

ENFOQUE DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE CON DERRAME PLEURAL

DIAGNOSTIC APPROACH IN PLEURAL EFFUSION

DRA. MAITE OYONARTE W. (1) (2)

(1) Profesor Asistente - Universidad de Chile.

(2) Instituto Nacional del Tórax, Santiago de Chile.

Email: maiteoyonarte@gmail.com

RESUMEN

En el estudio diagnóstico del paciente con derrame pleural se deben considerar la historia clínica y el análisis de las imágenes para acotar el diagnóstico diferencial. El uso adecuado de las técnicas de imágenes contribuye a realizar procedimientos en forma segura. Se debe realizar una toracocentesis diagnóstica y/o evacuadora y se debe analizar completamente el líquido pleural. A veces es necesario realizar biopsia pleural para lo cual existen diversas técnicas disponibles. En los pacientes con pleuritis crónica inespecífica se debe hacer seguimiento por dos años para evaluar el desarrollo de malignidad.

Palabras clave: Derrame pleural, diagnóstico, toracocentesis, ecografía pleural, biopsia pleural, toracoscopia.

SUMMARY

The diagnostic approach in patients with pleural effusion must begin considering clinical aspects and image interpretation. Different imaging techniques can safely guide invasive procedures. Diagnostic or therapeutic thoracentesis must be performed and pleural fluid must be completely analyzed. Some patient will require pleural biopsy, and different techniques are available.

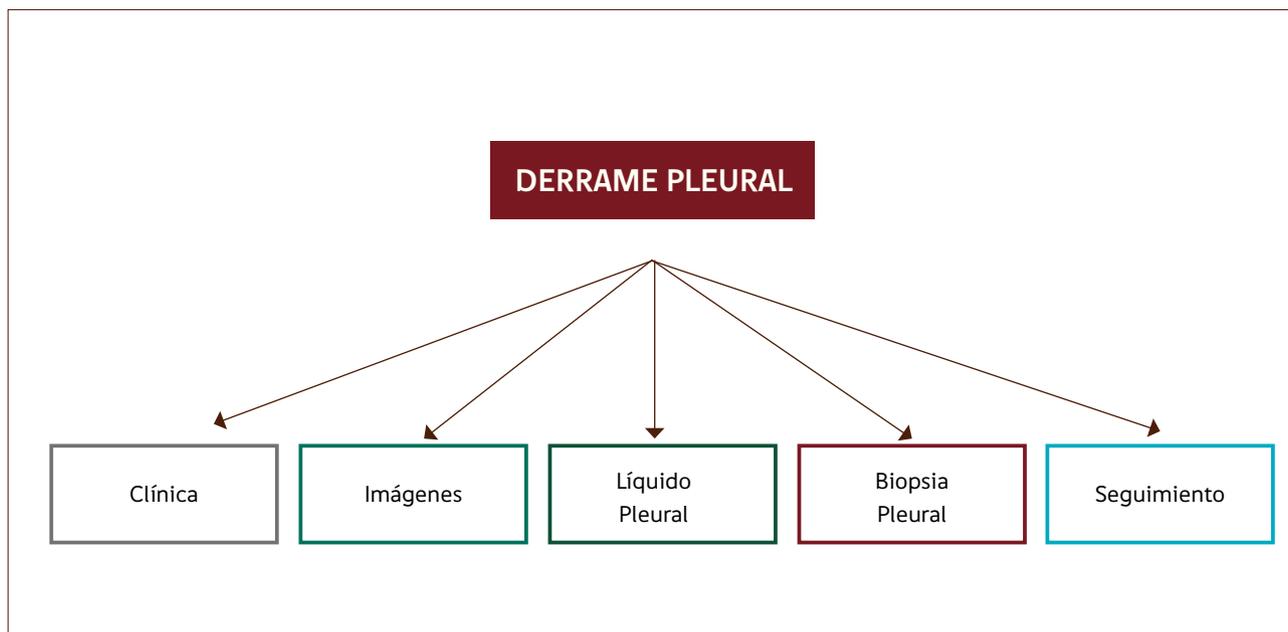
Patients with chronic unspecific pleuritis histological diagnosis after pleural biopsy, must be followed for two years long to be sure no malignancy is developed.

Key words: Pleural effusion, diagnosis, thoracentesis, ultrasound, pleural biopsy, thoracoscopy.

INTRODUCCIÓN

Establecer la causa del derrame es un desafío clínico, el cual se ve dificultado aún más al considerar que la cavidad pleural no tiene acceso directo (1, 2). El enfrentamiento del paciente con derrame debe considerar un meticuloso examen clínico (historia y examen físico), estudio de las imágenes y del líquido pleural. En ocasiones será necesario realizar biopsia pleural y en un subgrupo de pacientes no se logrará definir la causa del derrame siendo necesario hacer seguimiento durante al menos dos años (Figura 1).

Un amplio espectro de patologías puede causar derrame pleural como: enfermedades de la pleura, enfermedades del pulmón, enfermedades extrapulmonares y el uso de determinados fármacos (2). En EE.UU. se estiman 1.500.000 casos nuevos de

FIGURA 1. ENFRENTAMIENTO DEL PACIENTE CON DERRAME PLEURAL

pacientes con derrame pleural/año. La causa más frecuente es la insuficiencia cardíaca con cerca de 500.000 casos nuevos. La siguen en frecuencia las infecciones bacterianas del espacio pleural en 300.000, derrames pleurales neoplásicos 200.000, tromboembolismo pulmonar 150.000, derrames de etiología viral en 100.000 e hidrotórax 50.000 (3,4) .

1. CLÍNICA

En el 75% de los casos el clínico se puede aproximar al diagnóstico diferencial con una detallada anamnesis y examen físico. Debe interrogarse dirigidamente sobre enfermedades previas o actuales tales como cardiopatías, cuadros respiratorios infecciosos recientes, neoplasias, mesenquimopatías, traumatismos, enfermedades hepáticas o renales, contacto con pacientes con tuberculosis (TBC), antecedentes laborales y uso de fármacos (1). Múltiples medicamentos pueden causar derrame pleural, los más frecuentes en producirlo son el metotrexato, amiodarona, fenitoína, nitrofurantoína y ciclofosfamida. En la página web www.pneumotox.com es posible evaluar el reporte de derrame pleural para un medicamento en particular (2).

Los síntomas son variables dependiendo de la etiología del derrame y de la magnitud de éste, sin embargo, algunos pacientes consultan por síntomas causados por el derrame pleural propiamente tal como lo son la disnea, la tos y el dolor torácico; otras veces los síntomas son derivados de la enfermedad de base. Hasta en el 25% de los pacientes el derrame es asintomático y resulta ser un hallazgo anormal en la radiografía de tórax.

2. IMÁGENES

Las técnicas más útiles son la radiografía pósterio-anterior (PA) y lateral del tórax, la ecografía pleural y la tomografía computada de tórax (TAC). En ocasiones se pueden complementar con la tomografía por emisión de positrones con tomografía computada integrada (PET/CT) y con resonancia nuclear magnética (RNM). El uso de cada una de ellas tiene objetivos distintos. Es interesante tener presente que tanto el derrame pleural como el engrosamiento pleural pueden ser manifestaciones de patología benigna como maligna, de modo que el análisis de las imágenes constituye un aspecto más en el enfrentamiento global del paciente.

Radiografía de tórax

La radiografía torácica suele ser el examen inicial. En la radiografía PA son necesarios al menos 200ml para evidenciar el derrame y en la proyección lateral 50cc. En los derrames libres, el ángulo costofrénico suele estar obliterado y el derrame describe una curva ascendente o de Damoiseau. Otras veces el derrame puede localizarse en la zona subdiafragmática, puede ser bilateral o incluso acumularse en las cisuras generando una imagen que simula un tumor pulmonar. Los derrames pueden ser libres o estar loculados, lo cual puede ocurrir en enfermedades que producen inflamación intensa de la pleura como la TBC pleural, el empiema y el hemotórax. La cuantía de los derrames puede ser muy variable, desde muy escaso contenido hasta extenso o masivo y afectar todo el hemitórax, provocando o no desplazamiento del mediastino en forma contralateral. Las principales causas de derrame pleural masivo son las etiologías maligna, la TBC pleural y el empiema (4).

Ecografía

La ecografía torácica es un procedimiento no invasivo, de bajo costo, que puede ser realizada al lado de la cama del enfermo. Durante la última década se utiliza cada vez más por neumólogos, sin embargo en nuestro medio es subutilizada aún. Es el examen más sensible para determinar la presencia de derrame con 100% de sensibilidad y 99.7% de especificidad (5). Tiene utilidad previo a la toracocentesis, durante y después de ella. La ecografía torácica previo a la toracocentesis permite evaluar el sitio de punción, precisar la presencia de derrame y diferenciarlo de masas, estimar el volumen del derrame, valorar potenciales dificultades como la presencia de tabicaciones, para lo cual tiene mayor precisión que la TAC, y plantear diagnósticos diferenciales. Se ha demostrado que su uso permite efectuar una toracocentesis exitosa en el 88% de los casos en que previamente ha habido una punción frustra guiada solamente por clínica o por radiografía. Distintos estudios han demostrado que es posible sugerir la etiología neoplásica con una sensibilidad 79% y 100% de especificidad al encontrar engrosamiento pleural mayor a 1cm, nodularidad en la pleura, engrosamiento de la pleura visceral, engrosamiento diafragmático mayor a 7mm o nodularidad diafragmática (6). La ecografía durante la pleurocentesis disminuye las complicaciones como lo son el neumotórax y la punción de órganos intra abdominales, permite guiar biopsias pleurales, guiar la colocación de catéteres de drenaje y de catéteres crónicos. Posterior al procedimiento, la ecografía permite evaluar la presencia de neumotórax y el volumen remanente (7).

Tomografía computada de tórax (TAC)

La TAC debe realizarse antes de haber evacuado completamente el derrame para observar mejor las anomalías pleurales y además debe ser realizada con contraste endovenoso en fase venosa (60-90 segundos tras la administración del contraste) (2). Debe incluir abdomen superior hasta las glándulas suprarrenales. Permite evaluar la cavidad pleural, el mediastino y el parénquima al mismo tiempo. La presencia de algunos hallazgos son poco sensibles pero altamente específicos de malignidad como lo son la nodularidad de la pleura parietal (94% sensibilidad y 51% de especificidad), el engrosamiento de la pleura mediastínica (88% sensibilidad y 56% de especificidad), el engrosamiento de la pleura parietal > 1cm (94% sensibilidad y 36% de especificidad) y el engrosamiento pleural circunferencial (100% sensibilidad y 41% de especificidad) (8). Además, en ocasiones permite identificar el tumor primario. En el empiema se puede observar captación del contraste en la pleura parietal o en ambas pleuras alrededor del derrame, hay engrosamiento pleural en el 80-00% de los casos, el derrame puede estar loculado y presentar burbujas de aire en su interior. A veces se observan adenopatías mediastínicas menores a dos centímetros y engrosa-

miento y aumento de la atenuación de la grasa extrapleural entre la pleura parietal y las costillas. La TAC permite diferenciar entre absceso pulmonar periférico versus un empiema al considerar el grosor de las paredes y el ángulo que forman en relación a la pared torácica, ángulo agudo en los abscesos y obtuso en los empiemas (2, 9).

OTRAS TÉCNICAS: PET/CT Y RNM

PET/CT. Su uso rutinario no está recomendado. Su mayor utilidad se centra en el estudio del derrame maligno donde tiene 97% sensibilidad y 88.5% de especificidad. Ayuda en la etapificación del tumor y eventualmente puede ayudar a evaluar la respuesta a la terapia. En ocasiones permite identificar la ubicación para la toma de biopsia. Presenta falsos positivos que limitan su uso como lo son la pleuritis urémica, pacientes con pleurodesis previa y la infección del espacio pleural. También presentan falsos negativos el tumor fibroso de crecimiento lento, linfoma y metástasis de cáncer de próstata (9,10).

RNM: Esta técnica no es de uso rutinario en el estudio de la patología pleural. Puede ser útil en diferenciar patología benigna v/s maligna y por sobre todo para demostrar infiltración tumoral de la pared torácica y del diafragma adyacente a tumores (2).

3. PLEUROCENTESIS

Está indicada en todo paciente que presenta derrame pleural salvo en los casos de insuficiencia cardíaca evidente. Aún así debe hacerse una pleurocentesis si el derrame no es bilateral simétrico o en caso de presentar concomitantemente fiebre o dolor pleurítico. Es conveniente que sea guiada por ecografía (7).

Con estudios de imágenes se ha podido observar que la arteria intercostal, una vez que nace de la aorta, hace un trayecto inicial, los primeros 10 cm, por el medio del espacio intercostal y a veces este recorrido puede ser tortuoso, en especial en pacientes añosos y extenderse hasta la línea axilar posterior. Por esto es que se sugiere que la pleurocentesis se haga al menos 10 cm alejado de la línea vertebral hacia lateral o en la línea axilar posterior. Se debe puncionar a nivel del derrame y sobre el borde superior de la costilla (7, 11).

La pleurocentesis puede ser con fines diagnósticos "pleurocentesis diagnóstica" de 50 a 100 cc de líquido o "terapéutica" para aliviar síntomas como disnea, el compromiso hemodinámico o para evacuar la infección del espacio pleural extrayendo la mayor cantidad de líquido pleural posible. Preferentemente debe hacerse en forma inicial, una

punción diagnóstica y terapéutica a la vez, de modo de evitar tener que repetir procedimientos en un mismo paciente disminuyendo los riesgos potenciales de complicaciones y el disconfort que provocan. Además, al evacuar lo más posible el derrame se busca disminuir sustantivamente la disnea, poder mejorar la visibilidad en la radiografía y TAC de tórax y a la vez evaluar la velocidad de reproducción del derrame (12, 13). La toracocentesis diagnóstica exclusiva debe reservarse sólo para casos en que la toracocentesis terapéutica no es segura o posible, o bajo circunstancias puntuales de cada enfermo. El riesgo potencial de una toracocentesis terapéutica es el edema ex vacuo, el cual se ha estimado puede tener una mortalidad de hasta 20%. Su frecuencia es extremadamente baja 0.2 - 0.5% y ocurre cuando la presión pleural cae a menos de -20 cm de H₂O. Es posible medir con manometría el descenso de la presión pleural durante la toracocentesis o bien guiarse por síntomas. Se ha visto que el desarrollo de tos o disconfort retroesternal se asocia con presiones pleurales cercanas a -20cm de H₂O (7, 12, 14). En nuestro medio no utilizamos manometría y se le advierte al paciente que ante la aparición de tos o disconfort retroesternal se dará por finalizada la pleurocentesis independiente del volumen drenado.

Las complicaciones más frecuentes de la pleurocentesis son la reacción vagal (10 - 14%), el neumotórax (3 - 8%), punción frustra, dolor y sangrado. No es necesario controlar con radiografía de tórax post pleurocentesis salvo que se sospeche alguna complicación por la aspiración de aire, por múltiples intentos de punciones frustras o por que el paciente presente molestias como disnea o tos (15).

ESTUDIO DEL LÍQUIDO

El estudio inicial del líquido pleural debe considerar su aspecto y olor. El líquido pleural de aspecto hemático debe hacer sospechar la presencia de derrame neoplásico, hemotórax o tromboembolismo pulmonar. La determinación del pleurocito > 50% del hematocrito confirma la presencia de un hemotórax. La coloración blanquecina o un líquido turbio pueden sugerir un empiema o quilotórax. En este caso se debe centrifugar el líquido y si el sobrenadante permanece turbio es necesario hacer determinación de triglicéridos para confirmar un quilotórax. El olor pútrido del líquido plantea un posible empiema, y se debe inocular líquido pleural en frascos de hemocultivos para aumentar el rendimiento etiológico principalmente para bacterias anaerobias (2).

Se enviarán muestras en forma rutinaria a distintos laboratorios para análisis físico químico, fórmula diferencial, citología, pH, estudio microbiológico incluyendo cultivos corriente, tinción de Gram, baciloscopia (BK) cultivo de Koch y Adeno-

sin-deaminasa (ADA) (Figura 2), y en ocasiones es posible realizar otras determinaciones las cuales se solicitan frente a hipótesis diagnósticas determinadas.

FIGURA 2. TUBOS PARA ANÁLISIS LÍQUIDO PLEURAL



CLASIFICACIÓN DEL DERRAME

El derrame pleural se clasifica en transudado o exudado. La diferenciación es importante ya que en los transudados la pleura está sana, y la patología que provoca el derrame suele ser sistémica y evidente en base a la historia y examen físico. En los exudados en cambio, la pleura suele estar enferma. El derrame se clasifica en transudado o exudado en base a los criterios de Light (16) (Tabla 1). Estos crite-

TABLA 1. CRITERIOS DE LIGHT PARA CLASIFICAR TRANSUDADOS V/S EXUDADOS

Proteínas líquido pleural/ proteínas plasma > 0.5
LDH líquido pleural / LDH plasma > 0.6
LDH líquido pleural > 2/3 límite normal
<ul style="list-style-type: none"> • Deben tomarse concomitantemente a la pleurocentesis proteína y LDH en sangre • Basta 1 criterio para clasificar como exudado pleural • No debe haber ningún criterio para clasificar como transudado

rios, tienen sensibilidad 98% y especificidad 77% para clasificar correctamente los derrames. Las principales causas de transudados y exudados se muestran en la Tabla 2. La baja especificidad de los criterios de *Light* ocurre principalmente en pacientes que están en tratamiento con diuréticos, así el 29% de los paciente con insuficiencia cardíaca (IC) y el 18% de los pacientes con hidrotórax hepático (HH) califican erróneamente como exudados siendo transudados, es decir son falsos exudados (17,18).

Se han descrito otros múltiples criterios para diferenciar transudados de exudados, todos con menor sensibilidad y especificidad. Uno de ellos ha sido la determinación de colesterol pleural > 60mg/dl. Sobre este valor el líquido se considera un exudado (1).

La diferencia entre las proteínas del plasma y la pleura y de la albúmina del plasma y la pleura son otros criterios que pueden ser usados ante la sospecha de estar en presencia de un falso exudado pleural en base a los criterios de *Light*. (Tabla 3 y 4) (18).

TABLA 2. CAUSAS DE TRANSUDADOS Y EXUDADOS

TRANSUDADOS	EXUDADOS
Insuficiencia cardíaca	Neoplasias
Hidrotórax hepático	Infecciones: Paraneumónico/TBC pleural
Hipoalbuminemia	Mesenquimopatías: Artritis reumatoide/ pleuritis autoinmune
Sd. Nefrótico	Asbestosis benigna
Diálisis peritoneal	Patología abdominal: pancreatitis/absceso intraabdominal
Atelectasia	Infarto miocárdico/ cirugía cardíaca
Pericarditis constrictiva	Linfopatías
Pulmón atrapado	Endocrinopatías
Obstrucción de la vena cava superior	Drogas
Urinotórax	

TABLA 3. CORRECCIÓN DE FALSO EXUDADO POR CRITERIOS DE *LIGHT* SEGÚN PROTEÍNAS

Proteínas plasma - pleura
> 3.1 transudado
< 3.1 exudado
Identifica correctamente 55% IC y 61% HH

TABLA 4. CORRECCIÓN FALSO EXUDADO POR CRITERIOS DE *LIGHT* SEGÚN ALBÚMINA

Albúmina plasma - pleura
> 1.2 trasudado
< 1.2 exudado
Identifica correctamente 78% IC y 77% HH

HH: Hidrotórax Hepático.

IC: insuficiencia Cardíaca

La determinación del extremo terminal del péptido natriurético (NT- ProBNP) tanto en pleura como en sangre con valores >1500pg/ml permiten hacer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con 91% de sensibilidad y 93% de especificidad (18, 19).

La glucosa pleural es similar al valor plasmático. Valores bajo 60mg/dl se observan en los derrames paraneumónicos, TBC, neoplasia y rotura esofágica. Son causa de valores bajo 29mg/dl la artritis reumatoide y empiema pleural (2).

Estudio celular del líquido:

El líquido pleural debe ser enviado al laboratorio de hematología donde se realizará la fórmula diferencial. El predominio celular pretende estrechar el diagnóstico diferencial, así el predominio linfocitario (>50% del recuento total) generalmente traduce derrames de larga data y es sugerente de neoplasia, TBC pleural, tromboembolismo pulmonar, artritis reumatoide, linfoma y quilotórax. El derrame pleural de la insuficiencia cardíaca también es de predominio linfocítico.

Un predominio celular en base a polimorfonucleares (> 50% del recuento total) generalmente traduce procesos agudos y es sugerente de derrame paraneumónico, tromoembolismo pulmonar, derrame de origen viral, tuberculosis pleural en fase precoz, pancreatitis, derrame por asbestosis benigna y ocasionalmente neoplasias (20%) (20).

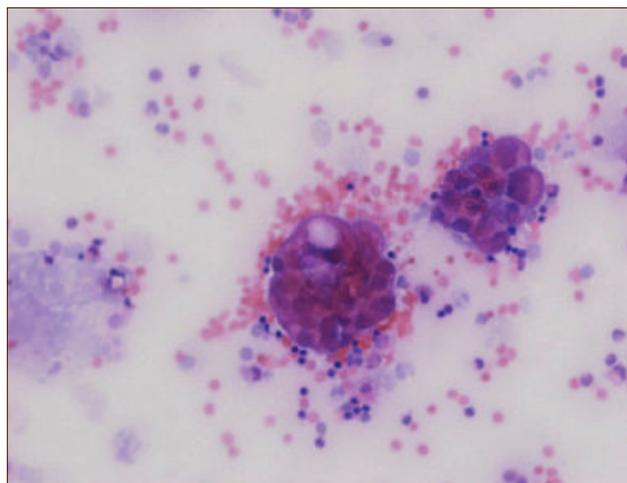
El derrame eosinofílico es aquel con 10% o más de eosinófilos. Esto ocurre en el 7.2% de los derrames pleurales. Las causas más frecuentes son neoplasias (34.8%), infecciones del espacio pleural (19.3%) en especial el derrame paraneumónico, idiopático (14.1%), trauma torácico (posiblemente por la presencia de aire o sangre en el espacio pleural) y posterior a procedimientos quirúrgicos. Otras causas descritas son las infecciones por hongos, parásitos, la asbestosis pleural benigna, drogas y el Síndrome de *Churg Strauss*. En la medida en que el porcentaje de eosinófilos aumenta > 30 - 40% la probabilidad de neoplasia disminuye (21). El abordaje del derrame en esta condición es igual a cualquier otro y debe incluir todos los procedimientos diagnósticos necesarios, incluidos biopsia percutánea y toracoscopia si es necesario (22).

Citología

La citología del líquido pleural es el examen más simple que permite confirmar la malignidad del derrame (Figura 3). Su rendimiento es cercano al 60% en casos de adenocarcinoma pero disminuye en otras neoplasias como en el carcinoma escamoso y mesotelioma 28%. El rendimiento depende de la habilidad del patólogo para diferenciar células neoplásicas de las células mesoteliales reactivas y de la extensión de la enfermedad. Se requieren al menos 10 ml de líquido pleural y volúmenes mayores a 75 ml no agregan mayor rendimiento diagnóstico. En el derrame pleural maligno una segunda citología aumenta el rendimiento en 8 a 10%, por lo que ante la sospecha de una etiología neoplásica, con una primera citología negativa, se recomienda ir directamente a la biopsia pleural (1, 23, 24).

El bloque celular consiste en centrifugar 30 a 50 ml de líquido pleural, fijarlo en parafina y luego realizar cortes histológicos.

FIGURA 3. CITOLOGÍA POSITIVA PARA ADENOCARCINOMA



Gentileza Dra. Cristina Fernández.

Es posible reconocer células malignas y hacer técnicas de inmunohistoquímica que permitan ayudar a identificar la estirpe tumoral (25, 26).

PH

La determinación del pH puede sufrir variaciones por problemas en su toma y procesamiento. Para la toma adecuada no debe usarse la misma jeringa con que se infiltra lidocaína en la piel. La determinación del pH se hace extrayendo unos pocos ml de líquido a una jeringa nueva previamente heparinizada, no deben quedar burbujas de aire (requiere anaerobiosis) y debe ser procesada en la primera hora en el analizador de gases. No debe procesarse si la muestra obtenida es pus ya que puede dañar el equipo de gases. Se ha establecido que la presencia de 0.2 ml de lidocaína en la jeringa acidifica 0.15-0.4U la muestra, la presencia de heparina acidifica 0.02U y la presencia de aire alcalinizará la muestra 0.05U (25, 27). La utilidad de la determinación del pH se centra en dos condiciones: 1) En el contexto de infección del espacio pleural un pH < 7.2 implica conducta: la instalación de un tubo de drenaje pleural; 2) En el contexto de neoplasia, un pH < 7.3 tiene implicancias pronósticas: menor supervivencia, mayor compromiso tumoral y posiblemente menor tasa de éxito de la pleurodesis (17).

Estudio microbiológico

El estudio microbiológico en la infección del espacio pleural debe contemplar la tinción de Gram y cultivo en medio aerobio y anaerobio. El rendimiento de los cultivos es muy variable entre los distintos estudios, sin embargo oscila cercano al 60%. En el 40% no se aíslan gérmenes. Cuando la infección pleural se ha adquirido en la comunidad, los gérmenes aerobios más frecuentemente involucrados son Gram positivos *Streptococcus sp* y *Staphylococcus Aureus* en el 65% de los casos. Los gérmenes Gram negativos se cultivan menos frecuentemente y se observan cuando existen comorbilidades. Es posible aislar gérmenes anaerobios en el 12 - 34% de los casos y mediante técnicas de amplificación del DNA se ha logrado evidenciar hasta en el 76% de los casos. Cuando la infección se ha adquirido en el "setting" hospitalario, los gérmenes más frecuentemente aislados son el *St. Aureus* metilicilino resistente y se observan más gérmenes Gram negativos. La infección polimicrobiana con anaerobios y Gram negativos es relativamente frecuente. El rendimiento de estos cultivos puede aumentar en un 21% sembrando 2 a 5 ml de líquido pleural en frascos de hemocultivos (28).

La determinación de Bk y del cultivo de Koch tiene un bajo rendimiento en la TBC pleural. La Bk es positiva en menos del 5% de los casos y el cultivo en medio de *Lowenstein Jensen* es positivo en menos del 20% de los casos en pacientes

VIH negativos a los 30 ó 60 días. El rendimiento aumenta en pacientes VIH positivos. Sembrar el líquido en medio de cultivo líquido (BACTEC) aumenta la positividad del cultivo al doble y en menos tiempo (25, 29).

Adenosin-deaminasa

La determinación de adenosin-deaminasa (ADA) en el líquido ha demostrado ser útil como complemento en el diagnóstico de la TBC pleural. Más de 100 estudios y 4 meta análisis han demostrado que niveles de corte > 40 U/L apoyan el diagnóstico de TBC pleural con sensibilidad 92% y especificidad 90%. Estos estudios usaban métodos de determinación colorimétricos. Existen falsos negativos en las fases iniciales de la enfermedad y falsos positivos en el derrame pleural en la artritis reumatoide, lupus, derrame paraneumónico, empiema y en el linfoma (30). Actualmente se utilizan métodos automatizados y se ha postulado que el nivel de corte es cercano a 33 U/L. Hay consenso en que los valores de corte deben ser establecidos en estudios locales. Porcel J en un estudio de 2104 derrames pleurales estimó un nivel de corte para la detección del ADA por método no colorimétrico en 35 UL con 93% de sensibilidad y 90% de especificidad (31). La utilidad del ADA se mantiene en pacientes VIH+ independientemente del nivel de CD4 y en pacientes con trasplante renal. En nuestro medio, la mayor utilidad del ADA es su valor predictivo negativo, niveles bajo el nivel de corte hacen improbable una tuberculosis pleural.

OTROS EXÁMENES

La determinación del **interferón gamma** es útil como biomarcador en el estudio de TBC pleural con sensibilidad 89% y especificidad 97%. Sin embargo, ya que la determinación de ADA está ampliamente disponible y es más económica, el uso de interferón gamma no está recomendado en forma rutinaria (29, 30).

La técnica de **amplificación del ácido nucleico para la detección de TBC (reacción de polimerasa en cadena)** en el líquido pleural tiene especificidad 91 - 97% y sensibilidad 62 - 76%. La baja sensibilidad se explica por aspectos técnicos, la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y por inhibidores presentes en el líquido. Su utilidad se centra más en confirmar la enfermedad que en descartarla y dado que son exámenes caros y complejos, su uso rutinario no está indicado (32).

La nueva técnica **Xpert MTB/RIF** es una prueba molecular automatizada que detecta al mismo tiempo micobacterium tuberculoso y resistencia a rifampicina en sólo dos horas. Esta técnica no ha demostrado ser útil en el estudio de la TBC pleural, tiene sensibilidad 15 - 44%. No es un examen que se haga rutinariamente (33).

La determinación de **proteína C reactiva** > 45 mg/L en el líquido sugiere que la causa del derrame es una infección del espacio pleural y un valor mayor a 100 mg/L tiene sensibilidad 58% y especificidad 88% para diferenciar entre un derrame paraneumónico complicado de uno no complicado.

Es posible determinar la presencia de **antígeno de pneumococco** en el líquido pleural con los mismos kit que hacen determinación en orina. La sensibilidad de este test en el líquido pleural es 71 - 84% con una especificidad de 93% (32).

La determinación de **marcadores tumorales** CEA, CA-125, CA 15-3 Y CYFRA no está recomendada en el estudio rutinario de los pacientes con derrame pleural. Durante los últimos años la determinación de mesotelina soluble en suero y/o pleura ha demostrado sensibilidad 48 - 87% y especificidad 70-100% para el diagnóstico de mesotelioma epitelioide (2). Tiene falsos positivo en cáncer de ovario, páncreas, linfoma y falsos negativos en el mesotelioma sarcomatoso. Últimamente se ha investigado en la determinación de fibulina 3 como otro marcador de mesotelioma pleural. Cuando existe el antecedente de exposición a asbesto, los niveles elevados de estos marcadores permiten seleccionar a aquellos pacientes que ameritan técnicas diagnósticas invasivas para confirmar el diagnóstico. Estos marcadores aún están en investigación y su uso rutinario no está recomendado (34-37).

Múltiples otros estudios pueden ser solicitados en el líquido para hacer diagnóstico etiológico específico. Tabla 5.

4. BIOPSIA PLEURAL

A pesar del estudio del líquido pleural, en el 25% de los casos no es posible establecer un diagnóstico etiológico de certeza. En los exudados de causa desconocida es necesario realizar una biopsia pleural. Actualmente, en nuestro medio, se dispone de tres técnicas de biopsia: biopsia pleural a ciegas, guiada por imágenes y por toracoscopia. La técnica a usar dependerá de la hipótesis diagnóstica, de las competencias y preferencias del operador, la disponibilidad de ellas y los costos de cada una. Idealmente cada centro debe disponer de todas estas opciones.

a) Biopsia pleural a ciegas con aguja (Abrams o COPE) (Figura 4): Consiste en biopsiar la pleura sin ninguna guía imagenológica. Está indicada en sospecha de TBC pleural ya que en esta patología el compromiso sobre la superficie pleural es homogéneo. Característicamente se observan granulomas, aunque no siempre se observarán con necrosis

TABLA 5. OTROS ESTUDIOS EN LÍQUIDO PLEURAL

OTROS ESTUDIOS	DIAGNÓSTICO
Pleurocrito > 50% hematocrito	Hemotórax
Triglicéridos (Tg) > 110 mg/dl	Quilotórax
Tg 50 - 110 + quilomicrones +	Quilotórax
Colesterol > 200 mg/dl	Pseudoquilotórax
Amilasas en pleura > sangre	Patología pancreática o Perforación esofágica
ANA / FR pleura > sangre	LES / AR
Citometría de flujo	Linfoma pleural
Beta 2 transferrina	Fístula duro-pleural
Creatinina pleural > plasmática	Urinotórax

FIGURA 4. AGUJA COPE

caseosa ni con bacilos ácido alcohol resistentes. El diagnóstico diferencial es con la sarcoidosis, la pleuritis reumatoidea y las infecciones fúngicas, sin embargo en más del 95% de los casos los granulomas en la pleura son secundarios a TBC pleural. Deben tomarse entre 4 y 6 biopsias. Una o dos de las biopsias deben ser enviadas en un frasco seco para cultivo. Las otras se envían en un frasco con formalina para biopsia. La combinación de la histología con un 80% de rendimiento y del cultivo de la biopsia con un 56% de rendimiento permite llegar al diagnóstico de TBC pleural en el 91% de los pacientes (4, 29, 38).

La biopsia pleural por aguja de COPE tiene sensibilidad < 50% para el diagnóstico de cáncer pleural y esto se debe a que el compromiso tumoral de la pleura parietal no es homogéneo

sino salpicado y suele ser más extenso en las zonas más bajas de la pleura y en el diafragma, zonas que tienden a ser evitadas al puncionar mediante esta técnica (39). En el derrame pleural maligno, cuando la citología del líquido ha sido negativa, la biopsia pleural percutánea a ciegas aumenta el rendimiento diagnóstico en sólo un 7%-26%. Éste no es el método de elección cuando hay sospecha clínica de carcinomatosis pleural. Las complicaciones más frecuentes son el dolor en el sitio de punción (1-15%), el neumotórax (3-15%), la reacción vagal (1-5%) y el hemotórax (<2%) (1, 2, 38, 40, 41).

b) Biopsia pleural guiada por imágenes: ecografía o TAC. Esta técnica permite biopsiar engrosamientos pleurales. Se puede realizar con agujas 14 - 18G tipo tru-cut disparadas mediante un dispositivo automático con o sin acoplamiento a un sistema coaxial, obteniendo cilindros de tejido de 1-2 cm de longitud. No requiere necesariamente de la presencia de líquido pleural, pero sí de engrosamiento pleural de al menos 2 cm a la ecografía y de 0.5 cm al TAC. Tiene alto rendimiento en casos de carcinomatosis pleural con citología negativa, con sensibilidad 70 - 87% y 100% de especificidad. Las complicaciones ocurren en el 5% de los casos y son el neumotórax, el sangrado, el hematoma de pared. Hasta el 7.5% presenta sangrado en el sitio de entrada, lo cual no requiere medidas adicionales. En casos de mesotelioma el riesgo de siembra tumoral es 10% (23, 42, 43).

La preferencia en usar ecografía o TAC depende de múltiples factores como la preferencia del operador, la experiencia, disponibilidad de los equipos y los costos (38). Usando la ecografía, la biopsia pleural puede ser guiada en tiempo real. La biopsia pleural guiada por imágenes tiene la desventaja de no permitir hacer intervenciones terapéuticas como pleurodesis en el paciente con derrame pleural maligno (41).

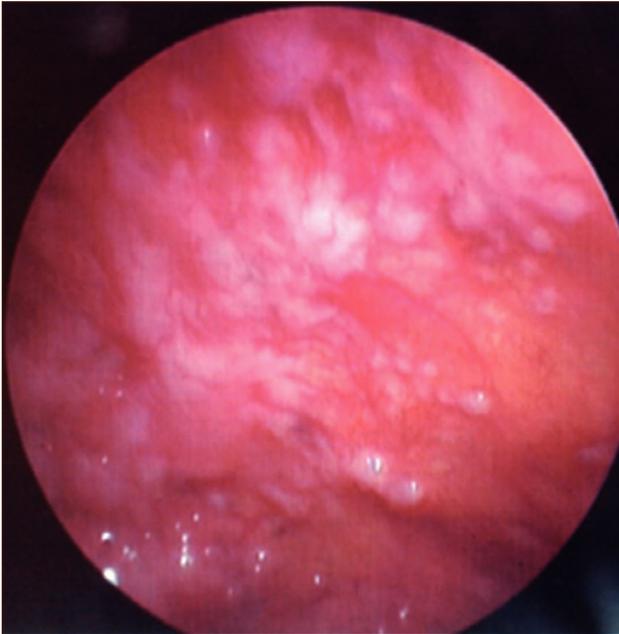
c) Toracoscopía. Es una técnica endoscópica que permite visualizar la cavidad pleural, tomar biopsias y realizar tratamiento. Está indicada en el estudio de los exudados de causa desconocida y para hacer pleurodesis en el derrame pleural neoplásico y en ocasiones en derrames pleurales benignos refractarios a tratamiento médico, recidivantes y sintomáticos. En el manejo de la infección del espacio pleural, la toracoscopía en fase precoz permite debridar la cavidad, evacuar el pus y colocar catéteres en una localización óptima (44).

La toracoscopía puede ser realizada por neumólogos (toracoscopía médica), o por cirujanos (videotoracoscopía).

La toracoscopía médica puede ser realizada en sala de endoscopia o en pabellón, con anestesia local y sedación e.v. No

requiere intubación. Se accede a la cavidad pleural por un portal de entrada de 10 mm, no requiere de estadía en sala de postoperados en forma obligada. Se drena en forma segura todo el derrame contenido en la cavidad pleural y luego se inspecciona la cavidad. Permite tomar biopsias grandes bajo visión directa sobre la pleura parietal, pulmón y diafragma que permitirán hacer estudios moleculares y de inmunohistoquímica al tejido y además permite efectuar pleurodesis en el mismo procedimiento (44). (Figura 5-7).

FIGURA 5. COMPROMISO TUMORAL, CON NODULACIONES EN LA PLEURA PARIETAL



El rendimiento diagnóstico de la toracoscopía es alto, de modo que evita tener que repetir otros procedimientos en los pacientes. Es el "gold standard" para el diagnóstico del derrame pleural maligno, con sensibilidad 93 - 97%. En el derrame tuberculosos la sensibilidad es 99% (1, 38, 45).

Esta técnica está contraindicada en casos de obliteración del espacio pleural. Son contraindicaciones relativas la hipoxemia no explicada por el derrame, trastornos de coagu-

FIGURA 6. COMPROMISO TUMORAL, CON NODULACIONES EN LA PLEURA DIAFRAGMÁTICA

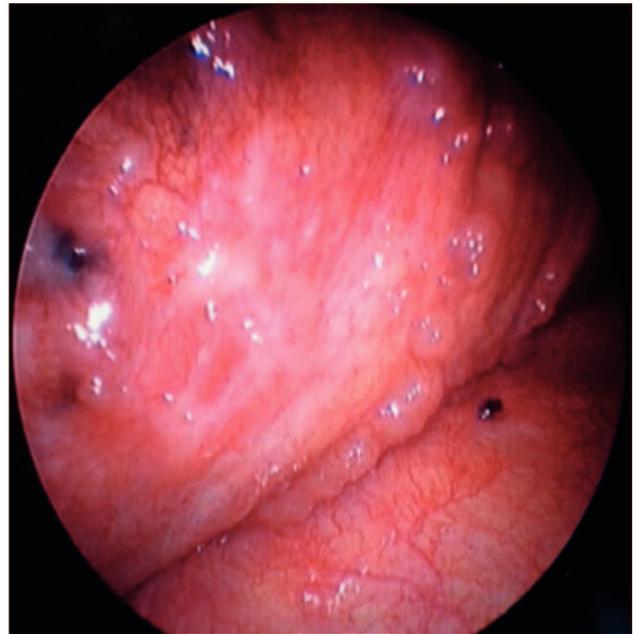


FIGURA 7. TOMA DE BIOPSIA BAJO VISIÓN DIRECTA SOBRE PLEURA PARIETAL



lación, inestabilidad hemodinámica y la tos incontrolable. Las complicaciones son infrecuentes, se estiman en 1.8 a 7% y las más frecuentes son la fiebre, enfisema subcutáneo, fuga aérea mayor a 7 días, arritmias, empiema, sangrado y siembra tumoral en el trayecto del tubo de drenaje pleural en los mesoteliomas, lo cual ocurre hasta en el 13%.

La pleurodesis se efectúa con insuflación de talco estéril el cual es hasta la fecha el mejor agente sinfisante (46). Al contactarse ambas hojas pleurales, y por la estimulación que provoca el talco, se produce inflamación con un desbalance en el sistema coagulación/fibrinólisis a favor de la formación de adherencias de fibrina y reclutamiento y posterior proliferación de fibroblastos con producción de colágeno. Todo esto lleva a la sínfisis de las pleuras parietal y visceral obliterando el espacio pleural. Se requieren 5 gramos de talco en el manejo del derrame pleural maligno y 2 gr en derrames pleurales benignos. Debe usarse talco de partículas grandes con un tamaño medio > 25um para minimizar la diseminación

extrapleural. Se han observado efectos sistémicos mediados por mecanismos inflamatorios como dolor, fiebre transitoria y activación de la coagulación, y Síndrome de distress respiratorio. Este último evento adverso no se ha descrito al usar talco de partículas grandes calibrado. Es interesante mencionar que el talco tendría propiedades proapoptóticas de las células tumorales y angiostáticas lo cual contribuye a controlar el derrame maligno (47).

En los casos de derrame pleural maligno en que la pleurodesis falla porque no hubo re expansión pulmonar o cuando existe un derrame maligno sintomático y recidivante por pulmón atrapado, está indicado la colocación de un catéter pleural tunelizado. Son catéteres de 10 - 15.5 F que provocan mínimo discomfort, se insertan en forma tunelizada bajo la piel y bajo guía ecográfica. Tienen una válvula unidireccional y permiten que el paciente se conecte a un sistema de drenaje al vacío cada ciertos días de manera de ir evacuando el derrame en forma controlada. Estos catéteres han demostrado ser efectivos en reducir la magnitud del derrame y en aliviar la disnea y se ha reportado que hasta el 50% (11.8 - 76.4) de los pacientes consiguen una pleurodesis espontánea en promedio a los 52 días (48). La presencia del catéter dentro de la cavidad estimula una reacción inflamatoria que favorece la obliteración del espacio pleural (49).

También se ha postulado instalar durante la toracoscopia un catéter tunelizado, con lo que se ha logrado éxito de la

pleurodesis hasta en el 92% y con sólo 1.79 días de estadía hospitalaria promedio. Se han reportado complicaciones por los catéteres tunelizados como lo son la celulitis o la siembra tumoral por el trayecto del tubo entre otros (45, 50).

La toracoscopia médica es un método diagnóstico y terapéutico seguro y efectivo, da rapidez y autonomía al neumólogo tratante en el estudio y manejo del paciente con derrame pleural. Existen amplias opciones de aprendizaje mediante cursos hands on en el mundo y debiera ser una técnica disponible en todo hospital o institución con unidad de neumología intervencional (51, 52).

5. SEGUIMIENTO

Pese a todo el estudio efectuado en distintas series, entre el 4 y hasta un 25% de los pacientes tienen diagnóstico histológico "pleuritis crónica inespecífica". Estos son los verdaderos exudados de causa desconocida. En este grupo de pacientes, debe hacerse un seguimiento clínico y radiológico seriado durante dos años. Si en este lapso de tiempo el derrame persiste o aumenta debe repetirse la toracocentesis y la toracoscopia. En estudios de seguimiento a esta población, se ha establecido que entre el 4 y 8%, y en la población expuesta al asbesto hasta el 25% de los casos desarrolla a largo plazo una neoplasia, y la más frecuente es el mesotelioma pleural maligno (2, 4, 41, 51, 53-55).

La autora declara no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Froudarakis ME. *Diagnostic Work-Up of Pleural Effusions. Respiration* 2008; 75:4-13.
2. Hooper C, Lee YC, Maskell N, on behalf of the BTS Pleural Guideline Group. *Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii4eii17.
3. Light RW. *Clinical practice. Pleural effusion. N Engl J Med* 2002; 346:1971.
4. Porcel JM., Light RW. *Diagnostic Approach to Pleural effusion in Adults. Am Fam Physician* 2006;73:1211-20.
5. Vollmer I. y Gayete Á. *Ecografía torácica. Arch Bronconeumol.* 2010;46(1):27-34.
6. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. *Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion. Thorax* 2009;64:139e43.
7. Sachdeva A, Shepherd RW, Lee HJ. *Thoracentesis and Thoracic Ultrasound: State of the Art in 2013. Clin Chest Med* 34 (2013) 1-9.
8. Leung AN, Muler NL, Miler RR. *CT in Differential Diagnosis of Difuse Pleural Disease. American Journal of Roentgenology.* 1990;154:487-492.
9. Qureshi N, Gleeson F. *Imaging of the pleura. Clin Chest Med* 27 (2006) 193-213.
10. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, and Erginel S. *Clinical Value of Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography/ Computed Tomography in Differentiation of Malignant Mesothelioma from Asbestos-Related Benign Pleural Disease An Observational Pilot Study. J Thorac Oncol.* 2009;4: 1480-1484.
11. Wrightson JM, Helm EJ, Rahman NM., Gleeson FV and Davies

- RJ. *Pleural procedures and pleuroscopy*. *Respirology* 2009 796-807.
12. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boiselle P, and Ernest A. Large-Volume Thoracentesis and the Risk of Reexpansion Pulmonary Edema. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1656-62.
 13. Eisen L. Thoracentesis. *NEJM* 2007; 356:641-642.
 14. Feller-Kopman D, Walkey A, Berkowitz D, Ernst A. The relationship of pleural pressure to symptom development during therapeutic thoracentesis. *Chest*. 2006 Jun; 129(6): 1556 - 60.
 15. Matin T, Gleeson F. Interventional radiology of pleural diseases. *Respirology* (2011) 16, 419-429.
 16. Light RW, MacGreggor I, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
 17. Villena V, Ferrer J, Hernández L, De Pablo A, Pérez F, Rodríguez-Panadero F, Romero S, Salvatierra A, y Valdés L. Área de Técnicas y Trasplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2006; 42(7):349-72.
 18. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, and Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respirology* 2012, 17 721-726.
 19. Long AC, O'Neal HR, Peng S, Lane KB, and Light RW. Comparison of Pleural Fluid N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic-32 Peptide Levels . *Inter Med* 2008, 1669-1674.
 20. Saguil A, Wyrick K, and Hallgren J. Diagnostic Approach to pleural Effusion. *Am Fam Physician*. 2014;90(2):99-104.
 21. Porcel JM. The Diagnostic Utility of Pleural Fluid Tests in Clinical Practice. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2012, 8, 383-390.
 22. Krenke R, J. Nasilowski, Korczynski P, Gorska K, Przybylowski T, Chazan R, and Light RW. Incidence and aetiology of eosinophilic pleural effusion. *Eur Respir J* 2009; 34: 1111-1117.
 23. Rahman NM. Investigation of the patient with pleural effusion. *Clin Med* 2009; 9:174-178 .
 24. Rooper LM, Ali SZ, Olson MI. A minimum fluid volume of 75 mL in needed to ensure Adequacy in pleural effusion: a Retrospective Analysis of 2450 cases. *Cancer Cytopathol* 2014;122:657-65.
 25. Rodríguez-Panadero F. Revisión y Puesta al Día En Patología Pleural. *Rev española patología torácica* 2010, 22 142-166.
 26. Tsai TH, Wu SG, Chang YL, Wu CT, Tsai MF, Wei PF, et al. Effusion immunocytochemistry as an alternative approach for the selection of first-line targeted therapy in advanced lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol J* 2012 Jun;7(6):993-1000.
 27. Rahman NM, Mishra EK, Davies RJ. Davies HE, and Lee YC. Clinically Important Factors Influencing the Diagnostic Measurement of Pleural Fluid pH and Glucose. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 178. pp 483-490, 2008.
 28. Davies HE, Davies RJ, Davies CW, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group. Thoracic Society pleural disease guideline 2010. Management of pleural infection in adults: British. *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii41eii53.
 29. Light R. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology* (2010) 15, 451-458.
 30. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr opin* 2010: 367-375.
 31. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med*. 2010 Oct;21(5):419-23.
 32. Trajman A, Pai M, Dheda K, Van Zyl Smit R, Zwerling AA, Joshi R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not?. *Eur Respir J* 2008; 31: 1098-1106.
 33. Doosoo J. Tuberculous Pleurisy: An Update. *tuberc Respir Dis* 2014;76:153-159.
 34. Ferreira L, Toubes ME, Valdés L. Contribution of pleural fluid analysis to the diagnosis of pleural effusion. *Med Clin (Barc)*. 2014 Nov 26. pii: S0025-7753(14)00659-9.
 35. Pantazopoulos I, Boura P, Xanthos T, and Syrigos K. Effectiveness of mesothelin family proteins and osteopontin for malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 2013; 41: 706-715.
 36. Hollevoet K, Reitsma JB, Creaney J, Grigoriu BD, Robinson BW, Scherpereel A, et al. Serum mesothelin for diagnosing malignant pleural mesothelioma: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012 May 1;30(13):1541-9.
 37. Rodríguez-Panadero F, Romero-Romero B. Current and future options for the diagnosis of malignant pleural effusion. *Expert Opin Med Diagn*. 2013 May;7(3):275-87.
 38. Martín J. Técnicas de biopsia en patología pleural. *Neumosur* 2006; 18, 3: 137-142.
 39. Canto A, Rivas J, Saumench J, Morera R, and Moya J. Points to Consider When Choosing A Biopsy Method in Cases of Pleurisy of Unknown Origin. *Chest*. 1983;84(2):176-179.
 40. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, Walzl G. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. *Eur Respir J* 2003; 22: 589-591.
 41. Janssen JP. Why you do or do not need thoracoscopy. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 117, 213-216.
 42. Cao, Y., Fan, N., Xing, F., Xu, L., Qu, Y., & Liao, M. Computed tomography-guided cutting needle pleural biopsy: Accuracy and complications. *Experimental and therapeutic medicine* 9: 262-266, 2015.
 43. Diacon AH, Schuurmans MM., Theron J, Schubert PT, Wright CA, Bolliger CT. Safety and Yield of Ultrasound-Assisted Transthoracic Biopsy Performed by Pulmonologists. *Respiration* 2004;71:519-522.
 44. Lee P, Colt HG. Pleuroscopy in 2013 *Clin Chest Med* 34 (2013) 81-91.
 45. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, on behalf of the BTS Pleural Disease Guideline Group Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010 *Thorax* 2010;65(Suppl 2):ii32eii40.
 46. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1:CD002916.
 47. Rodríguez-Panadero F. and Montes-Worboys A: Mechanisms of pleurodesis. *Respiration* 83: 91-98, 2012.

48. Chee A, and Tremblay A. *The use of tunneled pleural catheters in the treatment of pleural effusions.* *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 237-241.
49. Cases E, Seijo L, Disdier C, Lorenzo MJ, Cordovilla R, Sanchis F, et al. *Uso del drenaje pleural permanente en el manejo ambulatorio del derrame pleural maligno recidivante.* *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12):591-596.
50. Rodríguez-Panadero F, Romero-Romero B. *Management of malignant pleural effusions.* *Curr Opin Pulm Med.* Jul 2011, Vol. 17: 269-273.
51. Noppen M. *The Utility of Thoracoscopy in the Diagnosis and Management of Pleural Disease.* *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:751-759.
52. Oyonarte M. *Toracoscopia.* *Rev Chil Enf Respir* 2008; 24: 35-39.
53. Davies HE, Nicholson JE, Rahman NM, Wilkinson EM, Davies RJ, Yun Chor Gary Lee. *Outcome of patients with nonspecific pleuritis/fibrosis on thoracoscopic pleural biopsies.* *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 38 (2010) 472-477.
54. Boutin C, Astoul P. *Diagnostic Thoracoscopy.* *Clin Chest Med* 1998; 19: 295-309.
55. Wrightson JM, Davies HE. *Outcome of patients with nonspecific pleuritis at thoracoscopy* *Curr opin in pulm med* 2011, 242-246.