

Profesor Dr. D. Francisco Javier Fernández Sánchez, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo titulado "INFLUENCIA DE LAS TORACOCENTESIS REPETIDAS EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LOS TRASUDADOS PLEURALES SECUNDARIOS A INSUFICIENCIA CARDÍACA" realizado por Dña. **Cecilia Payá Llorens**, bajo la dirección del Dr. D. **Luís Manuel Hernández Blasco** y de la Dra. D^a. **Cleofé Fernández Aracil**.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 4 de Julio de 2017.

Fdo. Prof. Francisco Javier Fernández Sánchez
Director del Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
e.electrónico: med.psiqui@umh.es

D. Luís Manuel Hernández Blasco, Profesor Titular del Departamento de Medicina Clínica y **Dña. Cleofé Fernández Aracil**, Facultativo Especialista del Servicio de Neumología del Hospital General de Alicante, como Directores de la Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el trabajo "INFLUENCIA DE LAS TORACOCENTESIS REPETIDAS EN LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LOS TRASUDADOS PLEURALES SECUNDARIOS A INSUFICIENCIA CARDÍACA", realizado por **D^a. Cecilia Payá Llorens** ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente de esta Universidad.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 4 de Julio de 2017.

Fdo. Prof. Dr. L. Hernández Blasco
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dra. C. Fernández Aracil
Directora Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N.332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450
e.electrónico: med.psiqui@umh.es

Departamento de Medicina Clínica

Universidad Miguel Hernández

TÍTULO

INFLUENCIA DE LAS TORACOCENTESIS REPETIDAS EN LOS
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE LOS TRASUDADOS PLEURALES
SECUNDARIOS A INSUFICIENCIA CARDÍACA.

Autora:

CECILIA PAYÁ LLORENS

Directores de Tesis:

Prof. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco

Dra. Cleofé Fernández Aracil

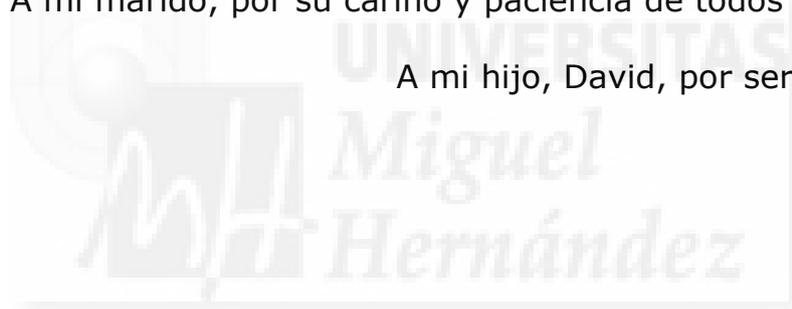


Alicante 2017

A mis padres, gracias, por tanto, gracias por todo.

A mi marido, por su cariño y paciencia de todos estos años.

A mi hijo, David, por ser mi mundo.



Agradecimientos:

Al Dr. Santiago Romero, por su incondicional apoyo y estímulo constante para el desarrollo de este trabajo durante estos años.

A la Dra. Cleofé Fernández por su paciencia, y por estar siempre ahí animándome de forma incansable en esta ardua tarea.

Al Dr. Luis Hernández por su tutela incansable y enorme afecto.

A la Dra. Concepción Martín por la oportunidad de haberme formado junto a ella, inculcándome el amor por la Neumología y el buen hacer.

Al Dr. Gil, por contar siempre con su maestría y apoyo.

Al Dr. Asensio, al Dr. Candela, y a las Dras. Barroso y García-Sevila, por incentivar en mí, día a día, las ganas de aprender y superarme.

Al Dr. Pascual, por su gran ayuda en el complicado mundo de la estadística.

A Lolifé, amiga y guardiana de nuestras emociones.

A todo el personal del Servicio de Neumología del Hospital General de Alicante, por cuanto he recibido de ellos, tanto en lo profesional como en lo humano.



INDICE

RESUMEN	17
I. INTRODUCCIÓN	23
<i>I.A. LA PLEURA. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA</i>	23
<i>I.A.1) ANATOMÍA DE LA PLEURA</i>	23
I.A.1.a- Histología de la pleura	24
I.A.1.b- Circulación pleural	26
I.A.1.c- Inervación de la pleura	28
<i>I.A.2) EL ESPACIO PLEURAL. ELEMENTOS</i>	28
I.A.2.a- El espacio pleural	28
I.A.2.b- La presión pleural	29
I.A.2.c- El líquido pleural	30
<i>I.A.3) FISIOLOGÍA DE LA PLEURA</i>	30
I.A.3.1- FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL	30
I.A.3.1.a- Generalidades	30
I.A.3.1.b- Teoría clásica	32
I.A.3.1.c- Teoría actual	33
I.A.3.1.d- Tasa de aclaramiento pleural	35
<i>I.B. DERRAME PLEURAL</i>	37
<i>I.B.1) ETIOPATOGENIA</i>	37
I.B.1.a- Incremento de la presión hidrostática de la circulación microvascular	37
I.B.1.b- Descenso de la presión oncótica capilar	37
I.B.1.c- Disminución de la presión del espacio pleural	38

I.B.1.d- Aumento de la permeabilidad de la circulación capilar	38
I.B.1.e- Alteración del drenaje linfático del espacio pleural	39
I.B.1.f- Desplazamiento del fluido desde la cavidad peritoneal	39
I.B.1.g- Insuficiencia cardíaca y derrame pleural	40
<i>I.B.2) FISIOPATOLOGÍA</i>	42
<i>I.B.3) SEMIOLOGÍA</i>	42
I.B.3.a-Clínica	42
I.B.3.b-Exploración	43
<i>I.B.4) TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS</i>	44
I.B.4.a- Toracocentesis	44
I.B.4.b- Biopsia pleural percutánea	48
I.B.4.c- Toracoscopia	50
I.B.4.d- Biopsia pleural abierta	53
<i>I.B.5) ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN EL LÍQUIDO PLEURAL</i>	55
I.B.5.a- Consideraciones generales	55
I.B.5.b- Valor diagnóstico de las células en el líquido pleural	56
I.B.5.c- Estudios metabólicos y bioquímicos en líquido pleural	60
✓ pH	60
✓ Glucosa	60
✓ Amilasa	61
✓ Proteínas	61

✓ LDH	63
✓ Adenosín deaminasa (ADA)	64
✓ Parámetros grasos	65
✓ Marcadores inmunológicos	67
✓ Marcadores tumorales	67
✓ Otras determinaciones	68
<i>I.B.6) CLASIFICACIÓN DE LOS DERRAMES PLEURALES</i>	68
I.B.6.a- Diferencias bioquímicas entre exudados y trasudados	71
I.B.6.b- Limitaciones y complicaciones de las técnicas de exploración pleural	75
<i>I.C. TRASUDADOS PLEURALES</i>	77
<i>I.D. TRASUDADOS SECUNDARIOS A INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIURÉTICOS</i>	81
I.D.1) MECANISMO DE ACCIÓN Y TIPOS DE DIURÉTICOS	82
I.D.2) RESULTADOS CONOCIDOS	84
II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	91
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	97
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	101
IV.A. Diseño del estudio	101
IV.B. Selección de la muestra	101
IV.C. Obtención de las muestras	103

IV.C.1) Toracocentesis diagn3stica	103
IV.C.2) Extracci3n sanguinea	103
IV.D. Secuencia del estudio y determinaciones realizadas	104
IV.E. Selecci3n del punto de corte	106
IV.F. Elaboraci3n de los datos	107
IV.F.1) Recogida de la informaci3n	107
IV.F.2) An3lisis y pruebas estadísticas	108
V. RESULTADOS	113
V.A. Descripci3n de la muestra	113
V.B. Influencia del n3mero de toracocentesis realizadas y cambios cronol3gicos en el l3quido pleural	115
V.C. Influencia del tama1o del derrame pleural	125
V.D. Influencia de los cambios en los constituyentes del l3quido pleural en la clasificaci3n del derrame pleural	145
V.E. Comparaci3n de los resultados con los de un estudio previo de nuestro grupo (Romero et al 2001)	147
VI. DISCUSI3N	155
VII. CONCLUSIONES	169
VIII. BIBLIOGRAFÍA	173
XII. ANEXOS	197



RESUMEN

El derrame pleural es un problema diagnóstico frecuente en la práctica clínica habitual. Se reconoce la utilidad de la separación inicial en exudados y trasudados. Las principales causas de trasudados pleurales son la insuficiencia cardíaca congestiva (33%-50% de todos los derrames pleurales) y la cirrosis. Si pensamos que el derrame es secundario a la insuficiencia cardíaca, lo indicado es instaurar tratamiento adecuado de la misma, y realizar toracocentesis diagnóstica sólo cuando el derrame pleural no desaparezca tras varios días de tratamiento. Sin embargo, la diuresis puede alterar la bioquímica del líquido pleural, convirtiendo un trasudado pleural en un "pseudoexudado".

En un trabajo previo de Romero y colaboradores en 2001 se comprobó la influencia del tratamiento diurético, concluyéndose que las concentraciones de los componentes del líquido pleural aumentan progresivamente durante el tratamiento diurético, lo que conllevaba una probabilidad aumentada de clasificación errónea de los trasudados pleurales en pacientes con insuficiencia cardíaca. Los criterios de Light siguen siendo inicialmente una aproximación práctica en la separación entre trasudados y exudados pleurales. Pero, aunque son muy sensibles para exudados, pueden confundir como exudados un 20-30% de trasudados verdaderos. La diuresis forzada aparece como una parte responsable de estos fallos. El papel potencial de las toracocentesis repetidas en las modificaciones bioquímicas, tanto por el riesgo de abrasión pulmonar con la punción, como por el riesgo de infección secundaria del espacio pleural, podrían dar como resultado una alteración de la fisiología pleural, sobre todo en derrames pleurales de pequeño tamaño.

Así pues, con este trabajo hemos intentado aclarar esta incertidumbre, mediante una evaluación prospectiva, sistemática y con criterios rigurosos metodológicos. Tras firmar el consentimiento informado, se incluyeron a todos los pacientes estudiados en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante entre

noviembre de 2001 y febrero de 2005, que presentaban un trasudado pleural secundario a insuficiencia cardíaca, sin recibir terapia diurética en domicilio los 15 días previos al estudio y sin asociar comorbilidades ni factores de riesgo para realizar toracocentesis repetidas. A un total de 15 pacientes se les sometió a tres punciones (en intervalos de 2 horas) antes de iniciar diuresis forzada. Y una cuarta punción tras 24 horas de tratamiento diurético.

Los valores absolutos en líquido pleural, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, y los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina, no mostraron diferencias significativas cuando las tres primeras muestras se compararon entre sí ni al comparar éstas con la muestra final. Una excepción fue la albúmina, en la que sí observamos una diferencia estadísticamente significativa al comparar las tres primeras toracocentesis con la cuarta, en la que los pacientes ya estaban bajo el efecto de los diuréticos. Aunque existe incremento de las medias de los valores absolutos de las proteínas, LDH y colesterol en la cuarta punción no alcanzaron la significación estadística.

Quisimos conocer qué ocurriría en cada uno de los parámetros estudiados, si los analizábamos según la cuantía del derrame pleural observado en la radiografía de tórax realizada al inicio del estudio. Todos los parámetros analizados se mantienen constantes entre las distintas punciones pleurales. Entre los criterios de Light, el cociente de LDH entre líquido pleural y suero es el que positiviza con más frecuencia (13% de los casos) y el cociente de proteínas el que menos (0% de los casos). En el trabajo analizamos el número y proporción de casos mal clasificados como exudado por cada criterio, estudiado en la cuarta toracocentesis de nuestro estudio (donde los pacientes llevaban 24 horas de tratamiento diurético), junto a la segunda y última punción del estudio previo de nuestro grupo (54 horas y 121 horas de terapia diurética respectivamente), observando cómo aumenta el número de derrames pleurales mal clasificados como exudados conforme aumenta

el período de diuresis de los pacientes. Se puede deducir, de los resultados obtenidos de nuestro estudio, que realmente los cambios que observamos puedan deberse al efecto genuino de los diuréticos y no a la injuria de la repetición de las punciones pleurales.

Las conclusiones de este estudio son que los parámetros bioquímicos de los trasudados secundarios a insuficiencia cardíaca no presentan modificaciones destacables tras la realización de toracocentesis repetidas cuando la punción no es traumática; que los parámetros de inflamación/infección tampoco se ven alterados y que el recuento de eritrocitos, en ausencia de punción traumática, tampoco incrementa sus niveles. Si la punción es claramente traumática, hay que desconfiar de los valores de la LDH en el líquido pleural. Así mismo, se pudo comprobar que la probabilidad de clasificar erróneamente con las toracocentesis repetidas un trasudado como exudado es prácticamente inexistente, ni siquiera en derrames de pequeño tamaño. El efecto concentrador de los diuréticos produce una elevación precoz de los constituyentes del derrame, ya evidente a las 24 horas de instaurado el tratamiento diurético, que conlleva una mala clasificación de los derrames pleurales como exudados en al menos un 13% de los casos. Este efecto se acentúa conforme pasa el tiempo en tratamiento diurético efectivo, con la implicación que tiene esto en nuestra práctica clínica diaria.



I. INTRODUCCIÓN

I.A. LA PLEURA. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

I.A.1) ANATOMÍA DE LA PLEURA

La pleura es una membrana serosa que recubre el parénquima pulmonar, el mediastino, el diafragma y la caja torácica. Formada por dos hojas: la pleura visceral y la parietal.

La pleura visceral se introduce entre las cisuras interlobares y envuelve la superficie de los pulmones, excepto los hilios (por donde penetran los bronquios principales, vasos pulmonares, vasos bronquiales, nervios y vasos linfáticos), donde se continúa con la pleura parietal (*Testut L, 1974*).

La pleura parietal tapiza la superficie interior de la pared torácica, el mediastino y el diafragma. El área de ambas superficies pleurales, aproximadamente similar, mide unos 2000 cm² (para un peso de 70 Kg) (*Light RW, 1990*).

El mediastino separa por completo los espacios pleurales izquierdo y derecho.

El espacio pleural tiene una amplitud aproximada de 10-20 μ , entre el mesotelio de las pleuras visceral y parietal y está ocupado por una capa de líquido que permite el deslizamiento durante los movimientos respiratorios (*Albertine KH, 1991*).

El líquido pleural normal es de aspecto claro, incoloro. La cantidad normal es de 0.1-0.2 mL/Kg de peso y contiene una concentración de proteínas <1.5 g/dL con unas 1500 células/ μ L de predominio monocitario. Existen algunos linfocitos, macrófagos y células mesoteliales. Son muy escasos los neutrófilos y no existen eritrocitos. (*Stauffer JL, 1978*)

I.A.1.a-HISTOLOGÍA DE LA PLEURA

Ambas hojas pleurales, están constituidas por una única capa de células mesoteliales, una membrana basal y capas de colágeno y tejido elástico además de la red de capilares y linfáticos (*Antony VB, 1992*).

La capa de células mesoteliales es única en toda la superficie pleural, aunque es una capa pleomórfica que varía desde células aplanadas con núcleo elongado y un citoplasma apenas visible a células de aspecto cuboidal o columnar con núcleo redondeado en diferentes regiones de la pleura. El espesor de las células mesoteliales varía entre 1 y 4 micras y el diámetro de su superficie entre 15 y 30 micras. En algunas áreas es posible distinguir islotes de células pequeñas con numerosos linfocitos ocupando los espacios libres entre las células mesoteliales.

Estas células mesoteliales disponen de "microvillis" con un diámetro aproximado de 0.1 micra y una longitud mayor a las 3 micras (*Gaudio E, 1988*).

Se cree que su principal función es incrementar la superficie absorptiva de la célula y con ello aumentar todas las funciones de transporte y metabólicas de la membrana celular; también se piensa que pueden actuar en el mantenimiento de una composición selectiva del líquido pleural y en la reducción de la fricción entre la pared torácica y los pulmones, manteniendo una capa de mucopolisacáridos. La densidad de los "microvilli" no es la misma en toda la superficie pleural, siendo mayor en la pleura visceral.

Las células mesoteliales son células activas capaces de responder a diversos estímulos. Cuando la pleura sufre una irritación, las células mesoteliales se retraen, pero mantienen la continuidad con las células adyacentes mediante puentes celulares. Las células mesoteliales se descaman de la superficie pleural quedando libres en el líquido pleural y

adoptando entonces una forma redondeada u oval. Su citoplasma es rico en organelas y pueden transformarse en macrófagos.

Debemos saber que no todos los macrófagos presentes en el líquido pleural provienen de las células mesoteliales, algunos proceden de los monocitos de la sangre periférica y otros de los macrófagos alveolares.

Entre las células mesoteliales se distinguen unas aberturas llamadas estomas con un tamaño entre 2 y 12 micras, localizadas únicamente en la superficie de la pleura parietal y visibles por microscopía electrónica (Wang NS,1985)

Tienen forma redondeada o en hendidura y comunican directamente con unos espacios linfáticos dilatados denominados lagunas. En la pleura parietal, las células mesoteliales descansan directamente sobre una capa de tejido conectivo con colágeno y fibras elásticas. Las fibras más profundas de la pleura parietal se mezclan con la fascia endotorácica, pero la pleura parietal puede ser separada con facilidad de la pared torácica.

En la estructura de la pleura visceral las células mesoteliales descansan sobre una delgada capa de tejido conectivo que se une en profundidad a una resistente capa de tejido conjuntivo que contiene gran cantidad de colágeno y fibras elásticas. Entre esta capa de tejido conectivo y la membrana limitante del tejido pulmonar se distribuye una red vascular que contiene venas, arterias, linfáticos y una densa red capilar (*Light RW, 1995*)

La microcirculación de la pleura parietal está cerca de la superficie pleural, aproximadamente entre 10 y 12 micras, mientras que los capilares de la pleura visceral distan entre 18 y 56 micras de la cavidad pleural. Estas diferencias veremos que tienen importancia en la fisiología del líquido pleural.

I.A.1.b-CIRCULACIÓN PLEURAL

I.A.1.b-1. Circulación arterial y venosa

La pleura parietal recibe el aporte sanguíneo de la circulación sistémica. La pleura visceral también depende de la circulación sistémica a través de la circulación bronquial.

Han existido controversias en cuanto al origen del aporte sanguíneo a la pleura visceral y el destino del drenaje venoso de la misma. Las diferentes hipótesis provenían de la experimentación en animales, ya que, en animales con una pleura visceral delgada como el conejo, el perro y el gato el aporte sanguíneo procede de la circulación pulmonar, mientras que en aquellos animales con una pleura visceral gruesa entre los que se cuentan la oveja, el caballo y el mismo hombre, la hoja visceral de la pleura recibe la irrigación desde la circulación bronquial (*Light RW, 1995*). La mayoría de investigadores coinciden en que en los humanos toda la pleura visceral recibe aporte sanguíneo desde la circulación bronquial, formando una gran red capilar, con un diámetro aproximadamente 2 veces mayor que el de los capilares alveolares. El retorno venoso desde esta red capilar subpleural acaba en las venas pulmonares.

La pleura parietal humana recibe su circulación de la vecina pared torácica. La pleura costal es irrigada por ramas de las Arterias Intercostales y de las Mamarias internas; la pleura mediastínica por ramas de Arterias bronquiales, diafragmáticas, Mamaria interna y arterias mediastínicas. La pleura apical por ramas de la Arteria Subclavia o sus colaterales. El sistema venoso de todas estas porciones drena en las venas bronquiales (*Light RW, 1995*). A la pleura diafragmática llegan ramas de la Mamaria Interna, de la Aorta torácica y abdominal y de la Arteria Celiaca, mientras que el drenaje venoso llega hasta la Vena Cava Inferior o el Tronco Braquiocefálico (*McLaughlin, 1961*).

I.A.1.b-2. Circulación linfática

El sistema linfático de los pulmones consiste en un plexo superficial situado en el tejido conectivo subpleural y un plexo profundo localizado alrededor de los bronquiolos y de los vasos sanguíneos. La densidad de los linfáticos subpleurales es mayor en los Lóbulos inferiores que en los superiores.

Los linfáticos subpleurales drenan en una gran red de vasos linfáticos colectores situados entre segmentos y lóbulos y que son más abundantes en la superficie mediastínica que en la costal. El drenaje linfático pulmonar se dirige hacia el hilio a través del pulmón o por la misma pleura. Se han identificado válvulas linfáticas apuntando hacia la pleura.

El drenaje linfático del espacio pleural tiene una importancia vital en la formación del líquido pleural, tanto en condiciones normales como patológicas. El drenaje linfático del espacio pleural comienza por los estomas de la pleura parietal. En los humanos estos estomas tienen una densidad de 1 por mm^2 , tienen entre 2 y 12 micras de anchura y están localizados principalmente en el mediastino posterior y sobre la pleura intercostal y diafragmática (*Wang NS, 1975*).

Los estomas conectan con las lagunas linfáticas, que a su vez drenan en los grandes vasos linfáticos que circulan paralelos al espacio intercostal y abocan en el mediastino.

La pleura de la pared torácica anterior y de la porción anterior del diafragma drena en los nódulos linfáticos esternales. La porción media de la pleura diafragmática drena en los nódulos linfáticos del mediastino medio, mientras que la porción anterior de la pleura diafragmática y la pleura mediastínica drenan en los nódulos mediastínicos anteriores, la porción posterior de la pleura diafragmática lo hace en los nódulos linfáticos mediastínicos posteriores. La pleura parietal costal drena en los ganglios linfáticos intercostales.

La mayoría de la pleura visceral drena en los ganglios linfáticos mediastínicos medios, mientras que el drenaje de la pleura visceral de los lóbulos inferiores fluye hacia los linfáticos mediastínicos posteriores. El drenaje linfático del espacio pleural parece tener una gran capacidad de reserva de forma que, cuando en situaciones patológicas se acumula líquido en la cavidad pleural, ello representa la combinación de una formación aumentada de líquido con una alteración en la capacidad de drenaje linfático.

I.A.1.c-INERVACIÓN DE LA PLEURA

La pleura parietal costal y diafragmática presentan terminaciones sensoriales. Esta inervación procede de los nervios intercostales, por lo que el estímulo doloroso de estas regiones de la pleura parietal es referido a zonas adyacentes de la pared torácica. La porción central de la pleura diafragmática es inervada por el Nervio Frénico y la irritación de esta porción es referida como dolor en el hombro del mismo lado.

La pleura visceral no contiene receptores dolorosos (*Kinasewitz GT, 1988*).

I.A.2) EL ESPACIO PLEURAL. ELEMENTOS

La cavidad pleural puede ser entendida como un espacio especializado con tres elementos: un Espacio real entre las dos membranas pleurales, una Presión pleural y un Líquido pleural.

I.A.2.a- EL ESPACIO PLEURAL

El espacio pleural juega un papel destacado en el funcionamiento de las tres estructuras torácicas fundamentales: pulmón, corazón y cavidad torácica. Si al abrir el tórax, éste queda sometido a la presión

atmosférica, los pulmones disminuyen su tamaño hasta alcanzar un volumen cercano al volumen residual y la cavidad torácica se reduce hasta un tamaño que equivaldría en volumen al 50 % de la Capacidad Vital.

En cambio, con el tórax cerrado y el paciente relajado, el volumen pulmonar es el equivalente a la Capacidad Residual Funcional (CRF). En situación de CRF las fuerzas elásticas de retracción y distensión dependientes respectivamente del parénquima pulmonar y de la caja torácica separan ambas hojas pleurales manteniendo un espacio que conocemos como Espacio pleural y una presión negativa que llamamos presión pleural (*Agostoni E, 1972*).

I.A.2.b- LA PRESIÓN PLEURAL

Este Espacio pleural mantiene una determinada presión pleural que cumple dos funciones:

- (a) condiciona el tamaño de las estructuras torácicas
- (b) facilita el acoplamiento mecánico entre el pulmón y la pared torácica, permitiendo la trasmisión de la mayor parte del trabajo de la respiración desde la pared torácica a los pulmones y haciendo posible de esta forma los movimientos respiratorios (*Agostoni E, 1972*).

La Presión pleural puede ser medida de forma directa con introducción de diversos dispositivos intrapleurales, pero existe una forma indirecta de medición a través de la colocación de un balón intraesofágico.

Esta técnica se basa en que el esófago es una estructura distensible entre las dos cavidades pleurales, cuya presión equivale de forma muy aproximada a la presión pleural en el punto de medición (*Light RW, 1990*). Es importante saber que la presión pleural no es uniforme, existe un gradiente de presión entre la porción superior e inferior del pulmón según la cual la presión es menor -o más negativa- alrededor de los lóbulos superiores y mayor -o menos negativa- en las regiones inferiores. El

principal determinante de este gradiente de presión parece ser la fuerza de la gravedad y el propio peso del pulmón y las otras estructuras intratorácicas.

En las personas, la magnitud de este gradiente de presión se ha calculado en 0.20 cm. de H₂O por cada cm. de distancia vertical, lo que representa una diferencia entre la base y el ápex pulmonares de 6 cm. de H₂O. Dado que la presión alveolar es constante en todo el pulmón, las diferencias de presión pleural condicionan que los alvéolos sean de mayor tamaño en las regiones más altas del pulmón que en los lóbulos inferiores, teniendo una parte de responsabilidad en la desigual distribución de la ventilación pulmonar (*Agostoni, 1972*).

I.A.2.c- EL LÍQUIDO PLEURAL

El tercer elemento de este sistema que hemos denominado cavidad pleural lo constituye el Líquido pleural. Este es el resultado de un conjunto dinámico de fenómenos que involucran a la circulación sistémica y pulmonar, al sistema linfático de drenaje y a la acción mecánica de la caja torácica y de los movimientos respiratorios.

I.A.3) FISIOLÓGÍA DE LA PLEURA

I.A.3.1- FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL

I.A.3.1.a- Generalidades

Es conocido que existe una pequeña cantidad de líquido entre las hojas pleurales que actúa como lubricante entre las dos superficies. Esta cantidad de líquido pleural oscila en los mamíferos entre 0.1 y 0.2 ml por Kg de peso y está sometida a un trasiego a través de la superficie pleural. Esta fina capa de líquido es un ultrafiltrado del plasma compuesto básicamente por elementos celulares cuyo número no supera las 5.000

células / mm³., proteínas con una concentración entre 1 y 2 g/dl., glucosa en una concentración similar a la plasmática y LDH que no suele sobrepasar el 50% de la concentración plasmática (*Miserochi G, 1997*).

Existe aún una importante controversia sobre los mecanismos que controlan el intercambio de líquido y solutos en condiciones fisiológicas. Hasta hace pocos años se ha considerado que el intercambio de líquido y solutos en la pleura estaba regido exclusivamente por la ley de Starling para el intercambio capilar. Starling y Tubby en 1894 estudiando la absorción de colorantes en la cavidad pleural de perros encontraron que aquellos aparecían antes en la orina que, en el conducto torácico, por lo que concluyeron que la reabsorción se realizaba a través de los vasos sanguíneos (*Pistolessi M, 1989*). Starling y otros autores en trabajos posteriores llegaron a conclusiones similares con trabajos experimentales en animales anestesiados y por tanto con algún déficit en la efectividad de los movimientos respiratorios, además lo hicieron utilizando colorantes y electrólitos fácilmente difusibles y empleando únicamente la canulación del conducto torácico para recoger los colorantes (*Pistolessi M, 1989*).

Sin embargo, en 1863 Von Recklinghausen había postulado la existencia de comunicaciones directas entre la cavidad peritoneal y los linfáticos, aperturas que llamo "stomata". Tres años después, en 1866 Dybkowsky comunicó la existencia de estomas en la superficie costal de la pleura parietal por donde eran drenados líquido y solutos hacia los linfáticos subyacentes con la ayuda de los movimientos respiratorios (*Pistolessi M, 1989*). Las experiencias posteriores derivaron la atención desde los linfáticos a la absorción por la pleura visceral hasta que en la actualidad se ha vuelto a conceder protagonismo a los linfáticos pleurales.

Las diferencias en la concepción de la fisiología pleural, pueden derivar del hecho de que las experimentaciones se han realizado fundamentalmente en animales y existen diferencias anatómicas en la pleura de las diferentes especies que pueden tener implicaciones

fisiológicas importantes (Albertine KH, 1982). La pleura parietal suele tener un grosor similar entre las diferentes especies, pero la pleura visceral muestra diferencias notables en su grosor y estas diferencias se correlacionan con el origen de su vascularización, de forma que la vascularización en las especies con una pleura visceral gruesa o intermedia depende de la circulación bronquial, mientras que en las especies con una pleura visceral delgada el aporte vascular procede de la circulación pulmonar (Sahn SA, 1988) (Albertine KH, 1982). La oveja ha sido ampliamente utilizada por la similitud anatómica de su pleura con la humana. En ambas especies, la pleura visceral tiene un grosor similar y depende de la circulación bronquial, mientras que la situación opuesta se da en otras especies como perros, gatos y conejos con pleura visceral delgada y nutrida por la circulación pulmonar (Wiener-Kronish JP, 1988) (Pistolessi M, 1989) (Albertine KH, 1982).

El hombre tiene pues una pleura relativamente gruesa en la que se ha podido demostrar, con técnicas de inyección posmortem de las arterias bronquiales, que la mayoría del aporte vascular procede de la circulación bronquial (McLaughlin RF, 1983).

I.A.3.1.b- Teoría clásica

La concepción clásica sobre la formación del líquido pleural señalaba que el volumen de líquido pleural estaba determinado por el equilibrio hidrostático y coloidosmótico entre el líquido contenido en el espacio pleural y los capilares de la pleura visceral. El movimiento de líquido a través de la pleura dependía de los factores incluidos en la ley de Starling para el intercambio capilar.

Cuando se aplicaba a la pleura, podía formularse con la siguiente expresión:

$$F = K [(P_c - P_{pl}) - (\pi_c - \pi_{pl})]$$

Donde F es el movimiento de fluido desde los capilares al espacio pleural, K es el coeficiente de filtración, P_c es la presión hidrostática

capilar, P_{pl} es la del espacio pleural, \dot{O}_c es la presión oncótica de la sangre y \dot{O}_{pl} es la presión oncótica del líquido pleural. La diferencia ($P_c - P_{pl}$) representa el gradiente hidrostático de presión mientras que el gradiente de presión oncótica es el resultado de la expresión ($\dot{O}_c - \dot{O}_{pl}$).

Según esta teoría el líquido es filtrado por la pleura parietal y reabsorbido por los capilares de la pleura visceral (Agostoni, 1972) (Kinasewitz GT, 1988). Los linfáticos actuarían únicamente en la reabsorción de proteínas y otras moléculas de elevado peso molecular.

Pero parece establecido que este balance basado en las fuerzas de Starling y descrito por Agostoni en pleura de perros, no puede ser aplicado directamente a otras especies, incluyendo la humana, en las que el suministro sanguíneo de la pleura visceral procede en su mayor parte de la circulación bronquial. Además, en este modelo clásico los linfáticos no parecen tener un papel destacado en la regulación de los intercambios de líquido y solutos a través de la pleura.

I.A.3.1.c- Teoría actual

El líquido pleural es esencialmente un líquido intersticial de la pleura parietal. Debido a que la pleura parietal recibe su aporte de la circulación sistémica y a que la presión en el espacio pleural es negativa y probablemente menor que la presión en el espacio intersticial subpleural, se establece un gradiente de presión entre el intersticio y el espacio pleural. Extrapolando datos del peritoneo, parece que el endotelio microvascular es la única barrera importante para el intercambio de agua y solutos en el espacio pleural (Sahn SA, 1988).

Las características morfológicas de la pleura parietal sugieren su importante papel en el aclaramiento del líquido pleural. Esta hoja pleural tiene 2 capas: una fina capa de células mesoteliales y una capa de tejido conectivo irregular y laxo. Los linfáticos, vasos y nervios distan entre 10 y 20 micras del espacio pleural, mientras que los capilares de la pleura visceral están situados a una distancia que oscila entre 18 y 56 micras

de dicho espacio. A diferencia de la pleura visceral, la hoja parietal posee los estomas que drenan en las lagunas linfáticas proporcionando la vía directa de drenaje desde el espacio pleural a los linfáticos (*Sahn SA, 1990*). En el hombre, en situación fisiológica, la contribución a la formación de líquido pleural de la pleura visceral es probablemente mínima por dos razones, de un lado la distancia entre los capilares y el mesotelio y por otro la baja presión de filtración en la microcirculación de la pleura visceral ya que las vénulas bronquiales vacían en las venas pulmonares de baja presión (*Sahn SA, 1990*).

La concentración de proteínas en el filtrado inicial desde la circulación sistémica tiene una concentración entre 0.3 y 0.4 g/dl, pero la mayor parte del agua filtrada es probablemente reabsorbida con rapidez hacia las vénulas de baja presión, concentrando las proteínas hasta 1-1.5 g/dl (*Sahn SA, 1990*).

Desde Courtice y Simmonds en 1949 se conoce el papel de los linfáticos en la eliminación de proteínas de las cavidades pleural y peritoneal. En posteriores estudios se ha demostrado la contribución de los linfáticos en el drenaje de líquido pleural libre de solutos (*Broaddus VC, 1992*). A la luz de los estudios en animales con similares condiciones puede asegurarse el papel predominante de los linfáticos subpleurales de la pleura parietal como vía de drenaje de líquido y solutos del espacio pleural y como mecanismo de control de la presión y volumen del líquido pleural (*Pistolessi M, 1989*).

Recientes observaciones con albúmina marcada indican la existencia de gradientes de presión del líquido intrapleural, con un componente gravitacional, junto con el flujo de grandes volúmenes de líquido a favor de estos gradientes, fenómenos que no pueden ser explicados por un modelo fisiológico de equilibrio hidrostático puro. Según este modelo, existiría un movimiento intrapleural de líquido desde lugares donde predomina la filtración a zonas de preferente reabsorción.

Parece existir una diferente capacidad de absorción por los linfáticos que sigue este orden decreciente: vasos linfáticos

mediastínicos, diafragmáticos, apicales y costales; influenciada además por la acción mecánica de la respiración y la dinámica circulatoria, siendo en conjunto la absorción preferente en las zonas bajas y en la pleura mediastínica (*Pistolessi M, 1989*).

Estas características del movimiento del líquido pleural configuran un modelo fisiológico que conjuga la existencia de una filtración desde los capilares sistémicos de la pleura parietal, regida por las fuerzas de Starling y que se produce a cualquier altura de la pleura, con una absorción a través de los linfáticos que comienza en los estomas de la pleura parietal y en la que existen gradientes intrapleurales que condicionan diferencias regionales en las tasas de salida del líquido pleural (*Pistolessi M, 1989*).

I.A.3.1.d.- Tasa de aclaramiento pleural

Otro concepto clásico a desechar es el que postulaba la existencia de una alta tasa de intercambio de líquido y proteínas a través de la pleura.

La evidencia de una baja tasa de filtración a través de la pleura se basa en estudios de equilibración de albúmina marcada, desde el espacio intravascular al pleural realizados en ovejas.

Wiener-Kronish y col. hallaron una tasa de entrada de aproximadamente 7 ml/día en ovejas de 30 kg. de peso. Este trabajo está en contradicción con el de otros investigadores que encontraron unas tasas de intercambio de aproximadamente 225 ml./ día en perros de 20 kg. de peso, pero este y otros trabajos con resultados similares han sido criticados por el método utilizado, que empleaba la colocación de un catéter intrapleural que pudo ocasionar una inflamación pleural con resultado de exudación secundaria de líquido pleural.

Estudios de aclaramiento de fluido y proteínas pleurales en humanos con derrames pleurales de diversa etiología (incluyendo ICC y neoplasias) han aportado un amplio rango de resultados que quizá

refleja la variedad de etiologías incluidas, pero que en definitiva demuestran una baja tasa de aclaramiento del líquido pleural en condiciones normales (tiempo medio de aproximadamente 6 horas pero que puede incrementarse 10 a 20 veces en presencia de un derrame pleural).

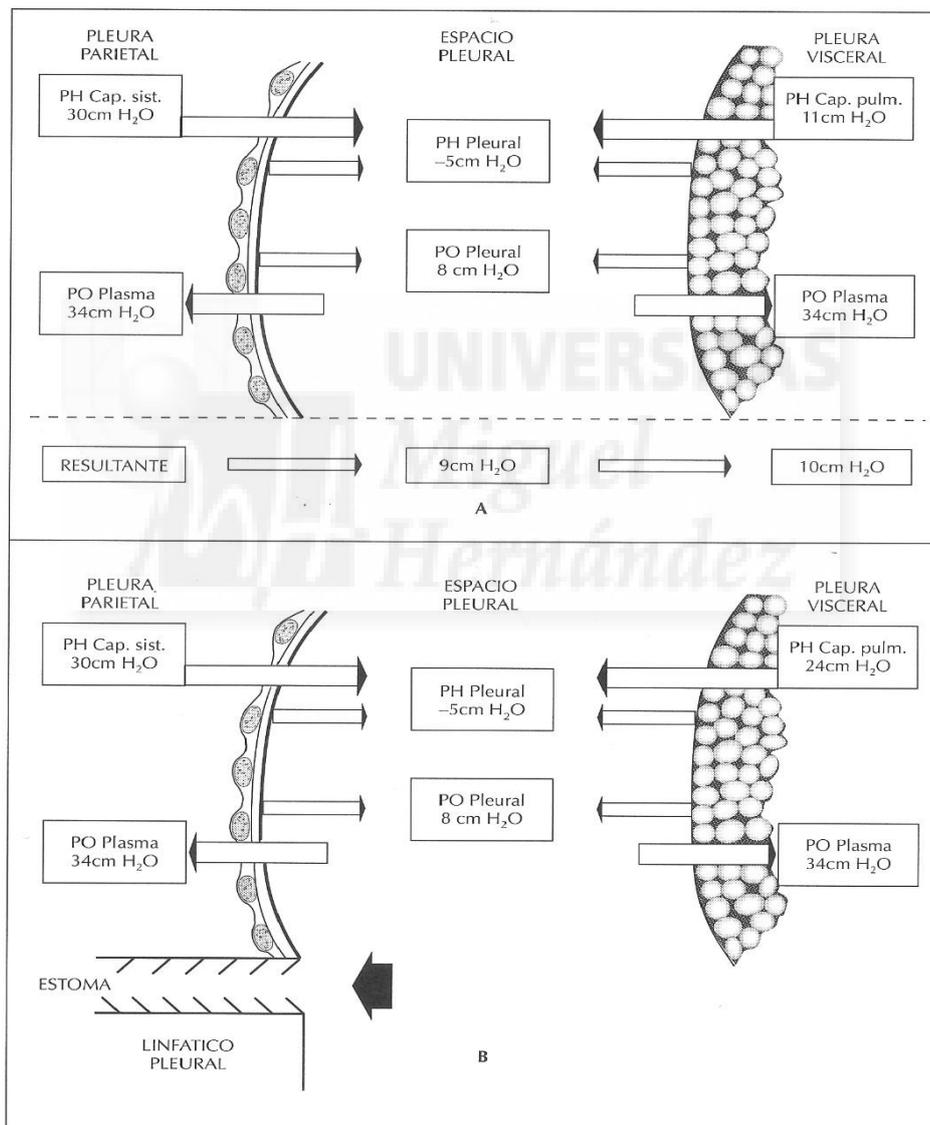


Figura 1: Fisiología de la dinámica del líquido pleural. A: concepto clásico, B: concepto moderno. Ver explicación en el texto

I.B. DERRAME PLEURAL

I.B.1) ETIOPATOGENIA

I.B.1.a-Incremento en la presión hidrostática de la circulación microvascular

Datos procedentes de experimentación en perros indican que el aumento de la Presión venosa sistémica es el principal determinante de la formación de líquido pleural y de su volumen (*Broaddus VC, 1992*). Sin embargo, la elevación en la presión capilar pulmonar es el principal determinante en el desarrollo de derrame pleural en la Insuficiencia cardíaca congestiva (*Wierner-Kronish JP, 1985*). Es probable que el líquido que escapa al intersticio pulmonar se desplace a través de la barrera mesotelial de la pleura visceral no hermética, a causa de un gradiente de presión entre intersticio y pleura. En procesos clínicos que incrementan la Presión en los capilares sistémicos en la pleura parietal, tales como insuficiencia cardíaca derecha o Hipertensión pulmonar es extremadamente raro encontrar derrames pleurales mientras que en las enfermedades como la Cardiopatía isquémica o las Miocardiopatías que condicionan un fallo ventricular izquierdo y posteriormente una Insuficiencia cardíaca congestiva, los derrames pleurales son frecuentes. Incluso se puede establecer una relación entre la aparición de derrame pleural y la severidad del edema pulmonar presente en los pacientes (*Wierner-Kronish JP, 1988*).

I.B.1.b- Descenso de la presión oncótica capilar

Aquellos pacientes con baja concentración de albúmina tenderán a formar líquido pleural intersticial y esto condicionará la entrada de fluido pobre en proteínas en el espacio pleural desde la pleura parietal, con posible contribución de la pleura visceral.

La experiencia clínica indica que este mecanismo es infrecuente como causa de grandes derrames pleurales, probablemente gracias a la reserva funcional del sistema de drenaje linfático de la pleura parietal. Sin embargo, si la pleura visceral también está implicada en la entrada de fluido a la cavidad pleural o existe alguna dificultad para el drenaje linfático, el descenso de la presión oncótica puede ser la causa de derrames pleurales voluminosos (*Sahn SA, 1990*).

I.B.1.c- Disminución en la presión del espacio pleural

Mecanismo involucrado en la formación de derrame pleural en las atelectasias pulmonares. El aumento de la presión negativa del espacio pleural junto al gradiente a través de la pleura parietal incrementaría la tendencia a la formación de líquido pleural. Además, la separación de pulmón y caja torácica es capaz de disminuir la reabsorción del líquido pleural al alterar el gradiente intrapleural del líquido pleural y reducir el efecto de los movimientos respiratorios en el drenaje linfático, dificultando así un óptimo drenaje linfático. Clínicamente un derrame pleural importante sólo ocurre con un colapso pulmonar completo, con atelectasias parciales una vez que una determinada cantidad de líquido se ha formado, la presión pleural vuelve a la normalidad cesando el mecanismo responsable de la formación del derrame pleural (*Sahn SA, 1990*).

I.B.1.d- Aumento de la permeabilidad de la circulación capilar

Este es el mecanismo invocado en la formación de un derrame pleural de causa inflamatoria independientemente de su etiología. La mayoría del líquido y proteínas escapan hacia el espacio pleural por efecto de los mediadores de la inflamación, sobrepasando la capacidad de drenaje de la pleura parietal. A los mecanismos de la inflamación

puede sumarse una reducción en la capacidad de aclaramiento, debida al efecto que sobre el drenaje linfático tiene la oclusión de los estomas de la pleura parietal por fibrina, detritus y células mesoteliales descamadas (*Sahn SA, 1990*).

I.B.1.e- Alteración del drenaje linfático del espacio pleural

Un bloqueo de este drenaje en cualquier punto del sistema linfático desde los estomas de la pleura parietal hasta los ganglios linfáticos, por tumor, fibrosis, traumatismo, etc.... ocasionará la acumulación de líquido pleural. Puede acaecer de forma lenta, como ocurre en los pacientes con el Síndrome de las uñas amarillas, donde existe una alteración congénita de los linfáticos, pero cuando este líquido se acumula con relativa rapidez, el paciente sufre probablemente una afección neoplásica de los linfáticos. El incremento de la formación de fluido por lesión neoplásica de la pleura y la consiguiente alteración de la permeabilidad puede ser la causa de derrame de origen neoplásico, pero cuando se presenta como un derrame de gran tamaño la causa no puede ser otra que el bloqueo del sistema linfático (*Sahn SA, 1990*).

I.B.1.f- Desplazamiento de fluido desde la cavidad peritoneal

Cualquier condición causante de ascitis puede ocasionar derrame pleural por el paso de líquido al espacio pleural a través de los linfáticos diafragmáticos o por defectos en el diafragma (*Lieberman FL, 1966*). Estos defectos diafragmáticos habitualmente son pequeños, de menos de 1 cm. y a través de ellos el líquido se desplaza hacia la pleura por el gradiente de presión transdiafragmático (*Rubinstein D, 1985*).

Cuando encontramos un derrame pleural masivo asociado a ascitis, la puerta de entrada al espacio pleural es un defecto en el diafragma que permite un rápido movimiento de líquido hacia el espacio

pleural acabando por superar la capacidad de drenaje de los linfáticos pleurales, quedando desechada la teoría que hacía responsable a los linfáticos transdiafragmáticos como vía de acumulación de derrame pleural en la ascitis (*Rubinstein D, 1985*).

I.B.1.g- Insuficiencia cardíaca y derrame pleural

Los estudios clínicos sugieren que los derrames pleurales en pacientes con insuficiencia cardíaca están asociados habitualmente con fallo cardíaco izquierdo. Los estudios experimentales, sin embargo, aportan resultados contradictorios, de forma que algunos sugieren que es el fallo cardíaco derecho el factor fundamental para el desarrollo del derrame pleural (*Wierner-Kronish JP, 1988*), mientras que otros sugieren que el fallo cardíaco aislado no da lugar a derrame pleural.

La controversia existente en estos estudios experimentales procede de la extrapolación de datos obtenidos en estudios en perros, en los que se elevaba la presión en la aurícula derecha a base de infusión de volumen hipoosmótico, lo que podía justificar por sí mismo la aparición de grandes derrames pleurales.

Más recientemente, se han llevado a cabo estudios clínicos para determinar la relación entre la hemodinámica pulmonar y la aparición de derrame pleural en pacientes con insuficiencia cardíaca y sin otra causa que justificara la presencia de derrame pleural (*Kupfer Y, 1986*). Se vio que en los pacientes que desarrollaban derrame pleural, la presión media de enclavamiento arterial era significativamente superior a la de los que no desarrollaban derrame, mientras que no existían diferencias entre los dos grupos en relación a la presión en aurícula derecha. Ambos grupos presentaban un grado semejante de disfunción ventricular. Los resultados de este estudio establecían que existe una fuerte relación entre una presión de enclavamiento pulmonar elevada y la aparición de derrame pleural.

Los autores explicaban que existen al menos 2 mecanismos posibles por los que la hipertensión auricular izquierda puede ocasionar la formación de derrame pleural. Una posibilidad es que el edema pulmonar intersticial ocasionado por este aumento de presión se transmite al espacio pleural, produciéndose trasudación de este edema. Esto puede ocurrir gracias a que la presión del espacio pleural es inferior que la del tejido pleural adyacente a la pleura.

Los datos radiológicos apoyarían esta hipótesis, porque existe una mayor probabilidad de encontrar derrame pleural en pacientes con edema pulmonar grave que cuando éste es moderado.

Otra explicación posible la encontramos en la anatomía de la pleura visceral. Dado que el drenaje venoso de ésta es a las venas pulmonares, el aumento de presión venoso podría aumentar la presión capilar aumentando la presión de retorno de estas venas y aumentar la presión de filtración de los capilares.

Además, estos autores concluyen que una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar superior a 18 mmHg es muy probable que se asocie a la presencia de derrame pleural y que no es necesaria la existencia concomitante de elevación de la presión en aurícula derecha, cuando se interfiere en la circulación de drenaje linfático. Una presión elevada en arteria pulmonar puede contribuir a la formación o empeorar un derrame pleural inducido por una presión elevada en aurícula izquierda.

Otros estudios experimentales apoyan el hecho de que el aumento de presión en la aurícula derecha es un factor fundamental en el desarrollo del derrame pleural: el líquido pleural es aclarado por los vasos linfáticos parietales que drenan en venas sistémicas, por lo que cualquier dificultad al drenaje, como ocurriría en el caso de insuficiencia cardíaca derecha, daría lugar a la formación de derrame pleural.

Sin embargo, estudios clínicos (*Wierner-Kronish JP, 1985*) han demostrado que la hipertensión crónica precapilar y el aumento de presión en la aurícula derecha de forma aislada no ocasionan derrame

pleural en el hombre. Los linfáticos se podrían adaptar a las elevaciones crónicas de la presión en la aurícula derecha, o el líquido pleural podría abandonar la pleural por una vía alternativa.

El mecanismo de formación del derrame pleural se debería por tanto a una filtración aumentada a través de los vasos sanguíneos de la pleural visceral o por trasvase directo desde el intersticio pulmonar, y la causa sería la insuficiencia cardíaca izquierda (*Wierner-Kronish JP, 1985*) (*Wierner-Kronish JP, 1987*).

I.B.2) FISIOPATOLOGÍA

El derrame pleural actúa como un proceso ocupante de espacio en la cavidad torácica, reduciendo por ello el volumen pulmonar y aumentando la presión intrapleural. Al reducir la ventilación de los alvéolos y persistir la perfusión se alterará la relación ventilación/perfusión, originando hipoxemia.

I.B.3) SEMIOLOGÍA

I.B.3.a- Clínica

La clínica del derrame pleural puede estar enmascarada por la enfermedad que lo origina.

Cuando los síntomas aparecen, suelen ser secundarios a la inflamación pleural, al trastorno de la mecánica pulmonar o a la alteración del intercambio gaseoso. El síntoma más característico de afectación pleural es el dolor torácico pleurítico, por irritación de las terminaciones nerviosas situadas en la pleura parietal. Suele ser de instauración más o menos brusca, empeora claramente con los movimientos respiratorios, al toser o con otras maniobras que movilicen

la pared torácica. Suele ser unilateral y localizado en el área afectada, ya que la inervación depende de los nervios intercostales (salvo el dolor referido al hombro en la afectación de la porción central del diafragma). Otros síntomas del derrame pleural suelen ser una tos no productiva, de mecanismo no conocido, y disnea, secundaria al volumen de líquido ocupante de espacio en la cavidad torácica.

I.B.3.b- Exploración

A la inspección se puede observar una disminución de la movilidad del hemitórax afecto y al paciente inclinado sobre el lado del derrame o recostado en cama sobre dicho lado, para evitar el dolor. Esta situación antiálgica deriva de que, al colocarse sobre el lado afecto, disminuye la excursión respiratoria de dicho hemitórax y se reduce el dolor. Si la presión pleural está muy aumentada puede observarse la desaparición de la concavidad de los espacios intercostales, que se pueden volver incluso convexos. La palpación puede ser útil en la delimitación del tamaño del derrame, ya que el frémito táctil está ausente o atenuado porque el líquido absorbe las vibraciones transmitidas por el pulmón.

Por percusión notaremos una matidez en el lado afecto por la interposición del líquido entre el pulmón y la pared torácica, que es mayor en las bases pulmonares debido a que se acumula mayor volumen de líquido por efecto de la gravedad. En la auscultación observaremos una disminución o ausencia del murmullo vesicular y de las vibraciones vocales sobre el área del derrame, ya que el líquido interpuesto impide la transmisión de los sonidos. Sin embargo, en el límite superior del derrame estos sonidos pueden estar acentuados, así como percibirse un soplo bronquial, secundario a la mejor transmisión del ruido respiratorio bronquial a través de una zona pulmonar parcialmente atelectasiada por el líquido pleural (*Light RW, 1990*).

Cuando el derrame pleural se está formando o resolviéndose, puede escucharse un roce pleural secundario al deslizamiento entre sí de

unas superficies pleurales inflamadas y con depósitos de fibrina. El roce pleural se caracteriza por ser un sonido grueso, generalmente escuchado al final de la inspiración y principio de la espiración.

Se puede también apreciar si existen desviaciones del ápex cardíaco o de la tráquea en una radiografía de tórax, lo cual nos informará acerca de desplazamientos del mediastino secundarios al derrame.

I.B.4) TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

I.B.4.a-Toracocentesis

El hallazgo de un derrame pleural proporciona la oportunidad de obtener una muestra de líquido que en un porcentaje elevado de casos permitirá determinar la etiología de la enfermedad que causa el derrame.

Una toracocentesis diagnóstica es factible siempre que en una placa de tórax en decúbito lateral se demuestre una capa de líquido libre en cavidad pleural cuyo espesor sea igual o superior a 1 cm. o bien que por ecografía se demuestre la presencia de líquido loculado o encapsulado (*Light RW, 1990*).

La indicación para una toracocentesis diagnóstica es la presencia de un derrame pleural de etiología desconocida. Como excepción debe considerarse al paciente con claras manifestaciones de insuficiencia ventricular izquierda recurrente, en cuyo caso debe intentarse un ensayo terapéutico con diuréticos (*Health and Public Committee, American College of Physician, 1985*). En el caso de no observar una respuesta terapéutica adecuada o la situación clínica se deteriore estaría indicada la toracocentesis (*Sahn SA, 1988*).

La toracocentesis es una técnica con pocas complicaciones, bien tolerada y técnicamente sencilla. En la mayoría de las ocasiones puede ser practicada con agujas y jeringas convencionales y de forma

ambulatoria y habitualmente es suficiente obtener de 50 a 100 ml de líquido pleural para realizar un estudio bioquímico, bacteriológico y citológico completo (*Health and Public Committee, American College of Physician, 1985*).

Se selecciona el lugar de la punción por datos radiológicos y auscultatorios. Para evitar reacciones vágales o si en el mismo acto se va a realizar una biopsia pleural, se administran 0,5-1 mg de atropina subcutánea media hora antes de su realización.

Tanto el paciente como el especialista deben estar situados lo más cómodamente posible. El paciente debe estar sentado con el tórax vertical y los brazos apoyados hacia delante sobre una almohada (figura 2).



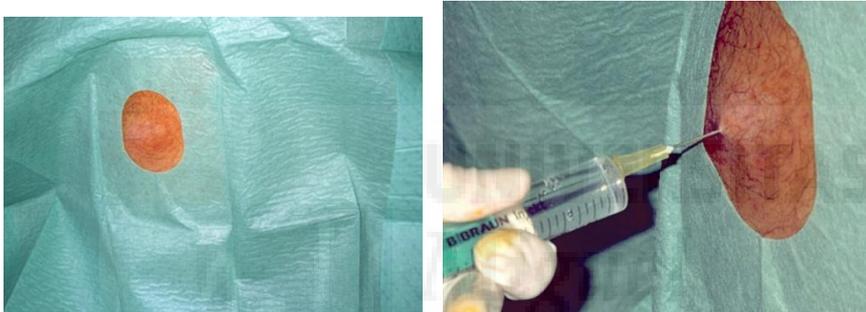
Figura 2: posición del paciente recomendada para realizar la toracocentesis.

Nunca se debe olvidar dar una breve explicación al paciente de lo que vamos a hacer junto a la firma del consentimiento informado por él mismo o en su defecto por su representante legal.

Se selecciona el lugar de punción, eligiendo el espacio intercostal más bajo del hemitórax afecto en que se aprecia frémito vocal. En el hemitórax contralateral intentamos delimitar la altura del diafragma, de forma que la punción se realiza al menos un espacio intercostal por encima del homónimo contralateral en el que se ausculta murmullo

vesicular. Posteriormente se desinfecta la piel en una zona amplia con povidona yodada/clorhexidina y según las diferentes escuelas y/o si se va a realizar biopsia pleural ciega en el mismo acto se valorará la inyección de anestesia local. Si se decide anestesiarse, se recomienda utilizar una ampolla de mepivacaína al 2% con una aguja del calibre 21-G (0,80 x 40 mm) conectada a una jeringa.

Es importante la forma de administración de la anestesia local, no sólo haciendo una pápula subcutánea sino anestesiando todo el trayecto desde la piel hasta la pleura parietal (*Light RW, 2001*) (Figuras 3 (a y b) y 4).



Figuras 3a y 3b

Posteriormente se introduce la aguja conectada a una jeringa de 20,40 ó 50 ml (según la cantidad que se quiera extraer) siguiendo el borde superior de la costilla para no dañar el paquete vasculonervioso y se extrae el líquido aspirando despacio (Figura 4). Durante todo el procedimiento se utilizarán guantes estériles.

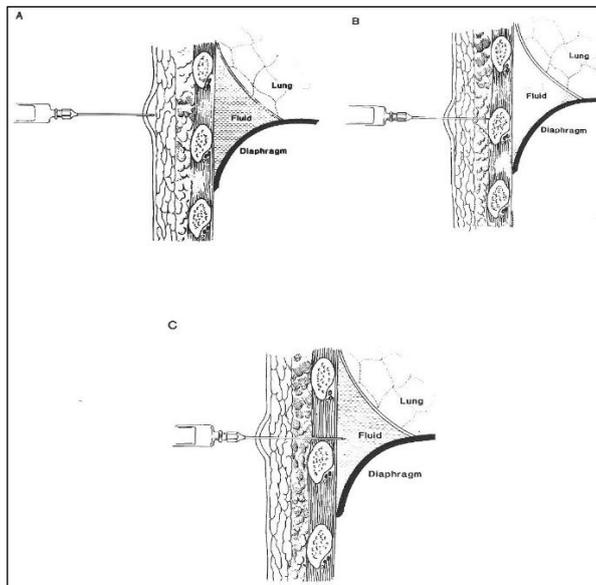


Figura 4: técnica de realización de la toracocentesis

A: infiltración subcutánea de anestesia, B: inyección de anestesia en el periostio, C: obtención de líquido

La toracocentesis es considerada una técnica de bajo riesgo y con escasas contraindicaciones, sin embargo, se han comunicado un porcentaje no despreciable de complicaciones mayores y menores. En un estudio sobre la morbilidad de la toracocentesis, la más frecuente de las complicaciones mayores fue el neumotórax (11%), siendo las restantes: hemoneumotórax (0.8%), laceración esplénica (0.8%), pérdida intrapleural del catéter de punción (0.8%). Otras potenciales complicaciones incluyen empiema y punción hepática. Las complicaciones menores en el estudio antes citado fueron: dolor torácico tras la punción (22%), tos persistente (11%), hematoma subcutáneo (2%) y seroma subcutáneo (0.8%) (Sneff MG, 1986).

No existen contraindicaciones absolutas para la práctica de la toracocentesis. Si el juicio clínico indica que se puede obtener información útil del estudio del líquido pleural la toracocentesis debe ser intentada. Entre las contraindicaciones relativas se cuentan la diátesis hemorrágica (la mayoría de autores aconsejan un recuento plaquetario superior a 50.000) (Health and Public Committee, American College of Physician,

1985), anticoagulación terapéutica, volumen de líquido muy pequeño, pacientes sometidos a ventilación mecánica y una relación riesgo-beneficio muy baja (Sahn SA, 1988).

I.B.4.b- Biopsia pleural percutánea

La biopsia pleural percutánea es un método sencillo de obtener muestras histológicas de la pleura parietal.

La técnica se ha convertido en una actividad de rutina desde que al final de los cincuenta se popularizaron las agujas de Cope y Abrams.



Figura 5: aguja de biopsia pleural de COPE. De arriba a abajo camisa, trocar biselado, aguja de biopsia, obturador.

La indicación mayor de la biopsia pleural es determinar la causa de un derrame pleural exudativo que permanece desconocida después de un estudio del líquido pleural (Health and Public Committee, American College of Physician, 1985).

Existen relativamente pocos diagnósticos que puedan ser establecidos por biopsia pleural ciega. Habitualmente se limitan a las

neoplasias y a la tuberculosis, aunque ocasionalmente puede hallarse evidencia patológica en casos de micosis, sarcoidosis, artritis reumatoide (*Sahn SA, 1988*), amiloidosis (*Romero S, 1991*) y excepcionalmente alguna infestación por parásitos. Micosis, sarcoidosis y pleuritis reumatoide pueden ocasionar pleuritis granulomatosas por lo que debe tenerse especial cuidado en el diagnóstico diferencial con la pleuritis tuberculosa (*Light RW, 1990*).

El rendimiento de la biopsia pleural es muy superior a los estudios bacteriológicos del líquido pleural en el caso de la tuberculosis (*Berger HW, 1973*) (*Caminero JA, 1990*) (*Epstein DM, 1987*). En cambio, el estudio histológico por biopsia pleural ciega sólo incrementa entre un 7 % y 10 % el rendimiento de la citología del líquido pleural en los derrames de causa neoplásica. En conjunto la biopsia pleural es diagnóstica de tuberculosis pleural entre el 57 % y el 88 % de los casos (*Berger HW, 1973*) (*Caminero JA, 1990*) (*Epstein DM, 1987*); en los derrames neoplásicos el rendimiento de la biopsia pleural, según una amplia serie retrospectiva, es del 43 %, resultado similar al obtenido por Romero y col. (45,8 %) en un estudio comparativo entre rentabilidad de citología, biopsia y marcadores tumorales (*Berger HW, 1973*).

Mientras que los falsos negativos son frecuentes y pueden ser atribuidos a numerosas variables como estadio del tumor, experiencia del operador, número y localización de las biopsias, los falsos positivos son raros y son causados por confusión de células mesoteliales con células cancerosas, especialmente en derrames hemorrágicos y/o secundarios a embolismo pulmonar (*Testut L, 1975*).

Entre las complicaciones destacan: neumotórax (3 % a 15 %), dolor (1 % a 5 %), reacción vasovagal (1 % a 5 %) y otras con una frecuencia inferior al 1 % y que incluyen fiebre, diseminación tumoral, hematoma, empiema, embolismo gaseoso y enfisema subcutáneo (*Agostoni E, 1972*).

Las contraindicaciones de la biopsia pleural incluyen: diátesis hemorrágica, anticoagulación, ausencia de cámara de líquido y falta de colaboración del paciente (*Agostoni E, 1972*).

I.B.4.c-Toracoscopia

La toracoscopia es la exploración de la cavidad pleural y de sus órganos vecinos. Técnica ampliamente usada hasta el final de la década de los 40 en los pacientes tuberculosos con colapsoterapia, para la lisis de las sinequias pleurales. Con el abandono de la colapsoterapia en la era antibiótica la toracoscopia fue también olvidada. En los últimos 10 a 15 años ha sido reintroducida para el diagnóstico de las enfermedades pleurales con la finalidad de evitar las complicaciones de la toracotomía y de aumentar la sensibilidad de la biopsia pleural.

Se realiza a través de la pared torácica, por un espacio intercostal. Cuando se limita a la cavidad pleural es denominada, por algunos autores, pleuroscopia (*Sahn SA, 1988*) (*Chang DB, 1991*) (*Page RD, 1989*).

El requisito indispensable para su realización es la existencia de una cámara pleural. A mayor cámara, mejor grado de exploración de la cavidad. Si no existe, el toracoscopista tiene que crear un neumotórax que permita el colapso pulmonar y la introducción del instrumental.

La toracoscopia quirúrgica se realiza en quirófano bajo control de un anestesista con anestesia general mientras que en la toracoscopia médica se infiltra con anestésico local la zona a incidir.

La posición del paciente varía según la vía de entrada, pero lo más habitual es realizarla entre el 6º y 7º espacio intercostal axilar anterior o medial, estando el paciente en decúbito lateral o supino.

Tras proceder a la asepsia del campo quirúrgico, se realiza una incisión cutánea y con tijeras de punta roma se procede a la disección

del tejido subcutáneo, capa muscular y pleura parietal. Se introduce un trocar de 10 mm, aspirando el líquido pleural si existe. Así, habremos facilitado el paso del aire a la cavidad torácica con el consiguiente colapso pulmonar. Posteriormente se introduce la óptica de luz fría a través del trocar, permitiendo visualizar la cavidad pleural. Terminada dicha fase, se realiza pleurodesis en los derrames pleurales malignos o en los de larga evolución. La colocación de uno o más drenajes conectados a un sello de agua por los mismos orificios usados como puertas de acceso, concluye la exploración. Los drenajes se mantienen 48-72 horas con la aspiración necesaria hasta que deja de drenar líquido (Page RD, 1989) para garantizar la expansión pulmonar y producir una sínfisis pleural. Previamente a la retirada del mismo se realizará una radiografía de tórax para comprobar la ausencia de complicaciones.

Las indicaciones generales (Page RD, 1989) (Kaiser LR, 1993) (Loddenkemper R, 1998) pueden agruparse en dos categorías:

1.- Toracoscopia diagnóstica:

- Derrame pleural de características exudativas no diagnosticados por otras técnicas.

- Otras: extirpación de nódulos, biopsia pulmonar abierta, diagnóstico de derrame pericárdico y realización de ventana pericárdica (también terapéutica) entre otras.

2.- Toracoscopia terapéutica.

- Pleurodesis (DP maligno o benigno recidivante, neumotórax).

- Desbridamiento y limpieza en procesos supurativos.

- Hemotórax coagulado.

- Neumotórax

Antes de realizar una videotoracoscopia, se deberá realizar un estudio preoperatorio del paciente, que en nuestro hospital corre a

cargo del servicio de anestesia, para comprobar que no existe ninguna de las contraindicaciones vigentes (Page RD, 1989) (Kaiser LR, 1993) (Loddenkemper R, 1998):

a.- Relativas:

- Tiempo de protrombina menor del 40%.
- Plaquetas < de 40.000/mm³.
- Inestabilidad cardiovascular (por ejemplo, arritmias o descompensación cardiaca).
- Sínfisis pleurales, aunque no contraindica, sí que limitan la exploración.
- Toracoscopia o toracotomía previa.

b.- Absolutas

- Infarto agudo de miocardio en los tres meses previos
- No existencia de cámara pleural
- Incapacidad para tolerar la ventilación unipulmonar

Las complicaciones son poco frecuentes cuando la técnica se realiza de forma correcta y son similares a las derivadas de la cirugía torácica habitual (Kaiser LR, 1993) (Loddenkemper R, 1998) (Cohen M, 2001).

Se resumen a continuación:

1. Fístula broncopleural o enfisema subcutáneo: 0,9-6,7%.
2. Hemorragia, es poco frecuente y está relacionada con la lesión de un vaso intercostal en alguna de las vías de entrada cuando la técnica se utiliza con intención diagnóstica: 0,4-1,9%
3. Infecciosas: neumonías, infección de las puertas de acceso o de las heridas quirúrgicas
4. Fiebre en las primeras horas, principalmente si se realiza pleurodesis.
5. Derivadas de la anestesia: arritmias cardiacas y/o hipersensibilidad a anestésicos.

6. Excesiva dislaceración del espacio intercostal que produce dolor postoperatorio (neuritis intercostal).

- Diseminación tumoral por el trayecto del trocar.

Cuando se realiza una videotoracoscopia se debe realizar una observación cuidadosa y precisa de la cavidad pleural. Los patrones que se han definido como malignos son la presencia de nódulos o masas y la linfangitis que se observa principalmente en la pleura visceral pero también en ocasiones en la pleura parietal. El engrosamiento pleural no se debe confundir con las placas fibrohialinas o las placas pleurales de asbesto que están recubiertas por una capa fibrosa que se debe retirar con el fórceps previo a la realización de la biopsia. El enrojecimiento, la congestión, el engrosamiento fibroso y las adherencias son cambios inespecíficos (*Cantó-Armengod A, 1990*).

La rentabilidad diagnóstica para malignidad y TBC es elevada (superior al 90%) y las complicaciones son habitualmente escasas (*Loddenkemper R, 1998*). Sin embargo, su indicación debe ser individualizada, ya que es una técnica no exenta de complicaciones (*Harris RJ, 1995*), que sólo es capaz de realizar un diagnóstico histológico de TBC o tumor, que obliga a ingreso y que probablemente aumenta los costes respecto a otras pruebas menos agresivas y, además, aun consiguiendo el diagnóstico neoplásico, no ofrece un beneficio significativo en un porcentaje considerable de pacientes, teniendo en cuenta el pronóstico desfavorable de este (*Harris RJ, 1995*).

I.B.4.d- Biopsia pleural abierta

La toracotomía proporciona la mejor visión de la patología que afecta a la pleura y por ende permite las mejores biopsias. La localización radiológica de las lesiones habitualmente indica el lugar de la pequeña incisión quirúrgica (5 a 7 cm.). Como en el caso de la toracoscopia, cuando la pleura visceral y el pulmón son biopsiados, es preciso practicar

otra incisión para colocar un tubo de drenaje. Aunque se precisa anestesia general, el paciente habitualmente tolera bien la intervención y la mayor morbilidad deriva de la curación de la herida y no de complicaciones respiratorias.

La principal indicación para la biopsia pleural abierta son las enfermedades pleurales progresivas y de causa no conocida.

El rendimiento diagnóstico comunicado está entre el 30 % y el 95 %, pero en la mayoría de las series se estudian grupos seleccionados de pacientes que no han podido ser diagnosticados tras un exhaustivo estudio. De todas formas, un número no despreciable de biopsias pleurales abiertas no alcanzan un éxito diagnóstico. En un estudio de Gunnels y col. sólo el 25 % de las biopsias abiertas fueron diagnósticas, por lo que estos autores concluyen que cuando falla la biopsia percutánea, estaría indicada la biopsia pleural abierta siempre que se sospeche una enfermedad neoplásica o granulomatosa, adoptando una actitud más conservadora cuando el juicio clínico no apoye alguna de esas posibilidades. En el caso especial del mesotelioma se ha indicado con más generosidad que en otras entidades la práctica de la biopsia abierta a causa de la dificultad para el diagnóstico histológico de muestras obtenidas por biopsia percutánea.

El seguimiento a largo plazo de casos en los que la causa del derrame pleural ha permanecido indeterminada en el postoperatorio de la toracotomía, ha sido estudiado por Ryan y col. en 51 pacientes entre los que únicamente en 18 casos (35 %) el seguimiento permitió descubrir la causa del derrame. Dieciocho de tales pacientes (72 %) tenían neoplasias (6 linfomas, 4 mesoteliomas y 3 neoplasias de otro origen), atribuyendo la escasa eficiencia de la toracotomía en los mismos a la obstrucción linfática como causa mayor de la acumulación del derrame pleural neoplásico.

I.B.5) ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS EN EL LÍQUIDO PLEURAL

I.B.5.a- Consideraciones generales

Según un estudio clásico, la toracocentesis proporcionó un diagnóstico en el 73 % de un grupo de pacientes con derrame pleural, siendo un diagnóstico definitivo en un 18% de pacientes estudiados, el diagnóstico fue presuntivo en el 55% restante, mientras que en el 27% de los pacientes estudiados no fue útil como método diagnóstico. Aun en estos últimos casos alguna utilidad pudo extraerse como por ejemplo la derivada de excluir una sospecha diagnóstica de empiema (*ATS, 1987*).

La toracocentesis permite establecer el diagnóstico de empiema en el mismo momento de la toracocentesis ya que la presencia de pus en el líquido extraído es diagnóstica y permite adoptar una actitud terapéutica consistente en la colocación de un tubo de drenaje, incluso permite sospechar un diagnóstico bacteriológico si el pus extraído tiene un olor pútrido por la presencia de microorganismos anaeróbicos.

El hemotórax puede ser sospechado por el aspecto claramente hemático de un líquido extraído por toracocentesis y confirmado con un hematocrito (relación líquido pleural/sangre > 0.5 indica hemotórax). Así mismo los derrames lipídicos pueden ser sospechados por el aspecto lechoso del líquido, pero han de desterrarse algunos conceptos erróneos como el de que todos los derrames lechosos son debidos a quilotórax y lo contrario que tampoco es cierto, ya que, en una serie publicada, incluso el 53% de los quilotórax no tenían aspecto quiloso (*Feinsilver SH, 1986*), característica comprobada por Romero y col. en cuyo estudio el 43% de los derrames quilosos no fueron sospechados por su aspecto lactescente (*Ortega L, 1988*).

El color, olor y aspecto del líquido puede ser útil en el diagnóstico de los derrames pleurales. Por ejemplo un derrame claramente hemático, en ausencia de traumatismo sugiere neoplasia; un líquido turbio es debido habitualmente a un incremento en el número de células

o en el contenido de lípidos, y la diferencia puede ser establecida por centrifugación, ya que si tras la centrifugación permanece la turbidez, esta puede ser probablemente atribuida al contenido en lípidos del líquido estudiado, mientras que si desaparece del sobrenadante la causa de la turbidez residía en las células y detritus que quedan ahora depositados en el fondo; un derrame achocolatado es atribuido clásicamente a un absceso amebiano roto en el espacio pleural; un líquido negro sugiere afectación por *Aspergillus* de la pleura; en el derrame reumatoideo es frecuente hallar un líquido amarillo verdoso (Agostoni E,1972).

El olor debe ser anotado pues puede ser de notable ayuda en el diagnóstico; un olor pútrido indica que el paciente tiene una infección de la pleura por anaerobios y si el olor es similar a la orina el paciente probablemente es portador de un urinotórax (Testut L,1975).

I.B.5.b- Valor diagnóstico de las células en el derrame pleural

El recuento de hematíes y leucocitos y el recuento diferencial de leucocitos no tienen prácticamente especificidad y su utilidad es muy limitada en el diagnóstico diferencial del origen de un derrame pleural (Williams T, 1981).

El recuento total de leucocitos no es prácticamente nunca diagnóstico, pero puede ser orientativo a grandes rasgos. La mayoría de trasudados tienen menos de 1000 células blancas/mm³, mientras que un conteo de leucocitos superior a 50.000/mm³ es habitualmente encontrado en los derrames paraneumónicos, generalmente empiemas. Entre ambos extremos, un número de leucocitos superior a 10.000/mm³ indica generalmente una inflamación pleural notable y pone en mente la sospecha de derrame paraneumónico (Agostoni,1972).

I.B.5.b-1 Celularidad del líquido pleural

Light aconseja separar las poblaciones celulares de un derrame pleural en tres grupos: los leucocitos polimorfonucleares (PMN), los linfocitos pequeños y otras células mononucleares.

***Leucocitos**

Entre los PMN incluye neutrófilos, eosinófilos y basófilos, los linfocitos tienen una notable importancia en algunas enfermedades pleurales ya que en un porcentaje superior al 90 %, un predominio linfocitario en un exudado indica neoplasia o tuberculosis (Romero S, 1991). En el apartado de otras células mononucleares quedan incluidas las células mesoteliales, los macrófagos, las células plasmáticas y las células neoplásicas.

Se ha propuesto una relación entre el tiempo de evolución de la lesión pleural y el tipo de poblaciones celulares predominantes en el líquido pleural. En los exudados de evolución aguda predominan los polimorfonucleares y a medida que pasa el tiempo el contenido celular del derrame evoluciona hacia un predominio mononuclear, siempre que el insulto pleural inicial no sea persistente. Así en enfermedades con inicio agudo tales como neumonía bacteriana, embolismo pulmonar, pancreatitis, absceso subfrénico o fase precoz de la pleuritis tuberculosa, el derrame tendrá probablemente un predominio polimorfonuclear (Agostoni E, 1972).

La linfocitosis en un derrame pleural, particularmente un recuento superior al 80% sugiere tuberculosis pleural (Agostoni E, 1972)(Black LF, 1972), aunque es necesario tener en mente la posibilidad de un cambio en la prevalencia de linfocitosis en los derrames tuberculosos, reflejado en algunos trabajos recientes (62% de pacientes con linfocitos > 50%) (Health and Public Committee, American College of Physician, 1985).

Es así mismo importante contar con el predominio linfocitario en derrames de otras etiologías (linfoma, sarcoidosis y derrame reumatoideo). Entre un 50 y un 75 % de los derrames neoplásicos

presentan un porcentaje superior al 50% de linfocitos (*Romero S, 1991*) (*Romero Candeira S, 1991*).

Los eosinófilos en líquido pleural en porcentaje superior al 10 % se asocian a derrames de etiologías benignas, generalmente son secundarios a la presencia de aire o sangre en la cavidad pleural. Un porcentaje mayor del 10 % de basófilos es un raro hallazgo que puede presentarse en algunas leucemias con afectación pleural (*Agostoni E, 1972*).

Las células mesoteliales son las que predominan en los trasudados. En los exudados su presencia puede tener utilidad pues en una cantidad superior al 5% virtualmente excluyen el diagnóstico de tuberculosis (*Romero S, 1991*).

*** Hematíes**

El aspecto hemático del líquido pleural tiene una importancia relativa ya que un sólo ml. de sangre puede conferirle un aspecto serohemático a un derrame pleural de 500 ml (*Testut L, 1975*).

Un 15 % de trasudados y un 40% de exudados tienen un aspecto hemático, esto supone que contienen entre 5000 y 100.000 hematíes por mm³ (*Romero S, 1991*). Cuando el derrame presenta más de 100.000/mm³, el aspecto es francamente hemático y está indicado obtener un hematocrito del líquido extraído. Si este es mayor del 50 % del hematocrito sanguíneo estamos en presencia de un hemotórax y la indicación de drenaje con tubo endotorácico debe ser considerada (*Testut L, 1975*).

I.B.5.b-2- Citología del líquido pleural

El examen citológico del líquido pleural en busca de células neoplásicas, es un importante procedimiento diagnóstico con un rendimiento que oscila, según las series, entre el 9 % y el 80 %, y que en la mayoría de las publicaciones alrededor del 60 % de los casos de derrame pleural neoplásico (*Romero S, 1991*). La técnica de recogida de las

muestras debe ser cuidadosa para evitar la coagulación y formación de acúmulos que dificulten una precisa interpretación por el citólogo.

Se ha buscado varias explicaciones a la variabilidad en el rendimiento diagnóstico de la citología en las diferentes series publicadas y probablemente la más importante de ellas sea la existencia de derrames pleurales benignos en pacientes con neoplasia (*Winkelman M, 1981*) (*Udaya BS, 1985*) (*Staats BA, 1980*). En otras ocasiones ha influido el tipo de neoplasia, así es conocido que la citología es con más frecuencia positiva en los adenocarcinomas y que entre los carcinomas de pulmón el tipo epidermoide es el que con mayor frecuencia ocasiona derrames no malignos por bloqueo del drenaje linfático. El resultado de la citología está también influenciado por el número de muestras separadas remitidas y por supuesto, por la experiencia del citólogo.

El rendimiento de la citología es superior, al de la biopsia pleural aislada, 58% frente a 43,7% en un estudio que incluía 281 pacientes con derrames neoplásicos. El rendimiento combinado de ambas técnicas elevó el porcentaje al 68%, con sólo un 7% de pacientes con citología negativa en los que la biopsia fue diagnóstica de afectación neoplásica de la pleura (*Romero S, 1991*).

En nuestro hospital el rendimiento de la citología está entre el 46 % y el 60 % (*Berger HW, 1973*) (*Collins TR, 1987*). En un primer estudio la citología fue positiva en 37 de 62 derrames neoplásicos (60 %) (*Collins TR, 1987*); posteriormente, sobre un estudio de 59 pacientes, la citología fue diagnóstica en el 45,8 % frente a la biopsia que obtuvo un porcentaje de positividad del 60 %, de derrames neoplásicos (*Berger HW, 1973*).

I.B.5.c- Estudios metabólicos y bioquímicos en líquido pleural

✓ pH

La medición del pH es útil en el diagnóstico diferencial de los exudados pleurales. El pH del líquido pleural está en relación con al menos 4 factores: a) pH, pCO₂ y bicarbonato de la sangre arterial, b) PCO₂ del tejido pleural, a partir del cual se ha formado el fluido, c) el metabolismo del líquido pleural, y d) la transferencia de H⁺, CO₂ y bicarbonato entre el tejido circundante y la sangre. El descenso del pH depende por tanto de dos hechos: el incremento en la producción de ácido con la consiguiente formación de CO₂, o bien el descenso en la difusión de CO₂ debido a pleuritis, tumor o fibrosis pleural o a una combinación de ambos mecanismos (Romero S, 1989).

En los hidrotórax el pH es habitualmente mayor que el pH medido simultáneamente en la sangre, probablemente por efecto del transporte activo de bicarbonato desde la pleura a la sangre (Romero S, 1989). Los trasudados generalmente tienen un pH entre 7.40 y 7.55 mientras que en la mayoría de los exudados este puede variar desde 7.30 a 7.45.

Una acidosis del líquido pleural (pH < 7.30) puede encontrarse básicamente en los siguientes casos:

- 1) ruptura esofágica (100% de casos después de 24 horas de evolución),
- 2) empiema (95% entre 5.50 y 7.29)
- 3) pleuritis reumatoide (85% por debajo de 7.00), neoplasia (30% entre 7.00 y 7.29), tuberculosis pleural (20% entre 7.00 y 7.29) y pleuritis lúpica (20% entre 7.00 y 7.29) (Agostoni E, 1972).

✓ Glucosa

La determinación de glucosa en fluidos pleurales puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de los exudados. Una baja concentración de glucosa puede depender de una dificultad en el

transporte de la glucosa desde la sangre al espacio pleural (pleuritis reumatoide, neoplasias), o bien ser secundaria a su utilización por las células presentes en el líquido pleural (infecciones, neoplasias). Una concentración de glucosa inferior a 60 mg/dl. se encuentra en el 85% de las pleuritis reumatoideas, en el 80% de los empiemas, en el 20% de los derrames tuberculosos (*Diñes DE, 1975*) (*Black LF, 1972*) y entre el 15% y 25% de los derrames neoplásicos (*Testut L, 1975*). Las concentraciones de glucosa más bajas se detectan en los derrames reumatoideos y en los empiemas, siendo la glucosa indetectable en algunos casos.

Como se puede ver, las causas de exudado con bajas concentraciones de glucosa son esencialmente las mismas que condicionan derrames con pH menor de 7.30.

✓ **Amilasa**

El hallazgo de una concentración de Amilasa elevada en un exudado pleural limita las posibilidades diagnósticas a cinco entidades: pancreatitis o pseudoquiste pancreático fistulizado a pleura, neoplasia, ruptura esofágica y embarazo extrauterino. Las pancreatitis se acompañan de derrame pleural en aproximadamente un 10% de casos y salvo casos excepcionales y al principio del cuadro clínico la determinación de Amilasa pleural ofrece valores por encima de los rangos séricos aceptados como normales. En el 10% de los derrames neoplásicos se encuentra unos valores elevados de amilasa pleural, habitualmente en un rango inferior al hallado en las pancreatitis (*Light RW, 1975*). En la sospecha de ruptura esofágica es característico el hallazgo de una concentración elevada de amilasa de origen salivar (*Testut L, 1975*).

✓ **Proteínas**

El estudio de las proteínas en el líquido pleural tiene una larga historia que comienza en 1941 con Paddock, quien indica el análisis de la gravedad específica como un método útil en la separación de

trasudados y exudados, este autor en un estudio retrospectivo de 863 derrames descubre que en el 10% de los derrames trasudativos la gravedad específica era superior a 1.016, mientras que el 10 % de las tuberculosis y más del 40 % de los derrames neoplásicos tenían una gravedad específica menor de 1.016, encontrando además que la determinación de las proteínas en los fluidos pleurales no era más útil que la mencionada gravedad específica (*Rodríguez Panadero F, 1988*). La gravedad específica del líquido pleural era un método indirecto de estimación de la concentración de proteínas de un fluido. Se consideraba que una gravedad específica de 1.015 correspondía a una concentración de proteínas de 3.0 g/dl. y ese valor era el punto de corte entre exudados y trasudados. Más tarde Leuhallen y Carr en un clásico estudio publicado en 1955 donde estudian 436 pacientes con derrame pleural, sostienen que la cuantificación de proteínas tiene más valor que la gravedad específica del líquido pleural en la separación de exudados y trasudados, señalando además que la discrepancia entre ambos resultados debe radicar en una dificultad para la medición exacta de la gravedad específica ya que debería existir una relación lineal entre las dos determinaciones (*Romero S, 1986*).

En 1958 Carr y Power estudian el contenido en proteínas de 43 trasudados por Insuficiencia cardíaca, 167 exudados neoplásicos y 20 exudados tuberculosos, encontrando que el 84% de los trasudados tenían menos de 3 gr/dl. de proteínas, mientras que en el 92.8% de los exudados neoplásicos y el 100% de las pleuritis tuberculosas el contenido de proteínas era superior a 3 gr/dl (*Light RW, 1973*).

Derivado de estos estudios referidos anteriormente, se estableció que la concentración de proteínas era generalmente superior en los exudados que en los trasudados y esta diferencia sirvió de base durante mucho tiempo para la separación de ambos tipos de derrames. No obstante, con frecuencia este criterio de separación ha clasificado mal a un porcentaje importante de exudados, especialmente los paraneumónicos y los neoplásicos (*Sahn SA, 1985*) (*Light RW, 1973*).

En el trabajo de Light y col. un valor de corte de 3 g. en la concentración de proteínas para separar trasudados de exudados supuso una clasificación errónea en el 8 % de trasudados y en el 11 % de exudados, siendo además mal clasificados un 19 % de neoplasias. El uso del cociente de proteínas superior a 0.5 tuvo en su estudio un rendimiento muy superior, con un sólo trasudado mal clasificado, pero con una sensibilidad para exudados del 90% (Sahn SA, 1985).

✓ **LDH**

La concentración de LDH en líquido pleural es un indicador del grado de inflamación pleural de tal forma que la monitorización de la LDH puede ser un marcador de la evolución de un proceso inflamatorio pleural (Testut L, 1975) (Sahn SA, 1985).

Félix y Rita Wróblewski fueron los primeros en atribuir una elevada concentración de LDH en los fluidos pleurales o peritoneales al contenido en células neoplásicas (Paddock PK, 1940). Posteriormente otros trabajos, al demostrar niveles elevados de LDH en líquido pleural de derrames neoplásicos, atribuyeron a las concentraciones elevadas de este enzima un valor como marcador de malignidad (Sahn SA, 1985).

Estas experiencias son contrastadas por Light y col. quienes encuentran en su trabajo, un elevado número de derrames de etiología no neoplásica con concentraciones altas de LDH y critican los resultados de Wróblewski y otros por la inclusión mayoritaria de trasudados en el grupo de derrames de naturaleza benigna con concentraciones bajas de LDH (Sahn SA, 1985).

Light y col. citan a Kirkeby y Prydz como los primeros autores en sugerir que una concentración elevada de LDH en líquido pleural puede hallarse en todos los procesos inflamatorios de la pleura (Sahn SA, 1985).

En el trabajo de Light y col. se evalúa además de la concentración pleural de LDH el cociente con la concentración sérica de LDH. Con ambos criterios y situando el punto de corte en 200 U.I. para la LDH pleural, Light y col. obtenían una sensibilidad del 70 % con una

especificidad del 100 %, todos los trasudados quedaban por debajo del nivel de corte. Cuando se obtenía el cociente entre líquido pleural y suero sólo un 2 % de trasudados tenían un cociente superior a 0.6, mientras que el 86 % de los exudados superaban ese punto de corte (*Sahn SA, 1985*).

La determinación de LDH se ha convertido en un criterio que ofrece de forma aislada una alta especificidad y desde su inclusión en los criterios de Light y col. el estudio de su concentración en líquido pleural se ha hecho habitual.

Se ha estudiado también la utilidad de las isoenzimas de la LDH en la diferenciación entre las diferentes causas de exudados, sin obtener resultados uniformes en los trabajos realizados (*Leuallen EC, 1955*), por lo que esta determinación no se ha convertido en rutinaria.

✓ **Adenosín deaminasa (ADA)**

La medición de adenosín deaminasa en líquido pleural ha mostrado su utilidad en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. La ADA es una enzima presente en diversos tejidos, cuya principal actividad se detecta en los linfocitos T. Su interés deriva de que su actividad se ve notablemente aumentada en los líquidos orgánicos de los pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*Carr DT, 1958*). Se ha comunicado una rentabilidad diagnóstica muy elevada, con un 99 % de sensibilidad y un 93 % de especificidad (*Light RW, 1972*), pero en los últimos años se han comunicado múltiples circunstancias capaces de incrementar la actividad de esta enzima, como las neoplasias linfoides, ciertas enfermedades autoinmunes e infecciones provocadas por otros patógenos intracelulares diferentes de *Mycobacterium tuberculosis* (el 36 % de los linfomas y el 39 % de los empiemas cursan con cifras de ADA elevadas) (*Light RW, 1972*).

✓ **Parámetros grasos**

El estudio de las grasas en líquido pleural tiene utilidad en el diagnóstico de los derrames quilosos ya que el clásico aspecto lactescente atribuido a los mismos, es un pobre predictor de la existencia de quilomicrones y por tanto de la presencia de quilotórax (*Feinsilver SH, 1986*) (*Ortega L, 1988*). La concentración de triglicéridos muestra una alta sensibilidad para detectar los posibles derrames quilosos, evitando la práctica rutinaria de pruebas más costosas y complejas como el lipidograma. El estudio del colesterol muestra una nula capacidad discriminativa entre derrames quilosos y no quilosos (*Ortega L, 1988*).

En la revisión de la literatura que se incluye el trabajo original de Coe y Aikawa de 1961 se citan las primeras descripciones de derrames pleurales quiliformes conteniendo colesterol y que datan de 1865 y 1864 así como la primera publicación detallada sobre el tema, firmada por Churton en 1882 (*Wróblewski F, 1958*). Desde entonces la determinación de elevadas concentraciones de colesterol se había relacionado principalmente con un tipo de derrame pleural de larga evolución, habitualmente rodeado de una pleura engrosada y usualmente denominado derrame quiliforme (*Ortega L, 1988*) (*Martínez Vazquez JM, 1984*) (*Ena J, 1990*).

La fisiopatología de la acumulación de colesterol en los derrames pleurales es desconocida y es probable que intervenga más de un mecanismo fisiopatológico. Se han propuesto diversas teorías, fundamentadas en el estudio de los derrames quiliformes con elevadas concentraciones de colesterol:

1) el acúmulo de colesterol pleural representaría una manifestación de hipercolesterolemia, aunque la amplia experiencia de pacientes con derrames quiliformes y concentraciones normales de colesterol sérico ha desechado esta teoría desde hace décadas (*Light RW, 1973*) (*Martínez Vazquez JM, 1984*)

2) el acúmulo de colesterol sería consecuencia de un proceso local de la pleura, pudiendo obedecer a 3 mecanismos:

a) el primero de ellos hace responsable a la degeneración de las células hemáticas presentes en líquido pleural a causa de un insulto a la pleura (*Light RW, 1973*) (*ENa J, 1990*). El porcentaje de colesterol libre en los derrames pleurales parece apoyar su origen celular, ya que el colesterol en leucocitos y eritrocitos se encuentra principalmente en su forma libre.

b) otro mecanismo sugiere que el aumento de la permeabilidad de la pleura permite una mayor concentración de colesterol (*Verea Hernando, 1987*)

c) la tercera teoría atribuye el colesterol en líquido pleural a la síntesis por parte del tejido pleural (*Light RW, 1973*).

Coe y Aikawa consideran a las células hemáticas como el más probable origen del colesterol intrapleural, desestimando la teoría de la síntesis local del mismo por la ausencia de incorporación de acetato marcado a las moléculas de colesterol en un experimento realizado con paciente portador de un derrame quiliforme (*Light RW, 1973*).

Como más adelante se expondrá, recientes trabajos han estudiado el valor como criterio discriminativo entre exudados y trasudados de la concentración de colesterol en líquido pleural y del cociente líquido pleural/suero de colesterol (*Verea Hernando, 1987*) (*Kiockars M, 1979*) (*Mcfarlane JR, 1972*) (*Coe JE, 1961*) (*Ferguson GC, 1966*).

El análisis de las lipoproteínas en líquido pleural no parece aportar datos de utilidad diagnóstica, aunque en dos trabajos recientes se ha estudiado el colesterol unido a lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL) encontrando en uno de tales trabajos un predominio de HDL-colesterol en pacientes con neoplasias y de LDL-colesterol en aquellos diagnosticados de derrame paraneumónico (. En otro trabajo donde se estudia las lipoproteínas en derrames quiliformes se concluye que en los derrames inflamatorios recientes la mayor parte del colesterol se encontraba unido a LDL mientras que en los derrames quiliformes predominaba el HDL-colesterol.

✓ **Marcadores Inmunológicos**

Se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de la pleuritis reumatoide y la pleuritis lúpica a pesar de no considerarlos diagnósticos (Valdés L, 1991). Un Factor reumatoide en líquido pleural > 1:320 o superior al valor sérico es sugestivo de pleuritis reumatoide. El título de anticuerpos antinucleares (ANA) en líquido pleural superior a 1:160 o el cociente con suero > 1.0 es sugestivo, aunque no diagnóstico, de pleuritis lúpica. Los niveles de complemento son bajos en la mayoría de los pacientes con pleuritis lúpica o reumatoide, siempre que se haya comprobado los valores de complemento total o de componentes del complemento (Valdés L, 1991).

✓ **Marcadores tumorales**

La diferenciación entre derrames benignos y malignos con técnicas no invasivas es un objetivo anhelado desde hace tiempo. Varias sustancias se han medido en los derrames pleurales, pero su valor discriminativo entre derrames benignos y malignos no ha sido definitivamente establecido (Valdés Cuadrado L, 1989). La utilidad de los múltiples marcadores ensayados está limitada por su baja sensibilidad.

Las determinaciones de orosomucoide y alfa-fetoproteína no han demostrado utilidad en la discriminación de los derrames malignos, en cambio la determinación de CEA (antígeno carcinoembrionario) aporta utilidad diagnóstica. Cifras de CEA en líquido pleural por encima de 5 ng/ml. mostraron una alta especificidad para malignidad (98 %) con una sensibilidad del 53 % (Collins TR, 1987).

El CEA es un componente glucoproteico del epitelio endodérmico que se ha encontrado elevado en el plasma de pacientes con distintos tipos tumorales. Las concentraciones se encuentran habitualmente más elevadas en líquido pleural que en plasma de pacientes con derrames neoplásicos, sugiriendo una secreción activa por parte de las células tumorales a nivel local (Collins TR, 1987).

EL CA 15-3 es otro marcador tumoral ensayado que muestra una especificidad del 96 %, con una sensibilidad de sólo el 37 %, no superando al CEA cuando se estudia conjuntamente (*Ortega L, 1991*).

✓ **Otras determinaciones**

La Enolasa neuroespecífica ha demostrado ser el marcador más sensible y valioso en el manejo de pacientes con carcinoma microcítico de pulmón. Su estudio en líquido pleural no muestra valor diagnóstico como marcador tumoral (*Hanun H, 1987*).

Otros marcadores como el Antígeno polipeptídico hístico (TPA), el Antígeno del carcinoma de células escamosas (SCCA), Sialoglucoproteínas, etc., precisan de ulteriores estudios en líquido pleural (*Testut L, 1975*) (*Hanun H, 1987*).

I.B.6) CLASIFICACIÓN DE LOS DERRAMES PLEURALES

Los distintos tipos de derrame pleural se han clasificado de formas diferentes y sin duda una clasificación etiológica es la más adecuada (Tabla 1).

Sin embargo, llegar a un diagnóstico etiológico no siempre es fácil, por lo que otras clasificaciones son con frecuencia usadas en la clínica como el aspecto y/o naturaleza del líquido pleural acumulado (Tabla 2) o según la permeabilidad pleural esté o no conservada en derrames pleurales trasudativos y derrames pleurales exudativos.

Tabla 1. ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES DEL DERRAME PLEURAL

FÁRMACOS

Nitrofurantoína
Bromocriptina
Procarbacin
Dantrolene
Mitomicina
Metronidazol
Propiltiouracilo
Practolol
Metisergida
Metotrexate
Amiodarona
Ergotamina
Bleomicina
Minoxidil

ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso diseminado
Lupus inducido por fármacos
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Espondilitis anquilopoyética
Síndrome de Sjögren
Linfoadenopatía angioinmunoblástica
Vasculitis de Churg-Strauss
Granulomatosis de Wegener
Fiebre mediterránea familiar
Sarcoidosis
Alveolitis alérgica extrínseca
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Rechazo postrasplante pulmonar

DESCENSO DE LA PRESIÓN ONCÓTICA

Hepatopatía crónica
Síndrome nefrótico
Hipoalbuminemia de otras causas

CARDIOVASCULARES

Insuficiencia cardiaca
Tromboembolismo pulmonar
Pericarditis constrictiva
Obstrucción vena cava superior
Procedimiento de Fontan
Trombosis de vena esplénica
Rotura aneurisma disecante aórtico
Embolismo por colesterol
Cirugía de bypass coronario
Postinfarto-postpericardiotomía

PATOLOGÍA INFRADIAFRAGMÁTICA Y DIGESTIVA

Rotura esofágica
Escleroterapia de varices esofágicas
Hernia transdiafragmática incarcerada
Cirugía abdominal
Peritonitis
Patología inflamatoria intestinal
Patología esplénica: rotura, infarto, angioma
Absceso subfrénico, hepático o esplénico
Obstrucción del tracto biliar
Pancreatitis y pseudoquiste pancreático
Síndrome hiperestimulación ovárica
Síndrome de Meigs
Postparto
Transplante hepático
Ascitis de otras causas

INFECCIONES

Bacterianas: neumonía o infección sistémica
Tuberculosis
Parasitosis
Micosis
Virus: respiratorios, hepatitis, cardiotropos
Otros gérmenes

AGENTES FÍSICOS

Traumatismo torácico
Quemadura eléctrica
Radioterapia
Yatrogenia

NEOPLASIAS

Mesotelioma
Carcinomas
Síndromes linfoproliferativos
Sarcomas
Mieloma
Otros

OTROS

Derrame asbestósico benigno
Uremia. Mixedema
Síndrome de las uñas amarillas
Linfangioliomiomatosis
Histiocitosis de células de Langerhans
Atrapamiento pulmonar
Derrame pleural fetal.
Amiloidosis

Tabla 2. CLASIFICACIÓN SEGÚN ASPECTO Y/O NATURALEZA DEL DERRAME PLEURAL

ASPECTO MACROSCÓPICO	DEPENDIENDO DE LA PERMEABILIDAD PLEURAL
HEMORRÁGICOS (HEMOTÓRAX)	TRASUDADOS
SEROSOS	EXUDADOS
PURULENTOS (EMPIEMA)	
QUILOSOS	
PIONEUMOTÓRAX	

Dividir a los derrames pleurales en dos grandes grupos, trasudados y exudados, de acuerdo con el estado de la permeabilidad vascular de la superficie pleural conlleva ventajas indudables a la hora de hacer una aproximación diagnóstica. Mientras que en los exudados los estudios bacteriológicos y citológicos en líquido pleural, así como la biopsia pleural, la pleuroscopia e incluso la toracotomía exploratoria pueden estar justificados por su rendimiento, en los trasudados estos procedimientos son inútiles y su potencial morbilidad es injustificable. Aunque la clínica ayuda a diferenciar estos dos tipos de derrame, la determinación simultánea, en líquido pleural y suero, de ciertos parámetros bioquímicos permite una separación más exacta.

Dentro de los criterios bioquímicos utilizados para separar trasudados de exudados pleurales, son los propuestos por Light los más útiles, difundidos y económicos. Su mayor inconveniente radica en que su sensibilidad para trasudados disminuye en pacientes en tratamiento diurético efectivo. En esta situación, la utilización alternativa del gradiente de proteínas entre suero y líquido pleural permite disminuir el porcentaje de falsos exudados.

I.B.6.a- Diferencias bioquímicas entre exudados y trasudados

Durante años la forma de diferenciar exudados de trasudados fue la determinación de proteínas en el líquido pleural (o la gravedad específica, que es una forma a su vez de conocer la concentración de proteínas) (*Light RW, 1979*): un nivel de proteínas superior a 3 g/dL caracterizaba a los exudados pleurales. Pero con este criterio, se clasificaba incorrectamente el 8% de los exudados y el 15% de los trasudados.

Desde su publicación en 1972 (*Light RW, 1972*), los criterios más usados para separar exudados de trasudados pleurales son los criterios de Light, que tienen en cuenta la posible influencia de los niveles plasmáticos de proteínas y del lactato deshidrogenasa (LDH) en sus niveles en líquido pleural.

Así, un derrame pleural se considera exudado si cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Concentración de proteínas en líquido pleural dividido por concentración de proteínas en suero superior a 0.5.
- Concentración de LDH en líquido pleural dividido por concentración de LDH en suero superior a 0.6.
- Concentración de LDH en líquido pleural superior a los dos tercios del límite superior de los valores normales en sangre (*Light RW, 1972*) (*Keller RR, 2000*).
-

Sin embargo, la alta rentabilidad inicial obtenida por Light et al (*Light RW, 1972*), clasificando correctamente todos los exudados e incorrectamente sólo 1 trasudado, no se ha repetido en trabajos posteriores (*Gunnels JJ, 1978*) (*Peterman TA, 1984*) (*Roth BJ, 1990*) (*Roth BJ, 1994*) (*Roth BJ, 1996*) (*Hamm HH, 1987*) (*Paredes Arranz C, 1991*) (*Romero S, 1993*) (*Costa M, 1995*) (*Valdés L, 1994*) (*Burguess LJ, 1995*) (*Anthony VB, 1995*) (*Bartter T, 1996*) (*Costa M, 19996*) (*Vives M, 1996*) (*Tahaoglu K, 1994*) (*Heffner JE, 1997*) (*Light RW, 1997*) (*García-Pachón E, 1996*) (*Romero S, 2000*), por lo que se

han publicado numerosos estudios proponiendo parámetros alternativos.

Así, han sido considerados criterios de exudado: un nivel de colesterol en líquido pleural superior a 60 mg/dL o a 45 mg/dL o un cociente de colesterol entre líquido pleural y suero superior a 0.3 (*Roth BJ, 1994*) (*Hamm HH, 1987*)(*Valdés L, 1991*)(*Romero S, 1993*) (*Costa M, 1995*)(*Romero S, 1994*) (*Burguess LJ, 1995*); un gradiente de albúmina (niveles plasmáticos menos niveles en líquido pleural) inferior a 1.2 (*Roth BJ, 1990*)(*Akkurt I, 1993*) (*Ceyhan B, 1994*)(*Roth BJ, 1994*); un cociente de bilirrubina entre líquido pleural y suero superior a 0.6 (*Burguess LJ, 1995*), unos niveles elevados de fosfatasa alcalina en líquido pleural y de su cociente con los niveles séricos (*Tahaoglu K, 1994*) y unos niveles en líquido pleural de colinesterasa por encima de 1390 (por encima de 1/10 del límite superior de la normalidad) o un cociente de colinesterasa entre líquido pleural y suero superior a 0.23 o a 0.27 (*García-Pachón E, 1996*) (*Bartter T, 1994*)(*Romero S, 2000*). Así mismo, se han propuesto modificaciones a los criterios de Light (diferentes puntos de corte, adaptados a cada medio) (*Romero S, 1993*) (*Romero S, 2000*) o distintas combinaciones de los mismos, prescindiendo de las determinaciones plasmáticas y/o añadiendo a las mismas la determinación del colesterol en líquido pleural.

Sin embargo, a pesar de que se sigue sin conseguir reproducir su alta rentabilidad inicialmente publicada, continúan siendo el patrón oro universalmente aceptado para diferenciar exudados de trasudados, identificando casi el 100% de los exudados, pero clasificando de forma incorrecta de 10-30% de los trasudados (*Roth BJ, 1990*) (*Hamm HH, 1987*) (*Valdés L, 1991*) (*Romero S, 1993*) (*Burguess LJ, 1995*) (*Romero S, 2000*). Los parámetros alternativos más estudiados, como el gradiente de albúmina y el colesterol en líquido pleural, aunque son más sensibles para trasudados que los criterios de Light, pueden clasificar incorrectamente una cantidad sustancial de exudados (*Romero S, 1993*) (*Burguess LJ, 1995*) (*Romero S, 2000*) y, dado que el número de exudados

que requieren un estudio diagnóstico excede al de trasudados (*Romero S, 1993*) (*Romero S, 2000*), al usar estos nuevos criterios, el número de derrames pleurales adecuadamente manejados puede disminuir (*Romero S, 2000*).

La tabla 3 muestra los resultados del último trabajo publicado que resume la situación actual acerca de la utilidad diagnóstica de los criterios de Light y de otros criterios alternativos (*Romero S, 2000*).

Los criterios de Light continúan siendo el mejor método conocido para diferenciar exudados de trasudados pleurales (*Light RW, 1995*) (*Light RW, 1997*) (*Romero S, 2000*). Su gran inconveniente radica en que hasta en un 30% de los trasudados realizan un falso diagnóstico de exudado, lo que conlleva a someter al paciente a un estudio prolongado improductivo, de morbilidad incrementada (dado que se trata de pacientes con insuficiencia cardíaca o hepática) y el retraso en la instauración de un tratamiento de condiciones potencialmente reversibles (*Romero S, 2000*).

Tabla 3. Trasudados y exudados correctamente clasificados para cada criterio estudiado. Comparación con los criterios de Light.

CRITERIO	EXUDADOS % (IC)	TRASUDADOS % (IC)	EXACTITUD % (IC)
Criterios de Light ⁴⁰	181/182 99 (97-100)	52/61 85 (74-93)	233/243 96 (94-99)
Proteínas LP/S >0.5	166/182 91 (86-95)**	57/61 93 (84-98)	223/243 92 (89-95)***
LDH LP >307 UI/L	140/182 77 (70-83)**	58/61 95 (86-99)***	198/243 81 (76-86)**
LDH LP/S >0.6	163/182 90 (84-94)**	55/61 90 (78-95)	218/243 90 (86-94)**
Criterios de Light modificados ⁵⁰	166/182 91 (86-95)**	56/61 92 (82-97)	222/246 91 (87-95)***
Colesterol LP >60 mg/dL	155/182 85 (79-90)**	56/61 92 (82-97)	211/243 87 (83-91)**
Colesterol LP/S >0.3	171/182 91 (89-97)*	50/61 82 (70-91)	221/243 91 (87-95)***
Colinesterasa LP >1390 UI/L	166/182 91 (86-95)**	47/61 77 (65-87)	213/243 88 (84-92)**
Colinesterasa LP/S >0.27	167/182 92 (87-95)*	48/61 79 (66-88)	215/243 88(84-92)*
LDH LP >307 UI/L o Colesterol LP >60 mg/dL	174/182 96 (92-98)	53/61 87 (76-94)	227/243 93 (90-96)

IC= Intervalo de Confianza 95%; S= Suero; LP=líquido pleural.

Comparación con los criterios de Light ⁴⁰: * p<0.01; ** p<0.001; ***p<0.05

I.B.6.b- Limitaciones y complicaciones de las técnicas de exploración pleural

Está indicada la realización de una toracocentesis diagnóstica en pacientes con derrame pleural de causa desconocida (*Bartter T, 1994*) (*Light RW, 1995*) (*ATS, 1988*).

Incluso tras la realización de toracocentesis diagnósticas, biopsias pleurales y otras exploraciones complementarias acordes a las circunstancias clínicas, del 10 al 27% de los pacientes con exudados pleurales quedan sin diagnóstico (*ATS, 1988*) (*Ryan CJ, 1981*) (*Poe RH, 1984*) (*Menzies R, 1991*) (*Ansari T, 1998*) (de ellos, aproximadamente el 50% son de causa maligna). Tras la realización de una pleuroscopia, se consigue diagnosticar alrededor del 90% de los exudados pleurales (*Bartter T, 1994*) (*Boutin C, 1981*) (*Menzies R, 1991*).

Por otro lado, aunque la toracocentesis es una técnica sencilla, bien tolerada y bastante segura (especialmente cuando se realiza con intención diagnóstica) (*Health and Public Committee, American College of Physicians, 1985*) (*Bartter T, 1993*), posee complicaciones, entre las que se encuentran: Neumotórax (que es la más frecuente, entre un 3-20%, precisando drenaje pleural un 20%), dolor, tos, no obtención de líquido pleural, reacciones vasovagales, hematoma subcutáneo, infección del líquido pleural, laceración esplénica, rotura del catéter en el espacio pleural y siembra metastásica en el trayecto de la aguja (*Bartter T, 1994*) (*Light RW, 1995*) (*Sneff MG, 1986*) (*Collins T, 1987*) (*Grogan DR, 1990*).

La biopsia pleural ciega tiene el riesgo añadido del sangrado (*Light RW, 1995*).

La videotoracoscopia tiene entre sus complicaciones: 2% mortalidad, 3% de fuga aérea persistente, sangrado (1%), neumonía (1%) e infección del espacio pleural (0.6%) (*Light RW, 1995*).

En circunstancias en que la etiología del derrame puede deducirse del cuadro clínico, el procedimiento debería evitarse (*Bartter T, 1994*) (*Light RW, 1997*) (*Light RW, 1995*). Entre estas circunstancias se encuentran: Pequeños derrames tras cirugía torácica o abdominal, derrames postparto y derrames en pacientes con insuficiencia cardíaca (*Bartter T, 1994*) (*Light RW, 1997*).



I.C. TRASUDADOS PLEURALES. ETIOLOGÍAS

Como ya hemos dicho antes, la cavidad pleural es un espacio extravascular, muy distensible, ocupado por una pequeña cantidad de líquido, calculada en 0.26 ml/Kg., con características trasudativas (*Noppen M, 2000*), inapreciable en la radiografía de tórax. Cuando, con endotelio vascular intacto, se produce una acumulación de líquido a su nivel, por aumento en la formación o descenso en la absorción, nos encontramos ante un derrame pleural trasudativo.

Los derrames pleurales trasudativos se originan cuando existe una alteración en los factores sistémicos que influyen en la formación o en la reabsorción del líquido pleural. El líquido pleural puede proceder del pulmón, la pleura o la cavidad peritoneal (*Broaddus VC, 1992*) (*Lieberman FL, 1966*) (*Light RW, 1990*). En estos casos, la permeabilidad de los capilares pleurales está respetada y las superficies pleurales no están involucradas en el proceso patológico primario. La mayoría de los derrames pleurales trasudativos tienen un aspecto amarillo claro, con un pH algo superior que el plasmático (*Light RW, 1973*), con un recuento de eritrocitos inferior a 10000/mm³ y con un recuento de leucocitos inferior a 1000/mm³ (aunque en un 20% de los casos puede exceder esta cifra (*Light RW, 1973*), siendo muy raros los que superan los 10000/mm³ (*Light RW, 1995*).

Las principales causas de trasudados pleurales son la insuficiencia cardíaca congestiva (a su vez causante del 33%-50% de todos los derrames pleurales) (*Marel M, 1993*) (*Rubinstein D, 1985*) (*Light RW, 1995*), la cirrosis (aproximadamente aparece derrame pleural en el 6% de los casos de ascitis por cirrosis), la diálisis peritoneal y otras menos frecuentes (el síndrome nefrótico, la obstrucción de la cava superior de origen benigno (*Dhande V, 1983*), el procedimiento de Fontan, el urinotórax (*Stark D, 1982*), las glomerulonefritis, el mixedema (*Goetteher A, 1990*), el tromboembolismo pulmonar (*Bynum JJ, 1976*) y la hipoproteinemia).

Los derrames pleurales exudativos, se desarrollan cuando la superficie pleural o los capilares pleurales están alterados, lo que da lugar a un líquido rico en proteínas. Las principales causas de exudados son los infecciosos (incluyendo tuberculosis) y neoplásicos (que constituyen las causas más frecuentes de exudados) (*Marel M, 1993*) (*Rubinstein D, 1985*), el tromboembolismo pulmonar, las enfermedades del colágeno, las enfermedades gastrointestinales, los inducidos por drogas y los de origen traumático.

Por último, otros desordenes pueden formar trasudados, aunque por sí mismos rara vez son causa de derrame (Tabla 4). Una clasificación de acuerdo con el mecanismo de producción se muestra en la Tabla 5.



Tabla 4: ETIOLOGÍA DE LOS DERRAMES PLEURALES DE TIPO TRASUDATIVO

ESPONTÁNEAS
<p>Insuficiencia cardiaca Hidrotórax hepático. Insuficiencia renal. Síndrome nefrótico. Glomerulonefritis aguda Atelectasia pulmonar Urinotórax Síndrome de Meigs Tumores fibrosos (fibromas) Postparto</p>
YATRÓGENAS
<p>Diálisis peritoneal Perforación (erosión) por catéteres venosos centrales Acumulación de LCR (yatrógena o traumática) Obstrucción de la vena cava superior o tronco venoso braquiocefálico Operación de Fontan Oclusión transhepática</p>
CAUSAS QUE PUEDEN ORIGINAR DERRAMES PLEURALES TANTO DE NATURALEZA TRASUDATIVA COMO EXUDATIVA
<p>Hantavirus Sarcoidosis Embolismo pulmonar Amiloidosis pleural Hipotiroidismo Malignidad (carcinoma metastásico) Síndrome de Meigs</p>
CAUSAS QUE PUEDEN COLABORAR EN LA FORMACIÓN DE TRASUDADOS
<p>Hipoalbuminemia Atelectasia pulmonar</p>

Tabla 5: CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL DERRAME PLEURAL TRASUDADO (SEGÚN MECANISMOS DE PRODUCCIÓN)

AUMENTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA
Hipertensión venosa pulmonar Insuficiencia cardiaca Sobrecarga de volumen Síndrome nefrótico. Glomerulonefritis
Hipertensión venosa sistémica Embolismo pulmonar Anastomosis aurículo-pulmonar o cavo-pulmonar (operación de Fontan)
DESCENSO DE LA PRESIÓN ONCÓTICA
Hipoalbuminemia
OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA
Obstrucción de la vena cava superior Trombosis del tronco braquiocefálico Carcinoma metastásico. Malignidad
DESCENSO DE LA PRESIÓN PLEURAL
Atelectasia pulmonar
COMUNICACIÓN CON OTRAS CAVIDADES DE CONTENIDO TRASUDATIVO
Peritoneo. Ascitis Cirrosis (hipertensión portal) Diálisis peritoneal Síndrome de Meigs
Retroperitoneo. Urinoma Urinotórax
Conducto céfalo-raquídeo. LCR Fístulas ventrículo-pleurales o teco-pleurales
Recipientes para infusión Perforación o erosión producida por catéteres venosos centrales
PRODUCCIÓN EXCESIVA Tumores fibrosos. Síndrome de Meigs.

I.D. TRASUDADOS SECUNDARIOS A INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIURÉTICOS

El síndrome de insuficiencia cardíaca puede presentarse en ausencia de cualquier dato de anormalidad de función ventricular sistólica. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan insuficiencia cardíaca congestiva debida a disfunción ventricular diastólica (*Vasan RS, 1995*).

El característico cuadro clínico de insuficiencia cardíaca consiste en disnea de esfuerzo, ortopnea y disnea paroxística nocturna. La exploración física revela signos de fallo biventricular: edemas periféricos, aumento de la presión venosa central, reflujo hepatoyugular y galope ventricular. Entre los hallazgos en la radiografía de tórax, es característico encontrar cardiomegalia y signos de edema alveolar y congestión venosa (*Light RW, 1995*) (*Kinasewitz GT, 1997*).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca desarrollan derrames pleurales secundarios en su evolución (*Kinasewitz GT, 1997*). Los derrames pleurales secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva son en su mayoría bilaterales, aunque habitualmente de mayor volumen en el hemitórax derecho. La explicación de que así suceda parece simple si consideramos que estos trasudados se originan como consecuencia de la hipertensión venocapilar pulmonar secundaria al fracaso del ventrículo izquierdo y de que la superficie pulmonar por la que el líquido fluye a la cavidad pleural es más extensa en el lado derecho. La presencia de un derrame pleural unilateral por tanto nos debe obligar a descartar otras causas.

En series autópsicas, un 72% de los pacientes con fallo cardíaco presentaban derrame pleural, de los cuales 88% eran bilaterales, 8% de localización derecha y 4% de localización izquierda (*Light RW, 1995*) (*Kinasewitz GT, 1997*).

Sin embargo, no siempre los signos de insuficiencia cardiaca son floridos (*Chakko S, 1991*) y a veces es necesario acudir a la ecocardiografía, como gold-standard, para reconocer y así confirmar su diagnóstico. Es de destacar que la presencia en ultrasonografía de derrame pleural en pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca, tiene una sensibilidad para ésta del 90% con una especificidad del 95%, superiores a las obtenidas cuando se utilizan como criterio los signos físicos o radiológicos (*Kataoka H, 2000*). Al ser el derrame pleural secundario a la insuficiencia cardiaca congestiva el más sensible al tratamiento diurético, la interpretación en este tipo de pacientes de los constituyentes del líquido pleural con una finalidad diagnóstica, debe tener en cuenta el grado de respuesta diurética.

Dado que las manifestaciones clínicas suelen ser secundarias a sobrecarga de volumen, presiones elevadas de llenado ventricular y depresión de postcarga, los principios generales de tratamiento de la descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica incluyen la administración de diuréticos (*American College of Cardiology, 1995*).

I.D.1) MECANISMO DE ACCIÓN Y TIPO DE DIURÉTICOS

Los diuréticos son fármacos que estimulan la excreción renal de agua y electrolitos, como consecuencia de su acción perturbadora sobre el transporte iónico a lo largo de la nefrona. Su objetivo fundamental es conseguir un balance negativo de agua (*Flórez J, 1988*).

Una clasificación de los diuréticos es la siguiente:

1. Diuréticos de máxima eficacia (de asa): Actúan en los segmentos diluyentes de la nefrona. Consiguen una fracción de eliminación de sodio superior al 15%.

- 1.a. Sulfamoiil benzoatos: Furosemida, bumetanida, piretanida, azosemida.
 - 1.b. Derivados del ácido fenoxiacético: ácido etacrínico, indacrinona.
 - 1.c. Tiazolidonas: etizolina, ozolinona.
 - 1.d. Aminopirazolinonas: muzolimina.
 - 1.e. Organomercuriales.
2. Diuréticos de eficacia mediana: Actúan en la porción final del segmento diluyente cortical y en el primer segmento del túbulo distal. La fracción de eliminación de sodio es del 5-10%.
- 2.a. Benzotiazinas: Tiazidas e hidrotiazidas.
 - 2.b. Variantes heterocíclicos de las benzotiazinas:
 - Ftalimidias: clortalidona, cloraxolona
 - Clorobenzamidias: clopamida, indapamida, xipamida.
 - Quinazolinonas: quinetazona, metolazona.
 - Bencenosulfonamidias: mefrusida.
 - 2.c. Derivados del ácido fenoxiacético con actividad uricosúrica: ácido tienílico, indacrinona.
3. Diuréticos de eficacia ligera: La fracción de eliminación de sodio es inferior al 5%. Su sitio de acción es variable.
- 3.a. Ahorradores de potasio: Actúan en el último segmento del túbulo distal.
 - Inhibidores de la aldosterona: espironolactona, canreonato potásico.
 - Pteridinas y pirazino carboxamidias: triamterene, amilorida.
 - 3.b. Agentes osmóticos (actúan en el túbulo proximal): manitol, isosorbita.

3.c. Vasodilatadores: Teofilina, aminofilina.

3.d. Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida, diclorfenamida.

De entre ellos, los mejor estudiados y más utilizados son los sulfamoil benzoatos, cuyo representante más característico es la furosemida (Flórez J, 1988).

I.D.2) RESULTADOS CONOCIDOS

Si el paciente tiene un derrame pleural e insuficiencia cardíaca, se aconseja realizar una toracocentesis sólo (Light RW, 1995) (Bartter, 1994) (Light RW 1997) (Kinasewitz GT, 1997):

- Cuando exista comorbilidad asociada que pudiera ser la causa del derrame pleural (existencia de fiebre o dolor torácico).
- Cuando exista una presentación radiográfica atípica, sin cardiomegalia o con derrame unilateral.

Si pensamos que el derrame es secundario a la insuficiencia cardíaca, lo indicado es instaurar tratamiento adecuado a la misma, y realizar toracocentesis diagnósticas sólo cuando el derrame pleural no desaparezca tras varios días de tratamiento (Light RW, 1995) (Bartter, 1994) (Light RW 1997).

Sin embargo, la diuresis puede alterar la bioquímica del líquido pleural, convirtiendo un trasudado pleural en un "pseudoeexudado" (Light RW, 1995) (Roth BJ, 1990) (Light RW, 1997) (Light RW, 1999) (Chakko S, 1990), por lo que otros dicen que, aunque la realización de una toracocentesis no está indicada en todos los pacientes con derrame pleural e insuficiencia cardíaca, si se sospecha la existencia de comorbilidad, esta exploración debería realizarse inmediatamente, y no tras un ensayo con diuréticos (Chakko S, 1990).

Existen 4 trabajos clínicos acerca del efecto concentrador de la diuresis en las proteínas del líquido pleural:

1. En 1965, Pillay et al, publicaron un estudio realizado en 6 pacientes con derrame pleural secundario a fallo cardíaco, determinando la concentración de proteínas en líquido pleural al ingreso y tras un período de tiempo de tratamiento con diuréticos (“tras conseguir diuresis importante”). Comprobaron que en todos los casos la concentración de proteínas en la segunda determinación era superior a la de la primera. Argumentaron que estos hallazgos probablemente se debían a que tras la diuresis se aclara más rápidamente el agua que las proteínas.

2. En 1989, Chakko et al publicaron un trabajo realizado en 8 pacientes con insuficiencia cardíaca y derrame pleural secundario (4 de los cuales ya estaban recibiendo tratamiento diurético). Realizaron 2 toracocentesis diagnósticas, la primera en las primeras 36 horas de tratamiento con diuréticos y la segunda tras 6 ± 2 días de tratamiento. Realizaron determinaciones simultáneas de proteínas y LDH en líquido pleural y suero. Comprobaron que las medias de los valores absolutos de proteínas y LDH en líquido pleural y de sus cocientes con el suero, eran significativamente superiores en la segunda determinación. Inicialmente, 2 pacientes presentaban criterios de exudado, mientras que al finalizar el tratamiento eran 5 pacientes los que llegaban a cumplirlos.

Concluyen: “Conocer el hecho de que el tratamiento de la insuficiencia cardíaca puede convertir un derrame trasudativo en “pseudoexudativo”, puede ayudar a evitar estudios innecesarios e invasivos. Los derrames pleurales se ven frecuentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca, y no creemos que se deba realizar de forma rutinaria; sin embargo, si se sospecha una condición de comorbilidad, la toracocentesis se debería realizar pronto, y no tras un ensayo con diuréticos”.

3. En 1990, Shinto y Light publicaron un estudio semejante realizado en 12 pacientes, realizando una toracocentesis inicial y otra

tras 12-48 horas de tratamiento diurético y obtención de diuresis eficaz. Vieron que, aunque los niveles medios de proteínas totales y de LDH en líquido pleural y de sus cocientes con los valores séricos eran significativamente superiores en la segunda toracocentesis sólo 1 paciente llegó a cumplir criterios de exudado. Concluyen que es infrecuente que un trasudado desarrolle las características bioquímicas de un exudado tras 24-48 horas de diuresis forzada y que una toracocentesis no está indicada inicialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiomegalia y derrame pleural bilateral, pero que, si el derrame persiste, la exploración se puede realizar con relativa confianza, dado que las características bioquímicas del líquido pleural no han cambiado de forma significativa.

4. En un trabajo de Romero et al, en 2001, diseñado para comprobar la influencia del tratamiento diurético en el comportamiento de los parámetros bioquímicos utilizados como marcadores de trasudado pleural en pacientes con insuficiencia cardíaca; se reclutaron 21 pacientes con fallo cardíaco y derrame pleural secundario, de forma prospectiva. Las toracocentesis diagnósticas (una media de 3 ± 1 punciones, con un rango entre 2 y 6) se llevaron a cabo hasta que los derrames pleurales desaparecieron en la radiografía (5 ± 2 días). Se utilizó un grupo control compuesto de 31 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, a los que se les realizó sólo una toracocentesis tras tratamiento diurético. Se midió la concentración de los distintos componentes de los derrames pleurales en suero y en líquido pleural, y se determinó el gradiente entre suero y líquido (concentración en suero-concentración en líquido pleural) y el cociente (concentración en líquido entre concentración en suero).

Se observó que la concentración pleural de la mayoría de los componentes aumentaba significativamente ($p < 0.001$) entre la primera muestra y la última: proteínas totales, de 23 ± 7 g/L a 33 ± 9 g/L; albúmina, de 13 ± 4 g/L a 18 ± 6 g/L; lactado-dehidrogenasa de

177±62 U/L a 288±90 U/L; colesterol, de 31±16 mg/dL a 52±22 mg/dL; y colinesterasa, de 1,304±616 U/L a 1,884±674 U/L.

Expresado como porcentaje de cambio, el aumento en el gradiente para la albúmina (12%±22%) y proteínas totales (11%±12%) fueron significativamente menores que el aumento de sus concentraciones en el líquido pleural (albúmina.47%±49%; proteínas totales, 48%±40%) o en sus cocientes entre líquido pleural y suero (albúmina, 27%±29%; proteínas totales 38%±34%).

Concluyéndose, por tanto, que las concentraciones de los componentes comúnmente medidos en el líquido pleural aumentan progresivamente durante el tratamiento diurético, lo que conlleva a una probabilidad aumentada de clasificación errónea de los derrames en estos casos como "exudados".

El cálculo de los gradientes de proteínas y albúmina parecen ser la forma más útil de diferenciar trasudados de exudados en los pacientes con fallo cardíaco congestivo, los cuales se encuentran en diuresis efectiva.



II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los criterios de Light siguen siendo inicialmente una aproximación práctica en la separación entre trasudados y exudados pleurales. La concentración en líquido pleural de las proteínas y de la LDH y sus cocientes, frente a suero, nos dan la clave sobre el origen de cualquier líquido extravascular, indicando si líquido y proteína se originan a partir de un lecho vascular intacto (trasudado: baja concentración de proteínas) o de un lecho dañado, con fugas (exudado: elevada concentración proteica).

De todos modos, los criterios de Light, aunque muy sensibles para identificar exudados, pueden confundir como exudados un 20-30% de trasudados verdaderos. La diuresis aparece, al menos, como una parte responsable de estos fallos, como se ha descrito recientemente por nuestro grupo.

En los pacientes con fallo cardíaco, el agua no se absorbe sólo junto a las proteínas a través de los vasos linfáticos, también sale hacia el espacio pleural mediante difusión a la sangre, conduciendo a un incremento en las concentraciones de proteínas y de LDH en el derrame pleural, tanto que, en más del 60% de estos pacientes en diuresis efectiva, se alcanzan valores en rango de exudado, según el trabajo de Romero et al.

Para evitar o minimizar este error (factor de confusión), se han propuesto criterios alternativos, como el uso del gradiente de proteínas entre el suero y el líquido pleural. Se ha demostrado que los gradientes se afectan menos por la diuresis forzada que otros marcadores asociados con los derrames trasudativos. También se ha demostrado que los gradientes tienen mejor capacidad discriminativa para separar trasudados de exudados en paciente en tratamiento diurético que los criterios de Light, aunque sin alcanzar significación estadística.

Por otra parte, en este estudio previo de nuestro grupo, se valoró tanto el posible efecto ocasionado por la cantidad de líquido extraído en cada toracocentesis, como el de la infección (improbable en ausencia de gérmenes en los cultivos repetidos del líquido pleural y en

ausencia de un incremento del porcentaje del recuento de neutrófilos), apareciendo el efecto de las punciones repetidas como único mecanismo alternativo a la diuresis como causante o contribuyente al incremento en la concentración de los diferentes parámetros bioquímicos que se encontraron (una vez descartado el efecto de la anestesia local, no utilizado en ninguno de los pacientes)

El papel potencial de las toracocentesis repetidas en las modificaciones bioquímicas encontradas, merece ser comentado, dado que, como cualquier otro método de entrada, tanto el riesgo de abrasión pulmonar con la punción, como el riesgo de infección secundaria del espacio pleural, podrían dar como resultado una alteración de la fisiología pleural. Sobre todo, en derrames pleurales de pequeño tamaño donde la probabilidad de daño con un método ciego como la toracocentesis está aumentada.

A pesar de ello, ni el pH ni la concentración de otros parámetros bioquímicos también determinados, como los triglicéridos o la glucosa, se modificaron a lo largo del estudio. Aunque sí se encontró un incremento estadísticamente significativo en el número de leucocitos y eritrocitos.

Existen estudios semejantes realizados en el peritoneo, en los que se ha observado un aumento en el número de leucocitos y de su poder opsonico. Sin embargo, estos hallazgos se atribuyeron al efecto de los diuréticos y no al efecto traumático de las punciones, tras observar que este incremento fue más marcado tras el tratamiento diurético que tras las paracentesis repetidas en ausencia de tratamiento diurético.

Más aún, Broaddus y Araya hallaron que la inserción de un catéter pleural transdiafragmático en conejos, causaba un aumento en el número de neutrófilos que migraban al espacio pleural. Pero la entrada de neutrófilos no se acompañaba de un aumento en la entrada de líquido o de proteínas.

Para comprobar el posible efecto del daño por punción o de la inflamación, en el estudio de Romero et al, se analizaron de forma separada los cambios ocurridos en los pacientes con 3 ó más toracocentesis. En estos pacientes, en el momento de la realización de la segunda toracocentesis (tras 54 horas de diuresis), ni las células blancas ni los eritrocitos habían sufrido cambios significativos, mientras que ya todos los marcadores de exudado-trasudado habían cambiado de forma significativa, con un incremento significativo para la LDH y para las proteínas.

Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca bajo tratamiento diurético sin evidencia de comorbilidad en los que sólo se realizó una única toracocentesis, demuestran que la diuresis por sí misma puede dar lugar a derrames "exudativos".

Todo ello, junto a la uniformidad de los hallazgos en casi todos los pacientes estudiados, hace pensar que los cambios encontrados son genuinos y una consecuencia de la diuresis, y que el efecto del daño de las punciones, si existe, sería como mucho parcial.

El grupo ideal para controlar de forma definitiva el papel de las punciones repetidas, lo constituyen pacientes con insuficiencia cardíaca y derrames trasudativos a los que se sometiera a toracocentesis múltiples sin administrarles terapia diurética. Así pues, creemos que intentar aclarar esta incertidumbre justifica la realización del presente estudio prospectivo y que su importancia merece el formato de tesis doctoral.



III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

III.A) OBJETIVO GENERAL

Comprobar la influencia de las toracocentesis repetidas en el comportamiento de los parámetros bioquímicos utilizados como marcadores de trasudado pleural en pacientes con insuficiencia cardíaca.

III.B) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comprobar el cambio individual y la media de cambio causado por las múltiples toracocentesis en un grupo experimental.
2. Comparar estos cambios con los ocurridos en un grupo experimental previo (AJM, 2001) en el que los pacientes también fueron sometidos a múltiples punciones pleurales mientras estaban recibiendo tratamiento diurético.
3. Comparar estos cambios con aquellos que suceden a las 24 horas de diuresis (con tratamiento diurético)
4. Comprobar si el traumatismo ocasionado por las toracocentesis (y no el efecto de la diuresis), es causa de una errónea clasificación como exudados.
5. Analizar si otros factores asociados como el tamaño del derrame o el número de exploraciones realizadas, podrían influir en los resultados obtenidos.



IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.A. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de tipo prospectivo.

El estudio cuenta con:

- Informe del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante autorizando su realización.
- Consentimiento informado de los pacientes.

IV.B. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyen a todos los pacientes estudiados en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante entre noviembre de 2001 y febrero de 2005, que presentaban un trasudado pleural secundario a insuficiencia cardíaca y que cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- No haber recibido tratamiento diurético en los 15 días previos a la inclusión en el estudio.
- Ausencia de comorbilidad asociada potencialmente causante de derrame pleural.
- Ausencia de factores de riesgo para repetir la toracocentesis:
 - Trastornos de la hemostasia.
 - Frecuencia respiratoria superior a 25/minuto.
 - Frecuencia cardíaca superior a 110 lpm.
 - Cantidad insuficiente de líquido pleural como para obtener muestra para análisis.
 - Insuficiencia respiratoria ($PaO_2 < 60$ mmHg).
 - Cardiopatía isquémica aguda.
 - Glaucoma.
 - Área cutánea donde se va a realizar la punción afectada por proceso inflamatorio o infeccioso.

- Cualquier otra circunstancia que a juicio del médico que le atiende pudiera hacer más probable la aparición de complicaciones.

Los criterios diagnósticos de insuficiencia cardíaca fueron:

- Existencia de cardiopatía.
- Historia compatible: presencia de disnea de esfuerzo, ortopnea y/o disnea paroxística nocturna.
- Presencia de signos de insuficiencia cardíaca congestiva: taquicardia, ritmo de galope ventricular, crepitantes basales, ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas en áreas de declive.
- En la radiografía de tórax existencia de signos de insuficiencia cardíaca: cardiomegalia (índice cardiorácico > 0.5), redistribución vascular y líneas B de Kerley.
- En ecocardiografía existencia de signos de disfunción ventricular diastólica y/o sistólica.

La posibilidad de cardiopatía isquémica aguda se excluye mediante estudio electrocardiográfico y enzimático.

Asimismo, se excluyó la posibilidad de otra causa posible del derrame aparte de la insuficiencia cardíaca:

- Los pacientes incluidos carecían de antecedentes de enfermedad pleural previa, conectivopatía, insuficiencia renal o enfermedad hepática.

No presentaban fiebre, dolor torácico, esputo purulento, trombosis venosa profunda ni infiltrados pulmonares sugerentes de neumonía.

Todas las toracocentesis se llevaron a cabo tras un período de ayunas de al menos 8 horas.

IV.C. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

IV.C.1) Toracocentesis diagnóstica

El paciente permanece sentado manteniendo la espalda en posición erecta y apoyando los brazos sobre una almohada colocada sobre el respaldo de una silla.

Se selecciona el lugar de punción mediante la radiografía de tórax y la auscultación, delimitando el espacio intercostal más bajo del hemitórax afecto en que se aprecia el frémito vocal.

En el hemitórax contralateral intentamos delimitar la altura del diafragma, de forma que la punción se realiza al menos un espacio intercostal por encima del homónimo contralateral en que ausculta murmullo vesicular. Posteriormente se realiza antisepsia del lugar de punción con povidona yodada y se utiliza durante todo el procedimiento guantes estériles y técnica aséptica.

Con una aguja intramuscular de 40 x 8 (21 G 1 ½ 0.8x40 Nr 2 TW.PM), conectada a una jeringa se punciona el espacio intercostal previamente seleccionado, por encima del borde superior de la costilla inferior, para evitar el paquete vasculonervioso intercostal.

Se obtienen de 20 a 40 mL de líquido pleural.

No se utiliza anestesia local.

Se realiza con posterioridad una radiografía pósterioanterior y lateral de tórax de control para descartar la aparición de complicaciones.

IV.C.2) Extracción sanguínea

Inmediatamente tras la realización de cada toracocentesis se obtienen 10 cc de muestra de sangre venosa del antebrazo.

IV.D. SECUENCIA DEL ESTUDIO y DETERMINACIONES REALIZADAS

Se obtuvieron muestras simultáneas de líquido pleural y suero, cuatro horas, dos horas y justo antes de iniciar el tratamiento diurético y veinticuatro horas tras la instauración del mismo.

Para comprobar la influencia de las toracocentesis múltiples, los pacientes fueron sometidos a tres punciones antes de iniciar diuresis forzada. Para comprobar el efecto sólo de las punciones múltiples, frente al efecto ocasionado por las punciones múltiples y la diuresis, los resultados del presente estudio se compararon con los obtenidos en un grupo previo de pacientes (siguiendo una metodología semejante) mientras estaban en diuresis forzada, sometidos a un número semejante de punciones (Romero et al, 2001).

La influencia de los resultados en la clasificación de los derrames pleurales se realizó de acuerdo a los criterios de Light.

En todas las muestras obtenidas de líquido pleural se realizaron los siguientes estudios:

- Estudio bioquímico: determinación de proteínas totales, LDH, colesterol, albúmina, triglicéridos, glucosa, creatinina, pH, amilasa y determinación de marcadores tumorales (CEA, CA 15.3 y CA 549).
- Estudio celular: recuento de hematíes, leucocitos y fórmula leucocitaria.
- Estudio bacteriológico: cultivo para aerobios y anaerobios, tinción de Zhiel-Neelsen y cultivo de Lowenstein.

En la primera muestra de líquido pleural se realizó además un estudio citológico para valorar la presencia de células malignas y determinación de ANA y factor reumatoide.

En las muestras simultáneas de sangre se realizó estudio bioquímico con determinación de proteínas totales, LDH, colesterol, albúmina, triglicéridos, glucosa, creatinina.

Todos los estudios bioquímicos se analizaron en el laboratorio al día siguiente de su recogida.

Los parámetros bioquímicos se determinaron utilizando un analizador multicanal selectivo (Hitachi 747). Las concentraciones de proteínas totales (g/dL) se estimaron usando el método de la biurea. Los niveles de LDH (UI/L) utilizando un método quinético estándar, optimizado conforme a las recomendaciones de la Deutsche Gesellschaft for Klinische; el límite superior de la normalidad en suero es de 460 UI/L). La concentración de albúmina se determinó mediante un método de nefelometría usando el Array Protein System (Beckman Instruments Inc., Brea, CA 92621). Las concentraciones de colesterol (mg/dL) fueron medidas usando un método colorimétrico, enzimático (colesterol oxidasa-fenol aminofenzona (CHOD-PAP), high performance).

La variabilidad intra e inter ensayo de las determinaciones previas es la siguiente:

- LDH: 0.8% Intraensayo; 2.6% Interensayo.
- Proteínas: 0.6% Intraensayo; 0.95% Interensayo.
- Albúmina: 1.9% Intraensayo; 2.3% Interensayo.
- Colesterol: 0.8% Intraensayo; 1.7% Interensayo.
- Glucosa 1% Intraensayo; 1.31% Interensayo.
- Triglicéridos: 1.5% Intraensayo; 1.8% Interensayo.

El recuento de leucocitos y hematíes se lleva a cabo en cámara de Neubauer con líquido pleural anticoagulado con EDTA, utilizando para la fórmula diferencial portas de tinción rápida (metileno cresil-azul acetato de violeta), preparadas para utilizar (de Boehringer Mannheim UK. Ltd. Bell Lane, Lewes, East Sussex BN7 1LG, GB).

Los análisis de C3 y C4 se llevan a cabo en un Array (nefelometría).

Parte del líquido pleural se congela a -70°C para conservación y determinación posterior de ANA (por inmunofluorescencia indirecta (Abbott, USA) basado en el principio "sándwich"), CEA (procedimiento de enzimoimmunoensayo de fase sólida comercial no automatizado), CA 15.3 (procedimiento de enzimoimmunoensayo en fase sólida no automatizado (Cis bio international, Francia) basado en el principio "sándwich") y CA 549 (mediante un procedimiento inmunorradiométrico (IRMA) comercial (Hybrytech, USA) basado en el principio "sándwich").

Para los cultivos bacteriológicos del líquido se utilizaron técnicas rutinarias para aerobios, anaerobios y estudio de bacilos ácido-alcohol resistentes.

IV.E. SELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE

Para la clasificación del derrame pleural como trasudado ó exudado se seleccionaron puntos los puntos de corte que han mostrado en estudios previos los mejores resultados (*Roth MB, 1996*) (*Romero S, 2000*):

- LDH en líquido pleural superior a los 2/3 del límite superior de su valor en suero (>307 U/L).
- Cociente entre LDH en líquido y LDH en suero mayor a 0.6.
- Cociente de proteínas totales en líquido pleural y proteínas totales en suero mayor a 0.5.
- Gradiente de albúmina (albúmina en suero - albúmina el líquido pleural) inferior o igual a 1.2.

El punto de corte seleccionado para el gradiente de proteínas (proteínas en suero - proteínas en líquido pleural) fue 3.1, obtenido utilizando datos de 243 pacientes incluidos en una serie previa (*Romero S, 2000*). Así mismo también empleamos como criterios de diferenciación otros utilizados en la literatura previamente, como son

las Proteínas totales > 3 gr/dL, Colesterol en LP >60 mg/dl, y Cociente de Colesterol >0.3.

IV.F. ELABORACIÓN DE LOS DATOS

IV.F.1) Recogida de la información

Se cumplimenta para cada paciente una hoja de recogida de datos en la que se especifican datos de:

Identificación: nombre y apellidos, sexo, edad y número de historia clínica.

Características del paciente: causa de insuficiencia cardíaca, dosis y tipo de diurético utilizado, fecha y localización de las toracocentesis sucesivas, peso y diuresis obtenida en el momento de realización de cada toracocentesis.

Características del líquido pleural (en cada una de las exploraciones realizadas): tamaño del derrame pleural, aspecto y color del líquido obtenido, cantidad extraída, pH, celularidad y características bioquímicas.

Determinaciones de los distintos parámetros en suero.

La recogida de los datos se realizó en un protocolo elaborado de manera específica para este estudio, en el que figuran las definiciones operativas de las distintas variables. Se elaboró una base de datos para realizar la mecanización de éstos, en la que figuran intervalos de entrada para cada una de las variables.

IV.F.2) Análisis y pruebas estadísticas

- Análisis descriptivo: Utilizando para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar, o la mediana y los percentiles 25 y 75, según seguían una distribución paramétrica o no. Para comprobar si las variables seguían una distribución paramétrica se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para describir las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes.
- Para comparar las concentraciones de un determinado parámetro en los diferentes momentos del estudio se utilizó la prueba de la t de Student para datos pareados o la de Wilcoxon para datos pareados, según seguían una distribución normal o no respectivamente.
- El análisis de medidas repetidas se llevó a cabo mediante análisis de la varianza de medidas repetidas utilizando el procedimiento del modelo lineal generalizado de medidas repetidas de un factor. El supuesto de homogeneidad de las varianzas (matriz de varianzas-covarianzas circular o esférica) se contrastó mediante la prueba W de esfericidad de Mauchly y el contraste de igualdad de medias de las medidas repetidas se valoró mediante estadísticos multivariados (Traza de Pillai, Lambda de Wilks, Traza de Hotelling y raíz mayor de Roy¹) y estadísticos univariados (estadístico de esfericidad asumida y estadístico F con corrección de Greenhouse-Geisser y con corrección de Huyng-Feldt); en el caso de incumplimiento del supuesto de esfericidad se utilizó la aproximación univariada versión F de esfericidad asumida. En el caso de que el contraste de igualdad de medias de las medidas repetidas fuese estadísticamente significativo, para determinar entre qué pares de medias se introduce la significación se llevó a cabo una comparación dos a dos entre pares de medias, utilizando niveles críticos de significación para comparaciones múltiples

ajustados mediante la corrección de Bonferroni. Finalmente, se construyen gráficos de perfil con los valores medios de las variables repetidas para representar el efecto del factor tiempo.

- La comparación entre los valores medios de las distintas variables y los valores del estudio de Romero et al de 2001, se llevó a cabo mediante la t-Student, previa comprobación, al menos, del supuesto de igualdad u homogenicidad de las varianzas mediante el test de la F-Snedecor.
- El análisis estadístico se llevó a cabo con los programas SPSS v.20² y MedCalc Statistical Software versión 17.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>;2017).

¹Si bien hay que tener presente que a estos estadísticos no les afecta el incumplimiento del supuesto de esfericidad.

² IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación Humana Institucional y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes.



V. RESULTADOS

V.A. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Entre septiembre de 2001 y febrero de 2005 se reclutaron 18 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. Se excluyeron tres pacientes debido al aspecto serohemático del líquido en la primera toracocentesis, sin haberse producido clara iatrogenia. Finalmente 15 pacientes fueron incluidos en nuestro estudio: 13 hombres (86.7%) y 2 mujeres (13.3%), con una edad media de 72.3 ± 12.1 años (48-92).

Todos los pacientes incluidos tienen historia clínica detallada, exploración física, electrocardiograma y radiografía pósterioanterior y lateral de tórax. Trece de ellos, cuentan con ecocardiografía.

Todos los casos presentaron cardiomegalia en la radiografía de tórax, disnea y edemas periféricos. Ingurgitación yugular en 7 de 15 (46.7%). Existía disfunción ventricular izquierda en 9 de los 13 (69%) pacientes que contaban con ecocardiografía. Existía disfunción diastólica en 5 (38%), y sistólica en 8 (61%).

Las causas de insuficiencia cardiaca fueron las siguientes:

- Cardiopatía hipertensiva: 5 casos (33%).
- Cardiopatía isquémica: 5 casos (33%).
- Valvulopatía: 3 casos (20 %).
- Idiopática: 2 casos (14%).

Cinco pacientes (33%) presentaban fibrilación auricular crónica, y 2 casos flutter auricular (14%).

La localización del derrame fue:

- Bilateral en 12 pacientes (80%).
- Unilateral en 3 pacientes (siendo derecho en 2 de ellos).

Al inicio del estudio, había 1 paciente con derrame pleural de mínima cuantía/pinzamiento del seno costofrénico. Otros 8 casos fueron derrames de tamaño pequeño con un volumen menor o igual a 1/3 del hemitórax; 3 casos de derrames moderados, entre 1/3 y la mitad del hemitórax, y 1 paciente con derrame pleural importante, con más de la mitad del hemitórax afecto. En los casos de derrame bilateral, se realizaron todas las toracocentesis en el mismo hemitórax.

Los pacientes fueron tratados con:

- Furosemida, a una dosis de 40 mg diarios (9 pacientes), 60 mg diarios (4 pacientes) y 80 mg al día (2 pacientes). Dosis media de 50.7 mg diarios.
- Espironolactona, a dosis de 25 mg al día en 2 pacientes y 100 mg al día en 1 pacientes. Estos 3 pacientes recibían además Furosemida, en dosis de 40, 60 y 80 mg respectivamente.

Otra medicación administrada fue: digoxina (3 pacientes), calcioantagonistas (3 pacientes), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (6 pacientes), nitratos (2 pacientes), β -bloqueantes (3 pacientes) y AAS 100mg (3 pacientes).

Todos los pacientes cuentan con 3 toracocentesis la mañana previa al inicio del tratamiento diurético, separadas entre sí por un período de 2 horas.

La segunda toracocentesis, se realizó a las 2 horas de la primera, la tercera se realizó en un tiempo medio de 4 horas desde el inicio del estudio, una tercera toracocentesis en el momento previo al inicio de terapia diurética, y, finalmente, la cuarta punción, transcurridas 24h del inicio de la terapia diurética.

En ningún caso se obtuvo resultado positivo en los estudios bacteriológicos ni en los análisis citológicos. Los marcadores tumorales, ANA, ADA, y Factor Reumatoide fueron negativos en todos los pacientes.

En 13 pacientes del total, el derrame pleural desapareció en la radiografía de tórax en un tiempo medio aproximado de 72 horas. Hubo

2 pacientes que, pese a la mejoría clínica y radiológica, todavía presentaban un derrame inferior a 1/5 cuando se finalizó el protocolo del estudio (ambos pacientes iniciaron el estudio con un derrame pleural submasivo).

En ningún caso se evidenció la presencia de neumotórax en el control radiológico llevado a cabo tras cada extracción pleural. En todas las extracciones se obtuvo un líquido pleural de aspecto amarillo claro, salvo en un paciente en el que la 3^o punción pleural resultó traumática de forma evidente (coincidiendo con una elevación del número de eritrocitos), alterando consecuentemente la clasificación según Light por cambios en el cociente de LDH.

En cuanto a los cambios producidos en el peso y diuresis de los pacientes, entre el primer día del estudio y las primeras 24 horas de tratamiento diurético, encontramos que los pacientes perdieron una media de 1.41 ± 1.13 Kg, siendo estadísticamente significativa ($p=0.001$); así mismo, el cambio de diuresis observado fue de 625 ± 840 ml entre ambos días, con una diuresis efectiva de 2182 ± 1200 ml tras 24 horas de tratamiento diurético. Es importante apuntar que uno de los pacientes presentó un volumen de diuresis el primer día de 7 litros, siendo más de 5 litros y medio tras la instauración de terapia diurética (se trataba de un caso postquirúrgico con sobrecarga de volumen durante su estancia en quirófano y reanimación).

V.B. INFLUENCIA DEL NÚMERO DE TORACOCENTESIS REALIZADAS Y CAMBIOS CRONOLÓGICOS EN LÍQUIDO PLEURAL

Los valores de las concentraciones medias de los parámetros estudiados en líquido pleural, así como sus cocientes y gradientes, obtenidos en las distintas toracocentesis y sus cambios cronológicos se comparan en las Tablas 6-9 y se reflejan en las Figuras 6-13.

Los valores absolutos en líquido pleural, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, y los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina, no mostraron diferencias significativas cuando las tres primeras muestras se compararon entre sí ni al comparar éstas con la muestra final; a excepción de la albúmina, en la que sí observamos una diferencia estadísticamente significativas al comparar las tres primeras toracocentesis con la cuarta, en la que los pacientes ya estaban bajo el efecto de los diuréticos.

Existe incremento de las medias de los valores absolutos de las proteínas, LDH, colesterol, y albúmina en la cuarta punción sin alcanzar la significación estadística (Tabla 7).



Tabla 6. Comparación de las concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de los distintos parámetros bioquímicos estudiados en las tres primeras toracocentesis.

EXTRACCIÓN	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	p*
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4	
Nº PACIENTES	15	15	15	
PROTEÍNAS (g/dl)	1.82±0.69	1.80±0.69	1.82±0.71	0.19
LDH (U/L)	151±33	147±31	155±52	0.56
COLESTEROL (mg/dl)	20.3±9.3	20.4±9.4	20.7±9.4	0.28
ALBÚMINA (mg/dl)	1037±417	1010±421	1039±428	0.07
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	10.2±3.5	10.7±3.0	10.2±3.9	0.61

p*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis

Tabla 7. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de los distintos parámetros bioquímicos estudiados en las tres primeras toracocentesis frente a la cuarta toracocentesis tras 24h de tratamiento diurético.

EXTRACCIÓN	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	P*	CUARTA	P^
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4		24 h de tto.	
Nº PACIENTES	15	15	15		15	
PROTEÍNAS (g/dl)	1.82±0.69	1.80±0.69	1.82±0.71	0.19	2.03±0.71	0.09
LDH (U/L)	151±33	147±31	155±52	0.56	185±85	0.36
COLESTEROL (mg/dl)	20.3±9.3	20.4±9.4	20.7±9.4	0.28	24±10.7	0.20
ALBÚMINA (mg/dl)	1037±417	1010±421	1039±428	0.07	1134±399	0.05
TRIGLICÉRIDOS (mg/dl)	10.2±3.5	10.7±3	10.2±3.9	0.61	10.3±3.18	0.53

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis
P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª

Tabla 8. Comparación de las medias de los cocientes entre el líquido pleural (LP) y suero (S) y los gradientes entre suero y líquido pleural de los diferentes parámetros bioquímicos estudiados, en las tres primeras toracocentesis.

EXTRACCIÓN	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	P*
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4	
Nº PACIENTES	15	15	15	
PROTEÍNAS LP/S	0.27±0.08	0.28±0.09	0.28±0.09	0.5
LDH LP/S	0.38±0.11	0.35±0.11	0.38±0.14	0.2
COLESTEROL LP/S	0.13±0.06	0.13±0.07	0.13±0.06	0.22
ALBÚMINA LP/S	0.32±0.11	0.31±0.12	0.32±0.12	0.26
TRIGLICÉRIDOS LP/S	0.15±0.78	0.16±0.80	0.16±0.80	0.08
PROTEÍNAS S-LP	4.72±0.45	4.73±0.59	4.62±0.53	0.51
ALBÚMINA S-LP	2.09±0.51	2.23±0.54	2.17±0.60	0.23

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis



Tabla 9. Comparación de las medias de los cocientes entre líquido pleural (LP) y suero (S) y de los gradientes entre suero y líquido pleural de los diferentes parámetros bioquímicos estudiados, entre las tres primeras toracocentesis y la cuarta, tras 24h de tratamiento diurético.

EXTRACCIÓN	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	P*	CUARTA	P^
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4		24 h de tto.	
Nº PACIENTES	15	15	15			
PROTEÍNAS LP/S	0.27±0.08	0.28±0.09	0.28±0.09	0.50	0.30±0.1	0.26
LDH LP/S	0.38±0.11	0.35±0.11	0.38±0.14	0.20	0.45±0.22	0.22
COLESTEROL LP/S	0.13±0.06	0.13±0.07	0.13±0.06	0.22	0.16±0.07	0.09
ALBÚMINA LP/S	0.32±0.11	0.31±0.12	0.32±0.12	0.26	0.35±0.12	0.13
TRIGLICÉRIDOS LP/S	0.15±0.78	0.16±0.8	0.16±0.8	0.08	0.16±0.8	0.07
PROTEÍNAS S-LP	4.72±0.45	4.73±0.59	4.62±0.53	0.51	4.66±0.61	0.62
ALBÚMINA S-LP	2.09±0.51	2.23±0.54	2.17±0.6	0.23	2.10±0.6	0.38

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis

P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª

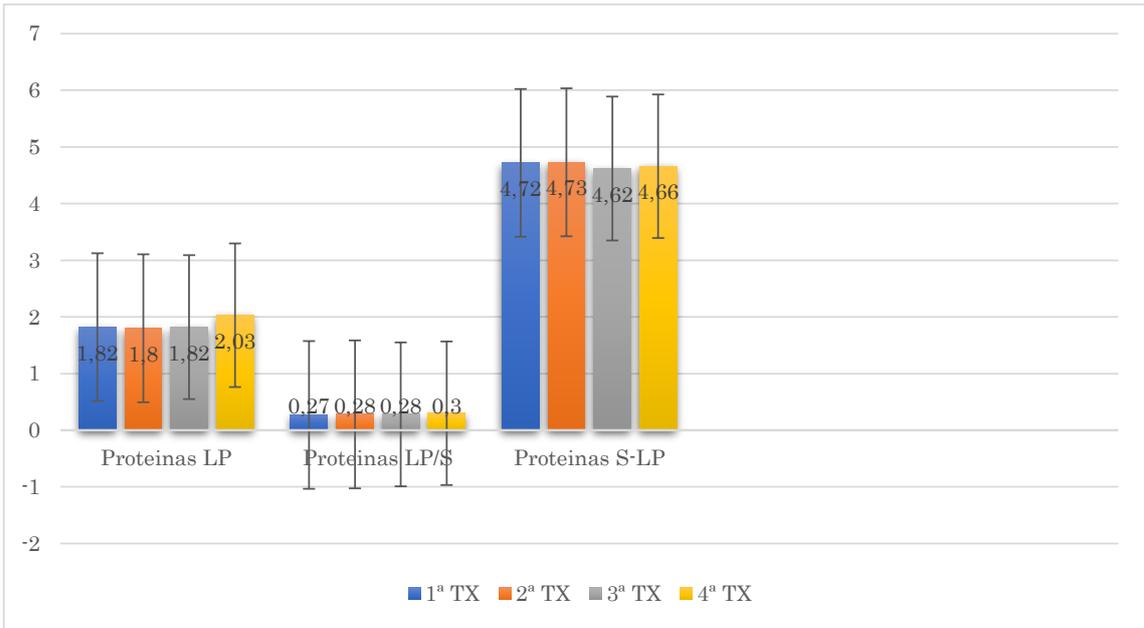


Figura 6. Cambios cronológicos en las medias del valor absoluto, cociente y gradiente de las Proteínas del total de 15 pacientes.

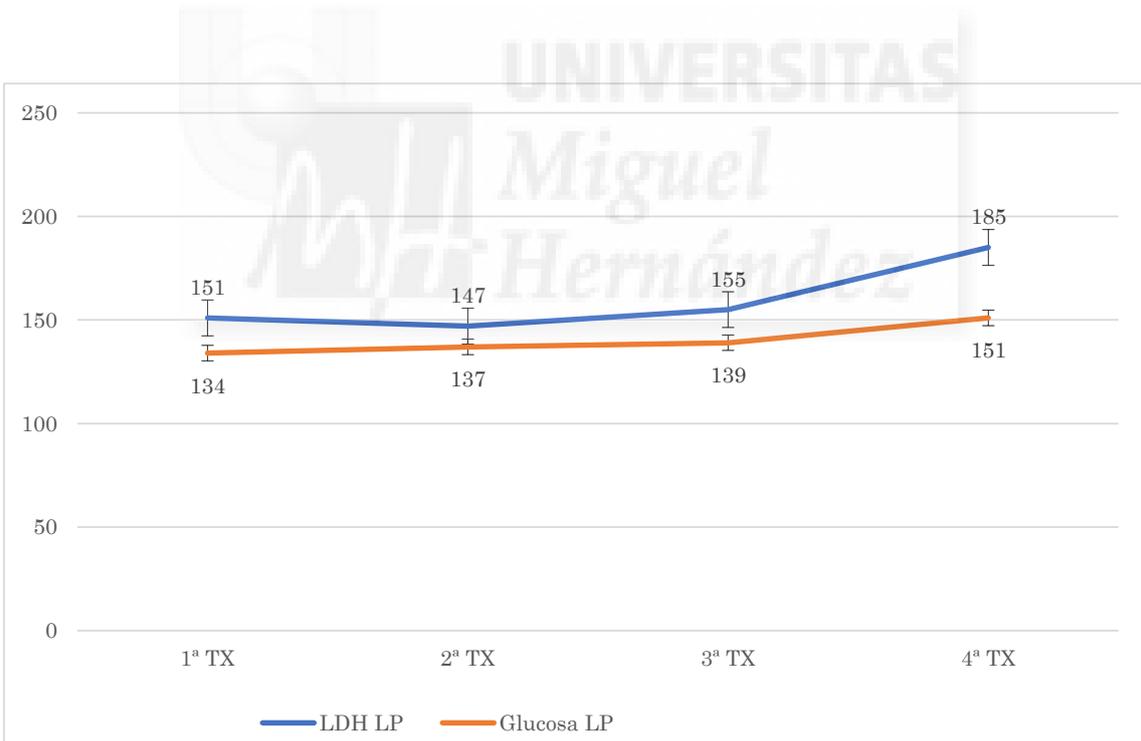


Figura 7. Cambios cronológicos en la LDH y Glucosa del LP en el total de 15 pacientes.

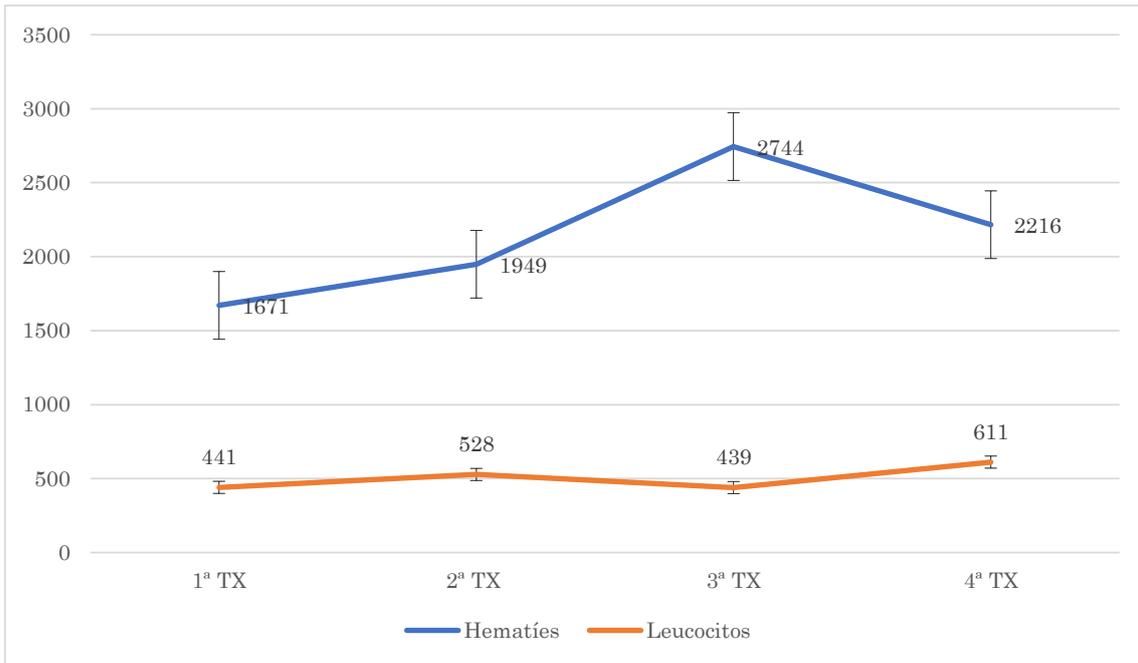


Figura 8. Cambios cronológicos en las medias de los parámetros de infección del total de 15 pacientes.

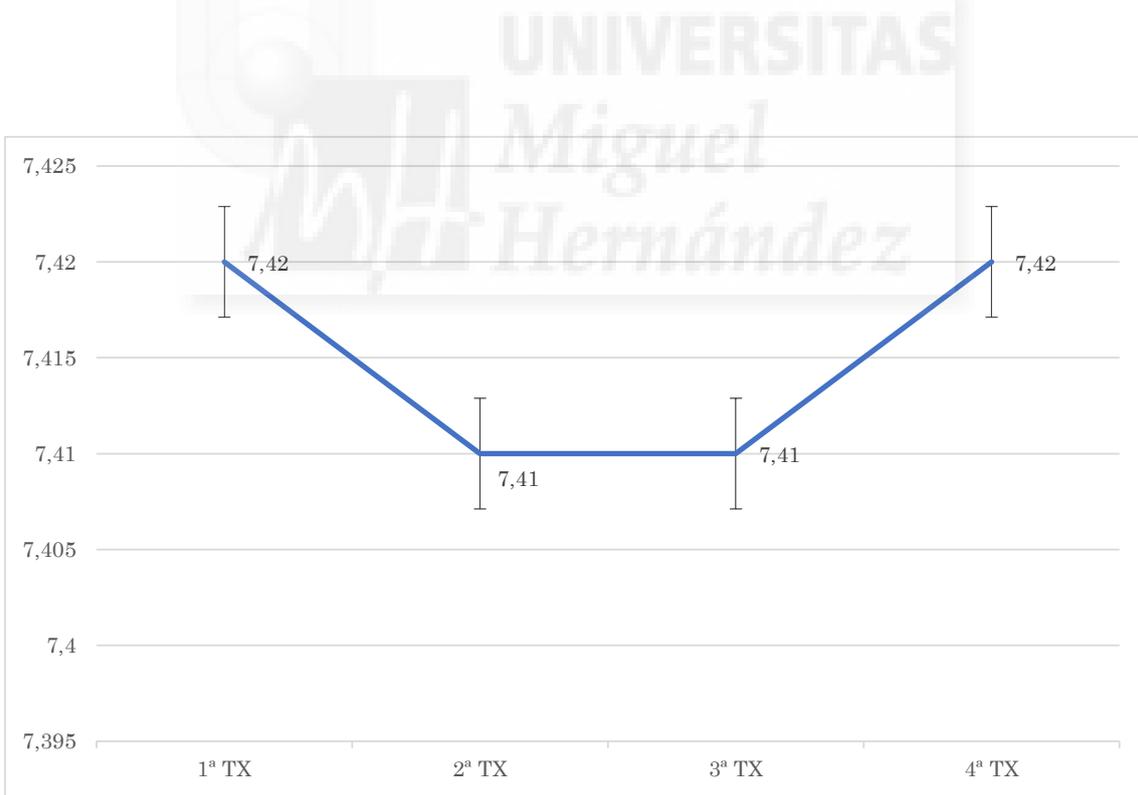


Figura 9. Cambios cronológicos de las medias del pH del LP del total de 15 pacientes.

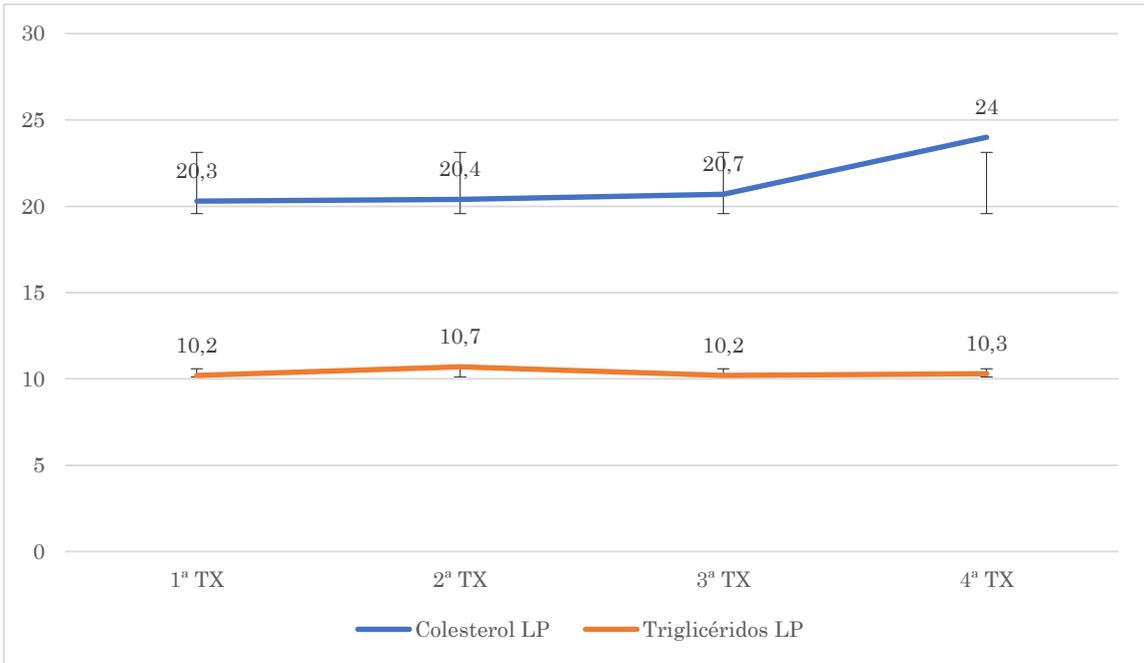


Figura 10. Cambios cronológicos en el Colesterol y Triglicéridos del LP del total de los 15 pacientes.

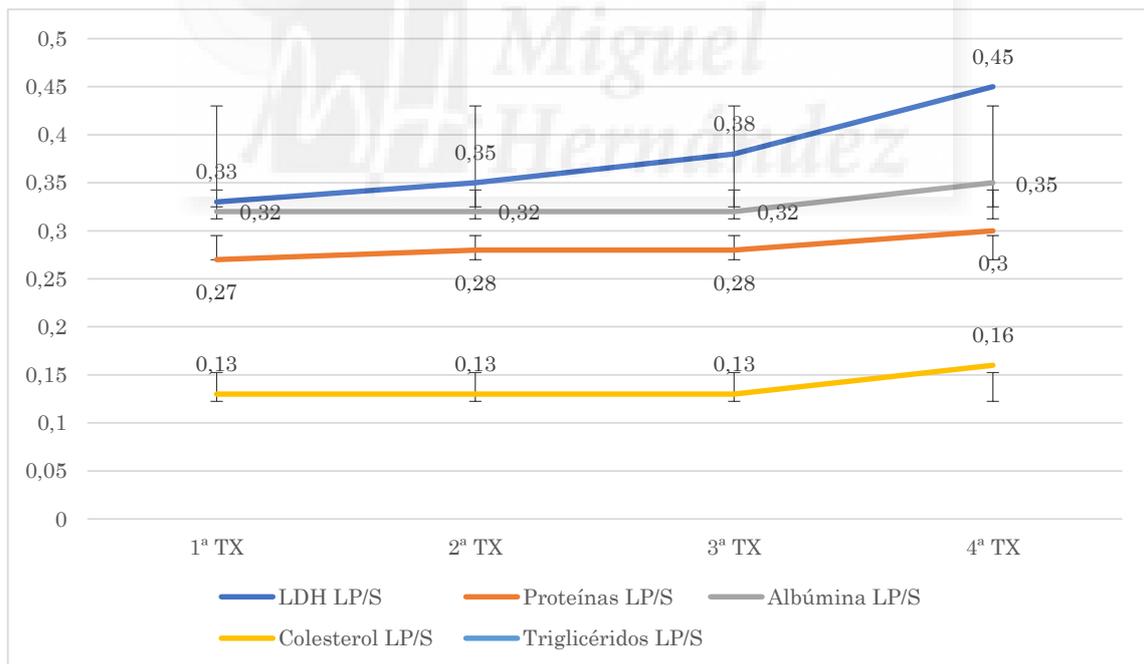


Figura 11. Cambios cronológicos en los cocientes de diversos parámetros del total de los 15 pacientes.

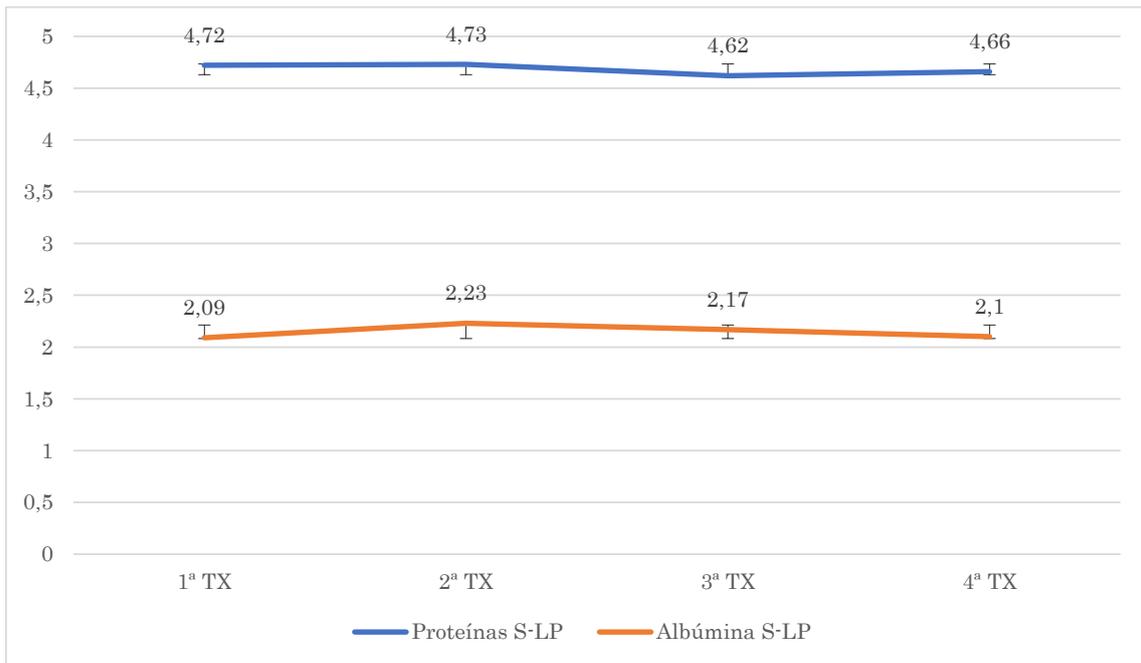


Figura 12. Cambios cronológicos en los Gradientes de las Proteínas y de la Albúmina del total de los 15 pacientes.

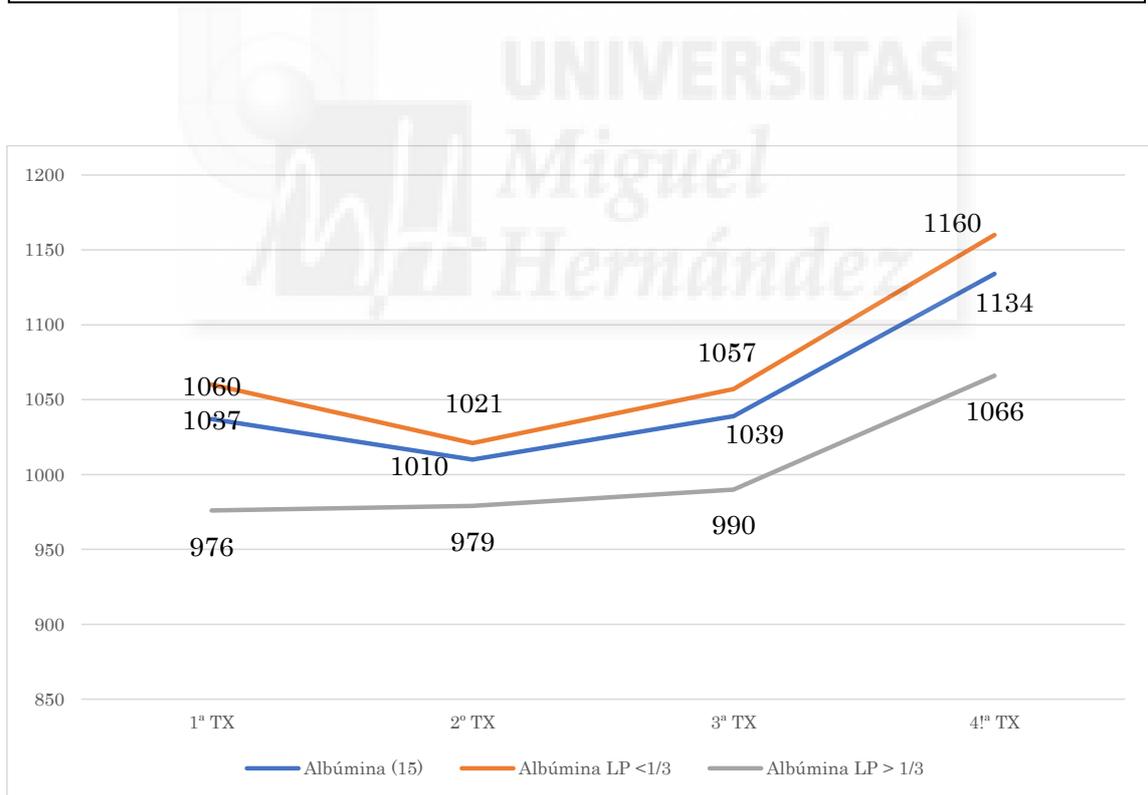


Figura 13. Cambios cronológicos en la Albúmina en LP del total de 15 pacientes, en los derrames de < 1/3 y en los > 1/3.

Tabla 10. Comparación de las concentraciones medias de otros parámetros estudiados en líquido pleural (marcadores de infección) en las tres primeras toracocentesis y la cuarta, tras 24h de tratamiento diurético.

EXTRACCIÓN	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	P*	CUARTA	P^
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4		24 de tto	
Nº PACIENTES	15	14	13		14	
pH	7.42±0.07	7.41±0.02	7.41±0.03	0.69	7.42±0.03	0.37
LEUCOCITOS (mm³)	441±308	528±425	439±361	0.23	611±617	0.40
PMN (%)	27.5±17.4	25.9±13.9	29.2±23	0.97	25.4±13	0.94
LINFOCITOS (%)	71.2±16.5	71.9±13	69.6±22.3	0.99	74.6±13	0.85
HEMATÍES (mm³)	1671±1527	1949±1607	2744±2476	0.17	2216±2662	0.23
GLUCOSA (mg/dl)	134±40.6	136.7±42.3	139±43.7	0.65	150.7±75.5	0.68

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis

P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª

En cuanto a los leucocitos, hematíes, neutrófilos, linfocitos, así como los valores del pH y la glucosa se mantuvieron constantes en las diversas punciones realizadas antes y después de diuréticos (Tabla 10, Figuras 8 y 9). Debemos destacar el ascenso en la media de los hematíes en la tercera toracocentesis, debido al aumento de la cuantía de éstos en un paciente, en los que se obtuvo líquido discretamente serohemático sin retirarse del ensayo pues se cumplían criterios de trasudado (Tabla 10, Figuras 8 y 9).

V.C. INFLUENCIA DEL TAMAÑO DEL DERRAME PLEURAL

Del total de los 15 pacientes, quisimos conocer que ocurriría en los resultados de cada uno de los parámetros estudiados anteriormente, si los analizábamos según la cuantía del derrame pleural observado en la radiografía de tórax realizada al inicio del estudio. Es decir, saber si existía influencia del volumen del derrame en los cambios producidos en cada una de las toracocentesis del estudio.

Para ello, dividimos a los pacientes en dos grupos; el primero con 11 pacientes, aquellos que presentaban un derrame pleural pequeño (menor o igual a $1/3$ del hemitórax), y el segundo grupo con 4 pacientes con derrame moderado-grande (mayores de $1/3$ del hemitórax).

Así observamos que el grupo de pacientes con derrame pleural inferior a $1/3$, no presentaban cambios significativos en los valores absolutos en líquido pleural, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, y los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina entre las tres primeras toracocentesis, ni al comparar éstas con la cuarta punción (Tablas 11,12; Figuras 13,14-19).

En el grupo de cuatro pacientes en los que el derrame era superior a 1/3 del hemitórax, todos los parámetros analizados se mantienen constantes entre las distintas punciones pleurales (Tabla 13 y 14; Figuras 13,20-26).

Tabla 11. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en las tres primeras toracocentesis, y éstas con la cuarta, en los casos con derrame pleural <1/3 del volumen del hemitórax.

	1	2	3	P*	4	P^
Nº PACIENTES	11	11	11		11	
PROTEÍNAS LP (g/dl)	1.87±0.73	1.85±0.72	1.88±0.74	0.38	2.10±0.70	0.25
LDH LP (U/L)	157±30	151±24	159±50	0.70	202±91	0.31
ALBÚMINA LP (mg/dl)	1060±389	1021±380	1057±391	0.05	1160±328	0.11
COLESTEROL LP (mg/dl)	20.8±9.5	20.7±9.7	21.3±9.4	0.37	25.1±10.4	0.32
TRIGLICÉRIDOS LP (mg/dl)	9.64±3.8	10.09±3.11	9.55±4.16	0.72	10.55±3.30	0.87
GLUCOSA LP(mg/dl)	137±44	140±44	145±45	0.56	146±85	0.75
pH (9 casos)	7.40±0.02	7.41±0.03	7.41±0.03	0.84	7.42±0.03	0.37
LEUCOCITOS (mm³)	485±311	622±453	522±379	0.29	694±678	0.49
PMN (%)	28±20	26±9	29±23	0.88	27±13	0.97
LINFOCITOS (%)	70±18	72±9	69±22	0.93	73±13	0.92
HEMATÍES (mm³)	2094±1574	2436±1621	3511±2469	0.18	2827±2888	0.22

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis
P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª

Tabla 12. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero y gradientes entre suero y líquido pleural) en las tres primeras toracocentesis, y éstas con la cuarta, en los casos con derrame pleural <1/3 del volumen del hemitórax.

	1	2	3	P*	4	P^
Nº PACIENTES	11	11	11		11	
PROTEÍNAS LP/S	0.28±0.09	0.28±0.09	0.28±0.1	0.5	0.31±0.1	0.34
LDH LP/S	0.41±0.12	0.38±0.10	0.40±0.16	0.17	0.51±0.22	0.14
ALBÚMINA LP/S	0.34±0.12	0.32±0.12	0.33±0.12	0.24	0.37±0.13	0.23
COLESTEROL LP/S	0.13±0.07	0.13±0.07	0.14±0.06	0.28	0.16±0.08	0.16
TRIGLICÉRIDOS LP/S	0.14±0.08	0.15±0.09	0.15±0.1	0.2	0.17±0.09	0.15
PROTEÍNAS S-LP	4.76±0.49	4.75±0.64	4.59±0.59	0.39	4,67±0.67	0.5
ALBÚMINA S-LP	2.08±0.53	2.13±0.51	2.12±0.6	0.1	2.08±0.68	0.21
P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª						

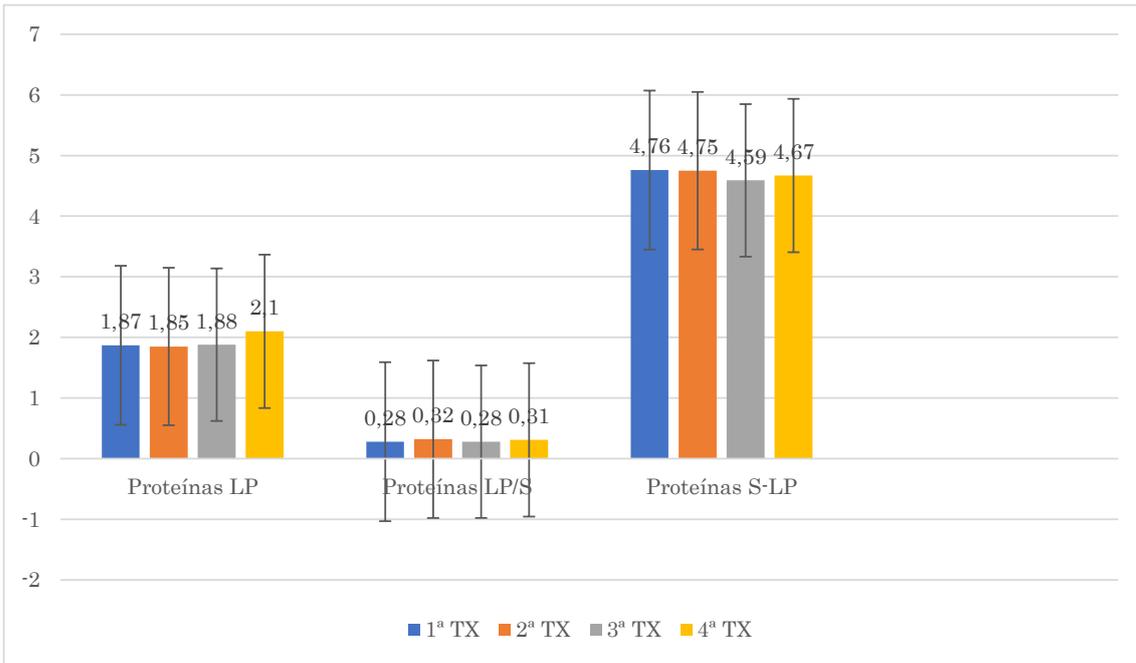


Figura 14. Cambios cronológicos en las medias del valor absoluto, cociente y gradiente de las Proteínas de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

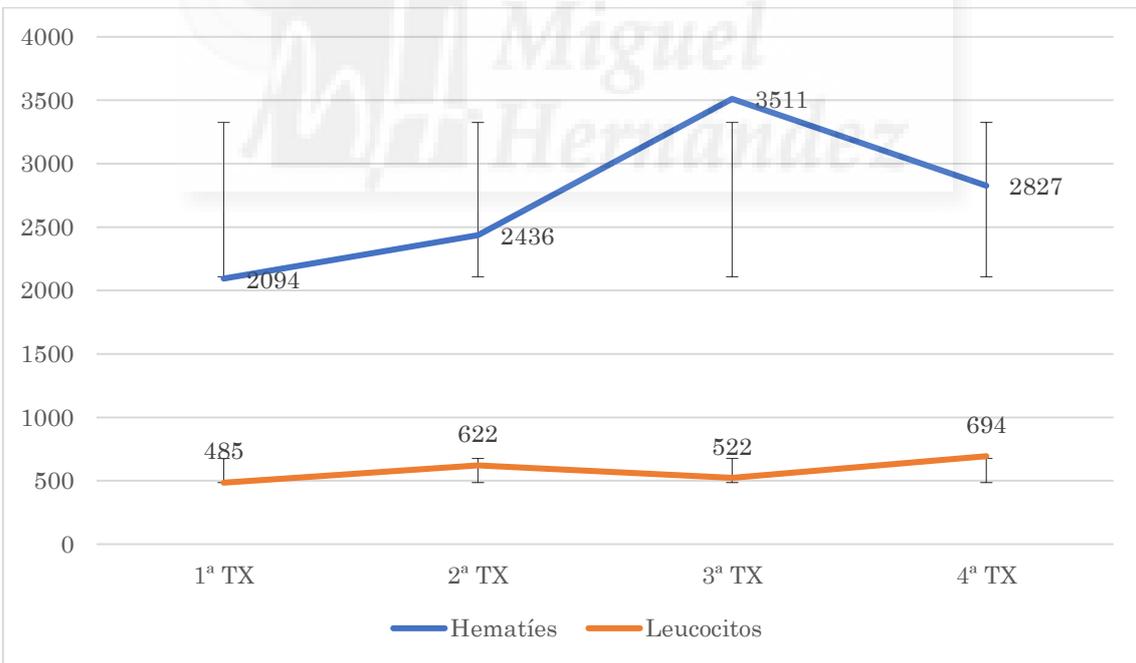


Figura 15. Cambios cronológicos en las medias de los parámetros de infección de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

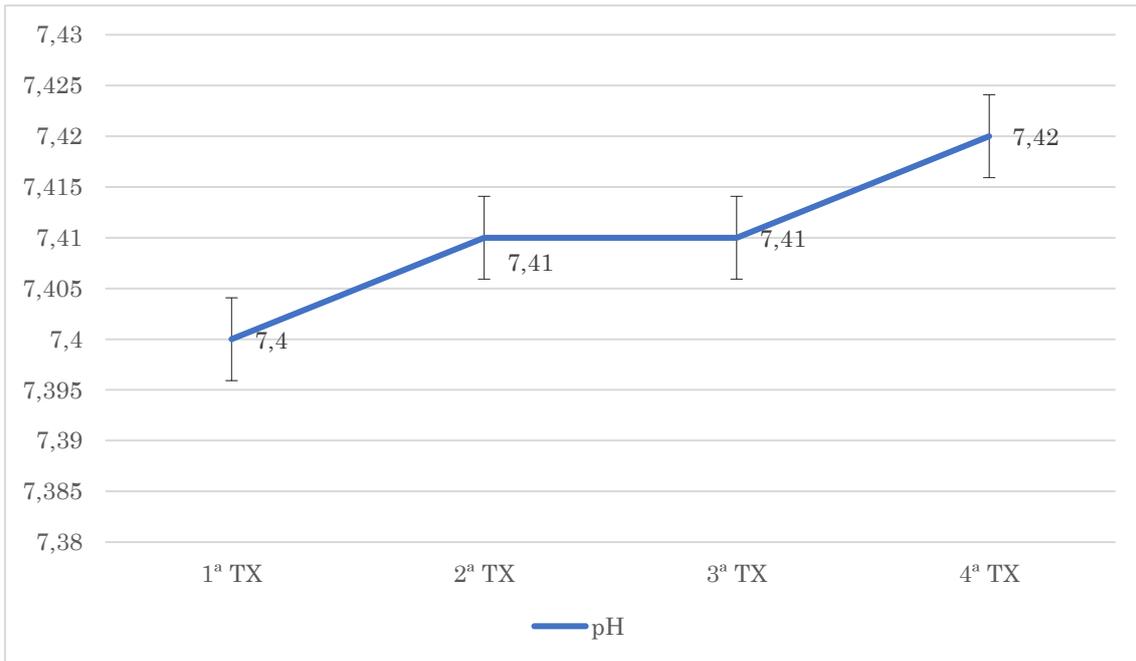


Figura 16. Cambios cronológicos en las medias del pH del LP de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

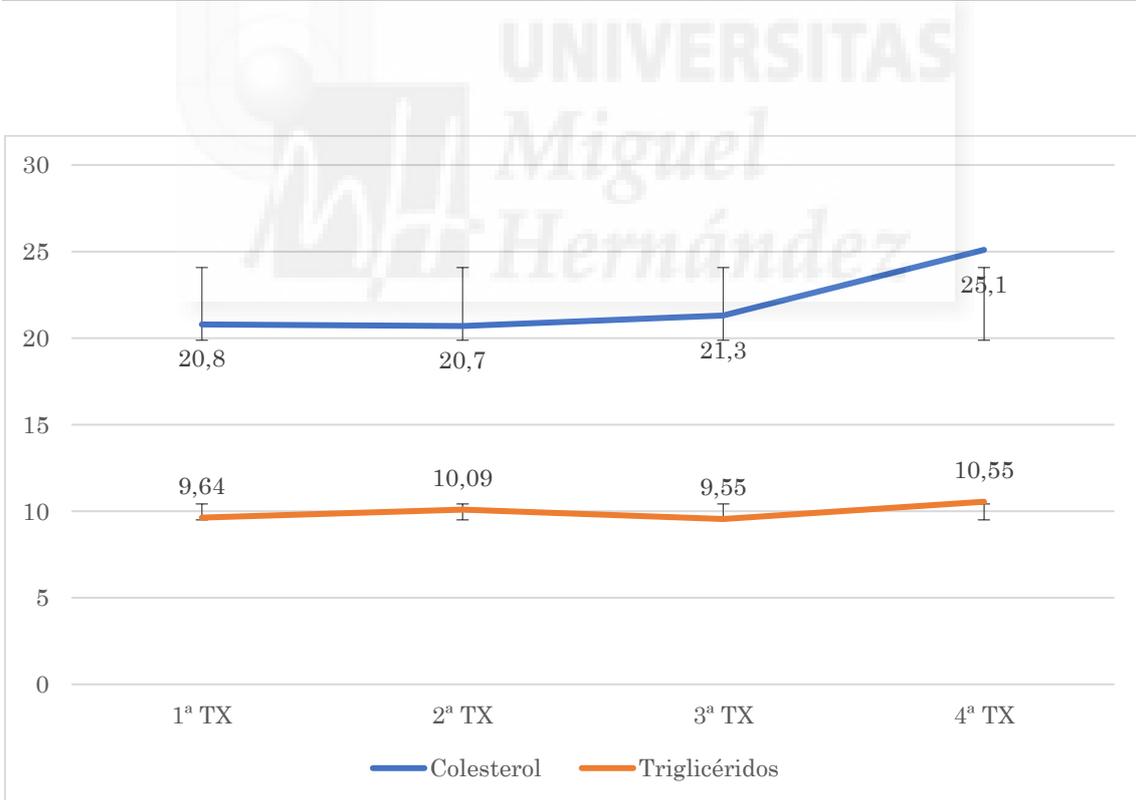


Figura 17. Cambios cronológicos en las medias del valor absoluto del Colesterol y Triglicéridos del LP de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

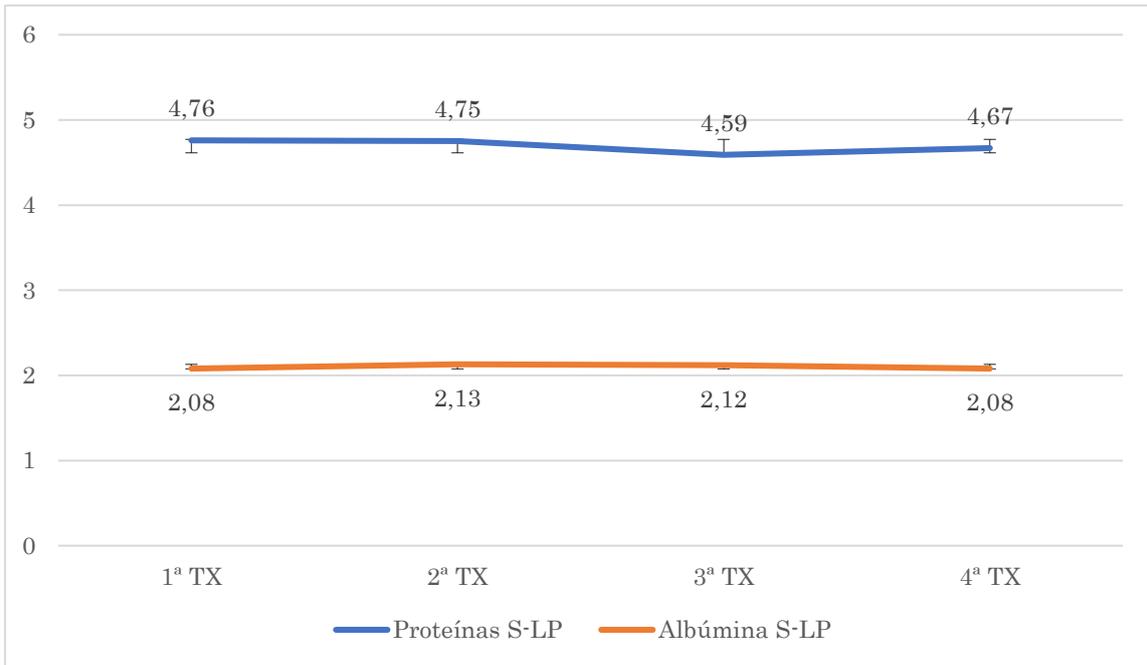


Figura 18. Cambios cronológicos en las medias de los Gradientes de las Proteínas y de la Albúmina de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

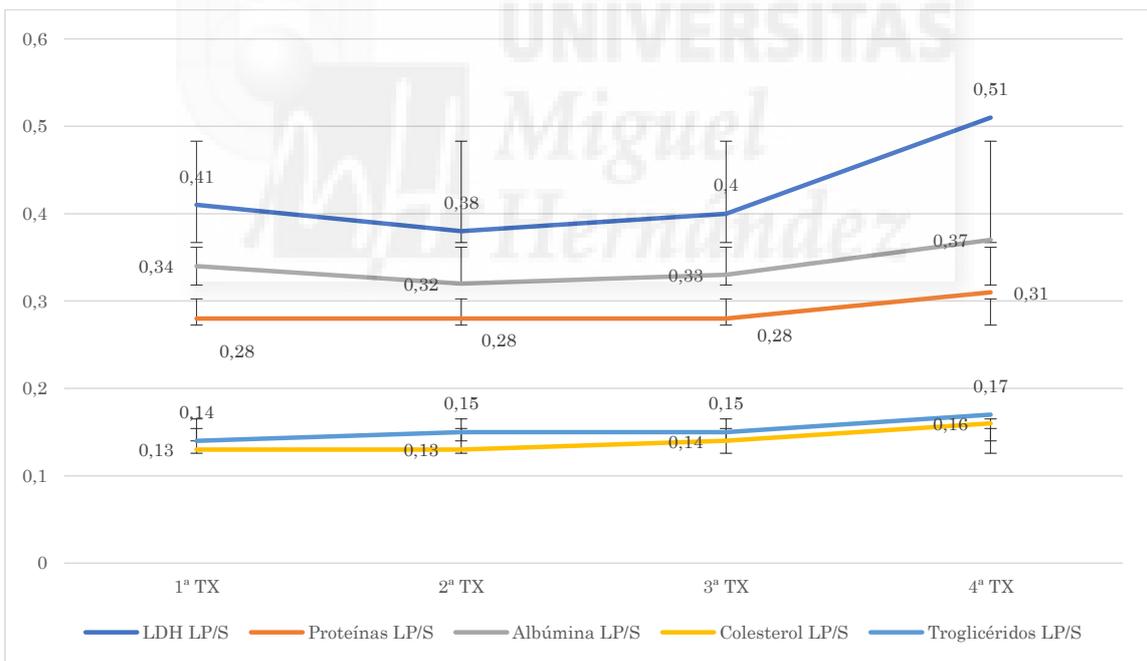


Figura 19. Cambios cronológicos en las medias de los Cocientes de diversos parámetros de los casos con derrame pleural <1/3 en la radiografía de tórax.

Tabla 13. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en las tres primeras toracocentesis, y éstas con la cuarta, en los casos con derrame pleural >1/3 del volumen del hemitórax.

	1	2	3	P*	4	P^
Nº PACIENTES	4	4	4		4	
PROTEÍNAS LP (g/dl)	1.68±0.63	1.65±0.65	1.68±0.68	0.5	1.83±0.81	0.61
LDH LP (U/L)	132±40	134±47	146±63	0.3	137±44	0.65
ALBÚMINA LP (mg/dl)	976±551	979±588	990±585	0.7	1066±617	0.92
COLESTEROL LP (mg/dl)	18.75±10	19.5±10	19±10	0.5	21±12	0.61
TRIGLICÉRIDOS LP (mg/dl)	11.75±1.85	12.25±2.06	12±2.58	0.73	9.75±3.10	0.42
GLUCOSA LP(mg/dl)	127±36	127±42	125±41	0.75	163±48	0.11
PH	7.47±0.12	7.41±0.01	7.41±0.03	0.52	7.42±0.02	0.73
LEUCOCITOS (mm³)	320±309	270±196	213±186	0.56	384±393	0.73
PMN (%) (3ptes)	27±10	33±23	28±26	0.37	19±15	NS
LINFOCITOS (%)	73±10	67±23	72±26	0.37	81±15	NS
HEMATÍES (mm³)	507±411	610±178	633±458	0.96	535±383	0.66

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis

P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª

Tabla 14. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero y gradientes entre suero y líquido pleural) en las tres primeras toracocentesis, y éstas con la cuarta, en los casos con derrame pleural >1/3 del volumen del hemitórax.

	1	2	3	P*	4	P^
Nº PACIENTES	4	4	4		4	
PROTEÍNAS LP/S	0.26±0.09	0.26±0.09	0.26±0.09	1	0.28±0.1	0.79
LDH LP/S	0.31±0.03	0.29±0.12	0.33±0.09	0.26	0.27±0.14	0.1
ALBÚMINA LP/S	0.29±0.08	0.29±0.10	0.28±0.09	0.4	0.31±0.11	0.66
COLESTEROL LP/S	0.12±0.04	0.13±0.05	0.13±0.05	0.68	0.31±0.11	0.66
TRIGLICÉRIDOS LP/S	0.17±0.06	0.18±0.06	0.19±0.08	0.36	0.13±0.05	0.7
PROTEÍNAS S-LP	4.63±0.33	4.60±0.39	4.68±0.40	0.14	4.65±0.47	0.40
ALBÚMINA S-LP	2.13±0.50	2.33±0.55	2.42±0.54	0.61	2.16±0.35	0.78

P*: significación estadística de las 3 primeras toracocentesis
P^: significación estadística entre las 3 primeras toracocentesis y la 4ª



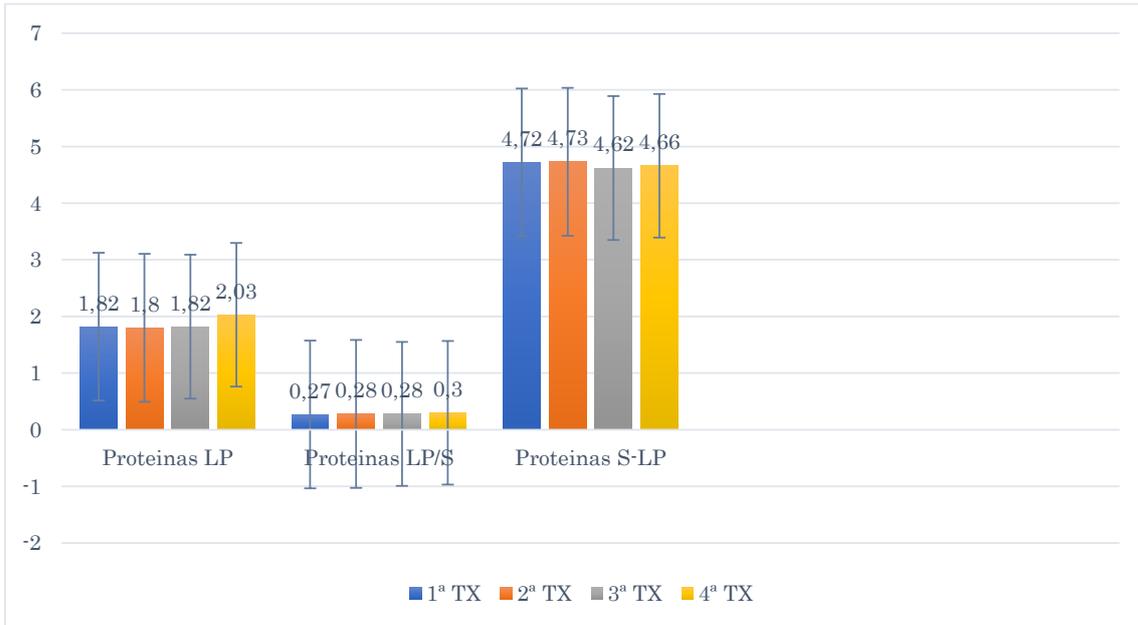


Figura 20. Cambios cronológicos en las medias del valor absoluto, cociente y gradiente de las Proteínas de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

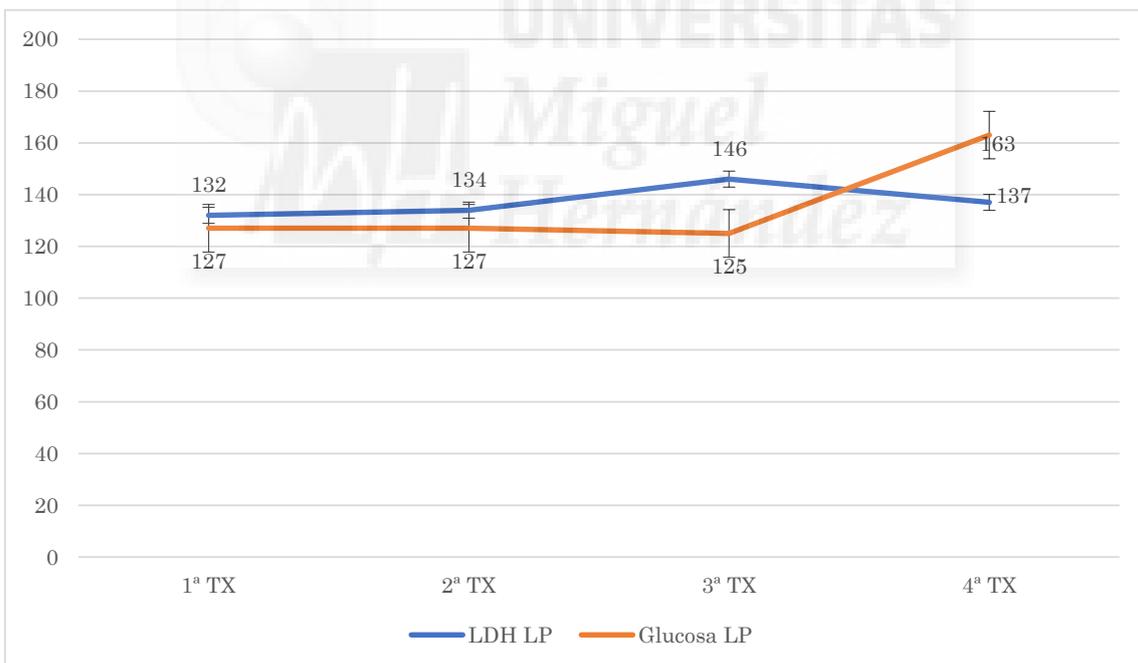


Figura 21. Cambios cronológicos en las medias de distintos parámetros bioquímicos del LP de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

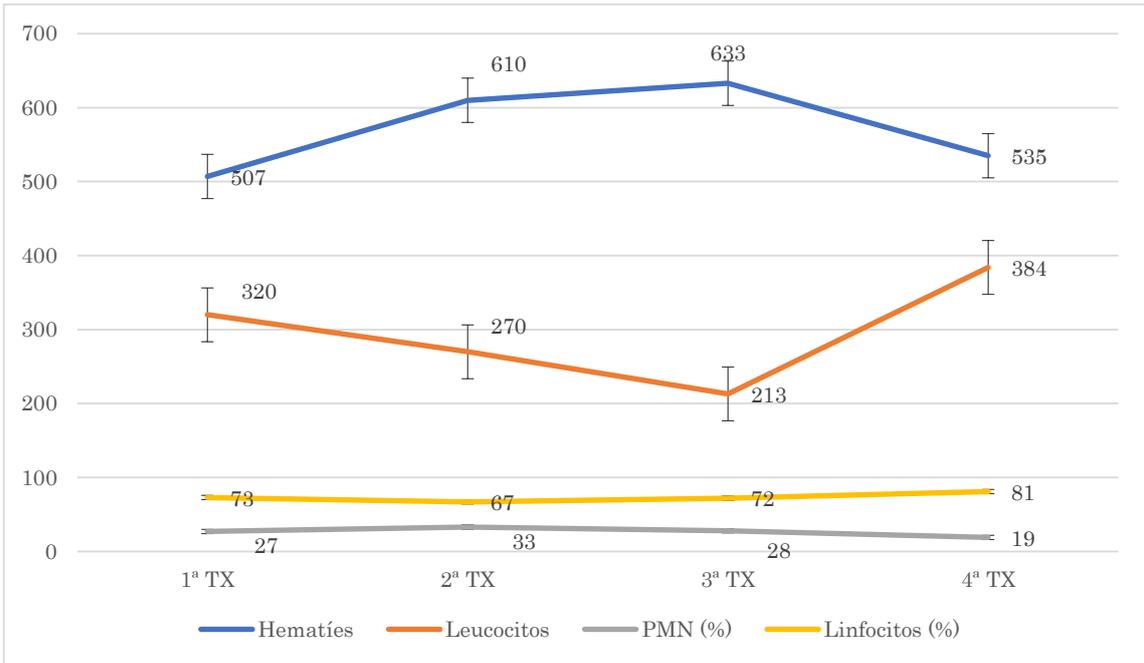


Figura 22. Cambios cronológicos en las medias de los parámetros de infección de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

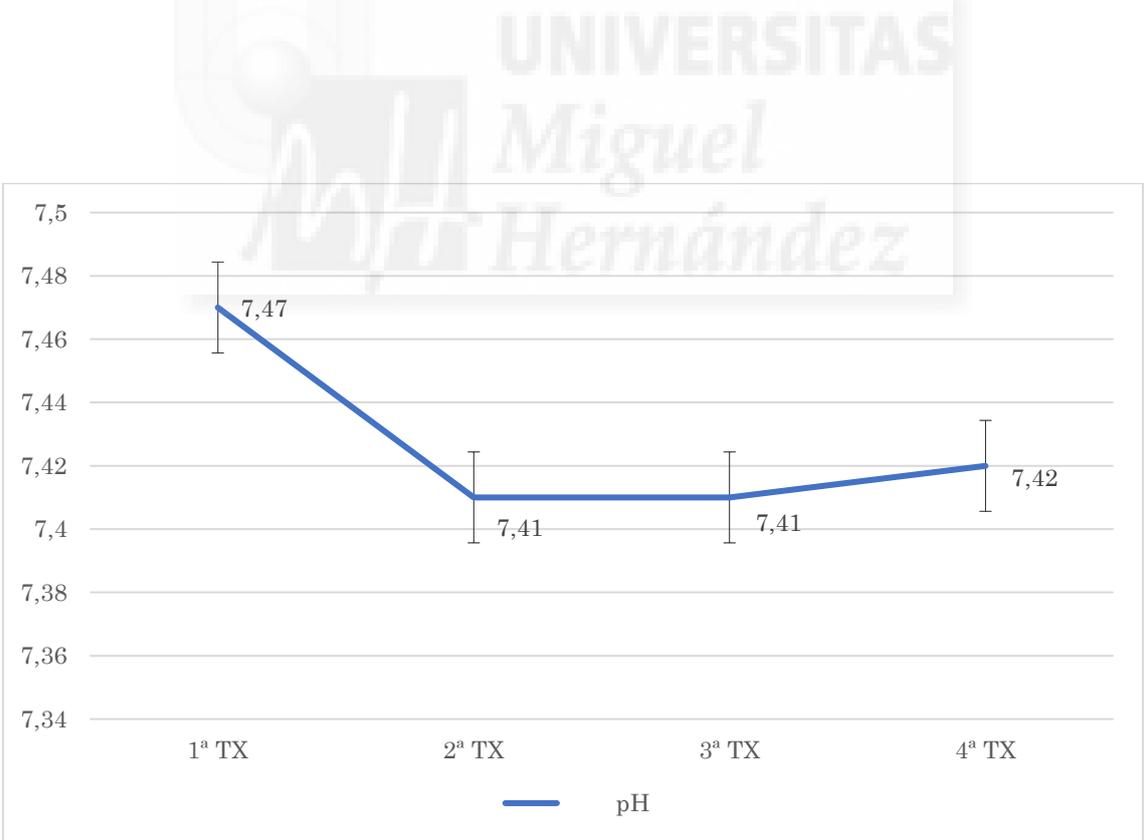


Figura 23. Cambios cronológicos en las medias del pH del LP de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

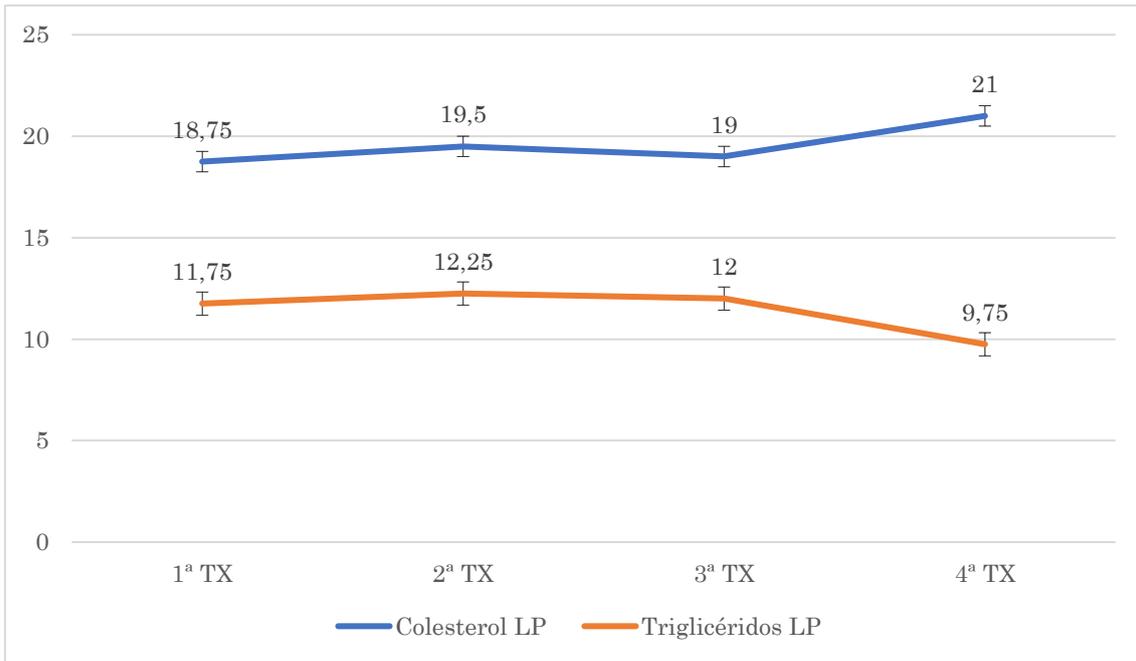


Figura 24. Cambios cronológicos en las medias del valor absoluto del Colesterol y Triglicéridos del LP de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

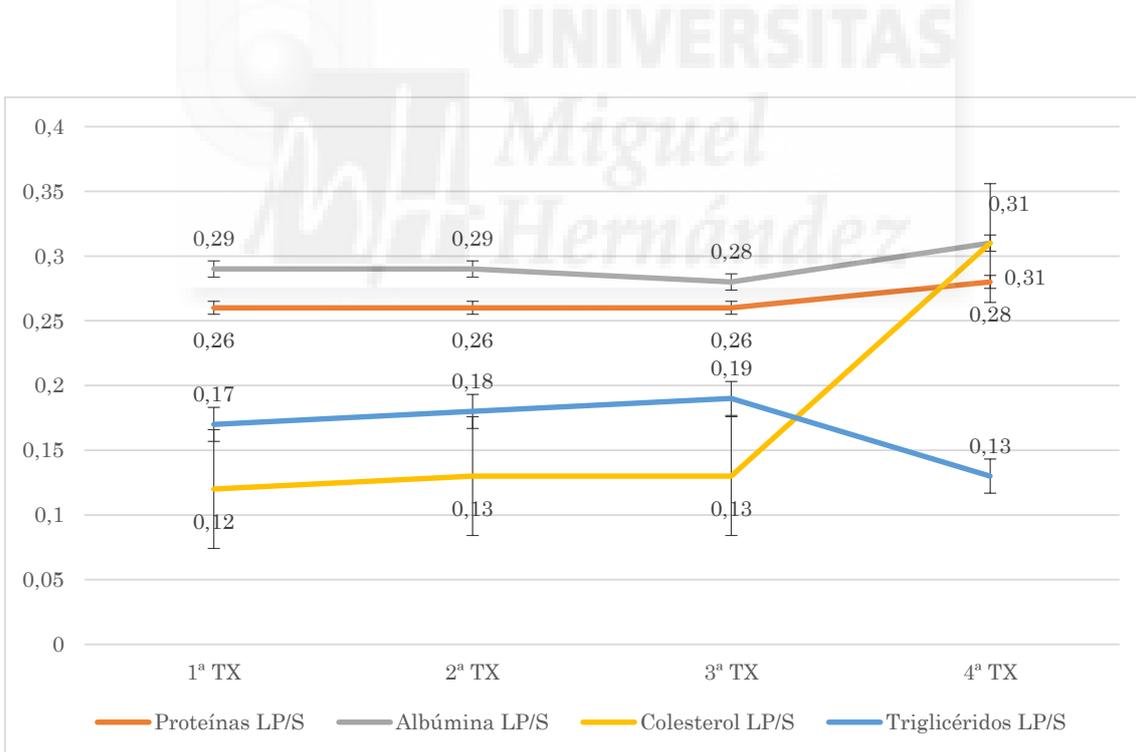


Figura 25. Cambios cronológicos en las medias de los cocientes de diversos parámetros de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

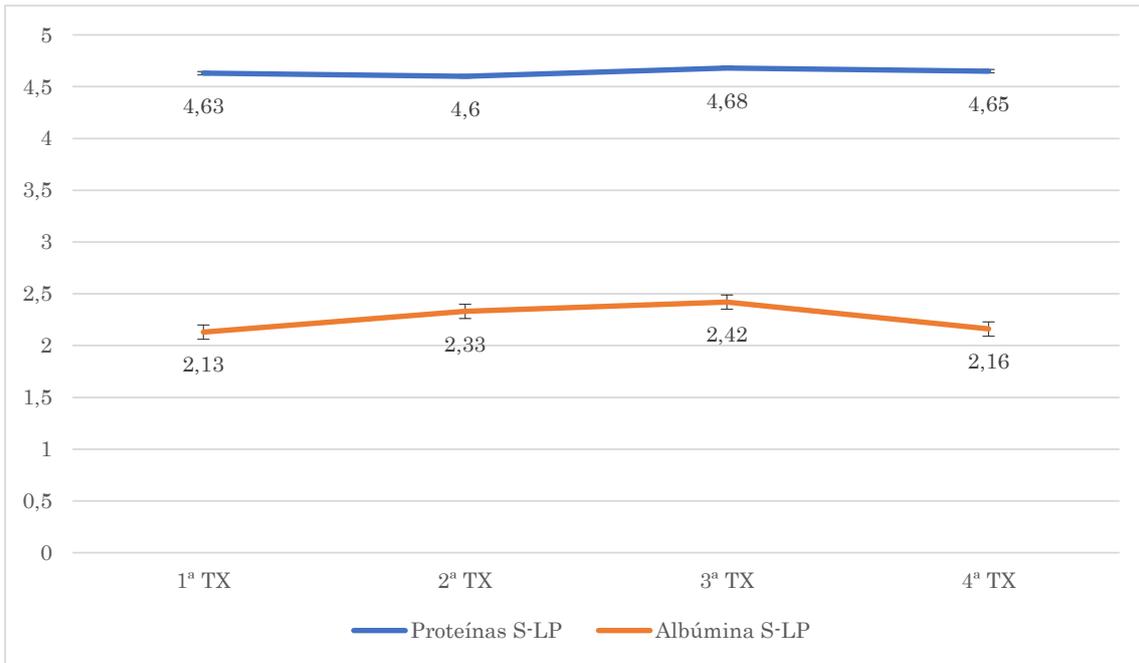


Figura 26. Cambios cronológicos en las medias de los Gradientes de las Proteínas y de la Albúmina de los casos con derrame pleural >1/3 en la radiografía de tórax.

Posteriormente comparamos ambos grupos entre sí y analizamos cual era la relación o variación, si existiera, entre los componentes del líquido pleural en las diversas toracocentesis, en relación al tamaño del derrame pleural de la radiografía de tórax (Tabla 15-22).

Los cambios producidos en los valores absolutos en líquido pleural, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, y los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina, agrupados los pacientes según el volumen del derrame pleural en la radiografía de tórax inicial, no muestra significación estadística en ninguno de ellos cuando se comparan ambos grupos.

El test multivariante llevado a cabo nos indica que no existen cambios significativos entre las punciones, tanto en su interacción (lo que nos elimina efecto posible del daño por toracocentesis repetidas) ni por el paso del tiempo entre ellas.

Tabla 15. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en la **Primera toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP (g/dl)	1.87±0.73	1.68±0.63	NS
LDH LP (U/L)	157±30	132±40	NS
Albúmina LP (mg/dl)	1060±389	976±551	NS
Colesterol LP	20.8±9.5	18.75±10	NS
Triglicéridos LP	9.64±3.8	11.75±1.85	
Glucosa LP (mg/dl)	137±44	127±36	NS
pH	7.40±0.02	7.47±.12	NS
Leucocitos (mm³)	485±311	320±309	NS
PMN (%)	28±20	27±10	NS
Linfocitos (%)	70±18	73±10	NS
Hematíes (mm³)	2094±1574	507±411	NS

Tabla 16. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero, y gradientes entre suero y líquido pleural) en la **primera toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP/S	0.28±0.09	0.26±0.09	NS
LDH LP/S	0.41±0.12	0.31±0.03	NS
Albúmina LP/S	0.34±0.12	0.29±0.08	NS
Colesterol LP/S	0.13±0.07	0.12±0.04	NS
Proteínas S-LP	4.76±0.49	4.63±0.33	NS
Albúmina S-LP	2.08±0.53	2.13±0.55	NS

Tabla 17. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en la **SEGUNDA toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP (g/dl)	1.85±0.72	1.65±0.65	NS
LDH LP (U/L)	151±24	134±47	NS
Albúmina LP (mg/dl)	1021±380	979±588	NS
Colesterol LP	20.7±9.7	19.5±10	NS
Triglicéridos LP (mg/dl)	10.09±3.11	12.25±2.06	NS
Glucosa LP (mg/dl)	140±44	127±42	NS
pH	7.41±0.03	7.41±0.01	NS
Leucocitos (mm³)	622±453	270±196	NS
PMN (%)	26±9	33±23	NS
Linfocitos (%)	72±9	67±23	NS
Hematíes (mm³)	2436±1621	610±178	NS

Tabla 18. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero, y gradientes entre suero y líquido pleural) en la **SEGUNDA toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP/S	0.28±0.09	0.26±0.09	NS
LDH LP/S	0.38±0.10	0.29±0.12	NS
Albúmina LP/S	0.32±0.12	0.29±0.10	NS
Colesterol LP/S	0.13±0.07	0.13±0.05	NS
Triglicéridos LP/S	0.15±0.09	0.18±0.06	NS
Proteínas S-LP	4.75±0.64	4.60±0.39	NS
Albúmina S-LP	2.13±0.51	2.33±0.55	NS

Tabla 19. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en la **TERCERA toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP (g/dl)	1.88±0.74	1.68±0.68	NS
LDH LP (U/L)	159±50	146±63	NS
Albúmina LP (mg/dl)	1057±391	990±585	NS
Colesterol LP	21.3±9.4	19±10	NS
Triglicéridos LP (mg/dl)	9.55±4.16	12±2.58	NS
Glucosa LP (mg/dl)	145±45	125±41	NS
pH	7.41±0.03	7.41±0.03	NS
Leucocitos (mm³)	522±379	213±186	NS
PMN (%)	29±23	28±26	NS
Linfocitos (%)	69±22	72±26	NS
Hematíes (mm³)	3511±2469	633±458	NS

Tabla 20. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero, y gradientes entre suero y líquido pleural) en la **TERCERA toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP/S	0.28±0.1	0.26±0.09	NS
LDH LP/S	0.40±0.16	0.33±0.09	NS
Albúmina LP/S	0.33±0.12	0.28±0.09	NS
Colesterol LP/S	0.14±0.06	0.13±0.05	NS
Triglicéridos LP/S	0.15±0.1	0.19±0.08	NS
Proteínas S-LP	4.59±0.59	4.68±0.40	NS
Albúmina S-LP	2.12±0.6	2.42±0.54	NS

Tabla 21. Concentraciones medias en líquido pleural de los valores absolutos de cada parámetro evaluado en la **cuarta toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP (g/dl)	2.10±0.70	1.83±0.81	NS
LDH LP (U/L)	202±91	137±44	NS
Albúmina LP (mg/dl)	1160±328	1066±617	NS
Colesterol LP	25±10.4	21±12	NS
Glucosa LP (mg/dl)	146±85	163±48	NS
pH	7.42±0.03	7.42±0.02	NS
Hematíes (mm³)	2827±2888	535±383	NS
Leucocitos (mm³)	694±678	384±393	NS
PMN (%)	27±13	19±15	NS
Linfocitos (%)	73±13	81±15	NS

Tabla 22. Concentraciones medias en líquido pleural de cada parámetro evaluado (cocientes entre líquido pleural y suero, y gradientes entre suero y líquido pleural) en la **cuarta toracocentesis**, según el tamaño del derrame pleural en la radiografía de tórax.

Tamaño del derrame pleural	< 1/3	>1/3	p
Nº pacientes	11	4	
Proteínas LP/S	0.31±0.1	0.28±0.10	NS
LDH LP/S	0.51±0.22	0.27±0.14	NS
Albúmina LP/S	0.37±0.13	0.31±0.11	NS
Colesterol LP/S	0.16±0.08	0.31±0.11	NS
Proteínas S-LP	4.67±0.67	4.65±0.47	NS
Albúmina S-LP	2.08±0.68	2.16±0.35	NS

V.D. INFLUENCIA DE LOS CAMBIOS EN LOS CONSTITUYENTES DEL LÍQUIDO PLEURAL EN LA CLASIFICACIÓN DEL DERRAME PLEURAL

Al final del estudio, tras 24 horas de tratamiento de la insuficiencia cardíaca, una proporción mayor de los parámetros bioquímicos clasificaban incorrectamente como exudados un porcentaje de derrames pleurales considerados inicialmente como trasudados por estos mismos criterios frente a las tres primeras punciones. Como se puede observar, el porcentaje de falsos positivos aumenta con el tiempo.

Al inicio del estudio existe un paciente falsamente etiquetado de "exudado" por el ítem Concentración de proteínas > 3 gr/dl en las tres toracocentesis previas a diuréticos (Proteínas LP= 3,16 / 3,20/ 3,20) y por el Cociente de Colesterol en la segunda toracocentesis (Colesterol LP/S= 0,33); así mismo, un paciente presenta un Criterio de Light positivo para exudado en la tercera punción (Cociente LDH LP/S = 0.80) y otro en la primera extracción de líquido pleural presenta un gradiente de albúmina compatible con exudado en el límite (Albumina S-LP=1.17)

Entre los criterios de Light, el cociente de LDH entre líquido pleural y suero es el que positiviza con más frecuencia (13% de los casos) y el cociente de proteínas entre líquido pleural y suero el que menos (0% de los casos).

En la Tabla 23 se detallan cuántos criterios son positivos en todos los pacientes del estudio.

Tabla 23. Número y proporción de trasudados mal clasificados por cada criterio estudiado en los 15 pacientes en cada una de las toracocentesis.

TORACOCENTESIS	PRIMERA	SEGUNDA	TERCERA	CUARTA
HORAS DEL ESTUDIO	0	2	4	24 h tto
Nº PACIENTES	15	15	15	15
PROTEÍNAS LP (>3 g/dL)	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)	1 (7%)
PROTEÍNAS LP/S (>0.5)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
LDH LP (>307 U/L)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13%)
LDH LP/S (>0.6)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	2 (13%)
CRITERIOS DE LIGHT	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)	3 (20%)
COLESTEROL LP (>60 mg/dl)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
COLESTEROL LP/S (>0.3)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	1 (7%)
GRADIENTE ALBUMINA S-LP (≤1.2)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (7%)
GRADIENTE PROTEINAS S-LP (≤3.1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

V.E. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS CON UN TRABAJO PREVIO DE NUESTRO GRUPO (Romero et al 2001)

Quisimos comparar los cambios encontrados en nuestro estudio, con los ocurridos en el grupo de trabajo experimental previo de Romero et al en su estudio del 2001 (Tabla 24-26).

Pudimos comparar distintos parámetros (algunos no se han podido recuperar de la base inicial del 2001) estableciendo las diferencias existentes entre nuestra 1ª toracocentesis y su primera punción, y los cambios entre nuestra 4ª punción pleural, en la que el paciente se encontraba bajo el efecto de tratamiento diurético 24 horas, y su 2ª toracocentesis, en la que los casos habían recibido 54 horas de terapia diurética (Tabla 25).



Tabla 24. Comparación de la 1ª toracocentesis de nuestra serie con 1ª toracocentesis del estudio previo de nuestro grupo (Romero et al,2001)

	Proyecto actual (n=15)	Romero et al (n=21)	P*	Dif. de medias	Intervalo confianza al 95%
Proteínas LP	1.82±0.69	2.3±0.8	0.069		
LDH LP	151±33	177±62	0.144		
Albúmina LP	1.04±0.4	1.3±0.4	0.067		
Colesterol LP	20.3±9.3	31.3±16.3	0.025	-11	(-20.5 a 1.5)
Triglicéridos LP	10 (7-13)	11(15-19)			
Glucosa LP	125 (109-153)	149 (111-214)			
pH LP	7.41(7.39-7.43)	7.43 (7.38-7.47)			
Leucocitos	280 (180-780)	500 (245-700)			
Hematíes	1000 (290-3200)	825 (480-1120)			
Proteínas LP/S	0.27±0.08	0.35±0.1	0.031	-0.07	(-0.13 a -0.01)
LDH LP/S	0.38±0.11	0.4±0.2	0.728		
Albúmina LP/S	0.32±0.11	0.44±0.1	0.002	-0.12	(-0.19 a -0.05)
Colesterol LP/S	0.13±0.06	0.19±0.09	0.031	-0.06	(-0.11 a -0.01)
Proteínas S-LP	4.72±0.45	4.43±.67	0.155		
Albúmina S-LP	2.09±0.51	1.94±0.55	0.412		

Resultados expresados como media±SD (distribución paramétrica) ó mediana (IC 95%) si la distribución no es paramétrica.

Tabla 25. Comparación de la 4ª toracocentesis de nuestra serie (24 horas de diuréticos) con la 2ª toracocentesis del estudio previo de nuestro grupo con 54 horas de terapia diurética (Romero et al. 2001)

	Proyecto actual (n=15)	Romero et al (n=15)	P*	Dif. de medias	Intervalo confianza al 95%
Proteínas LP	2.03±0.71	2.93±0.8	0.002	-0.9	(-1.46 a -0.33)
LDH LP	160 (144-187)	219 (189-300)			
Albúmina LP	1.13±0.40	1.6±0.6	0.012	-0.47	(-0.83 a -0.11)
Colesterol LP	27 (13-32)	36 (30-58)			
Triglicéridos LP	10 (8-14)	14 (8.5-18.7)			
Glucosa LP	137 (106-149)	147 (133-176)			
pH LP	7.42 (7.40-7.44)	7.44 (7.39-7.48)			
Leucocitos	420 (220-890)	620 (325-1000)			
Hematíes	1090 (460-2720)	875 (160-1500)			
Proteínas LP/S	0.30±0.1	0.41±0.1	0.003	-0.11	P<0.003
LDH LP/S	0.4 (0.26-0.60)	0.5 (0.4-0.7)			
Albúmina LP/S	0.35±0.12	0.50±0.1	0.001	-0.15	(-0.22 a -0.07)
Colesterol LP/S	0.16±0.07	0.23±0.1	0.03	-0.07	(-0.13 a -0.01)
Triglicéridos LP/S	0.16 (0.1-0.17)	0.1 (0.07-0.2)			
Proteínas S-LP	4.66±0.61	4.10± 0.6	0.02	- 0.56	(0.11 a 1.03)
Albúmina S-LP	2.3 (1.7-2.5)	1.6 (1.3-2)			

Resultados expresados como media±SD (distribución paramétrica) ó mediana (IC 95%) si la distribución no es paramétrica.

Al comparar las primeras toracocentesis entre ambos estudios, sin existir acción alguna de terapia diurética para ninguno de los pacientes incluidos en el estudio, sólo existían diferencias significativas en los niveles absolutos del colesterol en líquido pleural, en el cociente de colesterol y en los cocientes de proteínas y de albúmina.

En lo que se refiere a la Tabla 25, las diferencias se producen en los valores absolutos de proteínas y albúmina, así como en los diferentes cocientes (proteínas, albumina y colesterol); no existiendo diferencias significativas en los gradientes.

En la Tabla 26, se refleja el número y proporción de casos mal clasificados como exudado por cada criterio estudiado en la segunda toracocentesis de nuestro estudio (donde los pacientes llevaban 24 horas de tratamiento diurético), junto a la segunda y última punción del estudio previo de nuestro grupo (54 horas y 121 horas de terapia diurética respectivamente), observando cómo aumenta el número de derrames pleurales mal clasificados como exudados conforme aumenta el período de diuresis de los pacientes.

Tabla 26. Casos mal clasificados como exudados en la 4ª toracocentesis de nuestra serie (24 horas de diuréticos) con la 2ª y 4ª toracocentesis del estudio previo de nuestro grupo con 54 horas y 121 horas de terapia diurética (Romero et al. 2001)

TORACOCENTESIS	CUARTA	SEGUNDA	FINAL
HORAS DE DIURESIS	24 h	54 h	121 h
Nº PACIENTES	15	15	21
PROTEÍNAS LP (>3g/dL)	1 (7%)	5 (33%)	12 (57%)
PROTEÍNAS LP/S (>0.5)	0 (0%)	2 (13%)	6 (29%)
LDH LP (>307 U/L)	2 (13%)	3 (20%)	8 (38%)
LDH LP/S (>0.6)	2 (13%)	5 (33%)	14 (67%)
CRITERIOS DE LIGHT	3 (20%)	7 (47%)	15 (71%)
COLESTEROL LP (>60 mg/dl)	0 (0%)	3 (20%)	6 (29%)
COLESTEROL LP/S (>0.3)	1 (7%)	2 (13%)	5 (24%)
GRADIENTE ALBUMINA S-LP (≤1.2)	1 (7%)	1 (7%)	3 (14%)
GRADIENTE PROTEINAS S-LP (≤3.1)	0 (0%)	1 (7%)	3 (14%)



VI. DISCUSION

Se admite que identificar un derrame pleural como trasudado limita el diagnóstico diferencial a un número pequeño de etiologías y evita la necesidad de realizar otros estudios diagnósticos a nivel pleural (*Bartter T, 1994*) (*Paterman TA, 1984*)

El uso de los criterios propuestos por Light para separar los trasudados de los exudados pleurales, ha sido admitido de forma general como el primer paso en el estudio de un derrame pleural de causa no filiada (*Light RW., 1972*). Sin embargo, la superioridad de los criterios de Light sobre otros parámetros bioquímicos no ha sido siempre reconocida de manera uniforme. Primero fue la propuesta de nuevos parámetros bioquímicos alternativos como el colesterol (*Valdés L. 1991*) (*Hamm H, 1987*), la bilirrubina o la colinesterasa, o la introducción de criterios complementarios como los gradientes de albúmina y proteínas entre el suero y el líquido pleural en los pacientes sometidos a tratamiento diurético (*Roth BJ, 1990*) (*Light RW, 1999*). También se ha propuesto la determinación aislada de los componentes del líquido pleural como alternativa.

Resultados de estudios recientes, realizados en condiciones más cercanas a la realidad clínica y que incluían un número adecuado de pacientes, reafirman la superioridad de los criterios bioquímicos propuestos por Light et al. en 1972, sobre otro tipo de alternativas bioquímicas.

Sin embargo, es importante señalar que los criterios de Light, a pesar de su superior capacidad discriminante, no aportan una separación perfecta de estas categorías diagnósticas. Utilizando los criterios de Light, del 15 al 30% de los trasudados son confundidos por exudados (20% en el presente estudio tras 24 h. de tratamiento diurético). Excluyendo una potencial enfermedad exudativa no sospechada, la mayor parte de los falsos exudados por los criterios de Light ocurren en paciente en tratamiento diurético (*Burgess LJ. Chest 1995*).

Como nuestro grupo ha demostrado previamente, los constituyentes del líquido pleural se concentran progresivamente con

el uso de diuréticos (*Romero et al. Am J Med 2001*). Como único mecanismo alternativo a la diuresis, como causante o contribuyente al incremento en la concentración de los diferentes parámetros bioquímicos, tan sólo aparece el efecto de las punciones repetidas, tal y como se nos cuestionó por los revisores de la publicación de dicho estudio (*Romero et al. Am J Med 2001*).

Por tanto, en relación a esta cuestión planteada nos propusimos conocer el efecto que las toracocentesis repetidas podían tener sobre los diversos parámetros del líquido pleural en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Este potencial papel del traumatismo pleural por las toracocentesis repetidas, constituye el eje central de nuestro estudio experimental. Las punciones repetidas conllevarían, como cualquier otro método de entrada, tanto el riesgo de abrasión pleural o pulmonar con la punción, como el riesgo de infección secundaria del espacio pleural, los cuales pueden dar como resultado una alteración de la fisiología pleural. Este traumatismo puede ocurrir, sobre todo, en derrames pleurales de pequeño tamaño, donde está aumentada la probabilidad de daño con un método ciego como la toracocentesis.

En cuanto al daño provocado por las punciones repetidas, en la bibliografía no existen muchas referencias a la inflamación local tras las toracocentesis, y los trabajos existentes se realizan con derrames de tipo exudativos. En el trabajo de Ugurman publicado en *Respiratory Medicine* del 2003, los autores describen el trauma producido por la toracentesis, sobre todo en los casos en que la hemorragia es evidente, mediante la adicción de la propia sangre de los enfermos al líquido trasudativo extraído. Con ello, observaron cambios significativos en las concentraciones pleurales de todos los parámetros bioquímicos determinados. Con respecto a los criterios de Light, las características del líquido pleural cambiaron de trasudado a exudado en 13% de los líquidos analizados, pero para que este cambio se produjera, era necesario añadir sangre en una proporción superior al 20%. Esta alta

contaminación rara vez se produce al realizar una toracocentesis diagnóstica, realizada siguiendo las condiciones metodológicas que hemos llevado a cabo en nuestro estudio.

Así mismo, en el estudio de Chi-Li Chung publicado en Chest del 2003, se analiza el efecto de las toracocentesis repetidas sobre las características del líquido pleural, citocinas, y actividad fibrinolítica en derrame pleurales malignos. Observaron que las punciones repetidas podían causar inflamación pleural y liberación local de mediadores inflamatorios como α -TNF, que llevaría a la liberación del activador inhibidor del plasminógeno (PAI-1) y la formación de fibrina en los derrames neoplásicos, pero no hay mención acerca del efecto sobre los constituyentes bioquímicos del líquido pleural.

El grupo de Haro-Esarriol en 2006 publicó en Archivos de Bronconeumología un artículo en el que se analizaba el efecto de las toracocentesis y de la biopsia pleural en la bioquímica y citología del líquido pleural de los pacientes con un exudado linfocitario. Demostraron que una única toracocentesis no modifica los valores de la bioquímica o citología pleurales a las 48 horas. En cuanto a la biopsia pleural transparietal, vieron que los valores de LDH aumentaban de forma significativa en los casos con neoplasia pleural o aquellos casos en los que se partía de valores más elevados de LDH en la primera punción (>266 U/L). Además, demostraron que, tras ambas técnicas diagnósticas, no existía modificación en el número de eosinófilos del líquido pleural.

Estos hallazgos no se han podido comprobar hasta la fecha en derrames pleurales de tipo trasudativo.

En referencia al cambio de los eosinófilos en el líquido pleural de los pacientes sometidos a diversas toracocentesis, en artículos como los de M.A Martínez-García y Lucía Ferreiro, se analiza la presencia de eosinófilos en el líquido pleural, animando a buscar la etiología responsable del derrame, sin confiar en la benignidad de los mismos

por la sola presencia de estas células en el recuento de laboratorio. En el primero de los trabajos mencionados (*Martínez-García M.A, 2000*), se reclutaron 358 pacientes, de los cuales 45 presentaban derrame pleural eosinofílico (12.6%); de éstos, 11 eran de etiología maligna, 7 casos idiopáticos y 27 benignos (1 hidronefrosis, 10 paraneumónicos no complicados, 5 complicados, 7 derrames tuberculosos, 3 derrames secundarios a ascitis por cirrosis y un caso de TEP). No encontraron diferencias de prevalencia entre derrames eosinofílicos (DPE) y no eosinofílicos (DPNE) de los diferentes diagnósticos encontrados. En el segundo de los estudios (*Ferreiro L, 2011*), se plantearon conocer la incidencia y etología de los derrames pleurales eosinófilos (DPE), así como comprobar si las toracocentesis repetidas aumentaban los eosinófilos en líquido pleural. En este estudio donde se analizaron 730 muestras de líquido pleural correspondientes a 605 pacientes ingresados en un período de 6 años, se identificaron 55 muestras de DPE en 50 pacientes. Las etiologías más frecuentes fueron: desconocida (36%) y neoplasia (30%). Se incluyeron pacientes con trasudados pleurales, comprendidos en el 8% de los DPE (4/50) y el 20.7% de los DPNE (115/555), y se vio que el número de eosinófilos era mayor en los DPE no malignos que en los malignos. A 100 pacientes (16.5%) se les repitió la toracocentesis. De los 9 con un DPE en la primera, 6 lo mantenían en la segunda. De los 91 restantes, con un derrame pleural no eosinofílico (DPNE) en la primera punción, 8 (8.8%) tuvieron DPE en las sucesivas. El porcentaje de eosinófilos no aumentó en las toracocentesis sucesivas ($p=0.427$). En los DPE se encontró correlación significativa entre los números de hematíes y de eosinófilos en líquido pleura.

Existen estudios semejantes previos en la literatura, realizados en peritoneo (*Hoefs JC, 1981*) (*Runyon BA, 1986*) en los que se ha observado un aumento en el número de leucocitos y de su poder opsonico. Estos hallazgos se atribuyeron al efecto de los diuréticos y no al efecto traumático de las punciones, tras observar que este incremento fue

más marcado tras el tratamiento diurético que tras las paracentesis repetidas en ausencia de tratamiento diurético.

Más aún, Broaddus y Araya hallaron que la inserción de un catéter pleural transdiafragmático en conejos, causaba un aumento en el número de neutrófilos que migraban al espacio pleural (*Broaddus VC, 1992*). Pero la entrada de neutrófilos no se acompañaba de un aumento en la entrada de líquido o de proteínas.

El nuestro es el primer estudio que reproduce este efecto en humanos y que pretende estudiar el papel del traumatismo repetido en el líquido pleural. Se realizaron tres toracocentesis consecutivas a pacientes con derrame pleural con criterios de trasudado secundario a insuficiencia cardíaca y, tras 24 horas de tratamiento diurético, se repitió una cuarta toracocentesis.

Los valores absolutos en líquido pleural de todos los parámetros bioquímicos estudiados, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, así como los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina, no mostraron diferencias significativas cuando las tres primeras muestras se compararon entre sí.

Pudimos ver que el cociente de LDH se modificó en la 3^o punción pleural, en el único paciente en el que la punción resultó traumática de forma evidente (coincidiendo con una elevación del número de eritrocitos), alterando consecuentemente la clasificación según Light por tener una apariencia bioquímica de exudado. En los escasos artículos en la bibliografía sobre cambios en la bioquímica pleural en relación a presencia de un número concreto de hematíes, se nos insiste en la modificación que se lleva a cabo de los parámetros bioquímicos ante la presencia de un número considerable de hematíes (*Ugurman, 2003*) (*Porcel, 2008*). Los hematíes tienen una elevada concentración de LDH intraeritrocitario, por lo cual una muestra lisada (ya sea de líquido pleural o sangre) puede aumentar falsamente los niveles de LDH. Una posible solución en estos casos es determinar las subunidades de la

LDH, ya que la isoenzima de la LDH presente mayoritariamente en los eritrocitos es la LDH1.

La enzima LDH posee un peso molecular de 140 KDa. Es un tetrámero compuesto por 4 subunidades de peso molecular 35.000 daltons cada una. Las subunidades consisten en dos formas, H ("Heart", corazón) y M ("Muscle", músculo), las cuales se encuentran polimerizadas para formar las cinco isoenzimas de LDH (LDH-1 a LDH-5), con diferentes propiedades físicas y químicas. Mientras LDH1 comprende cuatro subunidades H (H₄), LDH5 está compuesta por cuatro subunidades M (M₄). Las isoenzimas LDH2, LDH3 y LDH4, comprenden H₃M, H₂M₂ y HM₃, respectivamente. El nivel de la enzima LDH en los tejidos es muy elevado, unas 500 veces en comparación con el suero. Por tanto, las fugas de esta enzima de los tejidos, incluso de una zona pequeña, puede incrementar el nivel de LDH en suero o cualquier otro fluido corporal adyacente. La concentración de las isoenzimas en suero normal es LDH1: 19-30 %, LDH2: 32-48%, LDH3: 12-22 %, LDH4: 5-11 %, LDH5: 5-13 %.

La enzima LDH se encuentra en el citoplasma de todas las células, por tanto, su valor de especificidad diagnóstica es limitado, si no fuese por la presencia de isoenzimas, que presentan actividades diferentes en los distintos tejidos. Mientras el corazón, los hematíes y el riñón muestran un predominio de LDH1, las isoenzimas intermedias LDH2, LDH3 y LDH4 derivan principalmente de los leucocitos, pulmón, bazo, ganglios linfáticos y plaquetas. La LDH5 se encuentra fundamentalmente en el hígado y el músculo esquelético (*Pantegini, 2014*).

Al ser más o menos órgano-específicos, los patrones de isoenzimas pueden utilizarse para localizar la fuente de liberación de LDH. En el trabajo de Saint-Remy, el perfil isoenzimático de los trasudados solo difería del suero por un ligero aumento de LDH4 y LDH5 (*Saint-Remy, 1996*). Nosotros no determinamos las isoenzimas de la LDH.

Ninguno de los parámetros bioquímicos estudiados, sus cocientes o gradientes, ni ninguno de los parámetros de infección (glucosa, pH y leucocitos) se modificaron tras las toracocentesis repetidas, ni siquiera en los casos con derrames pleurales de menor volumen de líquido pleural en la radiografía de tórax, donde el riesgo de daño por la punción se puede ver aumentado, aunque la única punción inesperadamente traumática aconteció en un derrame pleural de pequeño volumen.

Por ello, quisimos averiguar qué ocurriría si se dividían en dos grupos los casos del estudio, según la cuantía del derrame en la radiografía de tórax. Los cambios producidos en los valores absolutos en líquido pleural, los cocientes entre el líquido pleural y suero de las proteínas totales, albúmina, colesterol, y LDH, y los gradientes entre suero y líquido pleural de proteínas y albúmina, agrupados los pacientes según el volumen del derrame pleural en la radiografía de tórax inicial, no muestra significación estadística en ninguno de ellos cuando se comparan ambos grupos.

En cuanto a las modificaciones acaecidas en el pH del líquido pleural y su relación con el uso de anestésica tópica hemos encontrado poca bibliografía al respecto; el artículo publicado por David Jiménez en el Chest de 1999, se analizaba el efecto deletéreo de la mepivacaína en el equilibrio ácido-base del líquido pleural de los pacientes incluídos en su investigación. Se analizaron 50 pacientes con derrame pleural paraneumónico (pH <7.1 DP complicado, 7.1-7.3 DP límite, >7.3 DP no complicado). Se extrajeron 2 muestras de 4 ml de líquido pleural en dos grupos (grupo A: antes de anestésico, grupo B: tras recibir 5ml de mepivacaína al 2%). Hubo diferencias estadísticamente significativas del pH en ambos grupos; los valores de pH en el grupo B predijo de forma errónea la necesidad de drenaje torácico en los paciente en 2 de 4 casos (50%); y en aquellos casos en los que el derrame era <15% del volumen del hemitórax afecto, hubo hasta un 80% de discordancia en la clasificación de los pacientes y el valor del pH en este grupo hizo

que se produjera el error en la indicación del tubo torácico en 2 de 2 pacientes (100%).

En nuestro estudio, utilizamos una aguja intramuscular de 40 x 8 (21 G 1 ½ 0.8x40 Nr 2 TW.PM), y no se utilizó anestesia local en ninguno de los pacientes incluidos en nuestro estudio, por lo que el efecto de la punción con lidocaína previa a la toracocentesis diagnóstica, así como el de los cambios en el líquido pleural por dicho fármaco, pueden obviarse en este análisis.

Como otros factores de confusión podemos contar con los cambios posibles del pH, por el retraso en procesar la muestra, posible sobreinfección del espacio pleural o el efecto de la anestesia tópica en el espacio pleural. Descartado el efecto de la anestesia local (no utilizada en ningún paciente en este estudio), y el de la infección (improbable en ausencia de gérmenes en los cultivos repetidos del líquido pleural y en ausencia de un incremento del porcentaje del recuento de neutrófilos), y el procesamiento inmediato de las muestras, hace muy improbables todas estas posibilidades.

Por otro lado, quisimos volver a comprobar si se repetían los resultados previos de nuestro grupo, en este caso con un tratamiento diurético más precoz (recordemos que en el trabajo previo la primera valoración comparativa se inició a las 54 horas del tratamiento diurético efectivo).

Como hemos dicho antes, la mayor parte de los falsos exudados por los criterios de Light ocurren en pacientes en tratamiento diurético. La absorción del líquido pleural se realiza de manera fundamental o única a través de los linfáticos y éstos lo hacen de forma indiscriminada con respecto a sus componentes, por lo que la concentración de proteínas permanece constante y por ello son éstas un fiel indicador de la permeabilidad vascular. Durante la diuresis las cosas cambian, ya que la presión oncótica de la sangre aumenta y como consecuencia, se produce el paso de agua desde el espacio extravascular (incluida la

cavidad pleural) a la sangre con el consiguiente aumento en la concentración de las proteínas en el líquido pleural (*Bartter T, 1994*).

Puesto que uno de los parámetros bioquímicos incluidos en los criterios de Light son las proteínas totales, no es de extrañar que su aplicación conduzca a confusión en pacientes con derrames pleurales trasudativos en diuresis. A ello se une también la utilización de la concentración de la LDH, que, al tratarse de otra proteína, también se concentra en líquido pleural durante el tratamiento diurético efectivo, al tiempo que su producción hepática y su concentración sanguínea disminuyen como resultado de la disminución de la congestión hepática. Para superar este inconveniente, se ha recomendado el uso de criterios alternativos en pacientes en tratamiento diurético, como los gradientes de albúmina y proteínas (*Roth BJ. Chest 1990*) (*Romero-Candeira S. Am J Med 2001*).

Los resultados de nuestro grupo muestran que la aplicación indiscriminada de estos criterios alternativos en todos los pacientes en tratamiento diurético no mejora el rendimiento diagnóstico. Porque sólo algunos pacientes seleccionados pueden beneficiarse del uso de estos criterios alternativos, es por lo que se ha recomendado utilizarlos sólo en pacientes en tratamiento diurético que por criterios clínicos se piense que padecen un trasudado, pero por criterios bioquímicos el líquido pleural tiene características de exudado (*Romero S, Hernández L. Curr Opin Pulm Med 2004*).

Estudios previos en la literatura científica muestran que el líquido pleural obtenido de pacientes con insuficiencia cardíaca, tras ser sometidos a diuresis efectiva, puede ser malinterpretado como exudado. Chakko et al, realizaron toracocentesis a 8 pacientes con derrames pleurales debidos a insuficiencia cardíaca, antes de recibir tratamiento diurético y tras una media de 6 ± 2 días de tratamiento. La segunda toracocentesis mostró un incremento significativo tanto en los niveles de proteínas como en los de LDH. Además, en 6 de los 8 pacientes incluidos en el estudio, estos cambios producidos en la

bioquímica del líquido pleural habían sido lo suficientemente importantes para dar lugar a que los criterios de Light et al. fueran positivos para exudados.

Shinto y Light, sin embargo, en un estudio realizado en 12 pacientes, hallaron que, a pesar de que tanto los niveles en líquido pleural de las proteínas y de la LDH muestran un incremento significativo en su concentración en pacientes con insuficiencia cardíaca en las primeras 48 horas de iniciación de diuresis, muy rara vez esto provoca confusión con un exudado pleural (en su estudio, sólo un paciente desarrolló características bioquímicas de exudado pleural).

En nuestros pacientes, en el momento de la realización de la cuarta toracocentesis (tras 24 horas de diuresis), ni las células blancas ni los eritrocitos habían sufrido cambios significativos, mientras que algunos de los marcadores de exudado-trasudado habían aumentado, aunque no de forma significativa (salvo la albúmina que se incrementó de forma significativa). No obstante, incluso excluyendo el falso positivo atribuible al cociente de LDH en la punción accidentalmente traumática, en la cuarta extracción había ya dos pacientes (13%) mal clasificados según los criterios de Light por elevación de la LDH total en líquido pleural.

La comparación estadística de nuestros resultados con los obtenidos previamente por nuestro grupo (Romero, 2001), hay que interpretarla con cautela, pues las diferencias observadas, se producen en el contexto de diferencias significativas en las varianzas analizadas en cada caso y el test estadístico por tanto se aplica de forma aproximada, no categórica. Cómo se pueden producir estas variaciones no podemos explicarlo de un modo estadístico, sino presumiendo que se deban a diferencias en la población estudiada. Al inicio del estudio de Romero et al, las concentraciones totales de albúmina y colesterol, y los cocientes de LDH, colesterol, proteína y albúmina eran discretamente mayores que las que presentaban nuestros pacientes, y

quizás podrían explicarse por la gravedad de la cardiopatía o por el volumen del derrame pleural.

A pesar de no haber obtenido resultados significativos, en trasudados secundarios a fallo cardíaco hemos podido observar, en los valores del líquido pleural (LDH, proteínas totales, colesterol), en el cociente de LDH, cociente y gradiente de proteínas, una tendencia a mantenerse más o menos constantes durante la realización de toracocentesis repetidas antes de instaurar tratamiento diurético, así como la tendencia a concentrarse de forma llamativa todos los parámetros bioquímicos analizados en el líquido pleural con el inicio de la diuresis, de una forma progresiva con el paso del tiempo, y observando un aumento del número de falsos exudados con el incremento de dicha diuresis. Por esto, podemos pensar con los resultados obtenidos de nuestro estudio, que realmente los cambios que observamos puedan deberse al efecto genuino de los diuréticos y no a la injuria de la repetición de las punciones.



VII. CONCLUSIONES

1. Los parámetros bioquímicos de los trasudados secundarios a insuficiencia cardíaca no presentan modificaciones destacables tras la realización de toracocentesis repetidas cuando la punción no es traumática.

2. Los parámetros de inflamación/infección (pH, leucocitos y glucosa) tampoco se ven alterados por las toracocentesis repetidas.

3. El recuento de eritrocitos, en ausencia de punción traumática, tampoco incrementa sus niveles.

4. Cuando la punción es claramente traumática, hay que desconfiar de los valores de la LDH en el líquido pleural.

5. La probabilidad de clasificar erróneamente con las toracocentesis repetidas un trasudado como exudado es prácticamente inexistente, ni siquiera en DP de pequeño tamaño.

6. El efecto concentrador de los diuréticos produce una elevación precoz de los constituyentes del LP, ya evidente a las 24 horas de instaurado el tratamiento diurético, que conlleva una mala clasificación de los derrames pleurales como exudados en al menos un 13% de los casos.

7. Este efecto se acentúa conforme pasa el tiempo en tratamiento diurético efectivo.



VIII. BIBLIOGRAFIA

- Agostoni E. Pleural space mechanics. *Physiol Rev* 1972; 52:57-128.
- Akkurt I, Copur AS, Samurkasoglu AB et al. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1993; 103(5): 1634.
- Albertine KH, Wiener-Kronish JP; Bastacky J et al. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol* 1991; 70: 123-34.
- Ansari T, Idell S. Management of undiagnosed persistent pleural effusions. *Clinics Chest Medicine* 1998; 19(2): 401-11.
- Antony VB and Holm K. Testing the waters. Differentiating transudates from exudates. *Chest* 1995; 108(5): 1191-92.
- Antony VB, Sahn SA, Mossman B et al. Pleural cell biology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1236-39.
- Asch M, Golish J, Eng P et al. Transudative malignant pleural effusions: Prevalence and mechanisms. *South Med J.* 1998; 91: 23-26.
- Assi Z, Caruso JL, Herndon J et al. Cytologically proved malignant pleural effusions. Distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998;113:1302-04.
- ATS Board of Directors. Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Rev Respir Dis* 1988; 110: 257-58.

- ATS. Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. Am Rev Respir Dis 1987; 136:1066
- Bartter T. Keep testing the waters. Chest 1996; 110(1): 300.
- Bartter T, Mayo PD, Pratter M et al. Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators. Chest 1993; 103: 1873-76.
- Bartter T, Santarelli R, Akers SM et al. The evaluation of pleural effusion. Chest 1994; 106:1209-14.
- Bartter T, Santarelli RJ, Pratter MR et al. Transudates vs exudates: Genug ! Chest 1996; 109(6): 1419-20
- Berger HW, Mejía E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973; 63:88-92.
- Black LF. Pleural space and pleural fluid. Mayo Clin Proc 1972; 47:493-506
- Boutin C, Viallat JR, Cargnino P et al. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 588-92.
- Broaddus, VC. What is the origin of pleural transudates and exudates? Chest 1992; 102 (3): 658-9.
- Broaddus VC and Araya M. Liquid and protein dynamics using a new minimally invasive pleural catheter in rabbits. J Appl Physiol 1992; 72: 51-7

- Burgess LJ, Maritz FJ and Taljaard JJF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. Chest 1995; 107:1604-09.
- Bynum IJ, Wilson JE. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. Arch Intern Med 1976; 136:159-6.
- Caminero JA. Tuberculosis pleural. Med Clin (Barc) 1990; 94:384-388
- Cantó-Armengod A. Macroscopic characteristics of pleural metastases arising from the breast and observed y diagnostic thoracoscopy. Am Rev Respir Dis 1990, 142:616-8.
- Carleton RA. Dichotomus disservice? Ann Intern Med 1997; 126: 589-91.
- Carr DT, Power MH. Clinical value of measurements of concentration of protein in pleural fluid. N Engl J Med 1958; 259:926-927.
- Ceyhan B and Celikel T. Serum-effusion albumin gradient in separation of transudative and exudative pleural effusions. Chest 1994; 105(3): 974
- Chakko SC, Calswell SH and Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Chest 1989; 95: 798-802.
- Chakko S. Pleural effusion in congestive heart failure. Chest 1990; 98 (3): 521-22.

- Chakko S, Woska D, Martínez H, Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerburg RJ. Clinical, radiographic and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-359.
- Chung Chi-Li et al. Effect of repeated thoracenteses on fluid characteristics, cytokines and fibrinolytic activity in malignant pleural effusion. *Chest* 2003; 123 (4): 1188-1195.
- Coe JE, Aikawa JK. Cholesterol Pleural Effusión. *Arch Intern Med* 1961; 108:763-774.
- Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest* 2001; 119:1547-62
- Collins T and Shan SA. Thoracentesis. Clinical value, complications, technical problems, and patient experience. *Chest* 1987; 91(6): 817-22.
- Costa M. Quiroga T and Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenases. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995; 108: 1260-63.
- Costa M, Cruz E and Quiroga T. Keep testing the waters. *Chest* 1996; 110(1): 299.
- Cruz E, Quiroga T and Costa M. Measurement of pleural fluid cholesterol levels. *Chest* 1997; 111(2): 525-6

- Chang DB, Yang PC, Luh KT et al. Ultrasound-guided pleural biopsy with tru-cut needle. Chest 1991; 1328-33
- Decker DA, Dines DE, Payne WS, Bernatz PE et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978; 74:640-4.
- Dhande V, Kattwinkel J, Afford B. Recurrent bilateral pleural effusions secondary to superior vena cava obstruction as a complication of central venous catheterization. Pediatrics 1983; 72: 109-113.
- Díez JM, Alonso Peces E, Izquierdo Alonso JL et al. Utilidad de los marcadores biológicos en el derrame pleural. Revista Clínica Española 1996; 196(2): 107-11.
- Diñes DE, Fierre RV, Franzen SJ. The value of cells in the pleural fluid in the differential diagnosis. Mayo Clin Proc 1975; 50:571-572.
- Eid AA, Keddissi JI and Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. Chest 1999; 115: 1066-69.
- Ena J, Valls V, Pérez de Oteyza C, Enríquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin (Barc).1990; 95:333-335.
- Epstein DM, Kline L, Albelda SM, Miller WT. Tuberculosis pleural effusion. Chest 1987; 91:106-109

- Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusions of unknown origin. Chest 1986; 90:514-515
- Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. Thorax 1966; 21:577-582.
- Fernández C, Orts D, Sánchez J, Hernández L, Martín C, Romero S. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? Am J Respir Crit Care Med 2000;161: A69.
- Fernández C, Martín C, Aranda I, Romero S. Malignant transient pleural transudate. A sign of early lymphatic tumoral obstruction. Respiration 2000; 67:333-6
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Fármacos diuréticos. En Farmacología Clínica. Ed Eunsa 1988; 623-39.
- García-Pachón E, Padilla-Navas I, Sánchez JF et al. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. Chest 1996; 110: 97-101.
- Gaudio E, Rendina EA, Pannarale et al. Surface morphology of the human pleura: a scanning electron microscopic study. Chest 1988; 92: 149-53.
- Goetteher A, Roa J, Standord GG et al. Hypothyroidism and pleural effusions. Chest 1990; 98:1130-32

- Grogan DR, Irwin RS, Channick R et al. Complications associated with thoracentesis. Arch Intern Med 1990; 150:873-77.
- Gunnels JJ. Perplexing pleural effusion. Chest 1978; 74(4): 390-93.
- Hamm HH, Brohan U, Bohmer R et al. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. Chest 1987; 92(2): 296-302.
- Hanun H. , Brohan U., Bohmer R. , Missmahí H-P. Cholesterol in Pleural Effusions. A Diagnostic Aid. Chest 1987; 92:296-302.
- Haro-Estarriol M, Álvarez-Castillo LA, Baldó-Padró X, Ramírez-Malagón JM, Rubio-Goday M, Sendra-Salillas S. Influencia de la toracocentesis y la biopsia pleural en la bioquímica y la citología del líquido pleural. Arch Bronconeumol, 2007; 43 (5): 277-82
- Harris RJ, Kavuru MS, Metha AC et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. Chest 1995; 107 (3):845-52
- Harris RJ, Karvuru MS, Rice TW. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy, a review. Chest 1995;108 (3):828-41
- Health and Public Committee, American College of Physicians. Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions. Ann Intern Med 1985; 103: 799-802.

- Heffner JE, Brown LK and Barbieri CA, for the Primary Study Investigators. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Chest 1997; 111: 970-80.
- Hoefs JC. Increase in ascitis white blood cell and protein concentrations during diuresis in patients with chronic liver disease. Hepatology 1981; 1(3): 249-54.
- Hoefs JC. Serum protein concentration and portal pressure determine the ascitic fluid protein concentration in patients with chronic liver disease. J Lab Clin Med 1989; 102: 260-73.
- Hughson WG, Friedman PJ, Feigin DS et al. Postpartum pleural effusion: a common radiologic finding. Ann Intern Med 1982; 97: 856-58.
- Inderbitzi Rg, Grillet MP. Risk and hazards of videothoracoscopy: a collective review. Eur L Cardiothoracic Surg 1996; 61:1066-9
- Jiménez Catro D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Preto E, Yusen RD. Modification of pleural fluid pH by local anesthesia. Chest 1999; 116:399-402
- Judson MA, Sahn SA. Pulmonary physiologic abnormalities caused by pleural disease. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 1995; 16 (4): 346-53.

- Kaiser LR, Bavaria JE. Complications of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993;65:796-8
- Kajani MA, Yoo YK, Alexander JA et al. Serum-ascites albumin gradient in nonalcoholic liver disease. *Digestive Diseases and Science* 1990; 35(1): 33-37.
- Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 :1638-1646.
- Keller RR. Once more: Light's criteria revisited. *Respiration* 2000; 67: 11-12.
- Kinasewitz GT. Transudative effusions. *Eur Respir J* 1997; 10: 714-18
- Kiockars M, Petterson T, Riska H, Hellstrom PE, Norhagen A. Pleural fluid lysozyme in human disease. *Aren Intern Med.* 1979;139:73-77.
- Kupfer Yizhak, Tessler Sidney. Congestive heart failure and thoracentesis. *Annals of Internal Medicine* 1986, 104 (4): 584-5.
- Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion. A statistical study of 436 patients. *N Engl J Med.* 1955; 252:79-83.

- Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL et al. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 1966; 64: 341-51.
- Light RW. Anatomy of the pleura. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 1-7.
- Light RW. Anatomy of the pleura. En Light RW, ed *Pleural diseases*. Williams & Wilkins 1995; 1-2.
- Light RW. Approach to the patient. En Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 75-83.
- Light RW. Clinical manifestations and useful tests. En Light RW ed. *Pleural diseases*. Williams & Wilkins 1995; 36-74.
- Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-481.
- Light RW. Falsely high refractometric readings for the specific gravity of pleural fluid. *Chest* 1979; 76: 300-01.
- Light RW. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990 second edition.
- Light RW. Physiology of the pleural space. En Light RW, ed *Pleural diseases*. Williams & Wilkins 1995; 7-16.
- Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225:257-259.

- Light RW. Thoracentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 311-326.
- Light, RW. Thoracoscopy. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 338-44.
- Light RW. Transudative pleural effusions. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 83-92.
- Light RW. Useful tests on the pleural fluid in the management of patients with pleural effusions. Current Opinion in Pulmonary Medicine 1999; 5:245-49.
- Light RW, Ball WC. Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. Am Rev Respir Dis 1973; 108:660-664.
- Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid: their value and clinical diagnosis. Arch Intern Med 1973; 132:854-60.
- Right RW, George RB. Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. Chest 1976; 69: 621-25.
- Light RW, Jenkinson SG, Minh V et al. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. Am Rev Respir Dis 1980; 121:799-804.
- Light RW, Luchsinger P. Metabolic activity of pleural fluid. J Appl Physiol 1973; 34:97-101.

- Light RW, McGregor MI, Ball WC et al. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. Chest 1973; 224: 857-61.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC et al. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. Annals of Internal Medicine 1972; 77: 507-13.
- Light RW, Stansbury DW, Brown SE. The relationship between pleural pressures and changes in pulmonary function after therapeutic thoracentesis. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 658-61.
- Light RW. The Light criteria. The beginning and why they are useful 40 years later. Clin Chest Med 34, 2013:21-26
- Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. Eur Respir J 1998; 11:213-21
- Marel M, Zrustová M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. Chest 1993; 104:1486-89.
- Martínez-García MA, Cases Viedma E, Cordero_rodíguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, Sanchis-Aldás JL. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. Eur Respir J 2000; 15:166-169
- Martínez Vázquez JM, Ocaña I, Ribera E. et al. Diagnóstico temprano de la tuberculosis pleuroperitoneal

mediante la determinación de la adenosín deaminasa. Med Clin (Barc). 1984; 83:578-580.

➤ Mauer K and Manzione NC. Usefulness of serum-ascites albumin difference in separating transudative from exudative ascites. Another look. Digestive Diseases and Science 1988; 33(10): 1208-12.

➤ Mcfarlane JR, Holman CW. Chylothorax. Am Rev Respir Dis. 1972;105:287-291.

➤ McLaughlin RF. Bronchial artery distribution in various animals. Am Rev Respir Dise 1983; 128:857-858

➤ McLaughlin RF, Tyler WS, Canada Ro. The subgross pulmonary anatomy in various mammals and man. JAMA 1961; 175: 694-7.

➤ Meisel S; Shamiss A, Thaler M et al. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. Chest 1990; 98: 141-44.

➤ Mcfarlane JR, Holman CW. Chylothorax. Am Rev Respir Dis. 1972; 105: 287-291.

➤ Menzies R and Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. Annals of Internal Medicine 1991; 114: 271-276.

➤ Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. Eur Respir J. 1997 ; 100:219-225.

- Nakamura T, Hara H, Ijima F et al. The effect of changing the contact surface area between pleural liquid and pleura on the turnover of pleural liquid. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 481-84.
- Nakamura T, Tanaka Y, Fukabori T et al. The role of lymphatics in removing pleural liquid in discrete hydrothorax. *Eur Respir J* 1988; 1:826-831.
- Nishida O, Arellano R, Cheng DCH, et al. Gas exchange and hemodynamics in experimental pleural effusion. *Crit Care Med* 199; 27: 583-87.
- Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7:180-2
- Ortega L, Heredia JL, Armengol R y col. Papel de la Broncofibroscopia en el estudio del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 1988;24(Suppl 1):63.
- Ortega L, Heredia JL, Armengol R, Mir I, Romanillas T, Armengol J. Diagnóstico diferencial entre exudados y trasudados pleurales: valor del Colesterol. *Med Clin(Barc)* 1991; 96:367-370.
- Page RD, Jeffrey RR, Donnelly RJ. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1989;48:66-8
- Paré P, Talbot J and Hoefs JC. Serum-ascites albumin concentration gradient: A physiologic approach to the differential diagnosis of ascites. *Gastroenterology* 1983; 85: 240-44.

- Peterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions. A two-stage laboratory approach. JAMA 1984; 252 (8): 105-153.
- Pillay VKG, Total proteins in serous fluids in cardiac failure. S Afr Med J 1965; 39: 142-43.
- Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 825-847.
- Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. Arch Intern Med 1984; 144: 325-28.
- Porcel JM, Vives M, Cao G, Esquerda A, Rubio M, Rivas C. Measurement of Pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. AM J Med 2004, 116: 417- 420
- Rector WG, Reynolds TB. Superiority of the serum-ascites albumin difference over the ascites total protein concentration in separation of "transudative" and "exudative" ascites. The American Journal of Medicine 1984; 77: 83-5.
- Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on evaluation and management of heart failure). Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Circulation 1995; 92: 2764-84.
- Rocco VT and Ware AT. Cirrhotic ascites. Pathophysiology, diagnosis, and management. Ann Intern Med 1986; 105: 573-85.

- Rodríguez Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Derrames pleurales benignos en enfermos neoplásicos. Frecuencia y mecanismos etiopatogénicos en una serie necrópsica. Rev Clin Esp 1988; 183:311-312.
- Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Pleural metastatic tumour and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. Eur Respir J 1989; 2:366-69.
- Romero S, Candela A, Arriero JM et al. Biochemical discrimination of transudates and exudates. Chest 1994; 106(5): 1636.
- Romero S, Candela A, Martín C et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. Chest 1993; 104: 399-404.
- Romero S, Candela A and Arriero JM. Keep testing the waters. Chest 1996; 110(1): 299.
- Romero Candeira S, Valverde Molina J, Martín Serrano C, Izquierdo Patrón M, Hernández Blasco L. Rentabilidad diagnóstica de la fibrobroncoscopia en los derrames pleurales. Rev Clin Esp 1991; 188:390-392.
- Romero Candeira S, Martín Serrano C, Hernández Blasco L. Amyloidosis and pleural disease. Chest 1991;100:292
- Romero S, Navarro P, Trigo C, Valdes AJ, Martín C. Utilidad de la determinación de parámetros grasos en los derrames pleurales. Med. Clin (Barc) 1989; 92:450-453.

- Romero S, Martínez A, Hernández L et al. Light's criteria revisited: Consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudates from exudates. *Respiration* 2000; 67: 18-23.
- Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Senent Español C, García Raja A, Zaragoza Zaragoza C, Serralta Buades J, Martín Serrano C. Utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de los derrames pleurales. Antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína y orosomucoide. *Med Clin* 1986;86:439-443.
- Romero-Candeira S., Fernández C., Martín C., Sánchez-Paya J., Hernández L. Influence of diuretics on the concentrations of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 681-686.
- Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts David, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions?. *Chest* 2002; 122: 1524-1529
- Roth BJ and Cragun WH. Serum-effusion albumin gradient in separation of transudative and exudative pleural effusions. *Chest* 1994; 105(3): 974-5.
- Roth MB. Evaluating pleural fluid. *Chest* 1996; 110(1): 7-8.
- Roth BJ, O'Meara T and Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-49.

- Rubinstein D, Mc Innes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: Diagnosis and management. *Gastroenterology* 1985; 88: 188-191
- Runyon BA and Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1984; 4(6): 1209-11.
- Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudates concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992; 117: 215-220.
- Runyon BA and Van Epps D. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986; 6(3): 396-99.
- Runyon BA, Antillon MR and Montano AA. Effect of diuresis versus therapeutic paracentesis on ascitic fluid opsonic activity and serum complement. *Gastroenterology* 1989; 97: 158-62.
- Runyon BA. Nonmicrobial nonneutrocytic bacterial ascites: A variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990; 12(4): 710-15.
- Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK et al. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 145-49.
- Sahn SA. The pathophysiology of pleural effusions. *Ann Rev Med*; 1990: 41:7-13
- Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.

- Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998; 19:351-61.
- Shinto RA and Light RW. Effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. The American Journal of Medicine 1990; 88: 230-234.
- Sneff MG, Corwin RW, Gold LH et al. Complications associated with thoracentesis. Chest 1986; 90(1): 97-100.
- Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Diñes DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. Mayo Clin Proc 1980;55:700- 704.
- Stark D, Shades J, Baron RL et al. Biochemical features of urinothorax. Arc Intern Med 1982; 142: 1509-11.
- Stauffer JL, Potts DE, Sahn SA. Cellular content of the normal rabbit pleural space. Acta Cytol 1978; 22: 570-4.
- Tahaoglu K, Kizkin Ö and El R. Alkaline phosphatase. Distinguishing between pleural exudates and transudates. Chest 1994; 107(6): 1912-13.
- Testut L, Laterjet A. La pleura. En Tratado de Anatomía Humana. Salvat Editores. 1974; 1003.
- Udaya BS, Prakash MD, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: Analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985;60:158-164.

- Ugurman F, Gozu A, Gcmen S, Samurkasoglu B, Onde G, Akkalyoncu B, Eryilmaz T. Effect of iatrogenis haemorrhage on biochemical parameters in pleural effusions. Respiratory Medicine 2003; 97:1265-68
- Valdés Cuadrado L., Pose Reino A., González Ponce B., Suárez Dono J. Utilidad de la determinación del Colesterol en la etiología del derrame pleural. An. Med. Intern.(Madrid) 1989;6:580-584
- Valdés L, Pose A, Suárez J et al. Cholesterol: A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. Chest 1991; 99:1097-1102.
- Valdés L, Pose A, Alvarez D et al. Biochemical discrimination of transudates and exudates. Chest 1994; 106(5): 1634-5.
- Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: An epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1565-74.
- Vereá Hernando H, Masa JF, Domínguez L, P. García- Buela J, Martín-Egaña MT, Montero C. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. Chest 1987; 91:342-345.
- Villena Garrido V. Diagnóstico del derrame pleural tumoral. Utilidad del Antígeno Carcinoembrionario, Antígeno Carbohidrato 15.3, Antígeno Carbohidrato 19.9 y Antígeno Carbohidrato 72.4. Análisis multivariante. Tesis Doctoral 1994; 7.

- Vives M, Porcel JM, Vicente de Vera MC et al. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. *Chest* 1996; 109: 1503-07.
- Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. *Clin Chest Med* 1985; 6: 3-16.
- Wang NS. The preformed stomatas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 12-20.
- Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988; 93 (4): 852-58.
- Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW et al. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:1253-56.
- Wiener-Kronish JP, Goldstein R, Matthay RA et al. Lack of association of pleural effusion with chronic pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest* 1987; 92(6): 967-70.
- Winkelmann M, Pfitzer P. Blind pleural biopsy in combination with cytology of pleural effusions. *Acta Cytol* 1981;25:373-376.
- Wróblewski F, Wróblewski R. The clinical significance of lactic dehydrogenase activity of serous effusions. *Ann Intern Med.* 1958; 48:813-822



IX. ANEXOS

ANEXO 1: AUTORIZACION TORACOCENTESIS

Al paciente.....
ingresado en la habitación....., se le va a realizar el día
.....una toracocentesis. El paciente debe
permanecer en ayunas. Para cualquier duda puede consultar
con la Unidad de Bronoscopias del Servicio de Neumología
(planta 5ª Consultas Externas. Teléfono: 37781).

Antes de realizar la exploración el paciente debe estar
informado de ello y debe firmar la autorización que viene a
continuación:

D/Dña., mayor de edad
con DNI....., en calidad de (1), libre y
voluntariamente, doy mi autorización a la realización de la
toracocentesis y biopsia pleural ciega, habiendo sido informado por el
Doctor de los métodos, riesgos, ventajas y fines
de la misma, así como de las alternativas.

Comprendo la importancia y el fundamento de este documento, y lo
firmo en Alicante a de de

Fdo. D/Dña.

(1) Propio paciente, familiar o acompañante

DATOS DEL MÉDICO QUE REALIZA EXPLORACIÓN

NOMBRE

.....

FECHA:DE..... DE.....

FIRMA.....

ANEXO nº2: Primera hoja**HOJA DE TORACOCENTESIS****NÚMERO DE TORACOCENTESIS****TELÉFONO: TORACOCENTESIS PREVIAS****POSTERIORES****MÉDICO****TABACO** NO SI Ex-F (años) a/p **DÍA****HORA ÚLTIMA INGESTA SUEROS** NO SI N. ENTERAL N.

PARENTERAL

DIURÉTICOS NO SI TIPO DOSIS

FECHA DE INICIO

ANTICOAGULACIÓN No SINTRON HEPARINA IV

HBPM

CLÍNICA: NO TOS DOLOR DISNEA FIEBRE S. CONSTITUCIONAL OTROS

NADA

DURACION DÍAS**ETIOLOGIAS POTENCIALES:** CA. BRONQUIAL NEUMONIA TBC TEP

METASTASICO ATELECTASIA ICC CIRROSIS I. RENAL HIV+ OTROS:

IMPRESIÓN CLINICA: EXUDADO TRASUDADO DOBLE**RX DE TORAX:****TAMAÑO DEL DERRAME:** PINZAMIENTO 1/5 1/3 1/2 2/3 MASIVO**TORACOCENTESIS:** DERECHA IZQUIERDA DIAGNOSTICA EVACUADORAANESTESIA SI NO ATROPINA SI NO **TOLERANCIA** BUENA MALA

REGULAR

COMPLICACIONES NO NEUMOTORAX HEMOTORAX LIPOTIMIA REACCION VAGAL

OTRAS

ANTES: EXUDADO TRASUDADO**IMPRESIÓN POR ASPECTO LIQUIDO:** EXUDADO TRASUDADO**LIQUIDO PLEURAL: CANTIDAD EXTRAIDA:** ml**ASPECTO** CLARO TURBIO AMARILLO SEROHEMATICO HEMATICO LECHOSO

PUS

CITOLOGIA:**MICROBIOLOGIA: CULTIVO** negativo positivo; **BAAR** negativo positivo**LOWENSTEIN****BIOPSIA (fecha):****COMPLICACIONES** NO NEUMOTORAX HEMOTORAX LIPOTIMIA REACCION VAGAL OTRAS**PATOLOGIA: BAAR** negativo positivo **PCR** negativo positivo**LOWENSTEIN** negativo positivo

NOMBRE

NÚMERO HISTORIA

SERVICIO SOLICITANTE

HABITACIÓN

EDAD FECHA

NACIMIENTO

SEXO MUJER HOMBRE

ANEXO nº 2: segunda hoja

BIOQUÍMICA LÍQUIDO PLEURAL

Leucocitos: Neutrófilos % ; Linfocitos %; Eos % ; Otros %.

Hematíes:

Hematocrito:

FIO2

pH

pCO2

pO2

	Líquido pleural	Suero	
Glucosa mg/dl			
LDH UI/L			
Proteínas g/dl			
Albúmina mg/dl			
Colesterol mg/dl			
Trigliceridos mg/dl			
Quilomicrones			
Amilasa UI/L			
Creatinina mg/dl			
ADA			
CEA ng/ml			
Ca 549			
Ca 15-3			
ANA			
Factor Reumatoide			

Seguimiento:

Métodos diagnósticos

Comentarios:

1º

2º

DIAGNOSTICO FINAL:

EXUDADO

TRASUDADO

