

DERRAME PLEURAL

Dr. ALCIBEY ALVARADO GONZALEZ*

RESUMEN

Se realiza una discusión general sobre el derrame pleural, haciendo énfasis en los conocimientos de la anatomo-fisiología de la pleura, así como de los mecanismos que condicionan la formación y reabsorción de líquido para entender la fisiopatología de su formación en las diversas patologías.

Se discuten las principales etiologías de los derrames no neoplásicos, recalcando la importancia del trabajo diagnóstico que debe realizar el médico, con orden y método cuando estudia un derrame pleural.

La discusión se ilustra con una revisión de los derrames pleurales no neoplásicos estudiados en un hospital general de Costa Rica (Hospital San Juan de Dios), en un período de once años (1971-1981) y se analizan los hallazgos de las toracentesis y las etiologías encontradas.

Se hacen recomendaciones para aumentar la agudeza diagnóstica, al introducir técnicas fáciles de practicar y que no son caras (pH, proteínas y D.H.L. sérica concomitante, amilasa, cultivo por anaerobios, etc); y descartando otras de poca ayuda, de valor no demostrado, o muy caras para aplicación general (análisis cromosómico, frotis y cultivo por B.K., cromatografía de gas-líquido, etc).

SUMMARY

A general discussion is made on pleural effusion, we remark the importance of the knowledge of the anatomical and physio-

logical characteristics of the pleura in order to understanding of the introducing of liquid in the intrapleural space in physiological as well as pathological states.

Analysis is made of the methods the physicians have to when they are in front of a pleural effusion.

A syntetic revision of the pleural effusion (not of neoplastic origen) was made in a general hospital in Costa Rica in a period of time of 11 years (1971-1981) in wich we found that the etiology of most them (45.4%) was tuberculosis and 24.6% were other infections not tuberculosis.

Emphasis is make in the diagnostic procedures using the techniques easier to be done and not expensive ones such as: determination of seric proteins, L.D.H. from pleural and seric origen, and not using other techniques wich values were not demostrable in our experience such as: number of RBC, number of WBC, identification of Mycobacterium tuberculosis, all from pleural effusion

Other exams are very expensive and demands further studies in order to determine their use such: cromosomic studies, high pressure chromatography, contrainmuno-electrophoresis, immune complex determination, pleural Ig-E, etc.

We conclude that in non neoplastic pleural effusion, wich the etiology is not clear and besides specific contraindication pleural biopsy is indicated because of its capacity of clarify the diagnostic specially tuberculosis, that is our principal etiology cause. In the case that after a good study diagnostic not clear and the patient has a positive tuberculin test and the effusion is an exudate antituberculosis drugs must be used.

* Asistente Servicio de Neumología. Sección de Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.

INTRODUCCION

El significado funcional de las membranas y espacios pleurales es controversial y para algunos autores poco importante, y a pesar de que las membranas son atravesadas por líquidos y gases y que son una berrera que limita o retarda la diseminación de una infección o una neoplasia, no sintetizan ni almacenan materiales bioactivos (33).

La relativa insignificancia de la pleura parietal es demostrada por el hecho de que su remoción es bien tolerada. La obliteración del espacio pleural no produce serias consecuencias, pero la conversión del mismo de estado virtual, como existe en condiciones fisiológicas, a un estado real, como el que se observa en condiciones patología, dentro de la cual el derrame ocupa un lugar prominente.

El presente trabajo pretende analizar dos aspectos del derrame pleural: los métodos con que el médico cuenta para su investigación y demostrar las principales etiologías no neoplásicas en la Sección de Medicina del Hospital San Juan de Dios.

MATERIALES Y METODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con paquipleuritis, fístula broncopleural, patología broncopulmonar, empiema, neumotórax, hidroneumotórax, tuberculosis pleuropulmonar, proceso exudativo pleural y derrame pleural. Se obtuvieron 466 pacientes con un total de 370 derrames pleurales comprobados radiológicamente.

Se analizaron las toracentesis realizadas, el valor de proteínas, D.H.L., color de líquido, glucosa pleural, amilasa, glóbulos blancos y diferencial, glóbulos rojos, citología, biopsia de pleura, pH, y otras pruebas en el líquido pleural (complemento, factor reumatoideo, células L.E., complejos inmunes, marcadores pleurales, ácido hialurónico, análisis cromosómico, Ig-E pleural, examen de Nitroazul de Tetrazolium, conrainmunolectroforesis, cromatografía de gas-líquido, y activación de linfocitos).

Las etiologías de los derrames pleurales se discuten en base a los análisis mencionados y frecuencia de presentación.

FORMACION Y REABSORCION DEL LIQUIDO PLEURAL

Existe cierta cantidad de líquido pleural en individuos sanos (1-20 ml.). Tiene un valor de proteínas de 1.77 gr/100 cc. (rango de 1.38 a 3.35) y sodio, potasio y calcio similar al líquido intersticial (26). Diariamente se forman de 600-1000 cc. (3), los que son reabsorbidos por los linfáticos pleurales. Radiológicamente puede detectarse la presencia de líquido en un 6-12 % de personas sanas (7), no revelado al examen físim. En un individuo normal la formación

y absorción del líquido siguen las leyes de la ecuación de Starling y depende de la combinación de presiones hidrostática, coloidosmótica y tisular. (41) (ver ecuación No. 1). Se desconoce el valor exacto de las presiones tisulares pero sí se sabe el valor de las dos primeras. Esto sugiere que el líquido se forma desde la pleura parietal hacia el espacio pleural y es absorbido desde la pleura visceral. (fig. N°1).

La presión hidrostática neta, la cual presiona la salida de líquido desde la pleura parietal, resulta de la suma de la presión hidrostática de los capilares sistémicos que suplen la pleura parietal (30 cm. de H₂O), y de la presión pleural (-5 cm. de H₂O). Por lo tanto, son 35 cm. de H₂O que inducen la salida del líquido desde la pleura parietal hacia el espacio pleural. La presión coloidosmótica (que se opone a la salida de líquido desde los capilares hacia el espacio) es de 34 cm. de H₂O. La presión coloidosmótica de las proteínas del líquido pleural (que tiende a reabsorber líquido desde la pleura parietal y visceral hacia el espacio) es de 8 cm. de H₂O, dando una presión coloidosmótica neta de 26 cm. de H₂O, que se opone a la salida del líquido desde la pleural parietal hacia el espacio pleural. El balance de fuerzas (hidrostática y coloidosmótica) da un gradiente de 9 cm. de H₂O que favorece, en condiciones fisiológicas, la salida de líquido desde la pleura parietal hacia el espacio pleural.

La pleura visceral en cambio, es suplida fundamentalmente por capilares de la arteria pulmonar, cuya presión hidrostática es de 11 cm. de H₂O. Como las otras presiones permanecen constantes, la presión hidrostática desde la pleura visceral hacia el espacio pleural es de 16 cm. de H₂O (11 del capilar más 5 de presión pleural). Como la presión coloidosmótica no cambia, el efecto neto de fuerzas es de 10 cm. de H₂O, para absorber líquido desde el espacio pleural hacia la pleura visceral (7, 26).

DRENAJE LINFATICO

Debido a que el drenaje linfático es una de las dos vías por medio de las cuales el líquido pleural puede abandonar la cavidad pleural (la otra vía son los capilares de la pleura visceral como vimos en el apartado anterior) y es la vía más importante para el drenaje de proteínas (7,33), es necesario considerar qué tipo de obstrucciones linfáticas pueden ser producidas que favorezcan la formación de líquido pleural patológico. La infiltración de nódulos linfáticos por tumor, fibrosis o un proceso infeccioso, con o sin inclusión del sistema torácico, produce disminución del flujo linfático, aumento retrógrado de la presión en los vasos y disminución de la reabsorción del líquido pleural (7,33). El engrosamiento de la pleura parietal costal disminuye el drenaje linfático de la cavidad al evitar que el líquido penetre a los vasos linfáticos. Procesos patológicos que lesionen estos vasos permiten la salida de líquido hacia el espacio pleural. La obstrucción del ducto torácico conlleva a un incremento en la presión de los linfáticos pleurales y me-

diastinales, y a la producción de quilotórax. La hipoplasia del sistema linfático al igual que la hiperplasia muscular de los vasos linfáticos pulmonares puede llevar a derrame pleural. (7,13, 15).

RESULTADOS Y DISCUSION

Este trabajo intenta abordar el derrame pleural desde el punto de vista de laboratorio, usando como base fundamental los métodos con que el médico cuenta para el abordaje diagnóstico por lo que no comentaremos ni la historia clínica, examen físico ni la radiología, pero debe recalarse que son básicos los tres elementos para el diagnóstico primario del síndrome.

Toracentesis:

El derrame pleural se forma cuando la cantidad de líquido en el espacio pleural es mayor que la que puede filtrarse. La relación es pues eminentemente dinámica entre formación y reabsorción (3,7). La división de los derrames pleurales es clásica en exudado y trasudado (3,12,16, 39, 43, 68, 70). El trasudado ocurre cuando existen factores sistémicos que influyen la formación o reabsorción del líquido, pero la pleura "per se" no está alterada. El exudado resulta de una enfermedad de la superficie pleural que puede ser o no sistémica y en la que existe afección directa de la pleura (7, 48). Ante la presencia de un derrame el médico debe resolver el primer dilema: trasudado o exudado. En el primer caso no requerirá realizar otros procedimientos diagnósticos y la terapia irá dirigida a tratar la enfermedad de fondo que está condicionando dicha patología (26). Si el líquido es un exudado habrá que realizar un trabajo diagnóstico. La toracentesis tiene dos indicaciones fundamentales: diagnóstica, para separar exudado de trasudado y terapéutica que se realiza sólo cuando la insuficiencia respiratoria producida por el derrame compromete la vida del paciente (33). En estos casos la toracentesis es descompresiva y se debe evitar extraer mucho líquido (no más de 1.500 cc.), pues posterior a la evacuación se puede producir un edema pulmonar unilateral (25). De 370 derrames comprobados se realizó toracentesis a 227 casos (incluye sólo una toracentesis por caso), lo que da 61.35 0/o. Diagnósticas fueron 215 (94.72%) y terapéuticas 12 (5.28%), que reafirma la clásica conducta (3) de hacer toracentesis terapéutica sólo en casos muy seleccionados, usualmente terminales, en que otros procedimientos no fueron suficientes para controlar el líquido. Estos bajos porcentajes no revelan sin embargo el valor real de las que se realizan en un hospital general como el Hospital San Juan de Dios, pues estas estadísticas no incluyen los casos de derrames neoplásicos, una etiología en que aún con relativa frecuencia se practican toracentesis terapéuticas. Posiblemente si se analizan estos casos, dicho porcentaje sería más alto.

Proteínas:

Clásicamente la separación de exudados y trasudados se ha basado en la determinación de proteínas del líquido pleural (3,7, 12, 19, 25, 26, 38, 39, 43, 48, 68, 69, 70). Valores absolutos de 3 gramos/100cc. de líquido se han clasificado como exudados y menores como trasudados. Ello ha sido reconocido así desde los trabajos de Levalen y Can (43). Con base en este valor se estudiaron en el presente trabajo 130 exudados, 21 trasudados y 64 derrames se quedaron sin clasificar (ver tabla 1).

En trabajos posteriores el mismo Can y colaboradores (12) encontraron valores mayores de 3 gramos/100 cc. de proteínas en el líquido de derrame debidos a insuficiencia cardíaca, en un 16 0/o de los casos (líquidos supuestamente trasudados) y valores menores en derrames neoplásicos (supuestamente exudados) en un 7.2 0/o de los casos. Light (45) propuso un índice basado en el cociente de proteína del líquido sobre proteína sérica. Valores mayores de 0.5 o iguales se clasificaban como exudados y menores como trasudados. Un índice semejante se utiliza para D.H.L. (ver luego). En esta casuística no disponemos de este índice, pues fueron pocos los casos en que se determinó concomitantemente la proteína sérica y los casos en que se hizo no son suficientes para obtener conclusiones estadísticas válidas. La densidad del líquido pleural para separar los derrames tiende a descartarse. (3).

DESHIDROGENASA LACTICA

Chandrasekhar (16) propuso en 1969 el uso de valores absolutos de D.H.L. para separar exudados de trasudados, pero Light (45) describió el uso de valores simultáneos de D.H.L. sérica y pleural como una forma más adecuada de clasificación. En esta casuística no se determinó D.H.L. ni pleural ni sérica en suficientes casos para hacer dicha separación. Los siguientes criterios pueden utilizarse para la clasificación (3, 25, 48). (ver tabla II).

Es un exudado cuando la D.H.L. en el líquido pleural es de 200 U. o mayor, o si la relación D.H.L. pleural sobre la sérica es igual o mayor de 0.6.

Es un exudado cuando la proteína pleural sea de 3 gramos/100 cc. o cuando la relación proteína pleural sobre sérica sea mayor o igual a 0.5.

Valores menores de los absolutos o de los índices serán trasudados. Usando estos parámetros, existe un error de clasificación para exudados de 0.9 0/o y de 2.1 0/o para trasudado (3, 45, 48).

Color del líquido:

Se ha dicho que el color del líquido puede ayudar a orientar hacia una etiología en el entendido de que pueden

existir una serie de variantes (48). La mayor parte de los trasudados y de muchos exudados son claros, poco viscosos y sin color. Líquidos descritos como cetrinos, ámbar o amarillo paja son encontrados frecuentemente en infecciones como T.B.P. (33,48). En este trabajo el 98 % de los líquidos tuberculosos tuvieron dicho aspecto y sólo un 2% fueron hemorrágico. El aspecto hemorrágico sugiere neoplasia, traumatismo, neumonía o embolia pulmonar (33,40), aunque esto no es absoluto. Hubo, en la casuística en discusión, 19 casos de derrames no traumáticos que eran hemorrágicos. El líquido blanco y lechoso puede indicar la presencia de quilotórax y debe diferenciarse del empiema (piotórax) el cual es viscoso o purulento (36). De 50 empiemas registrados en el presente estudio, sólo 18 (36%) fueron purulentos.

Glucosa pleural:

Los niveles de glucosa del líquido pleural de los trasudados y de muchos exudados son paralelos a la glucosa sérica. Sin embargo, existen varias categorías de exudado que cursan con glucosa baja (menor de 70 mgrs/100cc) y son: el empiema, la pleuresía reumatoidea y lúpica, la pleuresía maligna, la tuberculosis pleural y la ruptura del esófago (8). Los mecanismos responsables son: aumento en la utilización de glucosa por los fagocitos y bacterias en el líquido, bloqueo relativo del ingreso de glucosa al espacio pleural y por su utilización en la membrana pleural. En los pacientes estudiados, de 35 casos de exudados con valores menores de 70 mgrs/100 cc. 17 fueron empiemas. No se encontró colagenopatía como causa de glucosa baja, probablemente porque a los paciente con Artritis Reumatoide o Lupus con derrame, no se les hizo toracentesis. Los derrames tuberculosos tienen niveles bajos de glucosa en el líquido (5,10), sin embargo una glucosa normal no excluye el diagnóstico (46). De 35 pacientes con glucosa baja, 10 casos (28.66 %) fueron debidos a tuberculosis pleural probada. Ruptura esofágica es frecuente que curse con glucosa baja (64) en el líquido pleural y con derrame (28), pero usualmente no se estudia el líquido pues es una entidad con una alta mortalidad sin una intervención quirúrgica temprana por lo que no se encontró en el actual estudio. Los trasudados cursan con glucosa superior a 80 mgrs/100 cc. Se encontró un caso en 11 años de glucosa baja (15 mgrs/100 cc.) debido a insuficiencia cardíaca (causa no conocida).

Amilasa:

Signos y síntomas pleurales pueden acompañar a la pancreatitis aguda y crónica. El 20% de las pancreatitis (61) cursan con algunos de los siguientes hallazgos: elevación del hemidiafragma, reacción pleural, infiltración pulmonar, y atelectasias basales. Derrame pleural es visto en relación a enfermedad pancreática en un 15% de los casos

(46). La amilasa pleural de líquido no asociado a enfermedad pancreática generalmente es un poco menor que el valor sérico simultáneo (61). En derrames asociados a pancreatitis hay valores altos en el líquido hasta dos veces el valor sérico. En proceso neoplásico y ruptura de esófago puede elevarse la amilasa pleural, pero no tanto como en pancreatitis. El sitio primario del tumor usualmente no es el páncreas (46). En la serie revisada no se hizo el diagnóstico de pancreatitis en ningún caso ni determinación de amilasa pleural. Ello posiblemente debido a que: a los derrames no malignos no se les mide de rutina la amilasa del líquido pleural; que las pancreatitis vistas en estos 11 años y que cursaron con derrame pleural no fueron censadas bajo el diagnóstico de derrame pleural y se "escaparon" de la casuística. Es altamente improbable que ninguna de las pancreatitis encontradas en la sección de medicina en 11 años no tuviera derrame pleural.

Glóbulos rojos:

La pérdida de 1 cc. de sangre hacia el espacio durante la toracentesis resultará en un derrame pleural sanguinolento (48). Si el conteo de glóbulos rojos sobrepasa los 100.000/mm. cúbico, las posibilidades se reducen a neoplasia, infarto pulmonar o trauma (21, 47, 48). El derrame tuberculoso puede ser hemorrágico en el 5-15% de las series. En esta casuística sólo el 2% de los líquidos tuberculosos fueron hemorrágicos.

Debe enfatizarse que el derrame pleural asociado a infarto pulmonar no siempre es sanguinolento (32,47), En la actual casuística, de 227 casos a los que se realizó toracentesis se encontraron 24 casos descritos como hemorrágicos (10.57%) y 40 casos de exudados con más de 1000 glóbulos rojos/mm. cúbico (17.62%) y dos trasudados (menos del 1%), no habiendo ayudado ni el valor absoluto ni el aspecto hemorrágico a orientar el diagnóstico etiológico. Los dos casos de embolia pulmonar encontrados en la revisión como causa de derrame no produjeron líquido hemorrágico.

Glóbulos blancos y diferencial:

El conteo total de glóbulos blancos tiene muy poco valor en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales (3, 21, 47, 48). Valores superiores a 10.000/mm. cúbico se ven en neumonías, pero también en pancreatitis, colagenopatías, cáncer y tuberculosis (47). Con la tinción de Wright pueden ser evaluadas ocho tipos de células. La importancia de las células mesoteliales radica en que se puede confundir con procesos malignos. Se cuantifican en el 1% de los procesos tuberculosos y en empiema (48). En esta serie se encontraron 17 líquidos con células mesoteliales no habiendo sido en ningún caso diagnósticas. No es frecuente encontrar células mesoteliales en los líquidos tuber-

culosos (47,48) con lo que concuerdan los datos de la presente serie, pues de 91 casos de derrames tuberculosos sólo 5 (5.5%) presentaron células mesoteliales. Algunos autores preconizan que la presencia de células mesoteliales excluye el diagnóstico de TB pleural (80), sin embargo la ausencia de dichas células también ocurre en empiema y malignidad.

Los macrófagos no tienen importancia diagnóstica, salvo que deben diferenciarse de las células mesoteliales(3).

La presencia de numerosas células plasmáticas sugiere mieloma múltiple, pero en un estudio reciente (48) su presencia no tuvo importancia diagnóstica. En la casuística revisada no apareció ningún paciente con células plasmáticas.

El descubrimiento de que un 50% o más de la serie blanca son linfocitos es de importancia diagnóstica, ya que sugiere tuberculosis o malignidad y como ambas entidades pueden ser diagnosticadas con biopsia de pleura, dicho hallazgo es un fuerte indicador para el procedimiento. (47, 48, 80). En esta serie de 91 líquidos tuberculosos, 87 (95.6%) presentaron linfocitosis, y sólo 4 (4.4%) polimorfonucleares neutrófilos. La diferenciación de linfocitos "T" y "B" en el líquido y en sangre periférica ha demostrado lo siguiente: una linfopenia de linfocitos "T" menor de 750 células/mm. cúbico o una relación absoluta de linfocitos "T" del líquido pleural sobre los periféricos mayor de 1 sugiere malignidad, TB o colagenopatía. (56).

El polimorfonuclear es el componente celular de la respuesta inflamatoria aguda, por lo tanto cuando existe una inflamación aguda de la pleura ellos predominan en el líquido pleural (3). Ejemplos lo constituyen las neumonías, pancreatitis, embolia pulmonar, peritonitis, al inicio en la TB, y en el empiema. Si los neutrófilos predominan en un derrame atribuible a insuficiencia cardíaca, debe investigarse la posibilidad de embolia pulmonar (2). El predominio de los polimorfonucleares no excluye trasudado (3). De los 21 trasudados de la serie, 4 (19%) tuvieron predominio de polimorfonucleares; dos debido a embolia pulmonar y dos debido a insuficiencia renal crónica. Tampoco excluye lesión maligna y un 10% de los líquidos tuberculosos pueden tener predominio de polimorfonucleares (47). (4.49% en la actual serie).

La presencia de eosinófilos en el líquido pleural ofrece poca ayuda diagnóstica. Se ven frecuentemente en derrames asociados a neumotórax, hemotórax, pleuritis viral, y en derrames metaneumónicos en resolución (47, 48). Su presencia milita en contra de TB pleural (11). Únicamente se encontraron 9 casos de derrames pleurales con eosinófilos, no teniendo ningún significado diagnóstico. El 33% de los leucocitos del líquido en paragonimiasis pleural (una rara manifestación de paragonimiasis) son eosinófilos (55). La presencia de basófilos no tiene significado conocido (48). En la revisión realizada el valor de

glóbulos rojos así como el valor absoluto de glóbulos blancos no ayudaron a la orientación diagnóstica, pero el diferencial sí fue de ayuda particularmente en orientar hacia un empiema o una etiología tuberculosa. Dado que las pruebas mencionadas aquí (D.H.L., proteínas, amilasa, glucosa, celularidad) pueden ser hechas con la misma muestra y no requieren más allá de 25-30 cc de líquido se recomienda su medición en aquellos derrames a los que se les practique toracentesis.

Citología:

Algunos autores sugieren que el porcentaje de positividad de células malignas en derrames neoplásicos es de un 60% (3, 21, 33, 40, 47, 48, 68), y que puede aumentar hasta 90% cuando se examinan tres especímenes separados (72). Neoplasia puede causar derrame por varios mecanismos: obstrucción linfática, hipoproteïnemia, obstrucción bronquial, aparte de la invasión directa de la pleura por lo que de hecho existen una cantidad de derrames pleurales por neo donde no se van a encontrar células malignas (21, 47, 48). Existe una marcada variación en las células mesoteliales en respuesta a la inflamación por lo que se pueden producir falsos positivos, lo que hace difícil la interpretación de la citología y se requiere de un citopatólogo experimentado. El carcinoma de mama es el que tiene mayor porcentaje (78%) de positividad citológica en el líquido pleural (29), obviamente cuando hay metástasis pleurales. Si el derrame es por infiltración de la pleura, es más eficaz el diagnóstico citológico que por biopsia de pleura con aguja. La citología tendrá mayor oportunidad diagnóstica si la siembra pleural neoplásica es parcellar (27). En esta casuística de 215 toracentesis realizadas se les hizo citología a 145 casos (67,44%) encontrándose 120 citologías negativas y 25 no clasificables, pero como la serie no incluye derrames neoplásicos, no se conoce el valor real de la citología en nuestro medio en derrame neoplásico. No hubo falsos positivos.

Frotis y cultivo:

Al líquido de la toracentesis debe practicarse frotis por Zeihl Neelsen y cultivo por aerobios y anaerobios (3). Cultivos por hongos o micobacterias sólo en casos en que la clínica, radiología u otras pruebas sugieran el diagnóstico. La posibilidad de obtener un cultivo positivo por micobacterias en líquido pleural es menor de un 25%, tanto así que muchos autores no justifican su uso de rutina (3, 33, 48), concepto con el que estamos de acuerdo pues en esta casuística en 11 años sólo un caso cultivó el bacilo en el líquido, en 91 derrames tuberculosos.

De las 215 toracentesis realizadas, sólo hubo 19 casos con frotis positivo (8.83%) habiéndose encontrado 13 casos con cocos gram positivos y 6 con cocos gram negativos. Hubo un total de 53 cultivos positivos de las 215 toracentesis, lo que corresponde a un 24.65% de positividad. Otras

series en la literatura reportan valores mucho más bajos (hasta de un 3%) (68). La distribución por orden de frecuencias de las bacterias encontradas en este estudio puede verse en la tabla III, siendo *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* las más frecuentes. En series recientes (62) el 33% de las bacterias aisladas de los derrames fueron anaerobios. En la presente casuística los anaerobios no aparecen como etiología importante y la razón es que los líquidos no se sembraron en anaerobiosis, al menos en los años revisados. Ello plantea varios problemas: no conocer la incidencia de dicha etiología en nuestro medio; al no tener un diagnóstico etiológico, estos pacientes pueden quedarse sin un tratamiento adecuado; hay una serie de derrames idiopáticos que pueden ser debidos a estos gérmenes; es probable que los derrames infecciosos tengan una etiología mixta (aerobios y anaerobios) y sólo sean tratados parcialmente lo que aumenta las complicaciones además de la estancia hospitalaria.

Existen otras etiologías infecciosas menos frecuentes citadas en la literatura como criptococosis, cándida, amebiasis, coccidioidomycosis, fiebre Q, aspergilosis, melioidosis, blastomycosis, pero son poco frecuentes y no aparecen como causa etiológica en la serie actual, por lo que no se incluyeron en la discusión (4, 29, 50, 52, 53, 59, 67, 71, 75, 82).

pH:

Para medir el pH en el líquido pleural debe tomarse la muestra exactamente como si se fuese a tomar un gas arterial: una jeringa con 1000 unidades de heparina y en anaerobiosis y procesarse en los primeros 30 minutos después de extraída (o mantenerse a 0 grados centígrados si la medición va a tardar más de 30 minutos) (3, 33, 48). El por qué un líquido pleural tiene un pH ácido no ha sido claramente dilucidado pero parece ser por la combinación de aumento en la producción de ácido por el líquido pleural o por la pleura, una inadecuada capacidad buffer del líquido y un bloqueo a la salida de hidrogeniones del mismo (3, 60, 62). Si se usa el valor límite de 7.30 y se asume que líquidos con pH menores tienen acidosis (en ausencia de acidemia periférica) existen 6 patologías que cursan con este fenómeno: empiema, derrame maligno, enfermedad vascular colágena, derrame por ruptura de esófago, tuberculosis y hemotórax (6, 30, 31, 48, 63). Estos líquidos son exudados y al encontrarse el clínico con un pH ácido se han reducido importantemente sus posibilidades diagnósticas.

Si el pH es menor de 7.00 hay tres posibilidades diagnósticas: empiema, enfermedad vascular-colágena y ruptura de esófago. Si la historia clínica, datos radiológicos y de laboratorio sugieren empiema y el pH es ácido debe hacerse un drenaje del líquido de inmediato (y no esperar los resultados del cultivo), pues el drenaje temprano evitará la paquipleuritis (inducida por la acidosis del líquido) y obviará la necesidad de una futura decorticación. Recientemente

se ha introducido la medición del pH en el líquido pleural en el Hospital San Juan de Dios. En la serie revisada no se realizó este procedimiento.

En lo que va de la discusión una toracentesis debe incluir la extracción de tres muestras de líquido entre 20-30 cc. Uno de los tubos debe enviarse a citología, otro para cultivo por aerobios (no por B.K.), y el tercer tubo al Laboratorio para la determinación de proteínas, D.H.L., glucosa, amilasa, (si la clínica u otros datos lo sugieren) y diferencial de glóbulos blancos. Si se desea cultivo por anaerobios debe tomarse una muestra por aparte. La medición del pH es sencilla y rápida y debe ser rutina. Si los otros datos sugieren empiema y el pH es ácido debe colocarse un drenaje sin esperar cultivo, pues la mejoría irá en relación directa con lo precoz del drenaje (30). Todas estas muestras deben ser tomadas en una sola toracentesis.

Biopsia de Pleura:

El valor diagnóstico de la biopsia de pleura por medio de la aguja de Abrams y Cope ha sido motivo de publicaciones previas (1, 14, 20, 35, 54, 74). En enfermedad granulomatosa, particularmente en TB, el porcentaje de positividad es de un 50-80% (27,48).

Si se cultiva una muestra de la pleura, además de analizar la biopsia, el diagnóstico de TB pleural puede hacerse en el 90% de los casos, sobre todo si se toman varias muestras (42). En enfermedad maligna el porcentaje diagnóstico es de un 50%, pues la participación pleural es menos difusa que en enfermedad granulomatosa, además de que puede que el líquido no ocurra por infiltración pleural como vimos antes. La citología es superior a la biopsia en el diagnóstico de malignidad (27,65). Existen dos contraindicaciones para una biopsia de pleura: diátesis hemorrágica y empiema. Si existe sospecha de patología hemorrágica para hacer una biopsia el tiempo de protrombina debe estar al menos al 50% de su valor normal, el número de plaquetas superior a 100.000/mm. cúbico y el tiempo de coagulación y de sangrado normales (48). En este estudio en las 215 toracentesis se realizaron 105 biopsias de pleura (48.83%). De éstas 71 fueron negativas (67.61%) y 34 (35,29%) fueron positivas por BK. Dentro de la etiología tuberculosa se hizo el diagnóstico sin biopsia de pleura en 47 casos (58%) y con biopsia en 34 (42%), lo que concuerda con los datos publicados en la literatura (3). La repetición de la biopsia de pleura no fue una práctica frecuente en los casos en que se sospechó TB, y en que la biopsia inicial fue negativa, así como tampoco el cultivo de la pleura. Posiblemente si se hubiesen practicado estos dos procedimientos, el porcentaje de positividad hubiese aumentado. No conocemos el porcentaje diagnóstico en derrames neoplásicos pues no se incluyeron en este estudio. No se encontraron complicaciones atribuibles a la biopsia de pleura.

La pleuroscopía toracoscópica es una técnica que permite visualizar directamente la pleura y obtener tanto biopsias pleurales como parenquimatosas. Tiene una mortalidad muy baja (18, 22, 23, 76) y una alta rentabilidad diagnóstica (76) y debe usarse cuando los métodos anteriores han fallado y la etiología del derrame no es clara (77). Este método no fue utilizado en este estudio y no se dispone actualmente del mismo en el Hospital San Juan de Dios.

Otras pruebas en el líquido pleural:

Complemento bajo en el líquido pleural ayuda a distinguir el derrame pleural de artritis reumatoide y lupus eritematoso de otras etiologías ya que en dichas entidades se encuentra disminuido tanto su valor total como las fracciones C-3 y C-4(37), aunque no diferencia la artritis del lupus (53). Puede que refleje hipocomplementemia o un defecto en su utilización (3).

El factor reumatoideo es muy inespecífico pues aunque puede estar presente en el líquido de artritis reumatoide, también se encuentra en el líquido de neumonías bacterianas, en derrames neoplásicos y tuberculosos en proporciones variables (38).

Las células L.E. se pueden encontrar en los derrames de pacientes con lupus eritematoso (20% de los pacientes con lupus desarrollan derrame pleural), pero su ausencia no descarta la etiología lúpica; e incluso se cree que pueden aparecer antes en el líquido que en sangre periférica y se cree que son patognomónicos de derrame lúpico (78).

Complejos inmunes en el líquido pleural medidos por diferentes técnicas parece ser un examen de ayuda en enfermedad reumatoidea (34, 38) y son poco frecuentes en otras enfermedades. Se ha descrito depósito de complejos inmunes en la pleura en lupus inducido por drogas (17).

De los diversos marcadores pleurales como antígeno carcinoembrionario (57), orosomucoide (alfa-1 glicoproteína de 4.500 dalton de peso molecular) (2), B-2 microglobulina y alfa-fetoproteína que se han cuantificado en el líquido de derrames neoplásicos sólo se le ha encontrado valor diagnóstico al orosomucoide pues el 71% de los derrames malignos tienen valores incrementados (73). La determinación de B-2 microglobulina se encuentra elevada en derrames asociados a enfermedad inmunoproliferativa. (62).

El ácido hialurónico se encuentra elevado en el líquido de derrames asociados a mesotelioma y en expuestos a asbestos (3), aunque no todos los mesoteliomas malignos tienen niveles elevados de ácido hialurónico en el líquido pleural (48).

El análisis cromosómico se ha introducido con la idea de que pudiera tener mayor rentabilidad diagnóstica que la citología (ya que la misma produce diagnóstico sólo

en el 50% de los pacientes con derrame neoplásico) y parece ser más efectivo en procesos neoplásicos diseminados como leucemias y linfomas con afección pleural (73). En un estudio reciente (24) el 91% de los derrames neoplásicos fueron disagnosticados por análisis cromosómico. El procedimiento no es realizado de rutina y requiere personal experimentado.

La Ig-E pleural y sérica se ha encontrado elevada en derrames pleurales de pacientes con paragonimiasis. El nivel pleural puede ser más alto que el sérico (81).

El examen de nitroazul de tetrazolium consiste en incubar células blancas con dicha tinción y se supone que los leucocitos de un derrame bacteriano la reducen más fácilmente y la fagocitan pero en un reporte reciente (49) el examen no fue efectivo en separar derrames infecciosos de los de otra etiología.

La investigación de la activación de fitohemaglutinina y PPD en sangre periférica y en líquido pleural (58) no dan información adicional a los procedimientos clínicos y de laboratorio convencionales para el estudio del derrame.

Contrainmunolectroforesis es un método rápido, fiable y sensible que ha permitido establecer el diagnóstico de derrame pleural por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) una etiología que cada vez se reconoce con más frecuencia como causa de derrame pleural (36).

La cromatografía de gas-líquido para determinar ácidos grasos volátiles y derivados metílicos de ácidos no volátiles es una técnica básica en la especificación de bacterias anaeróbicas, y en empiema conteniendo anaerobios puede diagnosticarse rápidamente (30-60 minutos después de arribar la muestra al laboratorio) (70), lo que contrasta con las 48 horas o más que tarda el cultivo para dar resultados con significado clínico (66).

La determinación de cristales de bilirrubina en el líquido pleural permite la determinación de fuga anastomótica después de esofagogastrectomía (9).

Ninguno de los estudios mencionados bajo el título de "otras pruebas en el líquido pleural" fueron realizados en la casuística presentada.

Principales etiologías de los derrames pleurales:

Trasudado:

La falla del ventrículo izquierdo causa un aumento de la presión hidrostática de los capilares de la pleura visceral y por lo tanto disminución de la reabsorción de líquido desde el espacio pleural, mientras que el fallo del ventrículo derecho produce un aumento de dicha presión en los capilares de la pleura parietal, aumentando la trasudación de lí-

quido (3, 7, 33). De las 215 toracentesis, 21 casos fueron trasudados y de éstos 14 (65 %) debidos a insuficiencia cardíaca. Esta incidencia no representa en lo absoluto la frecuencia de insuficiencia cardíaca como causa de derrame sino la de los líquidos puncionados ya que la mayoría de los derrames por insuficiencia cardíaca no se drenan, salvo aquellos casos en que exista duda en el diagnóstico o en que se practique toracentesis descompresiva.

La sobre-expansión de volumen circulatorio puede ocurrir en aquellos casos con excesiva administración de líquidos endovenosos o con aumento del volumen por hipalbuminemia pudiendo tener trasudados (33,37) y acompañarse incluso de congestión vascular y anasarca y ser unilateral o bilateral. Sólo un caso (4%) se encontró de hipoproteinemia como causa de derrame en este estudio, pero las consideraciones hechas para insuficiencia cardíaca son válidas para hipoproteinemia: la mayoría no se puncionan no conociéndose la incidencia real de esta etiología.

Entre las enfermedades intrabdominales que pueden producir trasudados está la cirrosis hepática, pudiendo asociarse un 5-10% a derrame pleural, más frecuente si hay ascitis. Los mecanismos invocados son la hipoproteinemia (factor contributorio), hipertensión de vena azigos (debido a circulación colateral) y paso de líquido de la cavidad peritoneal a la pleural por defectos del diafragma o a través de conductos linfáticos transdiafragmáticos (3, 7, 33).

Hubo en esta serie 4 casos de cirrosis (18%) y no se encontró ningún síndrome de Meigs. Pacientes con nefrosis e hidronefrosis pueden cursar con trasudado al igual que los pacientes con diálisis peritoneal (3), pero generalmente no se les practica punción. Un caso de insuficiencia renal aguda y dos de insuficiencia renal crónica en este grupo expone lo infrecuente de la toracentesis en estos pacientes (13%). No se encontró diálisis peritoneal como causa de trasudado en esta serie.

No se encontró síndrome de vena cava superior ni derrame pleural ex-vacuo.

Exudados:

A) PROCESOS INFECCIOSOS.

1) Tuberculosis Pleural:

La tuberculosis puede causar varios tipos de derrame pleural: el derrame secundario a una lesión parenquimato-sa que drena los bacilos a la cavidad y derrames bacteriológicamente estériles (hasta más de un 50% de las series) que se cree son debidos a una reacción pleural a los antígenos similares a la tuberculina liberados hacia la cavidad pleural (25). En esta serie de 130 exudados hubo 44 casos de tuberculosis pleural probada por biopsia y 47 casos de "probable derrame tuberculoso" sin cultivo positivo ni demos-

tración de granulomas en la pleura (de los cuales sólo 15 fueron clasificados como exudados) pero que evolucionaron adecuadamente con tratamiento antifímico, lo que da un total de 45.5% de los exudados producidos por tuberculosis. El resto de los probables derrames tuberculosos se quedaron sin clasificar (ver tabla I) lo que implica que si se utilizaran más parámetros para clasificar los derrames posiblemente la incidencia de exudados producidos por tuberculosis sería mayor.

Después de realizar el trabajo diagnóstico mencionado un 20-25% de los derrames se quedan sin diagnóstico etiológico. Si la PPD es positiva (10 mm o más) debe dársele tratamiento antifímico, pues un 60% de ellos desarrollarán tuberculosis pulmonar a 5 años plazo si no se trata (25) e incluso en este mismo porcentaje habrá granulomas en la pleura si se les practica biopsia seriada de pleura.

2) Empiema:

El término empiema se refiere a la presencia de pus en la cavidad pleural con reacción inflamatoria. De los 215 pacientes a los cuales se les practicó toracentesis 52 casos fueron catalogados como empiemas. (ver tabla IV). La ausencia de anaerobios en dicha casuística ya fue discutida. Otras infecciones como las asociadas a hongos produciendo derrame pleural (3, 25, 26, 33, 52) y protozoarios (fundamentalmente *entoameba histolytica*) asociada a absceso hepático (71) no se demostró en esta casuística.

B) NEOPLASIAS:

Ya se discutió en la sección de citología los mecanismos por los cuales una neoplasia puede producir derrame pleural. La actual casuística no incluye derrames malignos por lo que no conocemos la incidencia de esta etiología en los derrames en el H.S.J.D.

C) IDIOPATICOS:

Es interesante discutir este grupo ya que de las 215 toracentesis realizadas hubo 69 casos en que la etiología no fue demostrada (32.15%). Esta cifra es un poco más alta de la que se describe en la literatura, aunque al no incluir la etiología neoplásica en la serie actual, posiblemente se hipertrofié el porcentaje de idiopáticos. Es importante insistir en el hecho de que si no se demuestra una etiología específica y la PPD es positiva debe darse tratamiento antifímico, lo que nos lleva de inmediato a otra observación y es que la PPD debe ser parte del trabajo diagnóstico en los exudados no neoplásicos. En esta casuística los derrames idiopáticos se quedaron sin clasificar.

D) OTRAS ETIOLOGIAS:

Infartos pulmonares, embolismo, lesiones intrabdominales, traumatismos, ruptura del ducto torácico y/o de va-

Tabla III

**DISTRIBUCION DE BACTERIAS ENCONTRADAS EN
53 CULTIVOS DE LIQUIDO PLEURAL
H.S.J.D. (1971-1981)**

	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Staphylococcus aureus	11	21.56
Escherichia coli	8	15.68
Proteus vulgaris	3	5.88
Staphylococcus epidermis	3	5.88
Streptococo gama-hemolítico	3	5.88
Diplococo gram-positivo	3	5.88
Proteus rettgeri	2	3.92
Klebsiella sp.	2	3.92
Proteus mirabilis	2	3.92
Pseudomona aeuroginosa	2	3.92
Escherichia french	2	3.92
Staphylococo albus	2	3.92
Staphylococo sp.	1	1.96
Streptococo alfa-hemolítico	1	1.96
Cocos gram positivos de crecimiento lento	1	1.96
Cocos gram negativos (sin especificar)	1	1.96
Bacteroides	1	1.96
Gram positivos en anaerobiosis	1	1.96
Mycobacterium tuberculosis	1	1.96

Tabla I

**CLASIFICACION DE DERRAMES PLEURALES
NO NEOPLASICOS
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
1971 - 1981**

TORACENTESIS DIAGNOSTICAS	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Exudados	130	60.46
Trasudados	21	9.76
Sin clasificar	64	29.78
Total	215	100.00

El parámetro utilizado es de 3 gr./100 cc. de proteína en el líquido pleural.

Tabla II

**CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE
DERRAMES PLEURALES EN EXUDADOS
Y EN TRASUDADOS**

	TRASUDADO	EXUDADO
Proteína total del líquido pleural (en gr/100 cc.)	menos de 3 gr.	más de 3 gr.
Proteína total del líquido pleural	menos de 0.5	más de 0.5
Proteína sérica total		
D. H. L. (I.U)	menos de 200	más de 200
D.H.L. del líquido pleural	menos de 0.6	más de 0.6
D.H.L. sérica		

Tabla IV

**CAUSAS PRINCIPALES DE EXUDADOS NO MALIGNOS
EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS
1971-1981**

	No. DE CASOS	PORCENTAJE
Tuberculosis pleural (comprobado por biopsia)	44	33.84
Tuberculosis pleural (no comprobado por biopsia)	15	11.53
Derrames paraneumónicos	20	15.38
Empiema crónico	20	15.38
Empiema no crónico	10	7.69
Hemotórax	5	3.84
Hidroneumotórax	6	4.61
Secundario a absceso	4	3.07
Derrame purulento	1	0.76
Empiema necessitatis	1	0.76
TOTAL	130	100.00

El criterio utilizado fue de 3 gr./100 cc de líquido pleural para considerarlo exudado.

los linfáticos o colagenopatías estuvieron ausentes o fueron muy infrecuentes para ameritar una discusión.

CONCLUSIONES

De este trabajo pueden concluirse varios hechos:

- 1) El derrame pleural sigue siendo una importante causa de patología torácica en el Hospital San Juan de Dios.
- 2) Es importante conocer la anatomía y fisiología de la pleura y del espacio pleural así como las leyes que gobiernan la formación y reabsorción de líquido pleural para poder entender como diversas entidades producen acúmulo de dicho líquido.
- 3) Casi un 50% de los exudados no neoplásicos fueron tuberculosos, lo que comprueba la importancia de la tuberculosis en nuestro país como causa de morbilidad.
- 4) Un alto porcentaje de los derrames se quedaron sin clasificar (32.1%) y también un alto porcentaje fueron idiopáticos (32%). Debe insistirse con mayor énfasis en la medición de la proteína sérica y pleural así como de la D.H.L. sérica y pleural para clasificar más adecuadamente y en mayor número los derrames, y en aquellos casos en que el líquido no tenga una etiología clara (máxime si es un exudado) y la PPD sea positiva dar tratamiento antifímico.
- 5) La PPD debe ser parte del trabajo diagnóstico de un exudado no neoplásico en nuestro país.
- 6) El color del líquido, el número de glóbulos blancos y el número de glóbulos rojos no son de importancia para aclarar la etiología en los derrames pleurales no neoplásicos en el Hospital San Juan de Dios, así como tampoco el frotis y el cultivo del líquido por B.K.
- 7) Es necesario cultivar los líquidos en anaerobiosis para determinar la incidencia de bacterias anaeróbicas en los derrames en el H.S.J.D. y tratarlos adecuadamente.
- 8) La medición del pH en el líquido pleural es necesaria, particularmente en los casos de empiema, para determinar tempranamente la necesidad de colocar un tubo de drenaje y evitar una futura decorticación.
- 9) Se recomienda realizar siempre biopsia de pleura cuando se realice toracentesis diagnóstica (salvo contraindicaciones específicas) ya que en estos 11 años la morbilidad fue de cero y aumenta el porcentaje diagnóstico particularmente en TB.

- 10) Otras técnicas más específicas y más sofisticadas pueden realizarse en el líquido pleural, algunas con valor demostrado y otras no. Dichas determinaciones no se realizaron en nuestro medio por falta de recursos o de personal experimentado.

ECUACION No. 1

MOVIMIENTO DE LIQUIDO = $K (Phc - \Phi i) - (up - ui)$.

K = Cociente de filtración = ml/seg./cm.2/ cm.H2O.

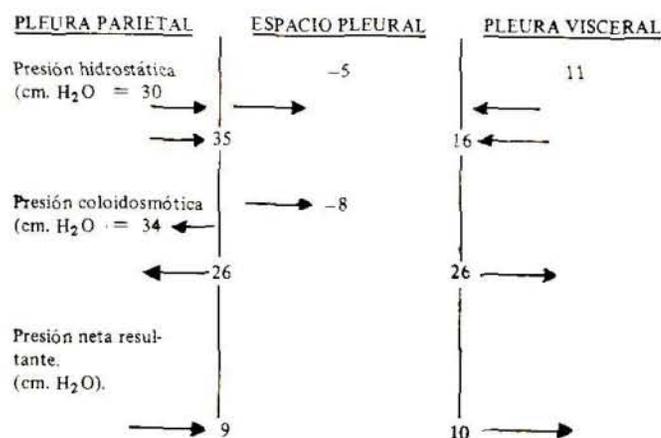
Phc = Presión hidrostática capilar en cm. de H2O.

Phi = Presión hidrostática pericapilar (presión pleural promedio en la pleura), en cm. de H2O.

up = Presión coloidosmótica plasmática en cm. de H2O.

ui = Presión coloidosmótica pericapilar (presión coloidosmótica del líquido pleural en este caso), en cm. de H2O.

Figura No. 1



Gradientes de Presión y dinámica del líquido pleural (4).-

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Abrams, L.D. A pleural-biopsy punch. *Lancet*. 1958 274: 30-31.
- 2.— Agostini, A., Rarasini, B. Orosomucoid Contents of Pleural and Peritoneal Effusions of Various Etiologies. *American Journal of Clinical Pathology*. 1974 67(2): 146-148.
- 3.— Anzueto, R.A., Aragon, D.C. Derrame pleural. Editado por Pfizer.
- 4.— Arora, N.S. et al. Chronic pleural blastomycosis with hyperprolactinemia, galactorrhea, and amenorrhea. *American Review of Respiratory Disease*. 1979 120(2): 451-455.
- 5.— Barber, L.M. et al. Glucose level in pleural fluid as a diagnostic aid. *Chest*. 1957. 31: 680-687.
- 6.— Beckman, F.J., et al. Pleural Fluid pH the evaluation of Pleural Effusions. *Chest* 1981. 79(6): 714.
- 7.— Black, L. The Pleural Space and Pleural fluid. *Mayo Clinic proceeding*. 1972. 47: 493-506.
- 8.— Bovornditti, S. Low glucose level in pleural fluid (Letter) *Chest*. 1980. 77(2): 242-243.
- 9.— Burt, E.M., et al. Billirubin Crystals in Pleural Fluid. *Archives of Surgery*. 1980. 115 (5): 667.
- 10.— Calnan, W.L., et al. Diagnostic value of the glucose contents of serous pleural effusions. *Brithis Medical Journal*. 1951. 1: 1239-1240.
- 11.— Campbell, G.D., Webb, W.R. Eosinophilic pleural efussion. *American Review of Respiratory Disease*. 1964. 90: 194-201.
- 12.— Can, D. A., et. al. Clinical Evaluation of mesurements concentration of Protein Fluid, *New England Journal of Medicine* 1958. 259: 926-927.
- 13.— Carrington, C.B., et al. Lymphangioloiomomatosis. *American Review of Respiratory Disease*. 1977. 116: 977-995.
- 14.— Cope, C. New pleural biopsy needle. *Preliminary study*, *J.A.M.A.* 1958. 167: 1107-1108.
- 15.— Corrin, B., Liebow, A.A., Friedman, P J. Pulmonary lymphangiomyomatosis. *American Journal of Pathology*. 1975. 79: 348-382.
- 16.— Chandresekhar, A.J., et al. Pleural Fluid Lactic acid and deshidrogenase activity and protein content. *Archives of Internal Medicine*. 1969. 123: 48-50.
- 17.— Chandresekhar, A.J., et al. Antibody deposition in the pleura: a finding in druginduced lupus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1978. 61(6): 399-402.
- 18.— Christian, B., et al. Thoracoscopic Lung Biopsy: experimental and Clinical Preliminary Study. *Chest*. 1982. 82 (1): 44-48.
- 19.— Davies, D., et al. Pleural Effusion. *Brithis Medical Journal*. 1975. 3 (5982): 543-544.
- 20.— De Francisc, M., Elosk, E., Albano, E. Needle biopsy of parietal pleura: Preliminary report. *New England Journal of Medicine*. 1955. 252: 948-949.
- 21.— Diner, D., et al. *The value of cells in the Pleural Fluid differential diagnosis*. *Mayo Clinic Procceding*. 1975. 50: 571-572.
- 22.— Don, W., Hollingsworth, J.W. Pleural effusion in rheumatoid arthritis: Impaired transport of glucose. *New England Journal of Medicine*. 1966. 275: 1337-1342.
- 23.— Don, W., et al. Pleuroscopy in patients with Pleural Effusion and Pleural Masses. *The annals of Thoracic Surgery*. 1980. 29 (30): 205.
- 24.— Falor, H.W., et al. Diagnosis of Pleural Effusions by Chromosome Analysis. *Chest*. 1982. 81 (2): 183-197.
- 25.— Fishman, P.A. *Pulmonary Diseases and Disorders*. Mc Grawhill Book Company, New York, 1980. 1 ed.
- 26.— Fraser and Paré. *Diagnosis of Disease of the Chest*. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1977. 2 ed.
- 27.— Frist, B., et al. *Comparision of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids*. *American Journal of Clinical Pathology*, 1979. 72 (1): 48-51.
- 28.— Gay, B.B. Esophageal perforations. *American Journal of Roentgenology*. 1952. 68: 183-197.
- 29.— Girard, D.E. et al. Pleural Melioidosis: Case Report. *American Review of Respiratory Disease*. 1976. 114 (6) 1175-1178.
- 30.— Good, T.J., et al. The diagnostic value of Pleural Fluid pH. *Chest*. 1980. 78 (1): 55-59.
- 31.— Good, T.J., Superior Vena Cava Syndrome as a cause of Pleural Effusion. *American Review of Respiratory Disease*, 1982. 125 (2): 246-247.
- 32.— Griner, P.F., et al. Bloody pleural fluid following pulmonary infarction, *J.A.M.A.* 1967. 202: 947.
- 33.— Gunter, C., and Welch, M. *Pulmonary Medicine*, J.B. Lippincott Company, 1978.
- 34.— Halla, J.T., Chrohenloher, R.E., Volanskis, J.E. Immune complexes and other Laboratory features of pleural effusions: A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erithematosus, and other diseases. *Annals of Internal Medicine*. 1980. 92: 748-752.
- 35.— Heller, P., Kellow, W., Chomet, B.S. Needle biopsy of the parietal pleural. *New England Journal of Medicine*. 1956. 255: 584-690.
- 36.— Holschaw, S.D., and Schaeffer, D.A. Counterimmunoelectrophoresis in the Diagnosis of Haemophilus influenzae Pleural Effusion. *Chest*. 1980. 78 (6): 867-869.
- 37.— Hunder, G.G., Mc Auffie, F.C., Hepper, N.G.G. Pleural fluid complement in systemic lupus erithematosus and rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine*. 1972. 76: 357-363.

- 38.— Laboratory features of pleural effusion (editorial). *Brithis Medical Journal*. 1980. 281 (6243): 763-764.
- 39.— Leading article. Pleural Effusion. *Brithis Medical Journal*. 1975. 3 (5977): 192-193.
- 40.— Leff, A., et al. Pleural Effusion from Malignancy. *Annals of Internal Medicine*, 1978. 88: 532-536.
- 41.— Levine, O., et al. The application of Starlin's Law of Capillary Exchange to the Lungs. *Journal of Clinical Investigation*. 1967. 46 (6): 934-944.
- 42.— Levine, H., Metzger, W., Lacer, D, et al. Diagnosis of tuberculosis Pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Archives of Internal Medicine*. 1970. 126: 269-271.
- 43.— Levollen, E., et al. Pleural Effusion A Stadistical Study of 436 ptes. *New England Journal of Medicine*. 1955. 252: 79-83.
- 44.— Liang-Che Tao, et al. Current concepts in Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology. *Human Pathology*. 1980. 11 (2): 94-96.
- 45.— Light, R. The Diagnostic separation of Transudates and Exudates. *Annals of Internal Medicine*. 1972. 77: 507-513.
- 46.— Light, R., et al. Clucose and Amylase in pleural effusion. *J.A.M.A*. 1973. 225(3): 257-260.
- 47.— Light, R., et al. Cells in Pleural Fluid. *Archives of Internal Medicine*. 1973. 132: 854-860.
- 48.— Light, R., et al. Paraneumonic effusions. *Medical Clinics of North America*. 1977. 61 (6): 1336-1349.
- 49.— Light, R., George, B.R. Nitroblue Tetrazolium Test in the Diagnosis of Pleural Effusions. *Chest*. 1981. 80 (1): 39-43.
- 50.— Louky, S.A., et al. Acute coccidioidal pleural effusion. *American Review of Respiratory Disease*. 1976. 114 (4): 681-688.
- 51.— Maxwell, M.H. The Nephrotic syndrome in adults. *Post-graduate Medicine*. 1958. 23: 427-435.
- 52.— McCoy, M.J., et al. Coccidioidomycosis complicating pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecology*. 1980. 137 (6): 739-740.
- 53.— Meredith, H.C., et al. Pleural aspergillosis. *American Journal of Roentgenology*. 1978. 130 (1): 164-166.
- 54.— Mestitz, P., Pourve, M.J., Pollard, A.C. Pleural biopsy in the diagnosis of pleural effusion. Report of 200 cases. *Lancet*, 1958. 2: 1349-1353.
- 55.— Min, H.D., et al. Pleural Paragonimiasis in Southeast Refuges. *American Review of Respiratory Disease*. 1981. 124 (2): 186-188.
- 56.— Moisan, T., et al. Distribution of limphocytes subpopulation in patients with exudative pleural effusions. *American Review of Respiratory Disease*. 1978. 117 (3): 507-511.
- 57.— Nystrom, J.S., et al. Carcinoembrionic Antigen Titers on Effusion Fluid A diagnostic tool?. *Archives of Internal Medicine*. 1977. 137 (7): 875-879.
- 58.— Petterson, T., Klockars, M., and Riska, H. PhA and PPD reactivity of Lymphocytes in Pleural effusions. *Chest*. 1981. 80 (1): 44-47.
- 59.— Pinto, J.R. Pleuropericardial lesion in Q-fever (letter). *Brithis Medical Journal*. 1977. 2 (6101): 1542.
- 60.— Potts, D.E., et al. The acidosis of Low-Glucose Pleural Effusions. *American Review of Respiratory Disease*. 1978. 117: 665-671.
- 61.— Roseman, D.M., Kowlessar, O.D., Sleisenger, M.H. Pulmonary manifestation of pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 1960. 263: 294-296.
- 62.— Sahn, S.A., et al. Experimental Empyema. *American Review of Respiratory Disease*. 1979. 120: 155-361.
- 63.— Sahn, S.A., et al. Observation on the Development of Low Pleural Fluis pH and Glucose Level. *Archives of Internal Medicine*. 1980. 140 (9) 1237-1238.
- 64.— Sahn, S.A., and Good, T.J. In defence of glucose level in pleural fluid (lettet). *Chest*. 1980. 77 (2): 242.
- 65.— Salyer, W.R., et al. Efficacy of Pleural needle Biopsy and Pleural Fluid Cytopatology in the Diagnosis of Malignant Neoplasm involving Pleura. *Chest*. 1975. 67 (5): 536-539.
- 66.— Savage, M.A. Gas liquid chromatography (editorial). *Chest*. 1980. 77 (4): 506-507.
- 67.— Smilack, J.A., et al. Cryptococcal pleural effusion. *J.A.M.A*. 1975. 232 (6): 639-641.
- 68.— Storey, D., et al. Pleural effusion . A Diagnostic dilemma. *J.A.M.A*. 1976. 236 (19): 2183-2186.
- 69.— Sutton, P., et al. Laboratory features of pleural effusion (letter). *Brithis Medical Journal*. 1980. 281 (6247): 1070-1071.
- 70.— Thadepall, H., Gangopadhyay, K.P. Rapid Diagnosis of Anaerobic Empyema by Direct-Gas-Liquid Chromatography of Pleural Fluid. *Chest*. 1980. 77 (4): 507-513.
- 71.— Verghese, M., et al. Management of Thoracic amebiasis. *Journal Thoracic of Cardiovascular Surgery*. 1979. 78 (5): 757-760.
- 72.— Vladutiu, A.O. B2 microglubulina in pleural fluid (letter). *New England Journal of Medicine*. 1976. 295 (16): 903.
- 73.— Vladutiu, A.O., et al. Differential Diagnosis of Pleural Effusions. Clinical Usefulness of Cell Marker Quantitation. *Chest*. 1981. 79 (3): 297-301.
- 74.— Von Hoff, D.P., Livolsi, V.D. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura. A review of 272 biopsies. *American Journal of Clinical Pathology*. 1975. 64: 200-203.
- 75.— Winkler, C.F., et al. Cryptococcal pleural effusion. *Journal of Infectious Disease*. 1982. 146 (3): 346-352.
- 76.— William, A., Baumgartner, M.A., James, B.A., Mark, M.D. The use of Thoracoscopy in the Diagnosis of Pleural Disease. *Archives of Surgery* 1980. 115(4): 420-421.

- 77.— Williams, M.B., P. Thomas, M.B. The Diagnosis of Pleural effusions by Fiberoptic Bronchoscopy and Pleuroscopy. *Chest*. 1981. 80 (5): 566-569.
- 78.— Winslow, W.A., Ploss, L.N., Loitman, B. Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. *Annals of Internal Medicine*. 1958. 49: 70-88.
- 79.— Wroblewsky, F., et al. The Clinical significance of lactic deshydrogenase activity of serous effusion. *Annals of Internal Medicine*. 1958. 48: 813-822.
- 80.— Yam, L. Diagnostic significance of Lymphocytes in pleural effusions. *Annals of Internal Medicine*. 1967. 66: 972-982.
- 81.— Yokigama, M., et al. Immunoglobulin E: Raised levels in sera and pleural exudates of patients with paragonimiasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1975. 25(4): 581-586.
- 82.— Young, J.E., et al. Pleural Effusion due to *Cryptococcus neoformans*: a review of literature and report of two cases with criptococcal Antigen Determinatious. *American Review of Respiratory Disease*. 1980. 121 (4): 743-747.