pleural effusion. *Clin Lab*. 2016;62:1683–7.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I, Dosda MD, Miralles-Llopis A. Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusions. *Chest*. 1997;111:643–7.
- Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. *Chest*. 2004;126:1757–63.
- Lee JH, Chang JH. Diagnostic utility of serum and pleural fluid carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and cytokeratin 19 fragments in patients with effusions from primary lung cancer. *Chest*. 2005;128:2298–303.
- Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Thorax*. 2008;63:35–41.
- Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer*. 2013;82:491–8.
- Creaney J, Dick IM, Robinson BW. Comparison of mesothelin and fibulin-3 in pleural fluid and serum as markers in malignant mesothelioma. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21:352–6.
- Arnold DT, de Fonseca D, Hamilton FW, Rahman NM, Maskell NA. Prognostication and monitoring of mesothelioma using biomarkers: A systematic review. *Br J Cancer*. 2017;116:731–41, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.22>.
- Dixon G, Lama-Lopez A, Bintcliffe OJ, Morley AJ, Hooper CE, Maskell NA. The role of serum procalcitonin in establishing the diagnosis and prognosis of pleural infection. *Respir Res*. 2017;18:30.
- Lee SH, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SY, Kim JH, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in differentiating parapneumonic effusion from tuberculous pleurisy or malignant effusion. *Clin Biochem*. 2013;46:1484–8.
- Porcel JM, Vives M, Cao G, Bielsa S, Ruiz-González A, Martínez-Iribarren A, et al. Biomarkers of infection for the differential diagnosis of pleural effusions. *Eur Respir J*. 2009;34:1383–9.

43. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:215–9.
44. Valdés L, San José E, Pose A, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Ferreiro L, et al. Diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in pleural effusion of cardiac origin. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:246–51.
45. Deseyne S, Vanhouteghem K, Hallaert G, Delanghe J, Malfait T. Subarachnoidal-pleural fistula (SAPF) as an unusual cause of persistent pleural effusion. Beta-trace protein as a marker for SAPF. Case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2015;70:53–7.
46. Garcia-Pachon E, Llorca I. Diagnostic value of C-reactive protein in exudative pleural effusions. *Eur J Intern Med*. 2002;13:246–9.
47. Garcia-Pachon E, Soler MJ, Padilla-Navas I, Romero V, Shum C. C-reactive protein in lymphocytic pleural effusions: A diagnostic aid in tuberculous pleuritis. *Respiration*. 2005;72:486–9.
48. Porcel JM, Bielsa S, Esquerda A, Ruiz-González A, Falguera M. Pleural fluid C-reactive protein contributes to the diagnosis and assessment of severity of parapneumonic effusions. *Eur J Intern Med*. 2012;23:447–50.
49. Light RW. *Pleural diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.