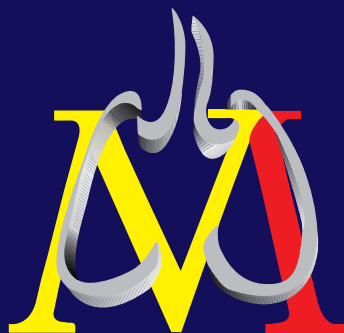


**Monografías NEUMOMADRID**

# **Enfermedades de la pleura**

**ESTEBAN PÉREZ RODRÍGUEZ  
M<sup>a</sup> VICTORIA VILLENA GARRIDO**



Monografías NEUMOMADRID

# ENFERMEDADES DE LA PLEURA

Esteban Pérez Rodríguez  
M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido



Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© NEUMOMADRID. Paseo de la Castellana, 161. 28046 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 84-8473-200-2

Depósito Legal: M-39512-2003

Monografías de la Sociedad Madrileña  
de Neumología y Cirugía Torácica

# ENFERMEDADES DE LA PLEURA

Esteban Pérez Rodríguez  
M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido

## Junta Directiva

*Presidenta:* Dra. M<sup>a</sup> Pilar de Lucas Ramos  
*Vicepresidente neumólogo:* Dr. Germán Peces-Barba Romero  
*Vicepresidente cirujano torácico:* Dr. Yatwah Pun Tam  
*Secretario:* Dr. José Luis Izquierdo Alonso  
*Tesorero:* Dra. M<sup>a</sup> Pilar Navío Martín  
*Vocal congresos:* Dra. Myriam Calle Rubio  
*Vocal científico:* Dr. Javier Jareño Esteban  
*Vocal grupos de trabajo:* Dra. Alicia De Pablo Gafas  
*Vocal pediatría:* Dr. Antonio Salcedo Posadas  
*Vocal M.I.R.:* Dra. Eva Mañas Baena  
*Expresidente en ejercicio:* Dr. Carlos Jiménez Ruiz

## Comité Científico

*Presidente:* Dr. José Javier Jareño Esteban  
*Secretario:* Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa  
*Vocales:*  
Dr. José María Echave Sustaeta  
Dra. Susana Florez Martín  
Dr. José Luis García Satué  
Dr. Javier De Miguel Díez  
Dra. Ana M<sup>a</sup> De Ramón y Casado  
Dra. Rosa M<sup>a</sup> Girón Moreno  
Dr. Javier Flandes Aldeiturriaga  
Dr. David Jiménez Castro  
Dr. Prudencio Díaz-Agero Álvarez  
Dra. Barbara Steen



# Índice de capítulos

## Introducción

*M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido, Esteban Pérez Rodríguez* ..... 9

## Embriología, anatomía y fisiología pleural

*M<sup>a</sup> Jesús Chillón Martín* ..... 11

## Aproximación al paciente con enfermedad pleural:

### Valoración clínica

*Teodoro Gutiérrez Jiménez* ..... 17

### Técnicas de imagen (Rx de tórax, ecografía torácica, TAC, RNM)

*Juan Ortiz de Saracho y Bobo* ..... 19

### Parámetros del fluido pleural, procesamiento, interpretación y tipos de diagnóstico

*David Jiménez Castro* ..... 23

## Procederes de intervención en el estudio de la enfermedad pleural:

### Técnicas: toracocentesis y biopsia ciega

*Margarita Yoldi Rodríguez* ..... 37

### Toracoscopía médica

*Francisco Rodríguez-Panadero* ..... 41

### Videotoracoscopía quirúrgica

*Ángel Salvatierra Velázquez* ..... 49

## Trasudados vs exudados pleurales. Criterios discriminantes.

### Causas de trasudado pleural y aproximación diagnóstica

*Santiago Romero Candeira, Luis Hernández Blasco, Susana Romero Brufao* .... 57

## Derrames pleurales infecciosos:

### Derrames pleurales paraneumónicos y empiemas

*Javier de Miguel Díez, Beatriz Jara Chinarro, Antonio Ventura Álvarez* ..... 69

Tuberculosis pleural	
<i>Esteban Pérez Rodríguez</i> .....	79

#### **Derrames pleurales malignos:**

Carcinomas	
<i>Mercedes Izquierdo Patrón</i> .....	95

Mesotelioma pleural	
<i>M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido</i> .....	105

Afectación pleural en los linfomas	
<i>Ignacio M. Sánchez Hernández</i> .....	113

Derrames pleurales paramalignos	
<i>Jose Ignacio de Granda Orive</i> .....	117

#### **Derrames pleurales inflamatorios no infecciosos:**

Enfermedades colágeno-vasculares	
<i>Rosario Melchor Iñiguez</i> .....	125

Patología pleural relacionada con asbesto	
<i>Antonio Ventura Álvarez, Juan José Ruiz Martín, Javier de Miguel Díez</i> .....	132

Drogas y derrame pleural	
<i>Beatriz Jara Chinarro</i> .....	139

#### **Derrames pleurales post-quirúrgicos:**

Derrame pleural post-trasplante hepático y pulmonar	
<i>Alicia de Pablo Gafas</i> .....	149

Post-cirugía abdominal	
<i>Francisco Javier García Pérez</i> .....	154

#### **Derrames pleurales quilosos (quilotórax y pseudoquilotórax)**

<i>Gema Díaz Nuevo</i> .....	157
------------------------------	-----

#### **Otras causas de derrames pleurales:**

Tromboembolismo pulmonar	
<i>Luis Hernández Blasco, Alejandro Muñoz Fernández,</i> <i>Santiago Romero Candeira</i> .....	165

Derrames pleurales relacionados con enfermedades digestivas <i>Eva María Arias Arias</i> .....	169
Síndrome de hiperestimulación ovárica <i>M<sup>a</sup> Jesús Mena Rodríguez</i> .....	172
<b>Neumotórax y hemotórax</b> <i>Yat-Wah Pun</i> .....	181
<b>Pleurodesis médica y quirúrgica</b> <i>Nuria Mañes Bonet</i> .....	197
<b>Evaluación diagnóstica del paciente con derrame pleural</b> <i>M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido</i> .....	207
<b>Perspectivas futuras en patología pleural</b> <i>Estebán Pérez Rodríguez</i> .....	211
<b>Índice de autores</b> .....	215
<b>Índice de materia</b> .....	217



# INTRODUCCIÓN

---

La patología pleural es muy prevalente. Afecta a más de 3 mil personas por millón de habitantes año, y representa el 4-10% de la patología respiratoria en los servicios de neumología. Son múltiples las patologías que pueden afectar a la pleura, bien por causa local o sistémica. Esta variabilidad de patologías justifica la dispersión en la atención de estos pacientes por diferentes especialidades clínicas y quirúrgicas, con un manejo dispar.

En los últimos años, muchos grupos interesados en la enfermedad pleural han emergido en neumología, y han puesto en evidencia, a través de sus resultados, la conveniencia de ofrecer una asistencia integrada a estos pacientes. La menor morbilidad técnica, superior eficiencia diagnóstica, mejor definición terapéutica-pronóstica, mejor nivel docente y el incremento en el desarrollo de la investigación, así lo muestran.

Este libro desarrolla aspectos básicos (embriología, anatomía y fisiología pleural), técnicos y clínicos, en los que las patologías más prevalentes son detalladas con un formato de contenido actualizado y frecuentes algoritmos de manejo adaptados a la práctica clínica que deseamos sean de gran utilidad.

Lograremos nuestro objetivo al editar este libro, si la motivación generada, incrementa la emergencia de nuevos grupos en patología pleural que ascienden en los escalones de calidad citados, puestos en marcha en beneficio de los pacientes.

**M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido**  
**Esteban Pérez Rodríguez**



# EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA PLEURAL

*M<sup>a</sup> Jesús Chillón Martín*

## EMBRIOLOGÍA

La pleura es una membrana serosa de origen mesodérmico que recubre el parénquima pulmonar, el mediastino, el diafragma y la superficie interna de la pared torácica. Se subdivide en pleura visceral y pleura parietal, quedando entre ambas un espacio cerrado denominado espacio o cavidad pleural. Embriológicamente los espacios pleural, pericárdico y peritoneal comienzan a formarse en la tercera semana de gestación<sup>(1)</sup>, cuando el mesodermo intraembrionario se diferencia a cada lado de la línea media en mesodermo paraaxial, mesodermo intermedio y lámina lateral. Posteriormente aparecen unas hendiduras en el mesodermo lateral que, al progresar, hacen que las láminas mesodérmicas se dividan en dos capas: las hojas somática y esplácnica del mesodermo. La hoja somática se continúa con el mesodermo extraembrionario que recubre la pared de la cavidad amniótica y la hoja esplácnica se continúa con el mesodermo de la pared del saco vitelino. El espacio limitado por estas hojas forma el celoma intraembrionario.

En un primer momento, el celoma intraembrionario comunica ampliamente por sus dos extremos con el celoma extraembrionario. Sin embargo, a medida que el cuerpo del embrión se pliega en sentido cefalocaudal y lateral, dicha comunicación se pierde y el celoma intraembrionario forma un amplio espacio que se extiende desde la región torácica hasta la pélvica. Las porciones torácica y abdominal del celoma se comunican a través de los canales pleurales, situados a ambos lados del intestino anterior. Tras su formación, las yemas pulmonares se desarrollan en el interior de los canales pleurales, que

comienzan a dilatarse dentro del mesénquima de la pared corporal en sentido dorsal, lateral y ventral, formando las cavidades pleurales primitivas. En sentido caudal la expansión de los canales pleurales se ve limitada por los pliegues pleuroperitoneales, los cuales se extienden en dirección anterior y ventral para dar lugar, hacia la séptima semana de desarrollo, a las membranas pleuroperitoneales que separan las porciones torácica y abdominal del celoma y que contribuirán a formar el diafragma<sup>(2)</sup>.

Por otro lado, la expansión en sentido ventral y externo de los canales pleurales ocurre por fuera de los pliegues pleuropericárdicos, a cada lado del embrión. Estos pliegues mesodérmicos, al crecer las cavidades pleurales primitivas, dan lugar a las membranas pleuropericárdicas que dividen la porción torácica del celoma en una cavidad pericárdica y dos pleurales<sup>(2)</sup>. Así, hacia la novena semana, la cavidad pleural con el pulmón primitivo en su interior se ha hecho independiente de la pericárdica y la peritoneal. En caso de separación incompleta de estos tres espacios mesodérmicos, se pueden producir diversos defectos, quistes o divertículos<sup>(1)</sup>.

El mesodermo que recubre la superficie pulmonar da lugar a la pleura visceral, mientras que la capa somática del mesodermo, que recubre el interior de la pared torácica, da lugar a la pleura parietal. El espacio que queda comprendido entre ambas pleuras será la cavidad pleural<sup>(3)</sup>. Las capas de la pleura visceral (mesotelio, membrana basal y tejido conectivo submesotelial) se forman en el periodo fetal, en dos etapas: temprana (hasta la 17<sup>a</sup> semana) y tardía (hasta el nacimiento), aunque no lle-

gan a alcanzar su total diferenciación durante el periodo prenatal, como ocurre con el pulmón. Los vasos sanguíneos comienzan a aparecer en la capa submesotelial tras la 24ª semana de gestación, antes que los vasos linfáticos<sup>(4)</sup>.

## ANATOMÍA

La pleura visceral recubre la superficie del pulmón y la pleura parietal la superficie interna de la pared torácica, la cara lateral del mediastino y la superior del diafragma, subdividiéndose por tanto en pleura parietal costal, mediastínica y diafragmática. Ambas hojas pleurales se unen en el hilio pulmonar, bajo el cual se localiza el ligamento pulmonar, formado por reflexión de las hojas pleurales hacia el diafragma. La pleura visceral se invagina hacia el pulmón subyacente formando las cisuras que dividen al pulmón en lóbulos más o menos individualizados según la profundidad de la cisura. La pleura parietal presenta unas reflexiones, o zonas de transición entre las distintas áreas pleurales, a nivel costodiafragmático, costomediastínico, mediastínico-diafragmático y vértice. Así se forman unos fondos de saco como son los senos costodiafragmáticos o costofrénicos, los senos cardiofrénicos y los costomediastínicos<sup>(5)</sup>.

Entre las dos hojas pleurales queda un espacio cerrado, el espacio o cavidad pleural, de aproximadamente 10-20 mm de ancho y cuyo interior contiene en condiciones normales una pequeña cantidad de líquido pleural (0,1-0,2 ml/kg de peso corporal, en cada hemitórax) que lubrica y mantiene independientes ambas membranas pleurales<sup>(6)</sup>.

Ambas pleuras constan de una capa de células mesoteliales que varían en cuanto a tamaño y forma, pudiendo ser aplanadas, cuboides o columnares, lo que posiblemente depende del grado de presión y estiramiento ejercido por el tejido subyacente. Estas células poseen numerosas mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso y aparato de Golgi prominentes, lo que sugiere que participan

activamente en el transporte y secreción de diferentes sustancias y en el mantenimiento de la estructura pleural<sup>(7)</sup>. Pueden segregar componentes macromoleculares de la matriz extracelular<sup>(8)</sup>, partículas fagocíticas<sup>(9)</sup>, sustancias fibrinolíticas<sup>(10)</sup> y factores quimiotácticos para los neutrófilos<sup>(11)</sup>. Además poseen microvellosidades en su polo superior, con una distribución irregular sobre la superficie pleural, siendo más abundantes en la pleura visceral que en la parietal y en las regiones caudales que en las craneales. Parece que su función es aumentar la superficie útil para el transporte de líquido<sup>(1,12)</sup>.

La capa de células mesoteliales descansa sobre una delgada membrana basal, bajo la cual se encuentra una capa de tejido conectivo que contiene abundante colágeno y elastina, y donde se localizan los vasos sanguíneos y linfáticos y las ramas nerviosas. Esta última capa en la pleura parietal es más gruesa, y en la visceral varía de menor a mayor espesor en sentido craneocaudal<sup>(1)</sup>, y forma unos septos que penetran en el pulmón para continuarse con el tejido intersticial de los tabiques interlobulillares<sup>(12,13)</sup>.

Ambas pleuras reciben su irrigación arterial de la circulación sistémica. La porción costal de la pleura parietal la recibe a través de ramas de las arterias intercostales y mamaria interna, la mediastínica de ramas de las arterias bronquiales, mamaria interna y arteria pericardiofrénica y la diafragmática de las arterias frénica superior y musculofrénicas. Además la porción apical de la pleura parietal recibe ramas de la arteria subclavia o sus colaterales<sup>(6,14)</sup>. La pleura visceral está irrigada por la circulación bronquial. En cuanto al drenaje venoso, la pleura visceral drena hacia las venas pulmonares, mientras que la pleura parietal lo hace en las venas bronquiales<sup>(6,15)</sup>. Esta diferencia en el drenaje venoso puede haber contribuido a la discusión sobre si la irrigación de la pleura visceral provenía de la circulación sistémica (bronquial) o de la pulmonar, que posee una menor presión. Por lo tanto, en el hombre ambas pleuras tienen una

circulación arterial sistémica, aunque la circulación bronquial de la pleura visceral puede tener una menor presión de perfusión que la circulación de la parietal, a causa de que drena en un sistema venoso de menor presión<sup>(1)</sup>.

El drenaje linfático de ambas pleuras difiere de forma considerable. El sistema linfático de la pleura parietal es la vía principal para el drenaje de líquido y células del espacio pleural, especialmente en las zonas más declives<sup>(16)</sup>. Entre las células mesoteliales de la pleura parietal existen numerosos poros o estomas de 6-8  $\mu\text{m}$  de diámetro que comunican con unos espacios lacunares de donde parten los vasos linfáticos, en la capa submesotelial<sup>(7,17)</sup>. Los linfáticos de la pleura parietal drenan en ganglios diferentes según las regiones: los de la superficie costal y diafragmática drenan los ganglios mediastínicos paraesternales y paravertebrales; los de la superficie mediastínica lo hacen con los ganglios traqueobronquiales<sup>(12)</sup>. La pleura visceral carece de estomas y espacios lacunares y parece que sus vasos linfáticos no conectan con el espacio pleural<sup>(18)</sup>. Si bien los conductos linfáticos se encuentran en toda la superficie pleural, son más abundantes a nivel de los lóbulos inferiores que en los superiores. Estos vasos penetran en el parénquima pulmonar existiendo una conexión directa del sistema linfático pulmonar con el de la pleura visceral, de manera que la linfa fluye hacia la parte medial del pulmón para desembocar por último en los ganglios linfáticos hiliares<sup>(16)</sup>.

Únicamente la pleura parietal posee fibras nerviosas sensitivas en su capa de tejido conectivo, procedentes de los nervios intercostales y frénico, por lo que su irritación provoca dolor. La pleura costal y la porción periférica de la diafragmática están inervadas por los nervios intercostales y el dolor ocasionado en estas áreas se refleja en la pared torácica adyacente. La región central de la pleura diafragmática se encuentra inervada por el nervio frénico, por lo que el dolor procedente de esta zona es referido al hombro homolateral. En contraste con la pleura parietal, la visceral no con-

tiene fibras nerviosas sensitivas por lo que siempre que exista dolor pleurítico indica afectación de la pleura parietal<sup>(1,12)</sup>.

## FISIOLOGÍA PLEURAL

La función principal de la pleura es facilitar el movimiento de los pulmones en el interior de la caja torácica armonizando las fuerzas elásticas y no elásticas torácicas y pulmonares, para disminuir el gasto energético de los movimientos de expansión y retracción pulmonar. Esto es posible gracias a la existencia de una presión negativa intrapleural, que evita el colapso del pulmón, y a que las dos hojas pleurales deslizan una sobre la otra gracias a la presencia de una fina capa de líquido pleural entre ellas.

### Presión intrapleural

La presión en el interior de la cavidad pleural es producto de la diferencia entre las fuerzas elásticas de la pared torácica y los pulmones. Durante la espiración el pulmón tiende a retraerse mientras que la pared torácica tiende a expandirse. El hecho de que el espacio pleural sea una cavidad cerrada permite que en su interior exista una presión negativa, que representa el gradiente diferencial entre la presión exterior a la cavidad torácica y el interior del pulmón, y mantiene cierto grado de expansión pulmonar. Así, en caso de neumotórax o de apertura del espacio pleural a presión atmosférica el pulmón disminuiría su volumen perdiendo su elongación o expansión normal<sup>(13,14)</sup>. Al final de la espiración (en condiciones de capacidad residual funcional) la presión intrapleural es de  $-5 \text{ cm H}_2\text{O}$ , haciéndose menos negativa tras una espiración máxima y más negativa al final de la inspiración, alcanzando  $-30 \text{ cm H}_2\text{O}$  en inspiración forzada<sup>(1)</sup>. Sin embargo la presión intrapleural no es uniforme a través de toda la cavidad pleural, y en bipedestación es más negativa en el vértice que en la base, con un gradiente aproximado de 0,3-0,5  $\text{cm H}_2\text{O}$  por cada centímetro de altura. Como consecuencia de este gradiente de presión pleural, en posición de erecto las

zonas superiores del pulmón se encuentran más distendidas que las inferiores<sup>(19)</sup>.

Aunque la presión intrapleurales es negativa, los gases no se acumulan en la cavidad pleural. La suma de las presiones parciales de los gases presentes en la sangre capilar que perfunde la pleura es de 700 mm Hg, es decir, 60 mm Hg inferior a la atmosférica. Esta presión contribuye a mantener el espacio pleural libre de gas al facilitar la absorción de que los gases presentes en dicho espacio hacia los capilares, evitando así su acumulación en condiciones normales<sup>(1)</sup>.

### Formación y reabsorción del líquido pleural

En condiciones fisiológicas existe una fina capa de líquido pleural entre ambas pleuras que es un ultrafiltrado del plasma, resultado de la filtración y reabsorción pleural. El volumen aproximado en cada hemitórax es de  $0,13 \pm 0,06$  ml/kg de peso corporal<sup>(20)</sup> y la tasa de producción y reabsorción es de unos pocos mililitros al día<sup>(21)</sup>. Las dos mucosas actúan como membranas semipermeables, de manera que la concentración en el líquido pleural de moléculas de pequeño tamaño como la glucosa es similar a la del plasma, mientras que la concentración de macromoléculas como la albúmina es considerablemente menor que en el plasma<sup>(14)</sup>. En condiciones normales la composición del líquido pleural (Tabla 1)<sup>(12,20)</sup> no muestra diferencias en cuanto al sexo. Sin embargo, se ha observado un aumento ligero, pero estadísticamente significativo, del porcentaje de neutrófilos en fumadores (mediana: 1 %, rango: 1-3 %) con respecto a no fumadores (mediana: 0 %, rango: 0-1 %)<sup>(22)</sup>.

Ha existido cierta controversia en cuanto a la formación y reabsorción del líquido pleural. Actualmente se sabe que la vascularización de la pleura parietal y visceral proviene de la circulación sistémica y no, como se cree previamente, que la pleura parietal estuviera irrigada por capilares sistémicos y la visceral por capilares pulmonares, de menor presión. Por lo tanto, la teoría de que el líquido pleural

**TABLA 1. Composición y pH normales del líquido pleural**

Volumen	0,13 ± 0,06 ml/kg
Células/mm <sup>3</sup>	1.000-5.000
Células mesoteliales	0-2 %
Macrófagos	64-80 %
Linfocitos	18-36 %
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	0,6-1
Proteínas	1-2 g/dl
Albúmina	50-70 %
Glucosa	Similar al plasma
LDH	< 50 % del valor en plasma
pH	plasma

provenga de la pleura parietal hacia la cavidad pleural, y se reabsorba a nivel de la pleura visceral, no parece confirmarse. Sin embargo, entre ambas redes capilares existe una diferencia importante: la de la pleura parietal dreña en el lado derecho del corazón y la de la pleura visceral en el izquierdo. También existen numerosas anastomosis intrapulmonares entre las circulaciones bronquial y pulmonar. Como consecuencia de estas diferencias anatómicas y fisiológicas la presión capilar de la pleura visceral puede ser inferior a la de la pleura parietal, es decir, más cercana a la presión capilar pulmonar. Según esto, sería posible seguir manteniendo la hipótesis de que el líquido pleural se forma en la superficie parietal y se reabsorbe en la superficie visceral. Este movimiento del líquido pleural vendría determinado por el gradiente de presión resultante de las presiones hidrostática y oncótica capilar y del líquido pleural y la presión intrapleurales. No obstante, este planteamiento de las fuerzas que regulan la dinámica del líquido pleural representa una simplificación, al no tener en cuenta las presiones tisulares, la permeabilidad de la capa mesotelial y las presiones intralinfáticas<sup>(13)</sup>.

La teoría más admitida hoy en día es la que postula que el líquido pleural proviene de los vasos sistémicos de ambas pleuras, parietal y visceral; fluye a través de las membranas pleurales hacia el interior del espacio pleural y desde allí se reabsorbe por los linfáticos de la pleura parietal<sup>(23)</sup>. En este sentido, el espacio pleural es análogo a cualquier espacio intersticial corporal. Existen varios datos que apoyan este mecanismo:

1. La presión intrapleural es inferior a la presión intersticial de ambas pleuras, lo que constituye un gradiente que favorece el paso de líquido hacia el espacio pleural, y no en sentido inverso<sup>(24)</sup>.

2. Las membranas pleurales son permeables al líquido y a las proteínas, como se ha demostrado tanto *in vitro*<sup>(25)</sup> como *in situ*<sup>(26)</sup>.

3. El paso del líquido pleural al interior del espacio pleural (aproximadamente 0,5 ml/h en el adulto) es lento y compatible con la velocidad de flujo intersticial<sup>(21)</sup>.

4. La concentración de proteínas en el líquido pleural es baja<sup>(20,21)</sup>, lo que implica que la filtración de dichas proteínas se ha producido a través de un gradiente de alta presión. En animales se ha comprobado que la concentración de proteínas en el líquido pleural y la relación entre las proteínas del líquido pleural y las del plasma son similares a los filtrados procedentes de los vasos sistémicos, de mayor presión. Por el contrario, el líquido resultante del filtrado en los vasos pulmonares, de menor presión, posee una mayor concentración de proteínas<sup>(27)</sup>.

5. Se ha observado que la concentración de proteínas en un derrame pleural no varía al irse reabsorbiendo dicho derrame. Si el líquido se absorbiera por difusión, las proteínas difundirían más lentamente, por lo que su concentración aumentaría progresivamente en el líquido pleural. Además se ha comprobado en ovejas, que los eritrocitos instilados en la cavidad pleural se absorben íntegros y casi en la misma proporción que el líquido y las proteínas. Todo ello indica que la principal vía de salida del líquido pleural debe ser a través de

orificios lo suficientemente grandes como para mantener cierto grado de absorción de líquido y proteínas y para que pasen los eritrocitos. La única vía posible serían los estomas (de 6-8 mm de diámetro) y los linfáticos de la pleura parietal, cuya capacidad de absorción aumenta de forma considerable en el caso de existir un derrame pleural<sup>(28)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Broaddus VC, Light RW. Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. En: Murray JF, Nadel JA, eds. Respiratory Medicine. Second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994. p. 2145-63.
2. Sadler TW. Body Cavities and Serous Membranes. En: Gardner JN, ed. Langman's Medical Embryology. Sixth edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 164-78.
3. Sadler TW. Respiratory System. En: Gardner JN, ed. Langman's Medical Embryology. Sixth edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. p. 228-36.
4. Michailova KN. Development of the human fetal visceral pleura. An ultrastructural study. Ann Anat 1996; 178: 91-9.
5. Light RW. Anatomy of the pleura. En: Light RW, ed. Pleural Diseases. Third edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p.1-6.
6. Sahn SA. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184-234.
7. Wang NS. Mesothelial cells in situ. Chrétien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The Pleura in Health and Disease. New York: Dekker; 1985. p. 23-38.
8. Rennard SI, Jaurand MC, Bignon J. Role of pleural mesothelial cells in the production of the submesothelial connective tissue matrix of lung. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 267-74.
9. Jaunand MC, Kaplan H, Thiollot J, Pinchon MC, Bernaudin JF, Bignon J. Phagocytosis of chrysolite fibers by pleural mesothelial cells in culture. Am J Pathol 1979; 94: 529-38.
10. Donaldson K, Brown GM, Bolton RE, Davis JMG. Fibrinolysis by rat mesothelial cells in vitro: The effect of mineral dusts at non-toxic doses. Br J Exp Pathol 1988; 69: 487-94.
11. Goodman RB, Wood RG, Martin TR, Hansos-Painton O, Kinasewitz GT. Cytokine-stimula-

- ted human mesothelial cells produce chemotactic activity for neutrophils including NAP-1/IL-8. *J Immunol* 1992; 148: 457-65.
12. Kinasewitz GT. Pleural fluid dynamics and effusions. En: Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Third edition. McGraw-Hill Companies; 1998. p. 1389-409.
  13. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. La Pleura. En: Fraser-Paré, ed. Diagnóstico de las Enfermedades del Tórax. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2002. p. 150-70.
  14. Segado Soriano A, Rodríguez Panadero F. Fisiopatología de la pleura: manejo del derrame pleural. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid: Editores Médicos S.A; 1998. p. 1671-84.
  15. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, Staub NC. Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep's visceral pleura. *Am J Anat* 1982; 165: 277-94.
  16. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. El sistema linfático de los pulmones, la pleura y el mediastino. En: Fraser-Paré, ed. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A; 2002. p. 171-93.
  17. Li J. Ultrastructural study on the pleural stomata in human. *Punct Dev Morphol* 1993; 3: 277-82.
  18. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC. The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 1984; 208: 401-9.
  19. Lai-Fook SJ, Rodarte JR. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol* 1991; 70: 967-78.
  20. Noppen M. Normal volume and cellular contents of pleural fluid. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 180-2.
  21. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Licko V, Staub NC. Protein egress and entry rates in pleural fluid and plasma in sheep. *J Appl Physiol* 1984; 54: 459-63.
  22. Noppen M, De Waele M, Rong LI, Vander Gucht K, D'Haese J, Gerlo nE, et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1023-6.
  23. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura: Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. En: Chrétien J, Brignon J, Hirsch A, eds. New York: The Pleura in Health and Disease; 1985. p. 169-93.
  24. Bhattacharya J, Gropper MA, Staub NC. Interstitial fluid pressure gradient measured by micropuncture in excised dog lung. *J Appl Physiol* 1984; 56: 271-7.
  25. Kim KJ, Critz AM, Crandall ED. Transport of water and solutes across sheep visceral pleura. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 883-92.
  26. Negrini D, Townsley MI, Taylor AE. Hydraulic conductivity of the canine pleura in vivo. *J Appl Physiol* 1990; 69: 438-42.
  27. Erdmann AJI, Vaughan TRJ, Brigham KL, Woolverton WC, Staub NC. Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ Res* 1975; 37: 271-84.
  28. Broaddus VC, Wiener-Kronish JP, Berthiaume Y, Staub NC. Removal of pleural liquid and protein by lymphatics in awake sheep. *J Appl Physiol* 1988; 64: 384-90.

# APROXIMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD PLEURAL

## VALORACIÓN CLÍNICA

*Teodoro Gutiérrez Jiménez*

## TÉCNICAS DE IMAGEN (Rx DE TÓRAX, ECOGRAFÍA TORÁCICA, TAC, RNM)

*Juan Ortiz de Saracho y Bobo*

## PARÁMETROS DEL FLUIDO PLEURAL, PROCESAMIENTO, INTERPRETACIÓN Y TIPOS DE DIAGNÓSTICO

*David Jiménez Castro*

Los síntomas más prevalentes en patología pleural son la disnea, el dolor torácico y la tos. Las características de estos síntomas y los signos acompañantes variarán según el tipo de patología pleural y el grado de afectación de la misma. Para una descripción más ordenada agruparemos la valoración clínica de la patología pleural en cuatro síndromes clínicos<sup>(1)</sup>, irritación pleural, derrame, neumotórax y paquipleuritis.

- *Irritación pleural o pleuritis seca*: es la que origina un agente inflamatorio sobre la superficie pleural convirtiéndola en áspera y rugosa por depósito de un exudado rico en fibrina. Esta irritación pleural es debida, casi siempre, a un proceso patológico de las estructuras próximas, es decir, de la pared costal, del mediastino, del abdomen superior y, sobre todo, del pulmón. Especialmente, las neumonías y el embolismo pulmonar con infarto. Otras veces la irritación pleural obedece a la manifestación local de una conectivopatía.

- *Derrame pleural*: es el resultado de la presencia de líquido de naturaleza diversa –trasudado, exudado, sangre y líquido linfático– en el espacio pleural, recibiendo los nombres

de hidrotórax, pleuritis húmeda y empiema, hemotórax y quilotórax.

- *Neumotórax*: la presencia de contenido aéreo en el espacio pleural puede ser procedente del exterior o de la vía aérea. La repercusión clínica será diferente según que el neumotórax sea cerrado, valvular o abierto.

- *Paquipleuritis*: es el proceso caracterizado por la adhesión de las dos hojas pleurales y el engrosamiento de las mismas a base del desarrollo de tejido conjuntivo fibroso.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *disnea*. Es el síntoma más frecuente<sup>(2)</sup> sobre todo en los derrames cardiogénicos, paraneumónicos y tuberculosos. Si bien el volumen del derrame puede influir en el grado de la disnea, no siempre existe una relación directa entre ambos; es posible que la existencia de dolor acompañante o la patología pulmonar subyacente así como la velocidad de acumulación del líquido justifiquen esta disociación<sup>(3)</sup>. La disnea, secundaria a neumotórax, es mayor en los pacientes con patología cardiopulmonar previa o en los casos de neumotórax valvular e hipertensivo.

El *dolor torácico*. En el caso de la pleuritis seca el dolor torácico es agudo y preciso, y aumenta con la respiración profunda y la tos. Se localiza en la pared torácica o abdominal si la irritada es la pleura parietal o la región periférica de la pleura diafragmática, mientras que el dolor será percibido en el hombro y en el cuello si el proceso afecta a la región central de la pleura diafragmática, cuya inervación depende del nervio frénico. También aparece dolor torácico en los derrames pleurales secundarios a embolismo pulmonar y hasta en el 32 % de los derrames pleurales cardiogénicos, en contra de lo esperado en un derrame de características no inflamatorias. En el caso de los neumotórax, hasta el 66 % de los pacientes cursan con dolor torácico.

La *tos*. Es seca, improductiva o ineficaz, y es debida a irritación pleural tanto en el síndrome de pleuritis seca como en el de derrame pleural o en el de neumotórax.

La fiebre y la expectoración son más habituales en los derrames paraneumónicos y tuberculosos<sup>(2)</sup>.

Es frecuente la ausencia de sintomatología en las enfermedades pleurales yatrógenas. Un 50 % de los derrames pleurales y neumotórax yatrógenos cursan de forma asintomática y sólo se descubren radiológicamente<sup>(4)</sup>. La distensión de las venas del cuello o edemas periféricos sugieren un derrame pleural secundario a fallo cardiaco congestivo; la tromboflebitis en pacientes con derrame pleural sugiere embolia pulmonar<sup>(5)</sup>.

La *exploración física*. La inspección ordenada y simétrica de ambos hemitórax permite apreciar una disminución de los movimientos respiratorios, por el dolor pleurítico, en presencia de una pleuritis seca. En los pacientes con derrame pleural relevante, el hemitórax afecto puede encontrarse abombado y relativamente inmóvil; en cambio si el derrame es pequeño o hay atelectasia pulmonar asociada, la inspección puede ser normal. En los pacientes con neumotórax, al desaparecer la presión negativa intrapleural, la pared torácica se distiende y aumenta el volumen del hemitórax afecto a la vez que reduce la motilidad, por el dolor. En pacientes con paquipleuritis hay reducción de volumen y de movilidad del hemitórax afecto, por rigidez del bloque pleuropulmonar. A la palpación, en pacientes con derrame pleural, neumotórax y paquipleuritis, muestra una disminución o abolición de las vibraciones vocales y a la percusión, matidez en presencia de derrame y timpanismo si hay neumotórax. En la auscultación pulmonar, los pacientes con pleuritis seca pueden presentar un roce pleural. En los pacientes con derrame pleural hay abolición del murmullo vesicular, y en el límite superior del derrame puede auscultarse un soplo pleural espiratorio. En los pacientes con neumotórax y paquipleuritis hay una disminución o abolición del murmullo vesicular, dependiendo del volumen del aire o del grosor de la capa de tejido fibroso.

# TÉCNICAS DE IMAGEN

## (Rx DE TÓRAX, ECOGRAFÍA TORÁCICA, TAC, RNM)

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad pleural se manifiesta por la existencia de derrame pleural y engrosamiento pleural. No siempre la presencia de líquido pleural indica enfermedad, pudiéndose detectar en un 4-6% de individuos sanos pequeñas cantidades de este en el espacio pleural<sup>(1)</sup>. La radiografía de tórax es la técnica radiológica inicial en el estudio del derrame pleural, siendo la ecografía, la TAC y la RNM técnicas complementarias en el abordaje posterior<sup>(2)</sup>. Por ello analizaremos la patología pleural y las aportaciones de las distintas técnicas de imagen en su diagnóstico.

### DERRAME PLEURAL

La radiografía de tórax es la técnica de imagen diagnóstica por excelencia. En la proyección postero-anterior (PA) el derrame se visualiza como una opacidad alta lateral que se curva ligeramente hacia abajo y con un borde superior liso en forma de menisco, terminando en el borde cardiaco. En la proyección lateral observamos una densidad semicircular, siendo alta por delante y detrás con un punto de inflexión en la línea media axilar. El líquido en la cisura es fácil de distinguir ya que la colección líquida se localiza en el área teórica de ésta y a menos que la cisura sea exactamente perpendicular al plano de la radiografía, los márgenes de la colección líquida aparecen mal definidos. Siempre se debe realizar una proyección en decúbito lateral para valorar la presencia de líquido libre. Pequeñas cantidades de líquido pueden producir atelectasias por compresión del pulmón adyacente y los derrames masivos, un colapso pulmonar completo. En el caso de los derrames masivos es preciso descartar por otros signos la existencia de patología no pleural.

El derrame subpulmonar tiene características propias. En la proyección PA el vértice del hemidiafragma está desplazado lateralmente con una caída posterior brusca, y si afecta al lado izquierdo existe una separación de la burbuja gástrica superior a 2 cm y los vasos pulmonares, que se suelen ver debajo del contorno diafragmático, desaparecen.

La *ecografía torácica* es un procedimiento no invasivo y fácil de realizar en la cama del enfermo, es de gran utilidad, no sólo en la determinación del derrame sino también en su utilización como guía para realizar toracocentesis diagnóstica o terapéutica. Esta técnica es superior a la proyección en decúbito lateral para la detección de derrames de escasa cuantía. La principal desventaja es su incapacidad para la identificación de la patología subyacente y su variabilidad dependiente del explorador.

La *tomografía axial computarizada (TAC)* detecta pequeñas cantidades de líquido y ayuda a caracterizar mejor la localización y disposición del derrame. Sus indicaciones generales son diferenciar la patología pleural de la pulmonar, determinar las características de la patología subyacente, definir el derrame como libre o loculado, servir de guía terapéutica, identificar la colocación de tubos de drenaje, detectar las complicaciones de los derrames y los cambios residuales secundarios a estos<sup>(3,4)</sup>. El líquido pleural libre en la TAC presenta un aspecto típico en “menisco” ocupando el espacio pleural posterior. Los valores de atenuación están entre los del agua (0 unidades Hounsfield [UH] ) y los de tejidos blandos (100 UH), por tanto son fácilmente distinguibles del engrosamiento pleural o las masas pleurales.

La distinción entre el derrame pleural y el abdominal se realizan basándose en cuatro signos radiológicos: signo del diafragma, sig-

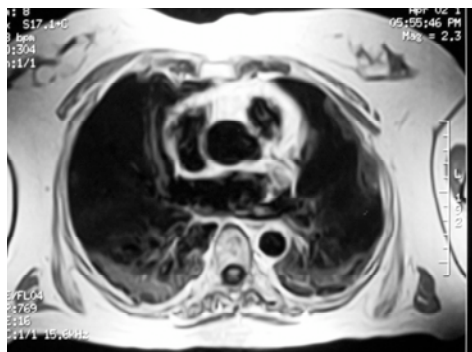


FIGURA 1. RNM de placas pleurales.

no de la interfase, signo del pilar desplazado y signo del área desnuda<sup>(5-8)</sup>.

La evaluación de la atenuación del líquido pleural tiene un valor limitado para diferenciar exudados, trasudados y quilotórax<sup>(9)</sup>, pero los derrames hemorrágicos sí pueden ser identificados por su densidad en la TAC. El engrosamiento pleural y el refuerzo tras el contraste se observan con más frecuencia en los exudados. Estos hallazgos son típicos del empiema y menos frecuentes con los derrames neoplásicos<sup>(10)</sup>.

La resonancia nuclear magnética (RNM) tiene un papel limitado en el derrame pleural, teniendo una resolución ligeramente superior a la TAC en la caracterización del líquido (Fig. 1). Las colecciones líquidas presentan baja señal en T1 y alta señal en T2 por el contenido en agua y los exudados complicados tienen mayor intensidad de señal y son más brillantes que los trasudados. El quilotórax podría ser definido con una señal similar a la de la grasa subcutánea. Los hematomas subagudos o crónicos muestran una señal típica como un anillo concéntrico, consistente en una sombra exterior compuesta por hemosiderina y una señal brillante en el centro en T1 por la metahemoglobina<sup>(2)</sup>.

### EMPIEMA

Los empiemas son derrames pleurales cuya disposición en la radiografía de tórax puede ser atípica. Cuando no está loculado es homo-

géneo y muestra el signo del menisco. Cuando se locula presenta aspecto lenticular y ángulo obtuso con la pared torácica.

La TAC es el mejor método para diferenciar el empiema del absceso de pulmón. El signo radiológico más relevante es el refuerzo de la pleura visceral y parietal (*signo de la pleura escindida*) debido al incremento del soporte vascular en la pleura inflamada tras el contraste intravenoso<sup>(11)</sup>. Ambas hojas pleurales pueden engrosarse y la grasa extrapleural adyacente entre el empiema y la pared torácica aumenta de tamaño y atenuación, particularmente si es un empiema crónico. Los bordes están bien definidos y suelen tener un aspecto lenticular.

La TAC determina la presencia de loculaciones, permite la realización de biopsias pleurales y el drenaje dirigido, objetiva el engrosamiento pleural, la extensión del pulmón atrapado y el fracaso en su expansión tras el drenaje pleural, pero no interviene en la indicación de decorticación<sup>(12)</sup>.

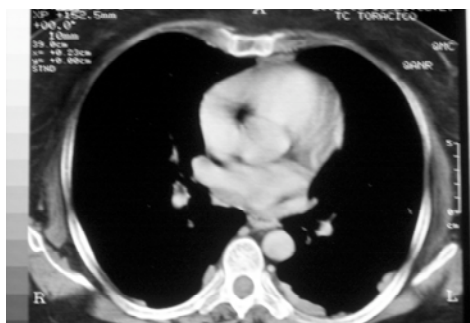
### NEUMOTÓRAX

El diagnóstico se realiza mediante radiografía de tórax en proyección PA en espiración completa visualizando la línea pleural. La TAC es útil en los neumotórax de pacientes politraumatizados y en las unidades de cuidados intensivos, donde la radiografía de tórax realizada en supino no nos da toda la información.

### ENFERMEDAD FOCAL PLEURAL

#### Fibrosis pleural. Enfermedad pleural inducida por exposición al asbesto

En relación con el asbesto destacan principalmente el *engrosamiento pleural difuso* y *las placas pleurales*. Radiológicamente se considera que hay engrosamiento pleural difuso al visualizar una densidad pleural regular continua que se extiende al menos un 25 % de la pared torácica, con o sin obliteración del seno costofrénico<sup>(13)</sup>. Es preciso realizar una radiografía en decúbito lateral para diferen-



**FIGURA 2.** Placas pleurales bilaterales posteriores: TAC.

ciarlo del derrame pleural. En la TAC se define cuando se extiende más de 8 cm en sentido craneocaudal, 5 cm en sentido lateral y la pleura mide más de 3 mm de espesor<sup>(14)</sup>. La grasa subcostal puede simular engrosamiento difuso en personas obesas, y se identifica como tejido de baja densidad interno a las costillas y externo a la pleural parietal.

En la *radiografía de tórax* las placas pleurales relacionadas con la exposición al asbesto aparecen casi exclusivamente en la pleura parietal y pueden calcificarse (10%). Su valor predictivo es del 79%, frente al 100% de la TAC de alta resolución (TACAR). Se localizan bilateral y posterolateralmente, en los márgenes inferiores de las costillas y en la superficie diafragmática (Fig. 2). Si son unilaterales suelen ser izquierdas. El TACAR es superior en la detección de dichas placas<sup>(15)</sup>, distinguiéndolas de la grasa extrapleural. Las placas aparecen como áreas de engrosamiento pleural separadas de la costilla y del tejido blando por una fina capa de grasa. Es frecuente el ensanchamiento de las costillas adyacentes al foco de pleura engrosada y calcificada.

### Tumores localizados

Los tumores pleurales se dividen en dos grupos: localizados generalmente benignos y difusos invariablemente malignos. Los tumores pleurales localizados son infrecuentes. Entre ellos se encuentran los tumores fibrosos, que representan menos del 5% de los

tumores pleurales y de los que más de la mitad son benignos. Radiológicamente son encapsulados, con amplia base de contacto pleural, con pedículo que puede ser móvil y cambiar de posición en la seriación radiológica o con la posición. Los que invaden la pared torácica suelen recurrir localmente y algunos se asocian a derrame pleural. Los que alcanzan gran tamaño (> de 10 cm de diámetro) suelen ser malignos, forman un ángulo agudo con la pared y se calcifican en menos del 5% de los casos. Los hallazgos de la TAC son similares a los de la radiología convencional, encontrándose lesiones heterogéneas por la necrosis y la hemorragia<sup>(16)</sup>.

Los lipomas y liposarcomas suelen ser lesiones asintomáticas, descubriéndose de forma casual. La radiología convencional no ayuda en el diagnóstico. La TAC delimita el origen pleural y su composición grasa (-50 a 150HU)<sup>(17)</sup>. Los lipomas benignos presentan uniformidad grasa. El liposarcoma es heterogéneo con atenuación superior a -50 HU.

### Extensión pleural del carcinoma broncogénico

La TAC y la RNM se utilizan para demostrar la afectación T3 de estos tumores<sup>(18,19)</sup>. Signos de invasión son la destrucción costal o la presencia de una masa de tejido blando fuera del margen costal en la pared torácica. La pared torácica se valora mejor con la RNM especialmente en los tumores de Pancoast<sup>(20)</sup>. La señal en T1 y T2 se ve incrementada con la administración de gadolinio.

### ENFERMEDAD PLEURAL DIFUSA

#### Mesotelioma maligno

Es una neoplasia infrecuente y existen en un 80% antecedentes de exposición al asbesto. Radiológicamente se detecta un engrosamiento difuso y nodular asociado o no a derrame pleural. La TAC y la RNM permiten valorar la extensión y el estadiaje<sup>(21)</sup>. Los hallazgos más frecuentes son: engrosamiento pleural (92%), engrosamiento de cisuras interlobares (86%),

derrame pleural (74 %) y pérdida de volumen del hemitórax afecto (42 %). La RNM muestra incremento de señal T1 y moderado en T2 y es superior a la TAC en la valoración de la extensión del tumor. La tomografía de emisión de positrones puede en un futuro desempeñar un papel importante en su diagnóstico.

### **Metástasis pleurales**

Son la afectación neoplásica pleural más común (95 %). Suelen ser de adenocarcinomas de origen en pulmón, mama, ovario o estómago. El derrame pleural es la manifestación más frecuente y ocasionalmente aparece engrosamiento pleural difuso y nodulación pleural<sup>(22)</sup>.

La morfología en TAC y RNM es similar, observándose en esta última aumento de la intensidad en T2 en las lesiones malignas (sensibilidad 100 % y especificidad 87 %)<sup>(23)</sup>.

### **CALCIFICACIÓN PLEURAL**

Localizadas en la pleura visceral, suelen ser el resultado de hemotórax, pletórax o derrame tuberculoso y se asocia a engrosamiento pleural extenso.

### **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Esther Yagüe Zapatero, del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital El Bierzo, por la colaboración en este capítulo.

# PARÁMETROS DEL FLUIDO PLEURAL, PROCESAMIENTO, INTERPRETACIÓN Y TIPOS DE DIAGNÓSTICO

## INTRODUCCIÓN

Habitualmente el espacio pleural contiene pocos mililitros de líquido pleural. Si hay una cantidad suficiente como para ser detectada en una radiografía de tórax, se debe buscar alguna de las causas descritas como responsables de derrame pleural. En la tabla 1 se recoge la incidencia anual aproximada de las enfermedades más frecuentemente causantes de derrame pleural<sup>(1)</sup>. En una serie de 850 pacientes<sup>(2)</sup>, las 3 causas más frecuentes de derrame pleural fueron la malignidad, los derrames paraneumónicos y la tuberculosis pleural. La insuficiencia cardiaca congestiva y la cirrosis hepática fueron las causas más frecuentes de trasudados pleurales mientras que la malignidad y la neumonía se encuentran a la cabeza de las causas de exudado pleural<sup>(2)</sup>.

La historia clínica y la exploración física son básicas en la evaluación de los pacientes con derrame pleural. Jiménez y cols.<sup>(3)</sup> obtuvieron un rendimiento diagnóstico de presunción de pretoracocentesis de un 74,19% en una serie de 720 derrames pleurales. En los casos de derrames neoplásicos, la sospecha clínica ascendió hasta el 85,25%.

La toracocentesis está indicada en presencia de un derrame pleural de más de 10 mm en una radiografía de tórax en decúbito lateral<sup>(1)</sup>. Se trata de una técnica con baja morbilidad<sup>(4,5)</sup> que proporciona información importante para el diagnóstico o tratamiento de la mayoría de los pacientes con derrame pleural<sup>(6)</sup>.

Si el paciente es diagnosticado de insuficiencia cardiaca congestiva se debe realizar tratamiento diurético<sup>(7)</sup>. No obstante, si el derrame persiste durante más de 3 días, se acompaña de fiebre o dolor torácico, es unilateral (sobre todo izquierdo) o se asocia a hipoxemia

significativa a pesar del escaso edema pulmonar, se debe realizar una toracocentesis diagnóstica. Las indicaciones de toracocentesis son idénticas en los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos<sup>(8)</sup>.

La principal contraindicación para la realización de una toracocentesis diagnóstica es la diátesis hemorrágica. No obstante, y en función de la urgencia, se puede realizar una toracocentesis empleando una técnica cuidadosa en casi cualquier paciente<sup>(9)</sup>. No debe realizarse la toracocentesis en un área cutánea afectada de cualquier proceso patológico. En nuestra expe-

**TABLA 1. Incidencia anual aproximada de distintas causas de derrame pleural en Estados Unidos**

Insuficiencia cardiaca congestiva	500.000
Neumonía	300.000
Neoplasias	200.000
Pulmón	60.000
Mama	50.000
Linfoma	40.000
Otras	50.000
Embolia de pulmón	150.000
Enfermedad viral	100.000
Cirrosis hepática	50.000
Enfermedad gastrointestinal	25.000
Enfermedad colágeno-vascular	6.000
Tuberculosis	2.000
Asbestosis	2.000
Mesotelioma	1.000

TABLA 2. **Diagnóstico y pruebas indicadas en función del aspecto del líquido pleural**

<i>Aspecto del líquido</i>	<i>Prueba indicada</i>	<i>Interpretación del resultado</i>
Hemático	Hematócrito	< 1 %: no significativo 1-20 %: cáncer, embolia o traumatismo > 50 % del hematócrito sérico: hemotórax
Purulento	Gram y cultivo	Empiema
Turbio Sobrenadante turbio	Centrifugación Triglicéridos	Sobrenadante turbio: alto contenido lípidos > 110 mg/dL: quilotórax 50-110 mg/dL: realizar lipidograma Presencia quilomicrones: quilotórax < 50 mg/dL y colesterol > 250 mg/dL: pseudoquilotórax
Achocolatado	Estudio microbiológico	Amebiasis
Viscoso	Estudio citohistológico	Mesotelioma
Amarillo-grisáceo	Citología	Células gigantes multinucleadas en fondo granular necrótico: artritis reumatoide <sup>(20)</sup>
Olor amoniacal	Creatinina pleural	Creatinina pleura/suero > 1: urinotórax
Olor pútrido	Gram y cultivo	Infección por anaerobios

riencia<sup>(4)</sup>, la única contraindicación absoluta para la realización de una toracocentesis es la del paciente no colaborador.

Habitualmente no es necesaria la realización de una radiografía de tórax tras una toracocentesis, excepto si la toracocentesis es traumática y se extrae aire del espacio pleural durante el procedimiento, o el paciente presenta tos, dolor torácico o disnea<sup>(10,11)</sup>.

### ASPECTO DEL LÍQUIDO PLEURAL

El aspecto del líquido pleural proporciona una información muy útil (Tabla 2). La presencia de un líquido pleural hemático estrecha el diagnóstico diferencial. En una serie de 21 casos de derrame pleural hemático, 12 se debían a cáncer, 5 a embolia de pulmón, 2 a trauma y 2 a neumonía<sup>(12)</sup>. En la serie de García Luján<sup>(13)</sup>, la causa más frecuente de derrames pleurales hemáticos fue la malignidad. Si el derrame pleural tiene un aspecto macroscópico claramente sanguinolento se debe deter-

minar un hematócrito del líquido pleural para descartar el diagnóstico de hemotórax.

La presencia de un líquido pleural turbio puede deberse a células y detritos o a una elevada concentración de lípidos<sup>(1)</sup>. Un líquido pleural achocolatado (frecuentemente descrito como “pasta de anchoas”) sugiere el diagnóstico de amebiasis con fistula hepatopleural<sup>(14)</sup>. La presencia de un líquido pleural altamente viscoso es muy sugestiva de mesotelioma maligno; en estos casos, la viscosidad es secundaria a la presencia de niveles elevados de ácido hialurónico en el espacio pleural<sup>(15)</sup>. Un líquido de color amarillento-grisáceo o la presencia de restos de tejido sugiere pleuresía reumatoidea<sup>(16)</sup>. La presencia de partículas de comida orienta hacia una rotura de esófago<sup>(16)</sup>. En pacientes portadores de sonda nasogástrica, la presencia de líquido pleural semejante a la solución de alimentación enteral sugiere que la sonda ha atravesado el parénquima pulmonar<sup>(17)</sup>.

También el olor del líquido pleural proporciona información muy útil. La presencia de olor fétido orienta a infección por bacterias anaerobias y la de olor amoniacal a la presencia de un urinotórax<sup>(1)</sup>.

### MEDICIÓN DE LA PRESIÓN PLEURAL

Las mediciones de presión pleural durante la toracocentesis han sido propuestas como una ayuda útil para el diagnóstico. En un estudio realizado por Light y cols.<sup>(18)</sup>, se realizaba el diagnóstico de pulmón atrapado cuando la presión pleural inicial era menor de -5 cm de H<sub>2</sub>O y bajaba rápidamente durante la toracocentesis.

En el momento actual se propone la monitorización de la presión intrapleural para evitar los efectos adversos de una disminución de la misma durante la toracocentesis evacuadora<sup>(19)</sup>. Si las presiones pleurales no se monitorizan durante la toracocentesis, Light recomienda no evacuar más de 1.000 mililitros de líquido al día a fin de evitar el riesgo de que se produzca edema pulmonar. Sin embargo, estas recomendaciones no se han evaluado con exactitud.

### ANÁLISIS MÍNIMO DEL LÍQUIDO PLEURAL

Un derrame pleural trasudativo ocurre cuando se acumula el líquido pleural como consecuencia de un desequilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas. Las principales causas de trasudados pleurales son la insuficiencia cardíaca congestiva y la cirrosis hepática.

Un exudado pleural se produce cuando los factores locales que influyen en la acumulación de líquido pleural se encuentran alterados. Las principales causas de exudados pleurales son las neoplasias, las infecciones y la tuberculosis pleural.

La distinción entre trasudados y exudados constituye el primer escalón en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales<sup>(21)</sup>. Si se trata de un exudado pleural, se requieren pruebas diagnósticas adicionales para establecer la causa local de la enfermedad; por el con-

trario, si se trata de un trasudado, se debe diferenciar clínicamente entre la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis hepática o el síndrome nefrótico e iniciar el tratamiento de una de estas causas.

Los criterios de Light han sido empleados clásicamente para diferenciar entre exudados y trasudados pleurales<sup>(22)</sup>; según estos criterios, un exudado pleural debe cumplir alguno de estos criterios, mientras que un trasudado pleural no cumple ninguno de ellos:

- Relación proteínas pleura/suero mayor de 0,5.
- Relación lactato deshidrogenasa (LDH) pleura/suero mayor de 0,6.
- LDH pleural mayor de 2/3 del límite superior sérico de LDH.

Distintos estudios han tratado de identificar parámetros más eficaces que los criterios de Light<sup>(23-25)</sup>. Un metaanálisis publicado en 1997 demostró la excelente capacidad discriminativa de estos criterios<sup>(26)</sup>. Los criterios de Light son muy sensibles para el diagnóstico de exudados pleurales pero disminuyen en especificidad, es decir, algunos trasudados pleurales son erróneamente clasificados como exudados. Si la clínica del paciente sugiere que la causa del derrame pleural es trasudativa pero el derrame es clasificado como exudado según los criterios de Light, se ha propuesto la medición del gradiente de albúmina entre el líquido pleural y el suero. Casi todos los pacientes con un gradiente mayor de 1,2 gramos por decilitro tendrán un trasudado pleural<sup>(27, 28)</sup>.

Por tanto, el análisis mínimo del líquido pleural debe incluir la determinación de los criterios de Light o, en su defecto, la de LDH y colesterol en el líquido pleural<sup>(29)</sup>.

Actualmente se admite que los resultados de la toracocentesis se deben utilizar para modificar la probabilidad pretest del clínico<sup>(30,31)</sup>. De un 3,8 a un 11 % de los derrames malignos (confirmados por citología) son trasudados según los criterios de Light<sup>(32,33)</sup>. Como la presunción clínica pretoracocentesis del diagnóstico de exudado pleural es alta<sup>(3)</sup>, si se sospe-

cha una etiología causante de exudado pleural se deberían solicitar igualmente los análisis complementarios destinados a su diagnóstico.

### ANÁLISIS COMPLEMENTARIO DE LOS EXUDADOS PLEURALES

En el grupo de los exudados pleurales se requieren pruebas diagnósticas adicionales para establecer la causa del derrame pleural.

#### Recuento celular

El recuento celular total y diferencial es útil en el diagnóstico diferencial de los exudados pleurales. La presencia de más de un 50 % de neutrófilos en el líquido pleural indica la existencia de un proceso pleural agudo. En una serie, el 81 % de los derrames paraneumónicos, el 80 % de las tromboembolias de pulmón y el 80 % de las pancreatitis presentaban más del 50 % de neutrófilos y sólo el 16 % de los derrames malignos y ninguna de las tuberculosis pleurales presentaban neutrofilia<sup>(12)</sup>. Si el paciente presenta simultáneamente un infiltrado parenquimatoso, el diagnóstico más probable es el de neumonía o tromboembolia de pulmón<sup>(1)</sup>. Si el paciente no presenta infiltrados parenquimatosos, los diagnósticos más probables son la tromboembolia de pulmón, las enfermedades virales, procesos gastrointestinales y, en raras ocasiones, la tuberculosis pleural aguda<sup>(1)</sup>. Aunque aproximadamente un 10 % de los trasudados pleurales contienen neutrófilos predominantemente, este hecho carece de importancia clínica<sup>(12)</sup>.

Un predominio de células mononucleares indica la presencia de un proceso pleural crónico. En los casos en los que predominan los linfocitos, los diagnósticos más probables son las neoplasias y la tuberculosis pleural, aunque se han descrito en derrames secundarios a cirugía de revascularización miocárdica<sup>(12,34,35)</sup>. Los datos combinados de 2 series<sup>(12,34)</sup> demuestran que el 94 % de los exudados pleurales linfocíticos se debían a cáncer o tuberculosis. En nuestra experiencia, el 62,5 % de los derrames pleurales linfocíticos resultaron

malignos o tuberculosos<sup>(36)</sup>. En función de estos hallazgos, la presencia de linfocitosis en un exudado pleural es habitualmente indicación para la realización de una biopsia pleural cerrada. Un tercio de los trasudados pleurales son predominantemente linfocíticos, pero este hallazgo no supone una indicación para la realización de una biopsia pleural<sup>(12)</sup>.

La presencia de células mesoteliales en el líquido pleural puede ser de gran ayuda diagnóstica ya que este hallazgo prácticamente descarta la tuberculosis pleural como causa del derrame<sup>(37,38)</sup>.

La eosinofilia pleural sugiere normalmente una enfermedad benigna y autolimitada, habitualmente asociada a la presencia de aire o sangre en el espacio pleural<sup>(12)</sup>. Sin embargo, varios estudios han demostrado que las neoplasias son tan frecuentes entre los derrames pleurales eosinófilos como en los no eosinófilos<sup>(36,39)</sup>. Nosotros encontramos que la prevalencia de eosinofilia en los derrames malignos es baja (4,3 %), pero que la malignidad constituye la segunda causa de eosinofilia pleural<sup>(39)</sup>. Además, existe la misma probabilidad de que sea maligno tanto un derrame pleural eosinófilo como no eosinófilo. Por tanto, la eosinofilia pleural no debe impedir la búsqueda de malignidad en caso de que exista una sospecha clínica fundada<sup>(39)</sup>.

El diagnóstico diferencial de los derrames pleurales eosinófilos incluye la pleuritis secundaria a fármacos<sup>(12)</sup>, la asbestosis pleural<sup>(40)</sup>, paragonimiasis<sup>(41)</sup> o la enfermedad de Churg-Strauss<sup>(42)</sup>. Entre los fármacos que producen pleuritis eosinófila destacan el dantrolene, la bromocriptina y la nitrofurantoína.

La eosinofilia pleural prácticamente excluye el diagnóstico de tuberculosis pleural<sup>(39,40)</sup>. En nuestra serie, la presencia de eosinofilia en un derrame pleural idiopático es un dato de buen pronóstico y es factible la vigilancia estrecha del paciente sin necesidad de progresar a técnicas invasivas<sup>(39)</sup>. Es probable que la mayoría de estos derrames se deban a infecciones virales o a tromboembolias de pulmón no diagnosticadas<sup>(1)</sup>.

## Estudio microbiológico

Tradicionalmente se ha recomendado el cultivo (aerobio y anaerobio) del líquido pleural de pacientes con exudados pleurales no diagnosticados<sup>(1)</sup>. También se aconseja la tinción de Gram de la muestra pleural. El rendimiento de los cultivos se incrementa si las muestras de líquido pleural son inoculadas a pie de cama<sup>(43)</sup>.

No obstante, sólo existe un estudio que haya valorado de forma prospectiva la utilidad de los estudios microbiológicos en una serie consecutiva de derrames pleurales<sup>(44)</sup>. En este trabajo, el rendimiento del estudio microbiológico de los derrames pleurales paraneumónicos fue tan sólo de un 19,7%. La tinción de Gram aportó un diagnóstico rápido únicamente en 5 casos. El pH pleural presentó un valor predictivo positivo de un 82% para indicar la necesidad de drenaje torácico. En ningún caso el estudio microbiológico de los derrames pleurales aportó información que modificara la supervivencia de los pacientes con derrame pleural.

La contrainmunolectroforesis (CIE) es una técnica que detecta antígenos bacterianos en el líquido pleural. La ventaja sobre los cultivos es que los resultados están disponibles antes y se puede aplicar un tratamiento antibiótico apropiado precozmente. Otra ventaja es que los resultados permanecen positivos varios días después de que se haya iniciado el tratamiento antibiótico<sup>(45,46)</sup>. La CIE es especialmente útil en niños con derrame pleural, en los que la mayoría de los derrames pleurales se deben a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, una proporción importante de derrames paraneumónicos en adultos se deben a bacterias anaerobias, para las que no hay disponibles antígenos para realizar estos estudios. Por tanto, en el momento actual no se pueden recomendar rutinariamente para el diagnóstico etiológico de los derrames paraneumónicos.

La cromatografía de gases es una técnica propuesta para el diagnóstico de las infeccio-

nes pleurales por organismos anaerobios<sup>(45)</sup>. Sin embargo, se trata de un procedimiento caro y laborioso que requiere personal especializado, por lo que tampoco se recomienda su uso rutinario.

Si existe sospecha razonable de tuberculosis pleural<sup>(47)</sup> se debe solicitar cultivo para micobacterias. La tinción para micobacterias tiene un rendimiento muy bajo excepto en los casos de empiema tuberculoso o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>(48, 49)</sup>, por lo que no se recomienda rutinariamente.

## Glucosa pleural

La medición de la glucosa pleural es útil puesto que valores menores de 60 mg/dL indican que el paciente probablemente presente un derrame paraneumónico complicado<sup>(50)</sup> o una neoplasia pleural<sup>(51, 52)</sup>. Otras causas infrecuentes de valores pleurales bajos de glucosa incluyen la tuberculosis pleural, la paragonimiasis, el hemotórax, la enfermedad de Churg-Strauss y, raramente, la pleuritis reumatoidea o lúpica<sup>(1)</sup>. Los bajos niveles de glucosa encontrados en los derrames pleurales secundarios a artritis reumatoidea se deben probablemente al paso alterado de glucosa al líquido pleural y a la eliminación deficitaria de productos del metabolismo glucosado<sup>(53)</sup>. En el estudio de Carr y cols.<sup>(54)</sup>, 10 de 11 pacientes con derrame de origen reumático tenían niveles de glucosa en el líquido pleural inferiores a 17 mg/dL. En otro estudio retrospectivo de 18 derrames reumáticos, el 82% de los pacientes tenían niveles de glucosa pleural menores de 38 mg/dL<sup>(55)</sup>.

La glucosa pleural se ha utilizado clásicamente para establecer la necesidad de drenaje torácico en los derrames paraneumónicos<sup>(56,57)</sup>. No obstante, un metaanálisis realizado por Heffner y cols.<sup>(50)</sup> demostró que el pH pleural posee la mayor eficacia para identificar los derrames paraneumónicos complicados.

Varios estudios<sup>(52,58)</sup> han demostrado que niveles bajos de glucosa en los derrames malignos se correlacionan con un mayor rendi-

miento diagnóstico de la citología y tienen un valor predictivo de peor pronóstico.

### LDH pleural

Los valores pleurales de lactato deshidrogenasa (LDH) reflejan el grado de inflamación de las superficies pleurales. El aumento de los niveles de LDH en sucesivas toracocentesis es indicativo de empeoramiento de la inflamación pleural, y se debería perseguir el diagnóstico agresivamente. Por el contrario, si los valores de LDH disminuyen en sucesivas toracocentesis, la inflamación pleural está mejorando, y no es necesario ser agresivo en la aproximación diagnóstica al paciente<sup>(1)</sup>.

En los exudados pleurales definidos únicamente por la LDH, se debe considerar el diagnóstico de neoplasia<sup>(22)</sup> o de neumonía por *Pneumocystis carinii*<sup>(59)</sup>.

Aunque los valores pleurales de LDH se han utilizado para predecir la necesidad de drenaje torácico en los derrames paraneumónicos<sup>(56,57)</sup>, son menos eficaces que la determinación del pH pleural<sup>(50)</sup> y no se recomiendan de forma rutinaria con esta finalidad<sup>(60)</sup>.

### pH pleural

La determinación del pH pleural es útil en el diagnóstico diferencial de los exudados pleurales. La presencia de un pH pleural menor de 7,20 reduce el diagnóstico a alguna de las siguientes causas<sup>(1)</sup>: derrame paraneumónico complicado, rotura esofágica, pleuresía reumatoidea, tuberculosis pleural, enfermedad maligna, hemotórax, urinotórax<sup>(61)</sup>, acidosis sistémica, paragonimiasis o pleuritis lúpica.

El pH pleural debe ser medido con el mismo cuidado que el pH arterial. El líquido pleural debe ser recogido en una jeringa heparinizada. Se debe conservar en hielo antes de su transporte al laboratorio debido a la generación espontánea de ácido por el líquido<sup>(18)</sup>, aunque un estudio reciente demostraba que el pH no se modifica a temperatura ambiente durante la primera hora después la toracocentesis<sup>(62)</sup>.

La medición del pH pleural se debe realizar mediante una máquina de gases<sup>(63)</sup> y se debe evitar la anestesia previa<sup>(64)</sup>.

El pH pleural tiene gran utilidad para establecer la necesidad de drenaje torácico en los derrames paraneumónicos<sup>(56,57)</sup>. Un metaanálisis publicado por Heffner y cols.<sup>(50)</sup> establece un punto de corte que varía entre 7,21 y 7,29 en función de consideraciones coste-prevalencia.

Un pH menor de 7,30 en los derrames pleurales malignos se asocia con peor pronóstico, mayor rendimiento de la citología y de la biopsia pleural y menor éxito de la pleurodesis química que cuando el pH es mayor de 7,30<sup>(65)</sup>. Sin embargo, 2 metaanálisis de más de 400 pacientes con derrame pleural maligno han demostrado que el pH no debería usarse como criterio único para decidir la conveniencia de la pleurodesis o para predecir la supervivencia<sup>(66,67)</sup>. Otros factores, como el estado general del paciente<sup>(68)</sup> y el tipo de neoplasia<sup>(66)</sup>, deben ser tenidos en cuenta. Los pacientes deben ser evaluados individualmente a la hora de decidir la posibilidad de una pleurodesis.

### Amilasa

Un nivel aumentado de amilasa en el líquido pleural puede ayudar a reducir el diagnóstico diferencial a tres situaciones: enfermedad pancreática, neoplasia o rotura esofágica<sup>(51)</sup>. Light encuentra elevación de la amilasa pleural en 4 de 5 pancreatitis con derrame asociado, normalmente con valores mucho más altos que los de la amilasa sérica. Los niveles elevados de amilasa en los pacientes con rotura esofágica se deben al paso de la saliva al espacio pleural<sup>(69)</sup>. La amilasa se encuentra elevada aproximadamente en el 10 % de los derrames pleurales malignos<sup>(70)</sup>. En la mayoría de los casos la relación amilasa pleura/suero es mayor de 1. Las neoplasias pulmonares y ginecológicas son las que con más frecuencia se asocian a niveles altos de amilasa en el líquido pleural.

La amilasa pleural debe ser medida sólo si la historia clínica o los síntomas sugieren enfer-

medad pancreática o rotura esofágica. En ausencia de estas indicaciones, la determinación rutinaria de la amilasa pleural carece de utilidad<sup>(71)</sup>.

### Creatinina

Stark publicó 3 casos de urinotórax asociados a niveles elevados de creatinina en el líquido pleural<sup>(72)</sup>. En 71 pacientes con derrames de otras etiologías, los niveles de creatinina pleural no estaban por encima de los valores séricos, lo que sugería que la relación de la creatinina pleura/suero mayor de 1 podía ser específica de urinotórax. No obstante, su sensibilidad se desconoce.

### Lípidos

El análisis de los lípidos del líquido pleural está indicado en los casos de sospecha de quilotórax y pseudoquilotórax. El diagnóstico de quilotórax se realiza si se cumplen los 3 criterios siguientes: triglicéridos pleurales mayores de 110 mg/dL, relación de triglicéridos pleura/suero mayor de 1 y un cociente de colesterol pleura/suero menor de 1<sup>(73)</sup>. Cuando los valores de triglicéridos se encuentran entre 50 y 110 mg/dL, la presencia de quilomicrones en el líquido pleural confirma el diagnóstico.

### Inmunología

En un trabajo, 11 de 13 pacientes con pleuritis lúpica tenían anticuerpos antinucleares (ANA) en el líquido pleural con títulos mayores de 1:160; en 9 pacientes, la relación ANA pleura/suero fue mayor de 1<sup>(74)</sup>. En un grupo control de 67 derrames pleurales de origen no lúpico, ninguno tenía niveles de ANA en el mismo. Por el contrario, en otro estudio reciente la determinación de anticuerpos antinucleares fue positiva a títulos altos en 13 de 145 pacientes con derrames pleurales no lúpicos<sup>(75)</sup>.

En el estudio de Good<sup>(74)</sup>, la presencia de células LE confirmó el diagnóstico en 7 de los 8 pacientes analizados. Sin embargo, las preparaciones de células LE no se recomiendan puesto que, aunque parecen específicas para el diagnóstico, su sensibilidad oscila del 0 al

90%<sup>(54,74,76)</sup>, raramente son realizadas y no resultan fiables<sup>(77)</sup>.

Halla examinó la utilidad de la determinación de inmunocomplejos y complemento en el líquido pleural de 12 pacientes con artritis reumatoide, 9 con lupus eritematoso sistémico y 39 con otras enfermedades<sup>(78)</sup>. Los niveles bajos de complemento sirvieron para diferenciar los derrames reumatoideos y lúpicos de los controles, pero no diferenciaban entre uno reumatoideo y uno lúpico. Los niveles de inmunocomplejos estaban elevados en el líquido pleural en comparación con el suero en los derrames reumatoideos; por el contrario, en los lúpicos eran normales.

Por tanto, los estudios inmunológicos en el líquido pleural proporcionan escasa información diagnóstica<sup>(79)</sup>. El diagnóstico de la pleuritis lúpica o reumatoidea se debe realizar mediante la presentación clínica y la determinación de niveles de anticuerpos antinucleares y factor reumatoide en suero.

### Citología pleural

La citología del líquido pleural es un medio eficiente, barato y mínimamente invasivo para establecer el diagnóstico de enfermedad maligna. El análisis citológico del líquido pleural establece el diagnóstico en más del 70% de los casos de adenocarcinomas metastásicos<sup>(80,81)</sup>. El estudio citológico es menos útil en los casos de mesotelioma, carcinoma epidermoide, linfoma o sarcoma. Si se sospecha derrame pleural maligno, se deben recoger varios cientos de mililitros en la primera toracocentesis<sup>(82)</sup>. Este procedimiento no aumenta el rendimiento del estudio inicial pero, si es negativo, la siguiente toracocentesis puede proporcionar un líquido pleural con menos células degeneradas y más células malignas recién exfoliadas. Light y cols.<sup>(12)</sup> encuentran que una segunda citología por toracocentesis aumentaba el rendimiento diagnóstico del 63 al 70%.

La biopsia pleural cerrada tiene un rendimiento menor que la citología puesto que las metástasis pleurales suelen ser focales y la biopsia es un procedimiento diagnóstico cie-

go<sup>(80,81,83)</sup>. No obstante, añade un 11 % de rendimiento a la citología en el diagnóstico de enfermedad pleural maligna y, dada su baja morbilidad, nuestro grupo la recomienda rutinariamente en los casos de sospecha de enfermedad neoplásica<sup>(81)</sup>. Si los resultados son negativos, la toracoscopia es el procedimiento de elección en los pacientes con sospecha de derrame pleural maligno.

En los casos en los que se sospecha el diagnóstico de linfoma, la citometría de flujo puede establecer el diagnóstico al demostrar una proliferación celular clonal en el líquido pleural<sup>(84)</sup>. Por el contrario, los marcadores tumorales no han demostrado excesiva utilidad en el diagnóstico de la enfermedad neoplásica pleural<sup>(85)</sup>.

### Pruebas diagnósticas para tuberculosis

Dado el bajo rendimiento de los estudios microbiológicos en la tuberculosis pleural<sup>(86)</sup>, se han propuesto métodos alternativos de diagnóstico como son la adenosin deaminasa, el interferón- $\gamma$  o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinación del ADN micobacteriano.

Los niveles de ADA son útiles para el diagnóstico de la tuberculosis pleural porque en esta patología son mayores que en otros exudados. Bañales y cols.<sup>(87)</sup> realizaron un metaanálisis de 2.251 casos en los que se determinó el ADA pleural mediante el método Blake-Berman. Encontraron una sensibilidad de un 99 % y una especificidad de un 89 %. Los puntos de corte variaban entre 40 y 71 UI/L, por lo que se recomendaba la necesidad de establecer un punto de corte de referencia para cada centro. Se puede concluir que el ADA pleural es un buen parámetro para el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa y puede evitar la realización de biopsias pleurales en aquellas regiones con alta prevalencia de tuberculosis<sup>(88)</sup>. Los niveles elevados de ADA en el líquido pleural se deben a aumentos de la isoenzima ADA2 y algunos autores han obtenido eficacias diagnósticas del 88-89 % mediante la determinación de isoenzimas del ADA<sup>(48,86)</sup>.

Los niveles de interferón- $\gamma$  también se encuentran elevados en los pacientes con tuberculosis pleural. Villena y cols.<sup>(89)</sup> demostraron una sensibilidad del 99 % y una especificidad del 98 % en una serie de 388 derrames pleurales, que incluía a 73 tuberculosos. Valores pleurales de interferón- $\gamma$  de 140 pg/mL son comparables a niveles de ADA de 40 UI/L para el diagnóstico de la tuberculosis pleural<sup>(90)</sup>.

Algunos autores han recomendado la determinación de la PCR para ADN micobacteriano como método de elección de la tuberculosis pleural<sup>(91)</sup>. No obstante, la PCR ofrece resultados dispares<sup>(92,93)</sup> debido al escaso número de micobacterias en el líquido pleural, el bajo número de neutrófilos y la falta de repetitividad del test<sup>(92)</sup>. Por lo tanto, no puede ser recomendado actualmente como método de elección para el diagnóstico de tuberculosis pleural<sup>(94)</sup>.

### ÁREAS INCIERTAS Y GUÍA DE MANEJO DE LOS DERRAMES PLEURALES

Actualmente no existe consenso sobre si los exudados pleurales con niveles elevados de ADA deberían ser tratados para tuberculosis pleural sin un diagnóstico de confirmación mediante biopsia pleural<sup>(79)</sup>. Nuestro grupo recomienda el diagnóstico mediante biopsia pleural cerrada excepto en aquellos casos en los que existan dificultades técnicas para su realización (poca cantidad de líquido pleural o pacientes no colaboradores).

En los casos en los que el exudado pleural permanece sin diagnosticar a pesar de toracocentesis y biopsia pleural, nuestro grupo y otros<sup>(62)</sup> recomiendan la realización de una batería de estudios pleurales y generales (fibrobroncoscopia, tomografía axial computarizada, toracoscopia), aunque ningún estudio prospectivo ha evaluado esta aproximación diagnóstica.

En el momento actual, no existe ningún algoritmo que establezca el procedimiento diagnóstico de los derrames pleurales idiópatos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Todo derrame pleural debe ser estudiado mediante una toracocentesis excepto si es de pequeña cuantía (menos de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito ipsilateral) o secundario a insuficiencia cardiaca congestiva y bilateral.

Si se sospecha que el paciente tenga un trasudado pleural, las únicas determinaciones necesarias son las de la LDH y las proteínas pleurales.

Si se sospecha la existencia de un exudado pleural, se deben determinar además el pH y la glucosa pleurales, recuento celular completo y diferencial, y estudio citológico. Los estudios microbiológicos deben ser solicitados en pacientes con sospecha de exudado paraneumónico y mala respuesta al tratamiento inicial. En los exudados pleurales linfocíticos se debe solicitar una determinación de marcadores para tuberculosis pleural (ADA, interferón- $\gamma$  o PCR en función de la disponibilidad de cada medio).

Si después de la primera toracocentesis el diagnóstico no es evidente, recomendamos un nuevo estudio pleural (incluida biopsia pleural cerrada) y alguna de las pruebas diagnósticas destinadas a descartar la presencia de una tromboembolia de pulmón.

En caso de que el diagnóstico permanezca aún incierto, la sospecha clínica, la situación del paciente y los resultados del estudio pleural deben modular la necesidad de pruebas diagnósticas invasivas como la toracoscopia o la biopsia pleural abierta.

## BIBLIOGRAFÍA

Valoración Clínica

1. Castro del Pozo, S. Manual de Patología General, Etiología, Fisiopatología, Semiología, Síndromes. 5ª Edición. Barcelona: Ed Masson-Salvat 1993.
2. Martínez-Berganza Asensio AJS. Manifestaciones Clínicas. Enfermedades de la Pleura. Ed. CEA, S.A. (Grupo JARPYO Editores). Madrid 1989. p. 45-47.
3. Pérez Rodríguez E, Villena Garrido V, Melchor Iñiguez R. Derrame Pleural. Manual de Neumología Clínica. En: de Lucas Ramos P, Jiménez

Ruiz CA, Pérez Rodríguez E, eds. Madrid 1999. p. 267-85.

4. Martínez Berganza A, Araiz JJ. Contribution de la pathologie iatrogène à l'ensemble des maladies de la plèvre. Rev Pneumol Clin 1978; 43: 151-5.
5. Light RW, Light MD. Pleural effusion. N England J Med 2002; 346: 25, 1971-7.

### Técnicas de imagen

1. Hessén L. Roentgen examination of pleural fluid: A study of the localization of free effusion: The potentialities of diagnosing minimal quantities of fluid and its existence under physiological conditions. Acta Radiol 1951; 86 (suppl).
2. McLoud TC, Flower CDR. Imaging the pleura. Sonography, CT and MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1991; 156: 1145-53.
3. Kreef L. Computed tomography of the lungs and pleura. Semin Roentgenol 1978; 13: 213-25.
4. Pugatch RD, Faling IJ, Robbins AH, Zinder GL. Differentiation of pleural and pulmonary lesions using computed tomography. J Comput Assist Tomogr 1978; 2: 601-6.
5. Alexander S, Proto AV, Clark RA. CT differentiation of subphrenic abscess and pleural effusion. AJR Am J Roentgenol. 1983; 140(1): 47-51.
6. Dwyer A. The displaced crus: A sign for distinguishing between pleural fluid and ascites on computed tomography. J Comput Assist Tomogr 1978; 2: 598-9.
7. Naidich DP, Megiow AJ, Hilton S, Hulnick DH, Siegelman SS. Computed tomography of the diaphragm: Peridiaphragmatic fluid localization. J Comput Assist Tomogr 1983; 7: 641-9.
8. Teplick JG, Teplick SK, Goodman L, Haskin ME. The interface sign: A computed tomographic sign for distinguishing pleural and intraabdominal fluid. Radiology 1982; 144: 359-62.
9. Vock P, Effman EL, Hedlund LW, Lischko MM, Putman CE. Analysis of the density of pleural fluid analogs by computed tomography. Invest Radiol 1984; 19: 10-5.
10. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. Radiology 1990; 175: 145-50.
11. Stark DD, Federle MP, Goodman PC, Podrasky AE, Webb WR. Differentiating lung abscess

- and empyema: radiography and computed tomography. *Am J Roentgenol.* 1983; 141: 163-7.
12. Kuhlman JE. Complex disease of the pleural space: the 10 questions most frequently asked of the radiologist--new approaches to their answers with CT and MR imaging. *Radiographics* 1997; 17(4): 1043-50.
  13. Rudd RM. New developments in asbestos-related pleural disease. *Thorax* 1996; 51: 210-6.
  14. Gamsu G, Aberle DR, Lynch D. Computed tomography in the diagnosis of asbestos-related thoracic disease. *J Thorac Imaging.* 1989; (1): 61-7.
  15. Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and parenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166: 729-34.
  16. Mendelson DS, Meary E, Buy JN, Pigeau I, Kirschner PA. Localized fibrous pleural mesothelioma; CT findings. *Clin Imaging* 1991; 15: 105-8.
  17. Epler GR, McCloud TC, Munn CS, Colby TV. Pleural lipoma. Diagnosis by computed tomography. *Chest* 1986; 90: 265-8.
  18. Glazer HS, Duncan MJ, Aronberg DJ et al. Pleural and chest wall invasion in bronchogenic carcinoma: CT evaluation. *Radiology* 1985; 157: 191-4.
  19. Hagggar AM, Pearlberg JL, Froelich JW et al. Chest wall invasion by carcinoma of the lung: detection by MR imaging. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 1075-8.
  20. McCloud TC, Filion RB, Edeman RR, Shepard JO. MR imaging of superior sulcus carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 233-9.
  21. Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR et al. Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting respectability. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159: 961-6.
  22. O'Donovan PB, Eng P. Pleural changes in malignant pleural effusions: appearance on computed tomography. *Cleveland Clin J Med* 1994; 61: 127-131.
  23. Falaschi F, Battolla L, Mascalchi M et al. Usefulness of MR signal intensity in distinguishing benign from malignant pleural disease. *Am J Roentgenol* 1996; 166: 963-8.
- Parámetros del fluido pleural, procesamiento, interpretación y tipos de diagnóstico
1. Light RW. *Pleural diseases.* 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 2001.
  2. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E. Análisis comparativo de los criterios de Light y otros parámetros bioquímicos para distinguir entre exudados y trasudados. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 3-6.
  3. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Izquierdo Alonso JL, Pérez-Rodríguez E. Valor del diagnóstico de presunción de los derrames pleurales. *Rev Patol Respir* 2001; 1: 5-8.
  4. Díaz G, Jiménez D, Pérez-Rodríguez E. Factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. *Chest* 2000; 117: 608-9.
  5. Colt HG, Brewer N, Barbur E. Evaluation of patient-related and procedure-related factors contributing to pneumothorax following thoracentesis. *Chest* 1999; 116: 134-8.
  6. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: clinical value, complications, technical problems and patient experience. *Chest* 1987; 91: 817-22.
  7. Shinto RA, Light RW. Effects of diuretics on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990; 88: 230-4.
  8. Fartoukh M, Azoulay E, Galliot R, Le Gall JR, Baud F, Chevret S et al. Clinically documented pleural effusions in medical ICU patients. *Chest* 2002; 121: 178-84.
  9. McVay PA, Toy PT. Lack of increased bleeding after paracentesis and thoracentesis in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 1991; 31: 164-71.
  10. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, Kennedy JD, Benazzi RB, Kallay MC et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1124-6.
  11. Alemán C, Alegre J, Armadans L, Andreu J, Falco V, Recio J et al. The value of chest roentgenography in the diagnosis of pneumothorax after thoracentesis. *Am J Med* 1999; 107: 340-3.
  12. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.
  13. García Luján R, Villena Garrido V, Montoro Zulueta FJ, Verdugo Cartas MI, López Encuentra A, Martín Escribano, P. Estudio del derrame pleural de aspecto hemático. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 163.
  14. Lyche KD, Jensen WA, Kirsch CM, Yenokida GG, Maltz GS, Knauer CM. Pleuropulmonary manifestations of hepatic amebiasis. *West J Med* 1990; 153: 275-8.

15. Rasmussen KN, Faber V. Hyaluronic acid in 247 pleural fluids. *Scand J Respir Dis* 1967; 48: 366-71.
16. Sahn SA. Pleural fluid analysis: narrowing the differential diagnosis. *Semin Respir Med* 1987; 9: 22.
17. Miller KS, Tomlinson JR, Sahn SA. Pleuropulmonary complications of enteral tube feeding. *Chest* 1985; 88: 230-3.
18. Light RW, Jenkinson SG, Minh VD, George RB. Observations on pleural fluid pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 799-804.
19. Villena V, López-Encuentra A, Pozo F, De Pablo A, Martín-Escribano P. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1534-8.
20. Nosanchuk JS, Naylor B. A unique cytologic picture in pleural fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Am J Clin Pathol* 1968; 50: 330-5.
21. Broaddus VC, Light RW. What is the origin of pleural transudates and exudates? *Chest* 1992; 102: 658-9.
22. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
23. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-404.
24. Vives M, Porcel JM, Vicente de Vera MC, Ribelles E, Rubio M. A study of Light's criteria and possible modifications for distinguishing exudative from transudative pleural effusions. *Chest* 1996; 109: 1503-17.
25. Joseph J, Badrinath P, Sahn SA. Is the pleural fluid transudate or exudate? A revisit of diagnostic criteria. *Thorax* 2001; 56: 867-70.
26. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 970-90.
27. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JJ. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604-9.
28. Romero Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 681-6.
29. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase: a simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995; 108: 1260-3.
30. Joseph J, Badrinath P, Basran GS, Sahn SA. Transudates and exudates. *Thorax* 2002; 57: 657-8.
31. Heffner JE, Sahn SA, Brown LK. Multilevel likelihood ratios for identifying exudative pleural effusions. *Chest* 2002; 121: 1916-20.
32. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E. Cytologically proved malignant pleural effusions. *Chest* 1998; 114: 1798.
33. Foresti V, Scolari N, Villa A. Positivity of pleural fluid cytologic examination in transudative pleural effusions. *Chest* 1998; 114: 1798-9.
34. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967; 66: 972-82.
35. Sadikot RT, Rogers JT, Cheng DS, Moyers P, Rodríguez M, Light RW. Pleural fluid characteristics of patients with symptomatic pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2665-8.
36. Jiménez D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J* 2003 (en prensa).
37. Hurwitz S, Leiman G, Saphiro C. Mesothelial cells in pleural fluid: TB or not TB? *Am J Med* 1980; 57: 937-9.
38. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1968; 15: 169-71.
39. Díaz Nuevo G, Jiménez Castro D, Pérez-Rodríguez E, Prieto Yaya E, Sueiro Bendito A. Eosinofilia pleural: significado diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 573-5.
40. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
41. Johnson RJ, Johnson JR. Paragonimiasis in Indochinese refugees: roentgenographic findings with clinical correlations. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 534-8.
42. Erzurum SE, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95: 1357-9.

43. Xiol X, Castellví JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996; 23: 719-23.
44. Jiménez D, Díaz D, Pérez-Rodríguez E et al. Routine use of pleural fluid cultures. Are they indicated? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 904.
45. Thadephalli H, Gangopadhyay PK. Rapid diagnosis of anaerobic empyema by direct gas-liquid chromatography of pleural fluid. *Chest* 1980; 77: 507-13.
46. Lampe RM, Chottipitayasonondh T, Sunakorn P. Detection of bacterial antigen in pleural fluid by counterimmunoelectrophoresis. *J Pediatr* 1976; 88: 557-60.
47. Ortiz de Saracho J, Pérez-Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Cicero A, Muriel A et al. Tuberculosis pleural: influencia de la edad, ADA e histología en la sospecha diagnóstica. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Supl 2): 80.
48. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
49. Heyderman RS, Makunike R, Muza T, Odwee M, Kadzirange G, Manyemba J et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: the relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 14-20.
50. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8. [Erratum, *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 823.]
51. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973; 225: 257-9.
52. Rodríguez-Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-7.
53. Sahn SA, Kaplan RL, Marlitz RM, Good JT Jr. Rheumatoid pleurisy: observations on the development of low pleural fluid pH and glucose level. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1237-8.
54. Carr DT, Power MH. Pleural fluid glucose with special reference to its concentration in rheumatoid pleurisy with effusion. *Dis Chest* 1960; 37: 321-4.
55. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-8.
56. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 813-7.
57. Heffner JE. Indications for draining a parapneumonic effusion: an evidence-based approach. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 48-58.
58. Rodríguez-Panadero F, López Mejías J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-4.
59. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, Russo R, Schnader J. Pneumocystis carinii pleural effusion: pathogenesis and pleural fluid analysis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 232-4.
60. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
61. Miller KS, Wooten S, Sahn SA. Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusions. *Am J Med* 1988; 85: 448-9.
62. Parodta BP, Goldstein LS, Laskowski DM, Mehta AC, Arroliga AC. Does pleural fluid pH change significantly at room temperature during the first hour following thoracentesis? *Chest* 2000; 117: 1043-8.
63. Lesho EP, Roth BJ. Is pH paper an acceptable, low-cost alternative to the blood gas analyzer for determining pleural fluid pH? *Chest* 1997; 112: 1291-2.
64. Castro DJ, Díaz G, Pérez-Rodríguez E, Prieto E, Yusen RD. Modification of pleural fluid pH by local anesthesia. *Chest* 1999; 116: 399-402.
65. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-9.
66. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor for survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 79-86.
67. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: analysis of primary data. *Chest* 2000; 117: 87-95.
68. Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions: an assessment of the prognostic values of physiologic,

- morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000; 117: 73-8.
69. Sherr HP, Light RW, Merson MH, Wolf RD, Taylor LL, Hendrix TR. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972; 76: 985-6.
  70. Kramer MR, Cepero RJ, Pitchenik AE. High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 567-9.
  71. Branca P, Rodríguez RM, Rogers JT, Ayo DS, Moyers JP, Light RW. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001; 161: 228-32.
  72. Stark DD, Shanes JG, Baron RL et al. Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1509-11.
  73. Romero S, Martín C, Hernández L, Verdú J, Trigo C, Pérez-Mateo M, Alemany L. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest* 1998; 114: 154-9.
  74. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-8.
  75. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 1106-10.
  76. Kelley S, McGarry P. Atypical cells in pleural fluid characteristic of systemic lupus erythematosus. *Acta Cytol* 1971; 15: 357-62.
  77. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
  78. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
  79. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
  80. Prakash UBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
  81. Jiménez Castro D, Pérez-Rodríguez E, Díaz Nuevo G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med* 2002; 96: 14-7.
  82. Sahn SA. Pleural disease related to malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10: 1907-13.
  83. Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion: a review of 5255 samples from 3811 patients. *Diagn Cytopathol* 1987; 3: 8-12.
  84. Moriarty AT, Wiersema L, Snyder W, Kotylo PK, McCloskey DW. Immunophenotyping of cytologic specimens by flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 1993; 9: 252-8.
  85. Lee YC, Knox BS, Garrett JE. Use of cytokeratin fragments 19.1 and 19.21 (Cyfra 21.1) in the differentiation of malignant and benign pleural effusions. *Aust N Z J Med* 1999; 29: 765-9.
  86. Pérez-Rodríguez E, Pérez-Walton JJ, Sánchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubí J, Jiménez Castro D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
  87. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
  88. Pérez-Rodríguez E, Jiménez Castro D. The use of adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 259-66.
  89. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustae-ta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-9.
  90. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-de-Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1983; 84: 51-3.
  91. Nagesh BS, Sehgal S, Jindal SK, Arora SK. Evaluation of Polymerase Chain Reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis in pleural fluid. *Chest* 2001; 119: 1737-41.
  92. de Lassence A, Lecossier D, Pierre C, Cadran-el J, Stern M, Hance AJ. Detection of mycobacterial DNA in pleural fluid from patients with tuberculous pleurisy by means of the polymerase chain reaction: comparison of two protocols. *Thorax* 1992; 47: 265-9.
  93. Querol JM, Mínguez J, García Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García de Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
  94. Jiménez D, Díaz G, Pérez-Rodríguez E. Diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest* 2002; 121: 1005.



# PROCEDERES DE INTERVENCIÓN EN EL ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD PLEURAL

## TÉCNICAS: TORACOCENTESIS Y BIOPSIA CIEGA

*Margarita Yoldi Rodríguez*

## TORACOSCOPIA MÉDICA

*Francisco Rodríguez-Panadero*

## VIDEOTORACOSCOPIA QUIRÚRGICA

*Ángel Salvatierra Velázquez*

### **TORACOCENTESIS**

La toracocentesis es la extracción de líquido pleural con fines diagnósticos o terapéuticos<sup>(1)</sup>. Es una técnica sencilla, rápida, con alto rendimiento diagnóstico y escasas complicaciones, que pueden evitarse con premedicación y buena técnica<sup>(2)</sup>.

#### **Indicaciones y contraindicaciones**

Es la primera exploración a realizar ante una sospecha clínica de derrame pleural, después de obtener radiografías de tórax en proyección posteroanterior y lateral (y ocasionalmente en decúbito lateral) que nos confirmen la existencia del mismo. Únicamente en los derrames secundarios a insuficiencia cardíaca clara, postcirugía abdominal o postparto puede ser sustituida por observación del paciente, pues en la mayoría de estos casos el derrame se resolverá por sí solo<sup>(3)</sup>.

Para evitar yatrogenia, siempre hay que tener en cuenta que la radiografía debe ser actualizada, pues un derrame previamente presente podría haberse reabsorbido<sup>(4)</sup>. El espesor mínimo del derrame en la radiografía en decúbito lateral debe ser de 10 mm. Si es menor, puede ayudarnos la ecografía<sup>(1)</sup>.

Además de la toracocentesis con fines exclusivamente diagnósticos, existe la toracocentesis terapéutica, para aliviar la sintomatología en los derrames masivos, o bien para evaluar el pulmón colapsado subyacente<sup>(5)</sup>.

Ninguno de los dos tipos de toracocentesis tiene contraindicaciones absolutas, excepto la diátesis hemorrágica<sup>(1)</sup>.

#### **Complicaciones**

La más frecuente (4 a 11 % según las series) es el neumotórax. Otras complicaciones pueden ser el dolor local, hemotórax, reacción vagal, infección, punción hepática o esplénica, caída de la pO<sub>2</sub> o edema pulmonar exvacuo<sup>(5)</sup>. Este último puede ocurrir en las toracocentesis terapéuticas tras drenar bruscamente gran cantidad de líquido. Puede ser evitado midiendo la presión pleural durante el procedimiento y abandonando éste cuando la presión alcanza -20 cm<sup>(6)</sup>. En caso de no poder medir la presión pleural, es aconsejable no extraer más de 1.000 ml de líquido pleural en cada toracocentesis. La aparición de tos también indica que se debe interrumpir la toracocentesis.

### Técnica de la toracocentesis

Tanto el paciente como el especialista deben estar situados lo más cómodamente posible. Habitualmente el paciente está sentado, con la espalda recta y los brazos elevados y apoyados en una o más almohadas sobre una mesilla; así los diafragmas descienden y los espacios intercostales se amplían al máximo. Nunca debe olvidarse una breve explicación al paciente de lo que le vamos a hacer y de ese modo obtener su consentimiento y colaboración. Una vez elegido cuidadosamente el sitio guiados por la radiografía de tórax, la exploración física o la ecografía, se desinfecta la piel en una zona amplia y se anestesia mediante la inyección de lidocaína al 2 % con una aguja de calibre 21. 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<sup>(1)</sup>. Posteriormente se introduce la aguja o catéter conectada a una jeringa de 50 ml, siempre siguiendo el borde superior de una costilla para no dañar el paquete vasculonervioso, y se extrae el líquido aspirando despacio.

### Rentabilidad diagnóstica

La rentabilidad diagnóstica es del 75 %<sup>(5)</sup>, y aumenta con su repetición<sup>(7)</sup>.

### BIOPSIA PLEURAL

La biopsia pleural con aguja a ciegas o biopsia transparietal es un método común de obtener fragmentos de tejido pleural para su examen histológico y/o microbiológico. Es una técnica sencilla, que no precisa de quirófano, se puede realizar de forma ambulatoria y tiene una morbilidad muy baja. Su realización debe estar a cargo del especialista.

### Indicaciones y contraindicaciones

Las indicaciones de la biopsia pleural son el derrame pleural sin diagnosticar y el engrosamiento o masa pleural<sup>(8)</sup>. La principal contraindicación es el riesgo aumentado de sangrado. Se debe evitar su realización en

pacientes que sigan tratamiento anticoagulante o en aquellos cuyo número de plaquetas sea inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>, debiendo realizarse en tal caso una transfusión de plaquetas inmediatamente antes. El nivel máximo de INR aceptado para hacer la biopsia es de 1,3. Ante la presencia de insuficiencia respiratoria severa debe valorarse el riesgo de un posible neumotórax con el consiguiente empeoramiento de la misma. El empiema se incluye también entre las contraindicaciones de la biopsia pleural, aunque se debe considerar más bien no indicación de esta técnica en la mayoría de los casos. Por supuesto, la ausencia de consentimiento y la falta de colaboración por parte del paciente contraindican la técnica<sup>(8)</sup>.

### Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes (hasta en un 15 %) son el dolor en el punto de punción y el neumotórax, ya sea por entrada de aire ambiente a través de la aguja o por laceración de la pleura visceral y tejido pulmonar con producción de pequeña fístula broncopleural. No es infrecuente observar un nivel hidroaéreo tras una biopsia pleural, sin embargo es raro un neumotórax grande que precise drenaje mediante tubo<sup>(9,10)</sup>. Se puede producir una reacción vasovagal hasta en un 5 % de los pacientes, para evitar la cual se administra de 0,5 a 1 mg de atropina subcutánea. Una complicación importante es el sangrado cuando una vena o arteria intercostal es diseccionada, con el posible resultado de hemotórax<sup>(11)</sup>. Se ha descrito un caso de fístula arteriovenosa intercostal después de una biopsia pleural<sup>(12)</sup>. Otra rara complicación es la toma de muestra en otro órgano como hígado, bazo o riñón. En el caso de ser hígado o riñón el tejido biopsiado no conlleva habitualmente riesgo para el paciente; sin embargo cuando se lacera el bazo suele precisar esplenectomía<sup>(13)</sup>. Otras complicaciones, con una incidencia inferior al 1 %, son fiebre transitoria, náuseas, tos espasmódica, dolor abdominal, siembra tumoral, hematoma, acúmulo de líquido pleural en el

sitio de la punción, abscesos subcutáneos, empiema, neumomediastino y embolia gaseosa<sup>(4,14,15)</sup>. La mortalidad es menor del 0,2%<sup>(16)</sup>.

### **Tipos de aguja y técnica de la biopsia pleural**

Las dos agujas más usadas en todo el mundo son las de Abrams y Cope, aunque existen otras como las de Raja, Castelain, Ramel, etc. La aguja de Abrams consta de tres partes: un trocar externo, una cánula cortante interna y un estilete. El trocar externo mide 4 mm de diámetro, es hueco y tiene la punta roma, para no lacerar el pulmón; por ello requiere de incisión cutánea previa con bisturí. En su extremo distal presenta una ventana y en su parte proximal un pivote que indica la posición de la misma. La cánula interna tiene un extremo distal cortante que, una vez introducido dentro del trocar externo, al que se adapta estrechamente, puede colocarse cerrada o abierta, según ocluya o no la ventana del trocar externo. La aguja se introduce con sus tres partes acopladas. La cánula interna se gira en el sentido de las agujas del reloj hasta cerrar la ventana del trocar externo. Se introduce la aguja en sentido perpendicular a la pared torácica y siempre siguiendo el borde superior de una costilla; se pueden realizar movimientos de rotación hacia uno y otro lado para ayudarse. Normalmente se nota cuando se ha entrado en el espacio pleural por la pérdida de resistencia. Entonces se retira el estilete, con la aguja en posición cerrada, y se conecta una jeringa; luego se abre la cánula interna girando en el sentido contrario a las agujas del reloj (se puede aspirar líquido pleural si interesa). Por fin, se procede a realizar la biopsia: quedando el pivote del trocar en la parte inferior, se va retirando la aguja hasta que se enganche en la pleura parietal y se vuelve a girar la cánula en el sentido de las agujas del reloj para cerrar la ventana, cortando con ello un fragmento de la pleura. Una vez realizada la biopsia, la aguja se retira del todo en posición de cerrado, encontrando el tejido pleural en el extremo distal, que se podrá extraer con la ayuda del estilete. La aguja se reinsertará tan-

tas veces como muestras se desee, pero es conveniente ocluir con un dedo el orificio para disminuir el riesgo de neumotórax después de cada extracción. Una vez realizadas todas las biopsias y retirada la aguja definitivamente, es conveniente masajear firmemente la zona de punción para favorecer el cierre de los planos del trayecto de la aguja y colocar un vendaje en aspa, que podrá ser retirado en 24 horas. También puede darse un punto de sutura si rezuma líquido. Se debe realizar radiografía de tórax posteriormente para descartar la existencia de neumotórax<sup>(1)</sup>.

La aguja de Cope consta de cuatro partes: La más externa o “camisa”, de 3 mm de diámetro, se introduce hasta el espacio pleural con el trocar biselado y el obturador. Para asegurar su posición en el espacio pleural, mientras el paciente realiza una maniobra de Valsalva, se retiran el trocar y el obturador y se conecta la camisa a una jeringa. Si se obtiene líquido, la posición es la correcta. Posteriormente, a través de la camisa y conectada a una jeringa, se introduce la aguja que tiene un ganchito en el extremo. Inclinando la aguja, se retira de forma lenta hasta sentir que se engancha. Mientras el paciente repite la maniobra de Valsalva, se retira la aguja y se coloca el obturador para evitar la entrada de aire en el espacio pleural. Se repite el procedimiento las veces necesarias en distintas direcciones<sup>(1)</sup>.

### **Rentabilidad diagnóstica**

Su rentabilidad depende de la experiencia de quien la realiza<sup>(10,17)</sup>, de la selección de los pacientes, del número de muestras que se obtengan (es aconsejable realizar cuatro<sup>(18)</sup>) y de la utilización o no de técnicas de imagen. En cuanto al tipo de aguja utilizada, no hay diferencias significativas entre las agujas de Abrams y Cope<sup>(10)</sup>. Tampoco hay relación entre el porcentaje de diagnósticos y la existencia o no de líquido pleural<sup>(15)</sup>. La realización de una segunda biopsia pleural aporta un rendimiento variable según distintos autores<sup>(7,9,14,15,17)</sup>. Las patologías que se diagnostican con más frecuencia

mediante biopsia pleural son carcinoma y tuberculosis<sup>(9)</sup>. En el diagnóstico de malignidad su sensibilidad varía según autores entre un 39 y un 80%, con una media del 53%<sup>(7,14,16,17,19)</sup>. Los falsos positivos son muy escasos, en la mayoría de las series, inexistentes. La citología del líquido pleural tiene habitualmente una sensibilidad mayor para afectación neoplásica que la biopsia pleural<sup>(16)</sup>, pero mejora cuando se unen ambas técnicas<sup>(7,10,14,16,17,20)</sup>. La obtención de tejido tumoral conlleva una ventaja respecto a la citología, no sólo en la diferenciación entre tejido inflamado y tumoral, sino también en la subclasificación de las células malignas, importante en el manejo de la quimioterapia en el caso, por ejemplo, de los linfomas, las metástasis de cáncer de ovario y el carcinoma

pulmonar de células pequeñas. En el caso del mesotelioma se unen además connotaciones de compensación laboral<sup>(8)</sup>. La utilización de técnicas inmunohistoquímicas consigue con frecuencia asegurar la procedencia primaria de un tumor y diferenciar tumores similares, como es el caso del mesotelioma y el carcinoma metastásico a pleura<sup>(8)</sup>. Por último, la utilización de técnicas de imagen (véase Capítulo 2) aumenta la rentabilidad hasta un 86-93% según autores<sup>(21-23)</sup>.

La sensibilidad para tuberculosis varía mucho según los grupos (60-100%)<sup>(8,15,16,19)</sup>, pero aumenta hasta el 80-100% cuando se añade el estudio microbiológico mediante el cultivo de la biopsia (una muestra es suficiente) y del líquido pleural<sup>(8,17)</sup>.

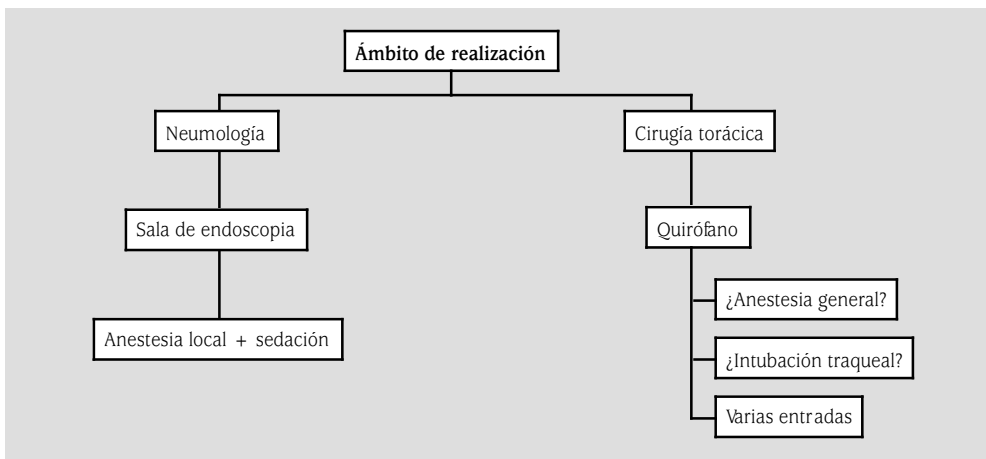
# TORACOSCOPIA MÉDICA

## INTRODUCCIÓN

Aunque todas las toracoscopias son obviamente realizadas por médicos, el término “toracoscopia médica” fue adoptado a finales de los años 80 para distinguir la “cirugía endoscópica video-asistida” (universalmente conocida como “VATS” por las iniciales de este nombre en inglés, y que en la gran mayoría de los casos implica resección de una porción mayor o menor de parénquima pulmonar) de la toracoscopia convencional o “pleuroscopia” clásica, que primariamente está orientada al diagnóstico de los derrames pleurales. Si dejamos de lado algunas de las polémicas surgidas, sobre todo en EE.UU., sobre quién debe realizar esta técnica, lo que queda claro para todos es que la “VATS” requiere varias puertas de entrada, anestesia general y, habitualmente, intubación traqueal con tubo de doble luz, mientras que la “toracoscopia médica” se realiza habitualmente con anestesia local y sedación, y frecuentemente en las mismas unidades de endoscopia respiratoria en que se practica la broncofibroscopia (Figs. 1 y 2).

## INDICACIONES Y TÉCNICA DE LA TORACOSCOPIA MÉDICA

A medida que la cirugía toracoscópica se ha desarrollado y extendido sus indicaciones, la toracoscopia médica ha ido restringiendo su campo de actuación (desde mi punto de vista) al estudio y tratamiento de los derrames pleurales y, en mucho menor grado, al manejo del neumotórax<sup>(1)</sup>. Otras indicaciones del pasado reciente, como la biopsia pulmonar para estudio de neumopatías difusas, el estudio de alteraciones mediastínicas e incluso el manejo del neumotórax, han pasado al dominio de la cirugía toracoscópica, que en nuestra opinión las cubre con mayor eficacia y competencia. Exceptuando algunas indicaciones anecdóticas, la toracoscopia médica queda, pues, confinada básicamente al manejo de los derrames pleurales, y éste es un campo irrenunciable para el neumólogo (Fig. 3). Paradójicamente, quizá sea por consiguiente el momento de empezar a hablar de nuevo de “pleuroscopia” para designar una técnica que se va a proyectar casi exclusivamente sobre el estudio de la



**FIGURA 1.** Ámbito de realización de la toracoscopia “médica”, que puede ser realizada por neumólogos bajo anestesia local y en la misma sala donde se realiza la broncoscopia.



FIGURA 2. Equipo básico para la realización de toroscopia médica.

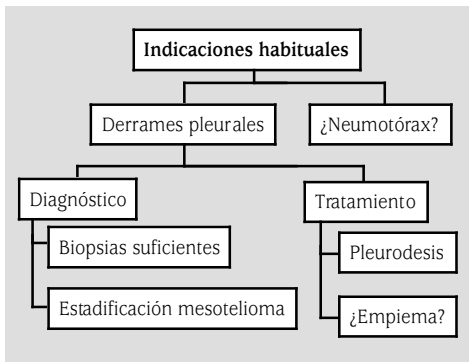


FIGURA 3. Indicaciones preferentes de la toroscopia médica.

cavidad pleural, y con limitación terapéutica confinada al control de los derrames pleurales recidivantes mediante pleurodesis.

Sin pretender entrar en polémicas artificiales y trasnochadas, y aunque de ningún modo se proponga aquí la realización de la técnica toroscópica de un modo temerario, creemos que la simplificación que habitualmente entraña la “toroscopia médica” (sin listas de espera para obtener quirófano, ni necesidad de anes-

tesia general e intubación traqueal en pacientes que en ocasiones las tolerarían difícilmente) es un argumento de peso a favor del manejo de los derrames pleurales dentro de un ámbito neumológico, siempre que se adquiera la necesaria preparación y se adopten las imprescindibles precauciones de seguridad.

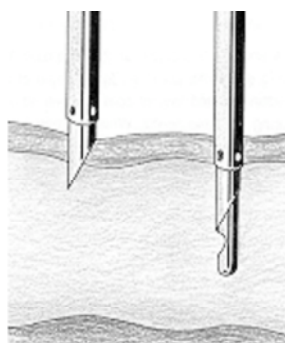
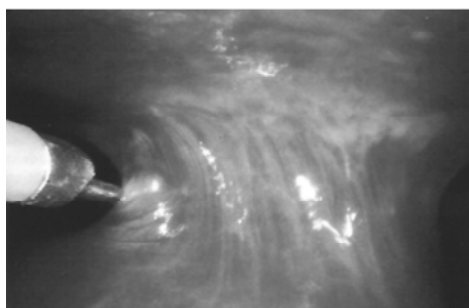
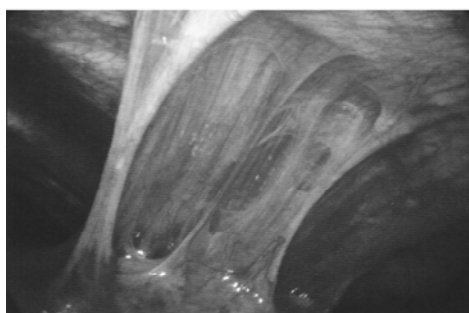
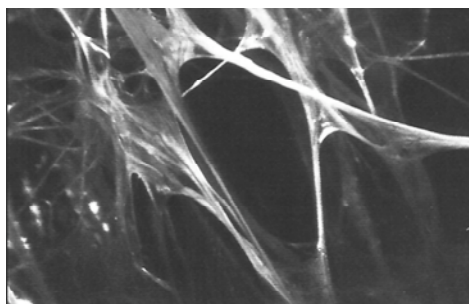
También es obvio que la toroscopia requiere un intenso entrenamiento, tanto en su vertiente “médica” como “quirúrgica”, y cuando se aboga por un dominio netamente quirúrgico de todas sus variantes se suele argumentar que el control de algunas de las complicaciones más graves que se pueden presentar requiere el concurso de la cirugía. Aunque esta afirmación es básicamente cierta, su peso real dependerá de la incidencia de esas complicaciones graves, que en nuestra experiencia en cerca de 600 toroscopias nunca han ocurrido, y en ningún caso hemos requerido asistencia quirúrgica de emergencia<sup>(2)</sup>.

### Preparación del paciente

En nuestro caso incluye una detallada información a él y a sus familiares, evaluación

del estado general, realización de gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax posteroanterior y lateral y estudio de coagulación, y en nuestra experiencia hay muy pocas contraindicaciones absolutas para la toracoscopia convencional. Es necesario ser cuidadoso con la selección de los pacientes, y la tomografía axial computarizada (TAC) puede ser de gran ayuda en muchos casos. El mayor problema técnico para la realización de una toracoscopia bajo anestesia local y en un medio no estrictamente quirúrgico es la presencia de adherencias extensas entre el pulmón y la pared torácica (Fig. 4). En estos casos la introducción del trocar puede ser muy difícil y peligrosa. Por ello es recomendable usar una cánula de Veress para inducir neumotórax –similar a las usadas para inducir neumoperitoneo- cuando se sospeche que el pulmón está adherido a la pared en la zona en que vamos a introducir el toracoscopio. Nosotros hemos encontrado una clara relación entre los niveles de LDH en el líquido pleural y la presencia de adherencias, de modo que una cifra superior a 1.500 U/L hace presagiar la presencia de importantes adherencias, las cuales serán con gran probabilidad muy conflictivas si los niveles de LDH superan las 3.000 U/L.

Aunque no sea en sí una contraindicación absoluta, el mal estado general del paciente, sobre todo si padece una neoplasia avanzada, constituye una contraindicación relativa para la toracoscopia. Nos parece difícilmente aceptable someter a cualquier tipo de exploración más o menos molesta a un paciente al que presumiblemente le quedan sólo unas semanas de vida, y en este sentido nos resulta de gran ayuda la evaluación -junto al índice de Karnofsky y otros parámetros clínicos- de los niveles del pH en el líquido pleural, de modo que si se encuentra por debajo de 7,20 -en ausencia de infección del espacio pleural- desaconsejamos la exploración<sup>(5)</sup>. Tampoco consideramos prudente hacer una toracoscopia si el paciente presenta grave insuficiencia respiratoria, y particularmente si tiene hipercapnia



**FIGURA 4.** Las adherencias intrapleurales, sobre todo si son firmes y extensas, pueden hacer muy difícil o imposibilitar la realización de toracoscopia bajo anestesia local. En caso de duda, es recomendable inducir neumotórax mediante cánula de Veress antes de proceder a introducir el trocar del toracoscopio.

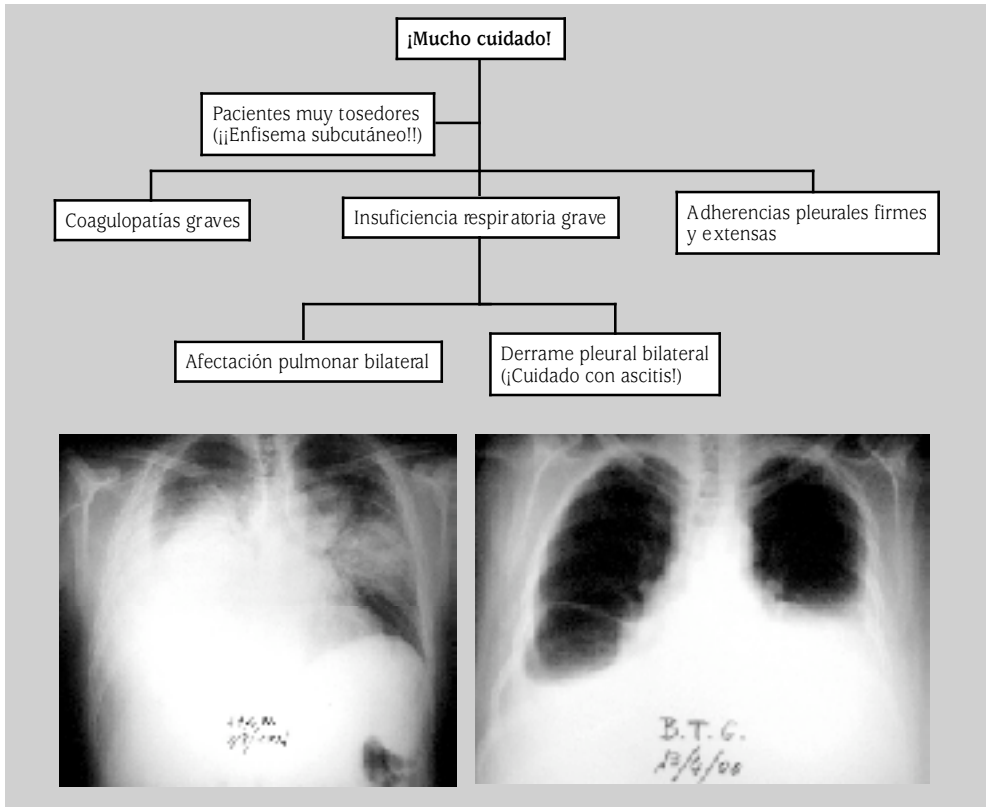


FIGURA 5. Precauciones al seleccionar a pacientes para toracoscopia.

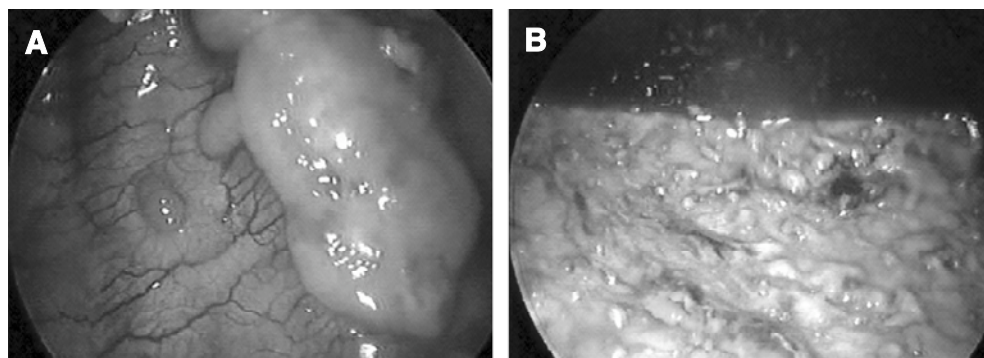
y/o afectación del hemitórax contralateral al de la exploración (Fig. 5).

Antes de realizar la exploración es necesario explicar al paciente en qué consiste la técnica y qué sensaciones puede experimentar durante la ejecución de las distintas maniobras. De este modo, la toracoscopia puede ser muy bien tolerada con sólo anestesia local y moderado consumo de analgésicos por vía intravenosa. Es importante valorar el estado general antes de indicar la exploración, prestando especial atención a la presencia de hipoproteinemia o debilidad extrema del paciente, edemas generalizados o infiltración de la pared del hemitórax a explorar, y especialmente se debe ser muy cuidadoso con la presencia de tos intensa, ya que ésta puede dificultar mucho la exploración y favorecer la aparición de enfisema subcutáneo.

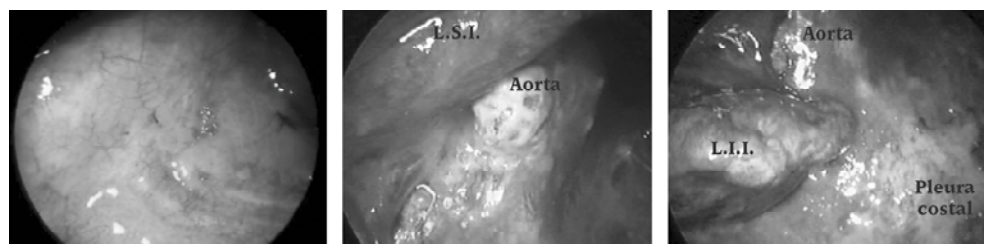
Siempre se debe hacer un estudio de coagulación con recuento de plaquetas, requiriéndose un contaje superior a 60.000 por  $\text{mm}^3$ , y los tests habituales de coagulabilidad. En nuestra experiencia los pacientes más peligrosos son los inmunodeprimidos, en los que el recuento de plaquetas puede no ser reflejo claro del deterioro del estudio de coagulación, y los portadores de cirrosis hepática. No obstante, los problemas más graves de sangrado durante una toracoscopia suelen deberse más a un accidente (rotura de un vaso por la pinza de biopsia) que a una coagulopatía.

#### Entrenamiento para toracoscopia

Es importante conocer que la curva de aprendizaje de la toracoscopia es especialmente lenta; así, nuestro rendimiento en la



**FIGURA 6.** Con anestesia local y una sola entrada se puede realizar una perfecta exploración de la cavidad pleural, y tomar biopsias de hasta 5 mm de diámetro. A) Linfoma en pleura parietal. B) Metástasis masivas de neoplasia de mama en pleura parietal.



**FIGURA 7.** Precauciones en la toma de biopsias pleurales, con especial cuidado en evitar la proximidad de vasos sanguíneos. (L.S.I. = lóbulo superior izquierdo, L.I.I. = lóbulo inferior izquierdo). Se pueden observar varios implantes tumorales en la pared del cayado aórtico. Este paciente falleció con numerosas metástasis cerebrales e hipertensión intracraneal.

toma de biopsias con valor diagnóstico aumentó desde un 70% en una primera época (que incluyó a 96 pacientes neoplásicos) hasta un 91% en una segunda época (con 174 pacientes añadidos sobre la primera serie)<sup>(4)</sup>. Esto implica que, a medida que adquirimos más confianza en el manejo de la técnica, hemos tomado mayores y mejores biopsias, sin por ello aumentar el índice de complicaciones (Fig. 6). De todos modos, es esencial prestar especial atención a las estructuras vasculares en el momento de tomar biopsias (Fig. 7).

El logro de un entrenamiento adecuado en toracoscopia implica la realización tutelada de una cantidad de exploraciones mínima (que podría estimarse en alrededor de 50 si se quiere tener seguridad suficiente), y

esta cifra es difícil de conseguir en la práctica. Además de la participación activa en cursos especialmente diseñados, que son escasos, complicados y muy costosos, uno de los recursos que más se usan en Escandinavia y otros países centroeuropeos es el entrenamiento toracoscópico en pacientes portadores de neumotórax, en los que la introducción del trocar y la exploración de la cavidad pleural es poco arriesgada. La evaluación toracoscópica del neumotórax está bastante extendida en algunos países, y tiene como finalidad adoptar la opción terapéutica más adecuada, dependiendo del tipo de lesiones pulmonares encontradas (las cuales pueden variar desde un aspecto macroscópico normal hasta la presencia de grandes ampollas de enfisema)<sup>(5)</sup>.

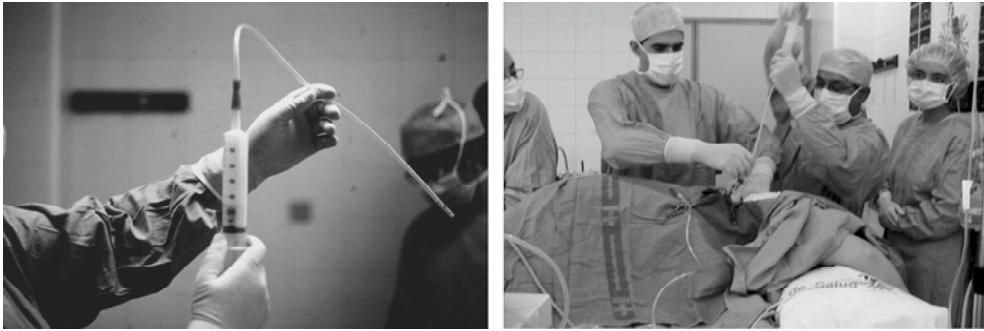


FIGURA 8. Técnica que habitualmente usamos para la realización de pleurodesis con talco (*poudrage*) en derrames pleurales malignos.

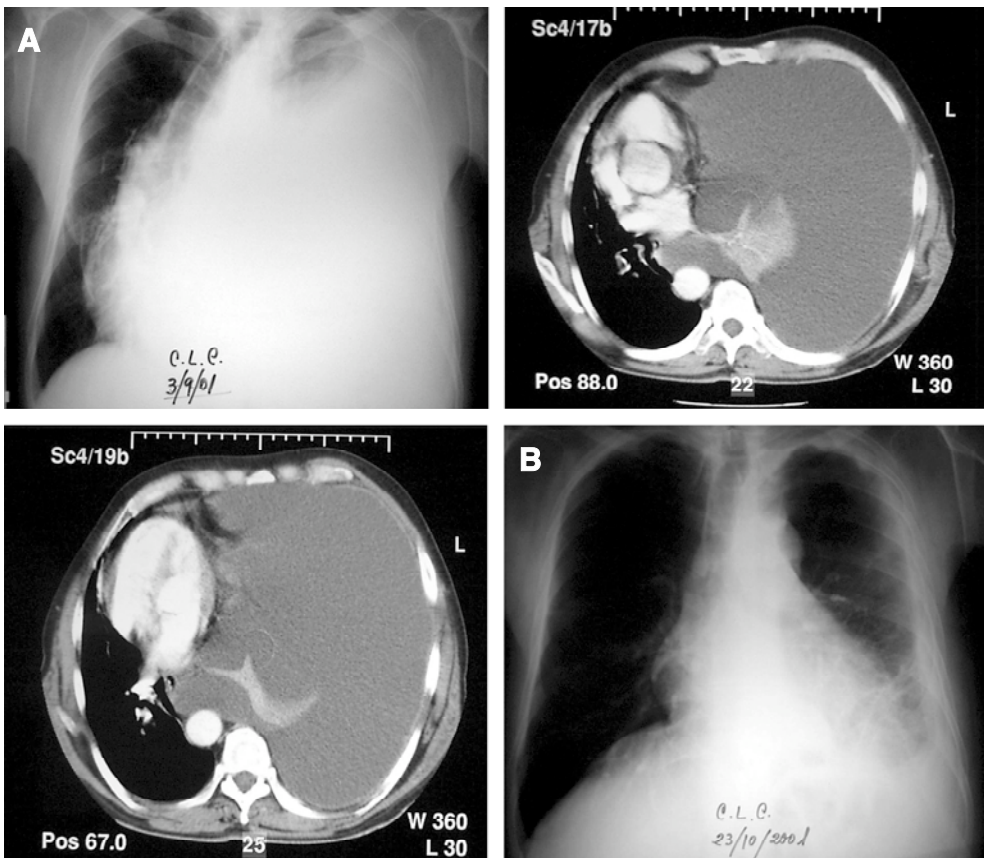
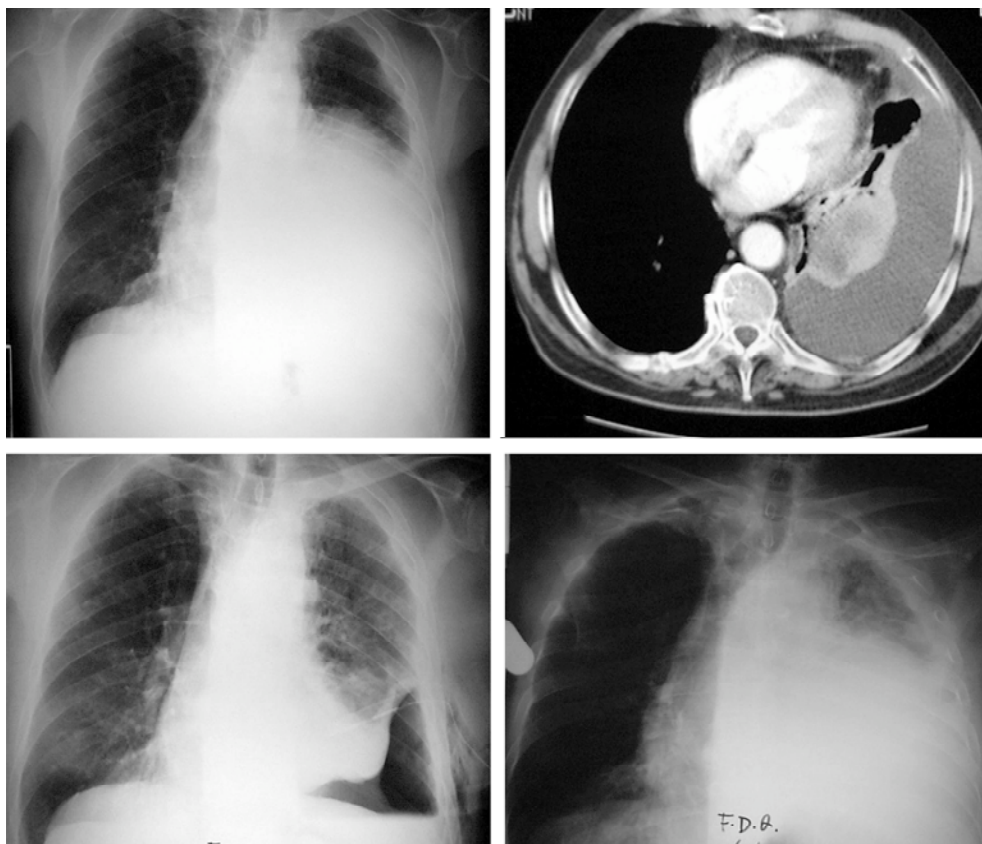


FIGURA 9. Cuando hay un derrame pleural masivo que desplaza contralateralmente el mediastino está claramente indicada la realización de pleurodesis, como en este paciente con mesotelioma. A) Indicación de pleurodesis. B) 42 días post-pleurodesis.



**FIGURA 10.** Cuando el pulmón está atrapado por tumor o fibrina, es improbable que se pueda re-expandir tras el intento de pleurodesis, como ocurrió con este paciente con carcinoma escamoso del lóbulo inferior izquierdo y extensa afectación pleural neoplásica.

### TORACOSCOPIA MÉDICA CON FINALIDAD TERAPÉUTICA

La pleurodesis mediante pulverización de talco constituye la indicación principal para la toracoscopia terapéutica, y proporciona una buena difusión del agente sinfisante por toda la cavidad pleural, lo que contribuye a unos mejores resultados que los que se consiguen con talco en suspensión (*slurry*). Para asegurar una completa asepsia en la introducción intrapleural del talco, nosotros preferimos aplicarlo mediante una jeringa desechable conectada a un catéter (también desechable) que se introduce en la cavidad pleural a través del trocar del toracoscopio (Fig. 8). Aunque la pleurodesis es

en la mayoría de los casos un complemento necesario en el manejo del neumotórax<sup>(6)</sup>, su principal indicación es el control de los derrames pleurales malignos recidivantes. Hay casos en que no existen muchas dudas sobre la necesidad de hacer pleurodesis, especialmente cuando el derrame pleural es masivo y provoca desplazamiento contralateral del mediastino (Fig. 9). Sin embargo hay otras ocasiones en que la indicación de pleurodesis es dudosa o incluso está formalmente contraindicada:

1. Cuando se sospecha la existencia de un “pulmón atrapado” por tumor o fibrina es altamente improbable que se consiga una re-expansión pulmonar completa (Fig. 10).

2. Cuando hay afectación severa del pulmón contralateral al derrame pleural, o la TAC muestra un patrón fuertemente sugestivo de linfangitis carcinomatosa, hay que plantear opciones alternativas a la pleurodesis, como la corticoterapia, toracocentesis repetidas o colocación de un catéter pleural conectado a algún sistema colector del líquido pleural.

3. Si el derrame pleural coexiste con ascitis, la pleurodesis es poco probable que sea eficaz, y en estos casos es absolutamente necesario controlar la ascitis antes de intentar realizarla.

4. No se debe intentar hacer pleurodesis en un paciente en que se sospecha obstrucción bronquial proximal (especialmente si el mediastino está desplazado hacia el mismo lado del derrame). En estos casos hay que hacer broncoscopia, con eventual aplicación de laser y colocación de prótesis endobronquial, antes de cualquier intento sinfisante de la pleura.

5. Es importante no demorar excesivamente la realización de pleurodesis en un paciente con derrame pleural recidivante no controlado por la quimioterapia, porque con toda probabilidad se producirá un grave atrapamiento del pulmón, que conducirá a un fra-

caso de la técnica sinfisante y provocará mayores complicaciones.

Cuando la pleurodesis está contraindicada, otras posibles alternativas son la implantación de un *shunt pleuro-peritoneal* o de un catéter intrapleural conectado a un frasco de vacío o bolsa de colostomía.

Una indicación controvertida para la toracoscopia médica es el empiema. Aunque esta técnica permite resolver en ocasiones el problema mediante lavado de la cavidad pleural, sección de adherencias simples y colocación de un tubo de drenaje en la posición adecuada, desde mi punto de vista esta exploración es tediosa en la mayoría de las ocasiones y consigue una completa resolución del problema sólo a veces, y siempre que la actuación se haga precozmente y en empiemas no demasiado complejos. En estos casos, el empleo de fibrinolíticos intrapleurales puede ser igual o incluso más efectivo que la técnica toracoscópica<sup>(7)</sup>. En casos más complicados podría estar indicada la "VATS", que permite el uso de un instrumental más adecuado para limpiar la cavidad pleural de detritus y placas de fibrina<sup>(8,9)</sup>. Esta intervención está especialmente indicada en el manejo de pacientes pediátricos<sup>(10)</sup>.

# VIDEOTORACOSCOPIA QUIRÚRGICA

## INTRODUCCIÓN

El alto desarrollo alcanzado en la instrumentación video-endoscópica ha permitido que la cirugía torácica vídeo-asistida (CTVA) sea, actualmente, una técnica ampliamente utilizada en el diagnóstico y tratamiento de muchos procesos que afectan al tórax.

La CTVA deriva de la clásica toracoscopia, usada en la primera mitad del siglo XX para el diagnóstico de las enfermedades pleurales y para facilitar la colapsoterapia en la tuberculosis pulmonar. En las cuatro primeras décadas de la segunda mitad del siglo pasado, las indicaciones de la toracoscopia se ampliaron progresivamente al diagnóstico de las enfermedades que afectan al tórax en su conjunto -cavidad pleural, pericardio, mediastino y diafragma-, al desbridamiento mecánico de la cavidad pleural, a la toma de biopsias pulmonares y a la realización de pleurodesis mediante insuflación de talco<sup>(1)</sup>. Es a partir de 1990, tras el éxito de la colecistectomía laparoscópica, cuando la CTVA cobra auténtico auge y se utiliza eficazmente en numerosos procesos quirúrgicos que antes requerían una toracotomía abierta.

La meta de la CTVA es reducir el traumatismo quirúrgico, disminuir el dolor postoperatorio y otras complicaciones derivadas de la toracotomía, sin comprometer la eficacia diagnóstica y terapéutica que se derivaría de una toracotomía abierta. Numerosos autores han demostrado que la CTVA disminuye la tasa de complicaciones relacionadas con el dolor postoperatorio, la discapacidad funcional, la estancia hospitalaria, la necesidad de cuidados intensivos postoperatorios, el coste y el porcentaje de arritmias cardíacas postquirúrgicas, aumentando en cambio la satisfacción del paciente<sup>(2-8)</sup>.

Otra ventaja de la CTVA es que el resto del personal del quirófano puede observar las imágenes magnificadas del campo quirúrgico, por

lo que pueden ayudar más eficientemente al cirujano. Por último, toda la intervención puede quedar grabada, con todas las implicaciones que de ello se derivan.

En este capítulo revisaremos la instrumentación, los principios técnicos, las indicaciones en patología pleural, las contraindicaciones y las complicaciones de la CTVA.

## INSTRUMENTACIÓN

El toracoscopio (T) más utilizado es el rígido de 10 mm de diámetro y óptica de 0°, con un canal de biopsia -canal instrumental- de 5 mm. Este T -T operativo- permite biopsiar las lesiones pleurales y desbridar el espacio pleural, además de otras maniobras más complejas que escapan al contenido de este capítulo. Todo ello puede realizarse mediante una única vía de acceso intercostal. Los T con óptica angulada no son imprescindibles si se elige bien el sitio de inserción, pero pueden ser útiles en determinadas circunstancias. Los T flexibles y semiflexibles no son recomendables, ya que con ellos la orientación espacial no es sencilla. (Fig. 11).

Actualmente suele utilizarse una videocámara digital de tres chips, dotada de zoom y monitores de alta resolución, que ofrecen imágenes extraordinariamente nítidas. Es aconsejable disponer de al menos dos monitores, para que los cirujanos no tengan que adoptar posiciones poco ergonómicas durante la intervención. El equipo se completa con un grabador de vídeo y, a veces, con una impresora fotográfica (Fig. 12).

Existen tres modalidades de coagulación tisular aplicables a la CTVA: electro-cauterio, ultrasonidos y LASER. El electro-cauterio puede ser monopolar -que es el usado normalmente para la disección y coagulación, al igual que en la cirugía abierta- o bipolar, indicado en la patología cercana a la médula espinal,



FIGURA 11. Toracoscopio flexible y semiflexible.

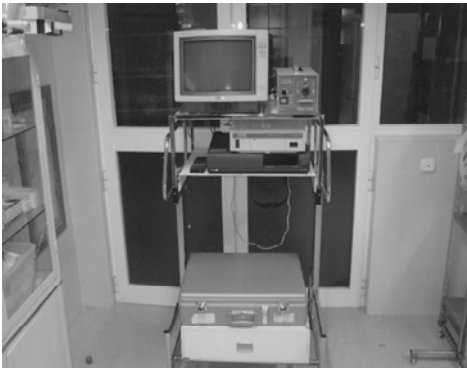


FIGURA 12. Grabador de video e impresora fotográfica.

para evitar su lesión. El disector-coagulador ultrasónico emite oscilaciones de 50 KHz que se transmiten al tejido sostenido entre las pinzas o al que contacta con la punta del bisturí, provocando su calentamiento y coagulación sin lesionar los tejidos adyacentes. Es capaz de coagular eficazmente hasta vasos de 4 mm de diámetro. Está indicado en la lisis de adherencias y en la disección de las estructuras hiliares. En la actualidad, el papel del LASER-YAG en CTVA se limita fundamentalmente a la hemostasia y aerostasia; inicialmente se usó en la resección del parénquima pulmonar, pero la introducción de las endo-grapadoras ha restringido su uso a casos concretos -como adyuvante de las técnicas de grapado y para la resección de nódulos localizados profundamente en el parénquima.

El desarrollo de endo-grapadoras ha permitido la amplia difusión de la CTVA en la patología parenquimatosa pulmonar. Los dispositivos endoscópicos de grapado se manejan con facilidad y permiten seccionar el parénquima pulmonar y cortar vasos sanguíneos procurando una buena hemostasia y aerostasia. Existe una amplia variedad de tamaños, tanto de las grapadoras, como de la longitud en sí de las grapas. Hay, asimismo, endo-grapadoras con cabezal orientable espacialmente -*roticulating*-, muy útiles en determinadas circunstancias.

Para la manipulación endoscópica hay disponible una amplia variedad de puertos de entrada intercostales y de instrumentos quirúrgicos, como disectores, pinzas de disección, clamps, retractores, tijeras y bolsas para la extracción del material resecado. Los instrumentos pueden ser desechables o reutilizables. Sin embargo, el diseño del instrumental endoscópico no siempre es adecuado para el cirujano. Así, el diseño de la empuñadura -de tipo pistola- es cómodo para las endo-grapadoras, pero no para la disección, mantenimiento de la retracción y sostenimiento de los tejidos. Por ello, muchos cirujanos usan, cuando se puede, instrumental estándar, y existen ya en el mercado instrumentos desechables con empuñadura coaxial, similar a las del instrumental estándar.

## PRINCIPIOS TÉCNICOS

Un requisito indispensable para la CTVA es la constatación de una función respiratoria suficiente como para poder soportar la ventilación de un solo pulmón durante el tiempo que dure la intervención, ya que la atelectasia del pulmón es una condición imprescindible. Consecuentemente, es muy importante contar con un equipo anestésico con experiencia en las técnicas de intubación selectiva mediante implantación de tubos traqueales de doble luz, uso de bloqueadores bronquiales, u otras maniobras<sup>(9)</sup>, así como en el soporte fisiológico necesario durante la ventilación con un solo pulmón.

El equipo quirúrgico que vaya a realizar CTVA debe ser experto en cirugía torácica abierta y, por tanto, capaz de solucionar las complicaciones intraoperatorias que puedan presentarse. Una proporción de intervenciones vídeo-asistidas se convierten en cirugía estándar mediante toracotomía, por lo que siempre deberá realizarse en un quirófano perfectamente equipado para este tipo de operaciones.

La colocación del paciente es crucial. La posición más usual es el decúbito lateral, con rodillo infraescapular y mesa hiperextendida, para abrir al máximo los espacios intercostales. Es necesario fijar bien al paciente a la mesa para poder cambiarlo de posición con seguridad. La preparación del campo quirúrgico debe permitir la realización de una eventual toracotomía (Fig. 13).

Los accesos intercostales para el T y los instrumentos quirúrgicos se eligen de acuerdo con la patología de base y su localización. Primero se efectúa la incisión para la introducción del T en el centro del espacio intercostal elegido - generalmente entre el quinto y el séptimo - para que la movilidad del T sea máxima y así reducir la neuritis intercostal postoperatoria causada, al menos en parte, por la excesiva angulación del instrumento<sup>(10)</sup>. La hemostasia de la puerta de entrada debe ser meticulosa para evitar que la sangre al gotear ensucie la óptica. La exploración digital, mejor que instrumental, permitirá identificar la existencia de adherencias, así como proceder a su lisis si son laxas. El acceso intercostal para el T debe mantenerse con el trocar, para evitar que se ensucie la óptica cada vez que vuelva a introducirse (Fig. 14).

Una vez introducida la óptica, se realiza una toracoscoopia diagnóstica, inspeccionando todas las estructuras intratorácicas de forma sistemática. El siguiente paso será la colocación de las puertas de acceso para el instrumental quirúrgico, bajo visión torascópica directa. La localización de estas puertas de acceso dependerá de la situación de la patología problema y de las técnicas que vayan a realizarse. Habitualmente, las puertas se sitúan de forma que exista un cierto espacio entre ellas y la lesión,



FIGURA 13. Preparación de campo quirúrgico.

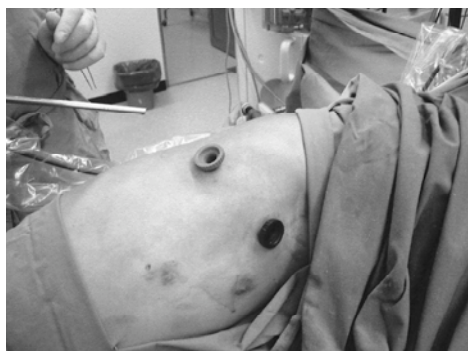


FIGURA 14. Acceso intercostal para el toracoscopio.

para facilitar la maniobrabilidad instrumental. El T y el instrumental deben orientarse de forma que aborden la lesión en la misma dirección y de forma triangulada, con el vértice mirando al cirujano y ocupado generalmente por la óptica, y las puertas instrumentales en los ángulos de la base, que estará centrada por la lesión. Las puertas estarán lo suficientemente distanciadas entre ellas para evitar que los instrumentos y el T choquen entre sí, y para permitir que el cirujano tenga una visión panorámica del campo quirúrgico. Del mismo modo que el T, la puerta de acceso para las endograpadoras requiere el uso y mantenimiento del trocar. Contrariamente, el resto del instrumental no precisa trocar, lo que aumenta además su movilidad. Mediante la manipulación de la mesa quirúrgica y los cambios de las puertas de acceso para el T y los instrumentos se obtiene una

perspectiva diferente y se facilitan las maniobras quirúrgicas. La mesa debe situarse a una altura que permita que las empuñaduras de los instrumentos queden a la altura del codo del cirujano o algo más abajo, de forma que las muñecas permanezcan en una posición neutra y los codos en extensión ligera -algo más allá de los 90°-, con el fin de minimizar la tensión muscular y la fatiga de manos y brazos.

La extracción de especímenes de la cavidad torácica resulta más fácil y segura si se utiliza una bolsa estéril, de la que existen modelos comercializados; su uso disminuye el riesgo de implante tumoral y de fragmentación de la pieza al pasar por la pared torácica.

Al finalizar la intervención se colocan uno o dos tubos de drenaje, normalmente por los mismos orificios usados como puertas de acceso, y se confirma que su emplazamiento es correcto con el T. Las restantes puertas de entrada se cierran lo más herméticamente posible.

## INDICACIONES DE LA CTVA EN PATOLOGÍA PLEURAL

### Derrame pleural no fliado

Aunque la toracoscopia médica permite la exploración y toma de biopsias pleurales, la CTVA puede utilizarse cuando aquella técnica no está disponible, o como alternativa. Ambos procedimientos son esencialmente idénticos y suelen realizarse bajo simple anestesia local. En otros capítulos se describe con detalle esta indicación.

### Derrame pericárdico

La biopsia-resección pericárdica mediante CTVA es un procedimiento diagnóstico y, a veces, terapéutico eficaz. Tiene ventajas respecto a otras vías de abordaje -subxifoidea y toracotomía estándar-, entre las que destacan una perfecta visibilidad del pericardio, la posibilidad de efectuar una ventana pericárdica amplia, poder evaluar la eventual patología asociada de la pleura y el pulmón, y una muy buena tolerancia y *confort* postoperatorio. El pericardio, aunque puede abordarse desde

cualquier hemitórax, dependiendo de la patología asociada, se manipula mejor desde el derecho. Si el saco pericárdico está demasiado distendido puede resultar difícil de asir con la pinza, por lo que suele ser útil puncionarlo y aspirar el líquido pericárdico para reducir su tensión. Una vez drenado el líquido, se examina el interior del saco y se reseca una amplia porción del mismo para su estudio anatómico-patológico y microbiológico. Del mismo modo, pueden researse quistes pleuropericárdicos.

### Neumotórax, hemotórax, quilotórax y empiema

El neumotórax, el hemotórax, el quilotórax y el empiema se tratan con amplitud en otros capítulos. Baste únicamente subrayar los buenos resultados obtenidos mediante la CTVA en hemotórax coagulados y empiemas complicados<sup>(11-14)</sup>. Las pruebas de imagen orientarán para efectuar la CTVA en el sitio de mayor loculación. El desbridamiento suele hacerse con un aspirador de calibre grueso, que puede estar dotado de irrigador a presión. Las loculaciones se ponen en contacto entre sí mediante la lisis de las adherencias laxas. Las adherencias firmes suelen respetarse debido al riesgo de laceración pulmonar. Hay que recalcar también que la CTVA es muy útil tanto para localizar una fistula quilosa, como para tratarla mediante cierre directo de la misma, ligadura supradiafragmática del conducto torácico, o bien pleurodesis o pleurectomía, según las condiciones locales y características del paciente.

### Pleurodesis

La pleurodesis mediante toracoscopia médica o CTVA se trata en otro capítulo. Sólo destacar que mediante CTVA puede llevarse a cabo tanto la pleurodesis con talco, como la mecánica por abrasión pleural y la pleurectomía más o menos extensas, según los condicionantes clínicos.

### CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas para realizar la CTVA son la existencia de una sinfisis

pleural densa, la imposibilidad de conseguir o tolerar la atelectasia pulmonar, la inestabilidad hemodinámica y la alteración restrictiva de la pared torácica que impida la inserción y manipulación del instrumental (especialmente las escoliosis severas). Entre las contraindicaciones relativas se incluyen el tratamiento con anticoagulantes y la coagulopatía.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones de la CTVA pueden clasificarse como generales y específicas de este tipo de cirugía. Las complicaciones generales son las mismas que las derivadas de la cirugía torácica estándar, destacando la fuga aérea persistente -entre el 0,9 y el 6,7%<sup>(4,15-19)</sup>-, el sangrado -entre el 0,4 y el 1,9%<sup>(4,15-19)</sup>-, y la infección de las puertas de acceso o heridas quirúrgicas -entre el 1 y el 1,9%<sup>(4,15,17)</sup>-. Estos porcentajes de complicaciones son similares o inferiores a los de las series históricas de cirugía torácica abierta<sup>(20)</sup>. Por otra parte, la mayoría de las series encuentran que las complicaciones derivadas directa o indirectamente del dolor postoperatorio -atelectasia, neumonía, arritmias cardíacas y trombosis venosa profunda- son también menos frecuentes tras CTVA. Entre las complicaciones específicas destacan las derivadas de la inserción de los trócares para las puertas de acceso, el fallo de las endo-grapadoras mecánicas, la neuritis intercostal postoperatoria y la implantación tumoral en las puertas de acceso.

Las complicaciones relacionadas con la inserción de trócares pueden disminuirse si se observan con el T los sitios y maniobras de inserción de los mismos y si los trócares usados son los específicos para toracoscopia -de punta semirroma<sup>(21)</sup>.

Las actuales endo-grapadoras son bastante fiables. Sin embargo, se han descrito fallos de sutura, ocasionalmente catastróficos. La posibilidad de fallo aumenta si en las maniobras de recarga del instrumento no se tienen en cuenta ciertos factores. El primero es asegurarse de que el yunque y la bisagra del mecanismo que constituye la grapadora se encuen-

tran libres de grapas usadas o de restos tisulares. Otro factor fundamental es asegurarse de que la carga que se va a reponer no está usada o deteriorada y de que queda perfectamente acoplada al instrumento.

La neuritis intercostal postoperatoria suele deberse a la presión mantenida por el trocar o los instrumentos sobre el paquete intercostal. Esta complicación puede minimizarse si la incisión para las puertas de acceso se realiza en el centro del espacio intercostal y no sobre el lecho del arco costal inferior, como suele hacerse para tunelizar y dirigir los tubos de drenaje. Este simple detalle técnico facilita enormemente la movilización de los instrumentos y evita la compresión excesiva sobre el paquete vásculo-nervioso. Asimismo, el paso de instrumentos por las puertas de acceso debe realizarse de la manera más suave posible, evitando maniobras bruscas.

La implantación tumoral en las puertas de acceso es una complicación potencial, pero de frecuencia casi anecdótica. Los autores que han revisado esta complicación la asocian con la extracción de piezas neoplásicas a través de las puertas de acceso, sin usar bolsas protectoras<sup>(16,17,22)</sup>, y con mesoteliomas, metástasis de sarcomas y melanomas, y presencia de derrame pleural maligno<sup>(16-18,22)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

Toracocentesis y biopsia ciega

1. Light RW. Thoracocentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy. En: Light RW, ed. *Pleural diseases* (4th ed.). Baltimore: Williams and Wilkins; 2001. p. 358-77.
2. Pérez Rodríguez E, Villena Garrido V, Melchor Íñiguez R. Derrame pleural. En: De Lucas Ramos P, Jiménez Ruiz CA, Pérez Rodríguez E de., eds. *Manual de Neumología Clínica*. Madrid: Grupo Luzán; 1999. p. 270-2.
3. Viejo Bañuelos J, Gallo Marín F, García Arroyo I. Toracocentesis. Biopsia pleural percutánea. En: Caminero Luna JA y Fernández Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: Editores médicos SA; 1998. p. 291-302.
4. Rodríguez JC. Punciones. En: Ancic CP, Clark TJH, Rodríguez-Roisin R, Paredes MR. eds.

- Enfermedades respiratorias: Utilidad del laboratorio (2ª ed.) Santiago-Chile: Camugraf Ediciones Científicas; 1990. p. 360-2.
5. Sahn SA. The Pleura. State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1998; 138: 184-234.
  6. Villena V, López-Encuentra A, Pozo F, De Pablo A, Martín-Escribano P. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1534-8.
  7. Escudero C, García M, Cuesta B et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1190-4.
  8. Screamon NJ, Flower DR. Percutaneous needle biopsy of the pleura. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 293-301.
  9. Llorente JL, Zalacain R, Galdiz JB et al. Utilidad de la biopsia pleural con aguja de Cope: a propósito de 106 biopsias consecutivas. *Med Clin* 1984; 82: 242-4.
  10. Walshe ADP, Douglas JG, Kerr KM et al. An audit of the clinical investigation of pleural effusion. *Thorax* 1992; 47: 734-77.
  11. Ali J, Summer WR. Hemothorax and hyperkalemia after pleural biopsy in a 43-year-old woman on hemodialysis. *Chest* 1994; 106:1235-1236.
  12. Lai JH, Yan HC, Kao SJ, Lee SC, Shen CY. Inter-costal arteriovenous fistula due to pleural biopsy. *Thorax* 1990; 45: 976-8.
  13. Mearns AJ. Iatrogenic rupture of the spleen. *Br Med J* 1973; 1: 395-6.
  14. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-64.
  15. Scerbo J, Keltz H, Stone DJ. A prospective study of closed pleural biopsies. *JAMA* 1971; 218: 377-80.
  16. Nance KV, Shermer RW, Askin FB. Diagnostic efficacy of pleural biopsy as compared with that of pleural fluid examination. *Mod Pathol* 1991; 4: 320-4.
  17. Poe RH, Israel RH, Utell MJ et al. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Arch Intern Med* 1984; 144: 325-8.
  18. Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Díaz G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med* 2002; 96: 14-7.
  19. Mena MJ, Rodríguez-Nieto MJ, Encabo A, Gómez M, Melchor R. Derrames pleurales estudiados en un Servicio de Neumología. Libro de Comunicaciones, II Congreso de Neumología, Madrid, 1997. p. 47-8.
  20. Emad A, Rezaian GR. Diagnostic value of closed percutaneous pleural biopsy vs pleuroscopy in suspected malignant pleural effusion or tuberculous pleurisy in a region with a high incidence of tuberculosis: a comparative, age-dependent study. *Respir Med* 1998; 92: 488-92.
  21. Adams RF, Gray W, Davies RJO, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001; 120: 1798-802.
  22. Adams RF, Gleeson FV. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology* 2001; 219: 510-4.
  23. Piqueras Olmeda RM, García Vila JH, González Anon M, Bordón Ferré F, Jornet Fayos J, Ambit Capdevila S. Echography-guided percutaneous biopsy of pleural lesions and effusions. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 560-563.
- #### Toracoscopia médica
1. Loddenkemper, R. Thoracoscopy--state of the art. *Eur Respir J* 1998;11:213-221.
  2. Rodríguez-Panadero F. Talc pleurodesis for treating malignant pleural effusions. *Chest* 1995; 108: 1178-9.
  3. Sánchez-Armengol MA, Rodríguez Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. *Chest* 1993; 104: 1482-5.
  4. Rodríguez Panadero F. Derrames pleurales malignos. *Rev Port Pneumol* 1995; 1,1:25-31.
  5. Delaunois L, el Khawand C. Medical thoracoscopy in the management of pneumothorax. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1998; 53: 148-50.
  6. Tschopp J-M, Boutin C, Astoul P et al. Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: A randomized study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1003-9.
  7. Cameron RJ. Management of complicated parapneumonic effusions and thoracic empyema. *Intern Med J* 2002; 32,8: 408-14.
  8. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, Greschuchna D, Stamatis G. Video-assisted thoracoscopy

in the treatment of pleural empyema: Stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117,1: 234-8.

9. Lackner RP, Hughes R, Anderson LA, Sammut PH, Thompson AB. Video-assisted evacuation of empyema is the preferred procedure for management of pleural space infections. *Am J Surg* 2000; 179,1: 27-30.
  10. Kercher KW, Attorri RJ, Hoover JD, Morton D Jr. Thoracoscopic decortication as first-line therapy for pediatric parapneumonic empyema - A case series. *Chest* 2000; 118,1: 24-7.
- Toracoscopia quirúrgica
1. Sebastián Quetglas F, Salvatierra Velázquez A, López Pujol J. La Toracoscopia. Jarpyo Editores. Madrid, 1985. (ISBN 84-85536-62-2).
  2. Hazelrigg SR, Landreneau RJ, Boley TM, Priesmeyer M, Schmaltz RA, Nawarawong W et al. The effect of muscle sparing versus standard posterolateral thoracotomy on pulmonary function, muscle strength, and postoperative pain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 394-400.
  3. Hazelrigg SR, Nunchuck SK, Landreneau RJ, Mack MJ, Naunheim KS, Seifert PE, et al. Cost analysis for thoracoscopic wedge resection. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 633-5.
  4. Hazelrigg SR, Nunchuck SK, LoCicero J 3rd. Video assisted thoracic surgery study group. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1039-1043.
  5. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlich J et al. Postoperative pain-related morbidity: video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 1285-9.
  6. Kirby TJ, Mack MJ, Landreneau RJ, Rice TW. Lobectomy--video-assisted thoracic surgery versus muscle-sparing thoracotomy. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 997-1001.
  7. Weissberg D, Schachner A. Video-assisted thoracic surgery - state of the art. *Ann Ital Chir* 2000; 71: 539-43.
  8. Roviario GO, Varoli F, Vergani C, Maciocco M. State of the art in thoracoscopic surgery: A personal experience of 2000 videothoracoscopic procedures and overview of the literature. *Surg Endosc* 2002; 16: 881-92.
  9. Wilson RS. Lung isolation, tube design, and technical approaches. *Chest Surg Clin N Am*. 1997; 7: 732-52.
  10. Landreneau RJ, Mack MJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, Dowling RD, Ferson PF. Strategic planning for video-assisted thoracic surgery "VATS". *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 615-9.
  11. Landreneau RJ, Keenan RJ, Hazelrigg SR, Dowling RD, Ferson PF. Thoracoscopy for empyema and hemothorax. *Chest* 1996; 109: 18-24.
  12. Mancini M, Smith LM, Nein A, Buechter KJ. Early evacuation of clotted blood in hemothorax using thoracoscopy. *J Trauma* 1993; 34: 144-7.
  13. Coote N. Surgical versus non-surgical management of pleural empyema. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001956.
  14. Hollaus PH, Lax F, Wurnig PN, Janakiev D, Pridun NS. Videothoracoscopic debridement of the postpneumonectomy space in empyema. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1999; 16: 283-6.
  15. Kaiser LR, Bavaria JE. Complications of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1993; 65: 796-8.
  16. Jancovici R, Lang-Lazdunski L, Pons F, Grosdidier G, Martinod E, Elkaim D et al. Complications of video-assisted thoracic surgery : A five year experience. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 533-7.
  17. Yim APC, LIU H-P. Complications and failures of video-assisted thoracic surgery: experience from two centers in Asia. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 538-41.
  18. Krasna MJ, Deshmukh S, McLaughlin JS. Complications of thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1066-9.
  19. Inderbitzi RG, Grillet MP. Risk and hazards of video-thoracoscopic surgery: A collective review. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1996; 10: 483-9.
  20. Pezella AT, Adebonojo SA, Hooker SG, Mabojuje OA, Conlan AA. Complications of General Thoracic Surgery. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 733-860.
  21. Landreneau RJ, Wiechmann RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Keenan RJ, Ferson PF. Effect of minimally invasive approaches on acute and chronic postoperative pain. *Chest Surg Clin N Am* 1998; 8: 891-906.
  22. Collard JM, Reymond MA. Video-assisted thoracic surgery (VATS) for cancer-risk of parietal seeding and early local recurrence. *Int Surg* 1996; 81: 343-6.



# **TRASUDADOS VS EXUDADOS PLEURALES. CRITERIOS DISCRIMINANTES. CAUSAS DE TRASUDADO PLEURAL Y APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**

*Santiago Romero Candeira, Luis Hernández Blasco, Susana Romero Brufao*

## **INTRODUCCIÓN**

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.

## **DEFINICIÓN**

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<sup>(1)</sup>, 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.

## **Causas**

La causa que con mayor frecuencia produce un trasudado pleural es la insuficiencia cardíaca congestiva, seguida del hidrotórax hepático y de los encontrados en pacientes con insuficiencia renal con o sin síndrome nefrótico. Junto con otras causas infrecuentes, algunas de origen iatrogénico, que ocasionan este tipo de derrames, existen también una serie de estados patológicos que originan derrames pleurales que pueden ser de tipo trasudativo o exudativo indistintamente. Por último, otros desórdenes pueden contribuir a la formación de derrames trasudativos aunque por sí mismos rara vez son causa de derrame (Tabla 1). Una clasificación de acuerdo con el mecanismo de producción se muestra en la tabla 2. Varios de estos mecanismos fisiopatológicos pueden intervenir de forma conjunta en trasudados de una misma etiología.

## **MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA EN LOS DIFERENTES TIPOS DE TRASUDADO**

### **Insuficiencia cardíaca congestiva**

Los derrames pleurales secundarios a insuficiencia cardíaca congestiva son en su mayoría bilaterales, aunque habitualmente de mayor volumen en el hemitórax derecho<sup>(2)</sup>. La explicación de que así suceda parece simple si consideramos que estos trasudados se originan

**TABLA 1. Etiología de los derrames pleurales de tipo trasudativo**

*Espontáneas*

Insuficiencia cardiaca congestiva.  
 Hidrotórax hepático  
 Insuficiencia renal. Síndrome nefrótico  
 Glomerulonefritis aguda  
 Atelectasia pulmonar  
 Urinotórax  
 Síndrome de Meigs  
 Tumores fibrosos (fibromas)  
 Postparto

*Yatrógenas*

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 de la vena coronaria  
 Colangiografía percutánea transhepática

*Causas que pueden originar derrames pleurales tanto de naturaleza trasudativa como exudativa*

Hantavirus  
 Sarcoidosis  
 Embolismo pulmonar  
 Amiloidosis pleural  
 Hipotiroidismo  
 Malignidad (Carcinoma metastásico)  
 Síndrome de Meigs

*Causas que pueden colaborar en la formación de trasudados*

Hipoalbuminemia  
 Atelectasia pulmonar

**TABLA 2. Clasificación fisiopatológica del derrame pleural trasudado (según mecanismo 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*

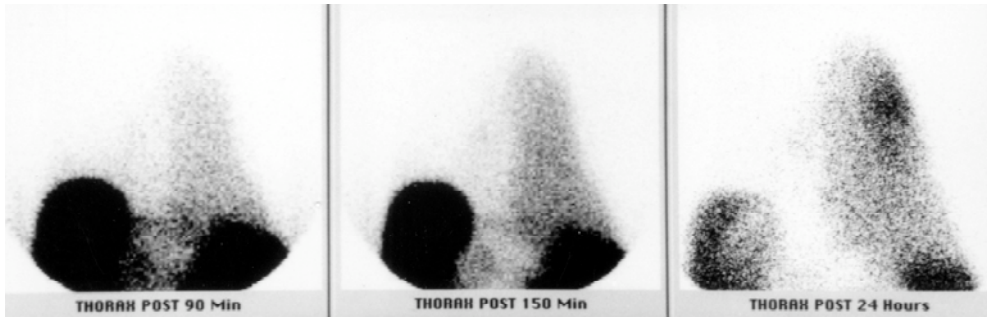
Atelectasia pulmonar

*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



**FIGURA 1.** Gammagrafía peritoneal de una paciente con ascitis e hidrotórax hepático secundarios a cirrosis alcohólica. A los 90 minutos de la inyección de  $^{99m}\text{Tc}$ -sulfuro coloidal en la cavidad peritoneal se comprueba una actividad anormal en el hemitórax derecho como demostración del paso del líquido ascítico a través de un defecto diafragmático.

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<sup>(5)</sup>. La presencia de un derrame pleural unilateral por tanto nos debe obligar a descartar otras causas. Otras manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva acompañan con frecuencia al derrame pleural como disnea de intensidad creciente, sin relación con el volumen del derrame, ortopnea y edemas. En la radiografía junto a la cardiomegalia también pueden apreciarse signos de redistribución vascular y edema pulmonar, y en la exploración física, distensión de las venas cervicales y galope ventricular. Sin embargo, no siempre los signos de insuficiencia cardíaca son floridos<sup>(4)</sup> 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 cardíaca, 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<sup>(5)</sup>. Al ser el derrame pleural secundario a la insuficiencia cardíaca 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 (véase más adelante)

### Hidrotórax hepático

La mayoría de los hidrotórax hepáticos de carácter trasudativo se producen por el paso de líquido ascítico, secundario a hipertensión portal, a través de defectos diafragmáticos en pacientes con cirrosis hepática, de frecuente origen alcohólico<sup>(6,7)</sup>. La presencia de ascitis a tensión parece necesaria en muchos casos para desarrollar estas comunicaciones transdiafragmáticas, situadas con mayor frecuencia en el lado derecho. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el líquido ascítico se mueve a través de ellas en respuesta al gradiente de presión existente entre una cavidad con presión positiva, como es la peritoneal, y otra de presión negativa, como es la pleura, sin necesidad de que la ascitis sea voluminosa (Fig. 1). De hecho el paso del líquido a la cavidad pleural puede convertir en inaparente la presencia de ascitis<sup>(8)</sup>.

### Síndrome nefrótico

Los derrames pleurales trasudativos que aparecen en pacientes con síndrome nefrótico o con otros tipos de insuficiencia renal son probablemente ocasionados por un aumento de la presión hidrostática consecutiva a la retención hidrosalina. Aunque la hipoalbu-

minemia a través de la disminución de la presión oncótica podría colaborar en la formación de trasudados pleurales en pacientes con síndrome nefrótico, su influencia real no está demostrada. Numerosas series publicadas que especifican la etiología atribuyen a la hipoalbuminemia el origen de algunos de los trasudados, pero un estudio reciente parece descartar el papel determinante de la hipoalbuminemia en la producción de trasudados en ausencia de una enfermedad asociada<sup>(9)</sup>. La disposición radiológica del derrame, frecuentemente infrapulmonar, puede hacer difícil su reconocimiento. Por otra parte, la posibilidad de que aparezca en estos pacientes embolismo pulmonar, como consecuencia de la trombosis de las venas renales<sup>(10)</sup>, aconseja descartar su presencia mediante la comprobación de las características bioquímicas del líquido pleural.

### Quilotórax

La presencia de quilo en la cavidad pleural es lo que define el quilotórax. Unos niveles elevados de triglicéridos en líquido pleural hacen probable su presencia y el hallazgo de quilomicrones la confirma. Sin embargo, independientemente de estos hallazgos bioquímicos y de su aspecto, con frecuencia lechoso, hay que tener presente su ocasional carácter trasudativo. De hecho, esto ocurre en los secundarios a trombosis del tronco braquiocefálico, cirrosis hepática y síndrome nefrótico<sup>(11,12)</sup>.

### Urinotórax

Es la denominación que se reserva para la acumulación de orina en el tórax, desde el retroperitoneo, a causa de la obstrucción de la vía urinaria, trauma o como complicación de una nefrostomía o una biopsia renal defectuosas. La escasez de casos publicados ha sido atribuida al bajo índice de sospecha<sup>(13)</sup>. La presencia de urinoma retroperitoneal, olor a orina, bajo pH y elevado contenido en creatinina del líquido han sido consideradas características diferenciales de este derrame

pleural trasudativo<sup>(13-15)</sup>. Aunque la presencia de una concentración de creatinina en líquido pleural superior a la plasmática es un hallazgo constante en este tipo de derrames, de forma alguna es un hallazgo patognómico como ha querido ser considerado<sup>(14)</sup>. Pequeñas diferencias a favor de la concentración pleural de creatinina, rara vez superiores a 2 mg/dl, se pueden encontrar en derrames pleurales de diferente etiología y de hecho fueron encontradas en el trabajo original de Stark y cols.<sup>(14)</sup>.

### Derrame pleural en el postparto inmediato

Derrames pleurales mínimos ocurren hasta en el 60% de las mujeres en las primeras 24 horas después del parto, sin que existan síntomas ni signos de enfermedad cardiopulmonar<sup>(16)</sup>. La apariencia de estos derrames es trasudativa aunque, debido a su falta de significación patológica y escaso volumen, no se ha efectuado un estudio de las características bioquímicas del líquido pleural en este tipo de derrame.

### Erosión vascular producida por catéteres centrales

Dentro de las causas yatrógenas de trasudado, incluidas las post-quirúrgicas<sup>(17-20)</sup>, es ésta la que con mayor frecuencia es encontrada en la clínica. Se calcula que ocurre en el 1% de todos los catéteres centrales insertados, con más frecuencia en mujeres y cuando se utiliza la vía izquierda (tronco braquiocefálico izq.)<sup>(21)</sup>. Son derrames de aspecto variable (claro, lechoso, serohemorrágico, etc.), que suelen ocupar más de un tercio del hemitórax. Son características de este tipo de derrame pleural, un bajo contenido en proteínas y LDH, junto a una elevada concentración en glucosa, lípidos u otras sustancias contenidas en la solución infundida. Disnea progresiva y dolor torácico junto a ensanchamiento mediastínico progresivo deben hacer sospechar esta emergencia que no siempre se reconoce de forma precoz (0-60 días después de producirse la perforación)<sup>(21)</sup>.



**FIGURA 2.** El líquido pleural evacuado de la cavidad pleural derecha en un paciente sometido a diálisis peritoneal presenta un aspecto similar al del líquido infundido en el peritoneo.

### Diálisis peritoneal

El paso del líquido de diálisis al tórax a través de defectos diafragmáticos ocurre en aproximadamente el 2 % de los pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria<sup>(22)</sup>. Como ocurre en los casos secundarios a cirrosis hepática, estos trasudados se localizan con más frecuencia en el hemitórax derecho y suelen ser sintomáticos debido a su volumen. El bajo contenido en proteínas y la elevada concentración de glucosa<sup>(23)</sup>, similar al líquido infundido, facilitan su diagnóstico, junto con el aspecto macroscópico del líquido pleural, que es extremadamente claro (Fig. 2).

### ENFERMEDADES POTENCIALMENTE CAUSANTES DE DERRAME PLEURAL CON CARACTERÍSTICAS EXUDATIVAS O TRASUDATIVAS

#### Embolismo pulmonar

Desde el trabajo de Bynum realizado en 1976<sup>(24)</sup>, con una metodología difícil de aceptar en la actualidad, se ha venido repitiendo que de un 20 a un 30 % de los derrames secundarios a embolismo pulmonar son trasudados. El aumento de la presión venosa sistémica y la presencia de atelectasias pulmonares, que acentúan la presión negativa pleural favoreciendo la trasudación al tiempo que retrasan el vacia-

miento linfático, serían los mecanismos patógenos responsables. Sin embargo, la falta de demostración de estos supuestos mecanismos y estudios indirectos han puesto en duda la ocurrencia de trasudados en estos pacientes en ausencia de enfermedades asociadas<sup>(25)</sup>. Un estudio retrospectivo llevado a cabo por nuestro grupo<sup>(26)</sup>, que incluyó un número de pacientes superior al original de Bynum, completado por otro prospectivo ahora en progreso, parecen demostrar el carácter exudativo uniforme de los derrames pleurales en pacientes con embolismo pulmonar en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva. También estos estudios parecen descartar la posibilidad, recientemente propuesta, de que el embolismo pulmonar no ocasione por sí mismo derrame pleural y que los derrames presentes en estos pacientes sean debidos a otros problemas que predisponen al embolismo pulmonar como insuficiencia cardíaca, malignidad, etc.<sup>(27)</sup>.

#### Sarcoidosis

El carácter dual (trasudativo o exudativo) de los derrames pleurales asociados a sarcoidosis<sup>(28,29)</sup> ha sido puesto en duda en una publicación reciente<sup>(30)</sup>. Sin embargo, en una amplia revisión realizada como complemento a la comunicación de tres pacientes con exudados pleurales secundarios a sarcoidosis, Nichols y cols.<sup>(31)</sup> encuentran a 28 pacientes con criterios de exudado por su contenido proteico mientras que 13 tenían una concentración de proteínas en líquido pleural inferior a 2,3 g/l. La afectación cardíaca o el obstáculo a la absorción linfática producida por la ocupación granulomatosa ganglionar, como mecanismos que podrían justificar la aparición de trasudados en esta entidad, distan de hallarse demostrados.

#### Amiloidosis

El carácter trasudativo del derrame pleural en pacientes con amiloidosis pleural ha sido justificado por las frecuentes afectaciones cardíaca y renal concomitantes. Como en 5 de los 10 pacientes previamente publicados<sup>(32)</sup>,

en 2 de los 3 pacientes diagnosticados por nosotros mediante biopsia pleural las características del líquido pleural eran definitivamente exudativas<sup>(33)</sup>. Al estar estos 2 últimos pacientes en tratamiento diurético en el momento de obtener la biopsia, la afectación pleural como origen del derrame exudativo no puede asegurarse. En cualquier caso esta entidad constituye un raro ejemplo en el que la biopsia pleural puede ser de utilidad diagnóstica en un trasudado, tanto cuando se practica en pacientes con derrame pleural de etiología no filiada como cuando se practica en aquellos pacientes con alta sospecha de padecer amiloidosis sistémica para obtener una confirmación histológica<sup>(52,53)</sup>.

### Mixedema

En pacientes con hipotiroidismo, incluso en los que presentan grados mínimos de insuficiencia tiroidea, se pueden producir derrames en cualquier cavidad corporal (peritoneal, pericárdica o pleural)<sup>(34)</sup>. Se ha estimado que un 25 % de los pacientes con hipotiroidismo, definido por un aumento en la concentración sérica de TSH, presentan derrame pleural evidente en la radiografía de tórax<sup>(35)</sup>. La mayoría de estos derrames son debidos a enfermedades asociadas, pero en los que aparecían en pacientes sin evidencia de comorbilidad las características bioquímicas de líquido pleural mostraban escasa actividad inflamatoria y algunos criterios bioquímicos de trasudado. La disminución del drenaje linfático, que ocurre en estos pacientes, parecería como el mecanismo responsable de este tipo de derrames<sup>(36)</sup>.

### Malignidad

La presencia de un trasudado en un paciente con metástasis pleurales es un hallazgo excepcional<sup>(37,38)</sup>. En estos casos el paciente tiene una enfermedad asociada, como ICC, cirrosis hepática, sobrecarga hídrica, una atelectasia pulmonar sin neumonitis distal, o una obstrucción linfática de reciente instauración<sup>(38,39)</sup>.

### Síndrome pulmonar por hantavirus

El síndrome pulmonar por hantavirus se caracteriza por la rápida aparición de edema pulmonar no cardiógeno e insuficiencia renal, precedidos por síntomas gripales. Esta causado por un miembro del género hantavirus perteneciente a la familia *Bunyaviridae* transmitido por roedores<sup>(40)</sup>. Aunque el derrame pleural en estos pacientes es frecuente<sup>(41,42)</sup>, las características bioquímicas del líquido han sido estudiadas sólo de forma ocasional. En los 4 pacientes así estudiados su carácter inicial era trasudativo<sup>(42)</sup>.

### INTERÉS EN DIFERENCIAR TRASUDADOS DE EXUDADOS

La separación entre trasudados y exudados, como paso inicial en el estudio de cualquier derrame pleural de causa desconocida, es una práctica generalmente aceptada como útil. Se considera que esta separación, aunque no indica la enfermedad responsable, sí disminuye el número de las entidades contempladas a la hora de hacer el diagnóstico diferencial<sup>(43)</sup>. Por otra parte, nos orienta hacia donde debemos encaminar nuestra investigación, hacia la pleura en el caso de los exudados o fuera de ella en los trasudados. En estos últimos es evidente que ni la bacteriología ni la citología en líquido pleural y mucho menos cualquier tipo de biopsia están inicialmente indicadas.

Sin embargo, no todos consideran esta diferenciación, y por supuesto las exploraciones y determinaciones encaminadas a conseguirla, imprescindible. En un editorial reciente, una de las investigadoras más implicadas en la actualidad en el estudio de la patología pleural considera la separación inicial de los derrames pleurales en trasudados y exudados como una práctica simplista y con frecuencia inútil<sup>(44)</sup>. Para llenar de sentido esta consideración, advertía que “debajo de un trasudado podía existir una entidad grave como una atelectasia producida por un embolismo pulmonar”. Pero, como ya hemos señalado antes, no es cuestión de severidad lo que se

dirime al separar trasudados de exudados sino una cuestión de orientación diagnóstica. En el ejemplo previo (por cierto, una situación pocas veces probada) el trasudado no indicaría que estemos ante una enfermedad banal, tampoco lo es una insuficiencia cardiaca, pero sí que el paciente no se beneficiaría de ninguna exploración, más o menos cruenta, dirigida a la cavidad pleural. Gammagrafías, angioTAC, u otras exploraciones deben sustituir en esta situación a determinaciones en líquido pleural así como a biopsias de cualquier tipo. Una situación parecida se presenta cuando un carcinoma produce, en sus estadios iniciales, un trasudado, a través de una obstrucción del drenaje linfático. En estos casos una TAC torácica será con toda probabilidad la técnica diagnóstica de elección para demostrar la presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas. Por otra parte, la excepcional presencia de una citología positiva para malignidad o de un cultivo positivo de un germen potencialmente patógeno en un trasudado son con frecuencia de naturaleza espúrea<sup>(45,46)</sup>.

### **Cómo realizar la separación**

La impresión clínica obtenida al interpretar los datos extraídos de la anamnesis, exploración física y exploraciones no invasivas parece la aproximación inicial más adecuada para separar los trasudados de los exudados pleurales. En realidad la presencia de síntomas y signos típicos de una determinada enfermedad potencialmente causante de derrame pleural trasudativo convierte en innecesaria cualquier otra práctica adicional. Sin embargo, el diagnóstico causal de un derrame pleural es con frecuencia difícil y para confirmarlo y/o descartar otras patologías asociadas es conveniente la práctica de una toracentesis.

El aspecto macroscópico del líquido pleural puede orientar sobre la naturaleza trasudativa o exudativa de un determinado derrame. Sin embargo, es importante recordar que derrames secundarios a insuficiencia cardia-

ca o hidrotórax hepáticos pueden ser hemorrágicos<sup>(50)</sup> como también que los quilotórax secundarios a cirrosis hepática son con frecuencia trasudados<sup>(11)</sup>. De hecho, en un estudio reciente, la valoración del aspecto del líquido pleural no permitió hacer una diferenciación más exacta de los trasudados que la conseguida por la impresión clínica previa a la toracentesis<sup>(47)</sup>.

Los criterios bioquímicos han mostrado una alta especificidad y sensibilidad para diferenciar trasudados de exudados, superior a la impresión clínica aislada<sup>(46)</sup>, a un bajo coste, dentro de un proceso diagnóstico como la toracentesis, obligado en el estudio de la mayoría de los derrames pleurales. Para conseguir este alto rendimiento, es deseable que cuando los criterios utilizados conlleven la medida de parámetros séricos, éstos sean obtenidos de forma sincrónica con la toracentesis.

Como ya hemos adelantado, en los trasudados, al evitar nuevas exploraciones a nivel pleural, no sólo se obvia una posible complicación yatrógena sino también se reduce el gasto<sup>(45)</sup>. Sin embargo, para conseguir este último objetivo, es necesario no procesar otras muestras obtenidas en el momento de la toracentesis hasta no disponer de los resultados de los parámetros bioquímicos empleados en la separación entre trasudados y exudados. Por lo tanto es crucial, no sólo hacer una determinación de estos parámetros bioquímicos, sino también obtener los resultados con prontitud. Cuando se trata de un enfermo ingresado, el acortamiento de su estancia con un fin de eficiencia en la gestión puede llevar a realizar varias exploraciones diagnósticas en un corto espacio de tiempo, lo que a veces conlleva la realización de una exploración que podría haberse evitado conociendo los resultados de otra efectuada poco antes. Desgraciadamente, a esto se une la costumbre, a veces aconsejada, de "aprovechar" al máximo la muestra de líquido pleural obtenida para realizar en ella el mayor número de determinaciones posible.

**TABLA 3. Parámetros bioquímicos propuestos en la literatura para identificar trasudados pleurales**

<i>Parámetro en líquido pleural (LP)</i>	<i>Puntos de corte</i>
Proteínas	< 3 g/dl (48)
LDH	< 2/3 límite superior de la LDH sérica (49)
Colesterol	< 45 mg/dl (50) < 50 mg/dl (51) < 55 mg/dl (52) < 60 mg/dl (53,54)
Colinesterasa	< 1390 U/l (55) < 1/10 límite superior colinesterasa sérica (56) < 1600 U/l (57) < 1700 U/l (58)
SL-selectina	< 240 ng/mL (59)
Cocientes LP/suero	<i>Puntos de corte</i>
Proteínas	< 0,5 (49) < 0,6 (53)
LDH	< 0,6 (49) < 0,9 (53)
Colesterol	< 0,3 (52,53,60)
Colinesterasa	< 0,23 (56) < 0,27 (55) < 0,29 (58)
Bilirrubina	< 0,6 (61)
Gradiente suero-LP	<i>Puntos de corte</i>
Albúmina	> 1,2 (62)
Proteínas	> 3,1 (63)

Varios son los parámetros bioquímicos utilizados para lograr esta discriminación, como también diversos los valores de corte propuestos<sup>(48-63)</sup> (Tabla 3), pero los 3 criterios aconsejados por Light y cols.<sup>(49)</sup> para considerar un

derrame pleural como trasudado (cociente de proteínas líquido pleural/suero a 0,5, cociente de LDH líquido pleural/suero a 0,6 y LDH en líquido pleural a 2/3 del límite superior de la normalidad en suero) aparecen como los más exactos y económicos. A ello se une una experiencia más dilatada en su utilización en la mayoría de los hospitales.

Con una sensibilidad para exudados cercana al 100%, el principal inconveniente de los criterios propuestos por Light es su menor especificidad, esto es, su menor sensibilidad para identificar trasudados, que hace que del 15 al 30% de éstos sean considerados como exudados<sup>(47,53,55)</sup>. Este error conlleva el riesgo de que pacientes con trasudados puedan ser sometidos de forma baldía a intervenciones invasivas no libres de morbilidad y, lo que no es menos grave, que se descuide el tratamiento adecuado de la enfermedad causal.

#### **INFLUENCIA DE LA DIURESIS EN LOS CONSTITUYENTES DEL LÍQUIDO PLEURAL HABITUALMENTE UTILIZADOS EN LA SEPARACIÓN DE TRASUDADOS Y EXUDADOS**

La apreciación de que la mayoría de los falsos exudados se producen en pacientes sometidos a tratamiento diurético<sup>(60)</sup> ha conducido a la búsqueda de criterios bioquímicos alternativos para ser aplicados en estos pacientes.

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<sup>(5)</sup>. Puesto que uno de los parámetros bioquímicos incluidos en los criterios de Light son las proteínas totales, no es

**TABLA 4. Trasudados mal clasificados según el criterio bioquímico empleado en 15 pacientes en tratamiento diurético**

Criterio bioquímico. ( ) Punto de corte.	Primera	Segunda	Tercera
	Toracocentesis	Toracocentesis	Toracocentesis
	Número de mal clasificados (%)		
Proteínas en líquido pleural (> 30g/L)	3 (20)	5 (33)	9 (60)
Cociente de proteínas líquido pleural/suero (> 0,5)	0 (0)	2 (13)	6 (40)
Lactato deshidrogenasa en líquido pleural (> 307 u/l)	0 (0)	3 (20)	4 (27)
Cociente de lactato deshidrogenasa líquido pleural /suero (> 0,6)	1 (7)	5 (33)	7 (47)
Criterios de Light	1 (7)	7 (47)	10 (67)
Gradiente de albúmina suero-líquido pleural ( 12 g/l)	1 (7)	1 (7)	3 (20)
Gradiente de proteínas suero-líquido pleural ( 31 g/L)	1 (7)	1 (7)	3 (20)
Colesterol en líquido pleural (> 60 mg/dl)	1 (7)	3 (20)	5 (33)
Cociente de colesterol líquido pleural/suero (> 0,3)	3 (20)	2 (13)	5 (33)
Colinesterasa en líquido pleural (> 1.390 u/l)	4 (27)	6 (40)	10 (67)
Cociente de colinesterasa líquido pleural/suero (> 0,27)	1(7)	1(7)	7 (47)

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.

La demostración de estos hechos en pacientes en insuficiencia cardíaca, mediante la práctica de toracocentesis repetidas durante el tratamiento diurético, es antigua, aunque realizada de forma incompleta en un escaso número de enfermos y sin la inclusión de un grupo control<sup>(64-66)</sup>. Con la intención de aclarar varios aspectos con respecto a este tema, durante los últimos años hemos realizado un estudio prospectivo en el que se sometieron a 21 pacientes en insuficiencia cardíaca con-

gestiva, sin tratamiento diurético previo, a toracocentesis diagnósticas repetidas tras la instauración del tratamiento diurético. En este estudio se incluyó un grupo control de 31 pacientes en los que sólo se había practicado una toracocentesis tras dicho tratamiento<sup>(65)</sup>. Todo ello permitió comprobar que la concentración de las proteínas es la regla en los pacientes en diuresis transcurridas 120 horas de tratamiento y que tras la tercera toracocentesis el 67% de ellos pasaban a presentar características de exudado por los criterios propuestos por Light. También se comprobó que otros parámetros bioquímicos propuestos como alternativa a la determinación de proteínas totales y LDH, como el colesterol, la colinesterasa y la albúmina, se concentraban de forma significativa en el líquido pleural durante la diuresis (Tabla 4).

Por otra parte, la demostración de que el gradiente de albúmina entre suero y líquido

**TABLA 5. Porcentaje de cambio al final del estudio en las concentraciones en líquido pleural y en los cocientes y gradientes de las proteínas y la albúmina**

Parámetro	Concentración		Gradiente
	Líquido pleural	Cociente	Suero-líquido pleural
	Media (intervalo de confianza del 95 %)		
Proteínas	48 (30-66)	38 (23-53)	11 (6-17)*
Albúmina	47 (25-70)	27 (14-41)	12 (2-22)#
p	0,9	0,1	0,9

\*Cociente líquido pleural/suero vs Gradiente suero-líquido pleural  $p = 0,0002$ .

#Cociente líquido pleural/suero vs Gradiente suero-líquido pleural  $p = 0,0001$ .

pleural se influía en menor proporción por la diuresis que la concentración en líquido pleural de otros parámetros bioquímicos y sus respectivos cocientes líquido pleural/suero<sup>(63)</sup>, ha servido para reafirmar la recomendación del uso alternativo de ese gradiente a los criterios de Light en pacientes en tratamiento diurético efectivo, comprobado por la disminución del volumen del derrame en la radiografía de tórax<sup>(3)</sup>. Sin embargo la demostración de que es el gradiente entre suero y líquido pleural la expresión matemática que menos se influye por la diuresis y de que la concentración en líquido pleural de las proteínas totales se modifican de forma similar a como lo hace la albúmina (Tabla 5), creemos que debe hacer cambiar esta recomendación y convertir al gradiente de proteínas en el parámetro de elección para separar trasudados de exudados en pacientes en tratamiento diurético efectivo. Este uso preferente de las proteínas totales vendría justificado por su determinación más habitual y su menor coste.

Otra situación que probablemente se beneficiaría del empleo alternativo del gradiente de proteínas la constituyen los pacientes con ascitis por hepatopatía secundaria a insuficiencia cardíaca crónica en la que la hipertensión de los sinusoides hepáticos produce una alteración de su permeabilidad con el resultado de una

ascitis con un cociente de proteínas con respecto al suero superior a 0,5<sup>(27)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Noppen M, De Waele M, Li R, Vander-Gucht K, D'Haese J, Gerlo E et al. Volume and cellular content of normal pleural fluid in humans examined by pleural lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1023-6.
2. Race GA, Scheffly CH, Edwards JE. Hydrothorax in congestive heart failure. *Am J Med* 1957; 22: 83-9.
3. Broaddus VC. Diuresis and transudative effusions. Changing the rules of the game. *Am J Med* 2001; 110: 732-5.
4. Chakko S, Woska D, Martínez H, Marchena E, Futterman L, Kessler KM et al. Clinical, radiographic and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-9.
5. Kataoka H, Takada S. The role of thoracic ultrasonography for evaluation of patients with decompensated chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1638-46.
6. Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL, Reynolds TB. Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating ascitis. *Ann Intern Med* 1966; 64: 341-51.
7. Lieberman FL, Peters RL. Cirrhotic hydrothorax. Further evidence that an acquired diaphragmatic defect is at fault. *Arch Intern Med* 1970; 125: 114-7.

8. Rubinstain D, McInnes IE, Dudley FJ. Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: diagnosis and management. *Gastroenterology* 1985; 88: 188-91.
9. Eid AA, Keddissin JJI, Kinasevitz GT. Hipoalbuminemia as a cause of pleural effusion. *Chest* 1999; 115: 1066-9.
10. Llach F, Arieff AI, Massry SG. Renal vein thrombosis and nephrotic syndrome: a prospective study of 36 adult patients. *Ann Intern Med* 1975; 83: 8-14.
11. Romero S, Hernández L, Martín C, Trigo C, Pérez-Mateo M, Verdú J et al. Chylothorax in cirrhosis of the liver. Analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest* 1998; 114: 154-9.
12. Moss B, Hinds S, Fedullo AJ. Chylothorax: a complication of the nephrotic syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1436-7.
13. Salcedo JR. Urinothorax: report of 4 cases and review of the literature. *J Urol* 1986; 135: 805-8.
14. Stark DD, Shanes JG, Baron RL, Koch DD. Biochemical features of urinothorax. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1509-11.
15. Miller KS, Wooten S, Sahn SA. Urinothorax: a cause of low pH transudative pleural effusions. *Am J Med* 1988; 85: 448-9.
16. Hughson WG, Friedman PJ, Feigin DS, Resnik R, Moser M. Postpartum pleural effusion: a common radiologic finding. *Ann Intern Med* 1982; 97: 856-8.
17. Heregu N, Mahony L. Is captopril useful in decreasing pleural drainage in children after modified Fontan operation? *Am J Cardiol* 1999; 84: 1109-12.
18. Beach C, Manthey DE. Tension hydrothorax due to ventriculopleural shunting. *J Emergen Med* 1998; 16: 33-6.
19. D'Souza R, Doshi A, Bhojraj S, Shetty P, Udwardia Z. Massive pleural effusion as the presenting feature of a subarachnoid-pleural fistula. *Respiration* 2002; 69: 96-9.
20. Monla-Hassan J, Eichenhorn M, Spickler E, Talati S, Nockels R, Hyzy R. Duropleural fistula manifested as a large pleural transudate. An unusual complication of transthoracic dissectomy. *Chest* 1998; 114: 1786-9.
21. Duntley P, Siever J, Korwes ML, Harpel K, Heffner JE. Vascular erosion by central venous catheters. Clinical features and outcome. *Chest* 1992; 101: 1633-638.
22. Nomoto Y, Suga T, Nakajima K et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis: a collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol* 1989; 9: 363-7.
23. Singh S, Vaidya P, Dale A, Morgan B. Massive hydrothorax complicating continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1983; 34: 168-72.
24. Bynum LJ, Wilson JE. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1976; 136: 159-62.
25. Wiener-Kronish JP, Goldstein R, Matthay RA, Biondi JW, Broaddus VC, Chatterjee K et al. Lack of association of pleural effusion with chronic pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest* 1987; 92: 967-70.
26. Romero S, Hernández L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytological characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 465-9.
27. Broaddus VC. Transudative pleural effusions. *European Respiratory Monograph*. 2002; 22: 157-76.
28. Chusid EI, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the pleura. *Ann Intern Med* 1974; 81: 190-4.
29. Wilen SB, Rabinowitz JG, Ulreich S, Lyons HA. Pleural involvement in sarcoidosis. *Am J Med* 1974; 57: 200-9.
30. Light RW. Transudative pleural effusions. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 2001. p. 96-107.
31. Nicholls AJ, Friend JAR, Legge JS. Sarcoid pleural effusion: three cases and review of the literature. *Thorax* 1980; 35: 277-81.
32. Kavuru MS, Adamo JP, Ahmad M, Mehta AC, Gephardt GN. Amyloidosis and pleural disease. *Chest* 1990; 98: 20-3.
33. Romero-Candeira S, Martín Serrano C, Hernández Blasco L. Amyloidosis and pleural disease. *Chest* 1991; 100: 292-3.
34. Sachdev Y, Hall R. Effusions into body cavities in hypothyroidism. *Lancet* 1975; 1: 564-6.
35. Gottehrer A, Roa J, Stanford GG, Chernow B, Sahn SA. Hypothyroidism and pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 1130-32.
36. Parving HH, Hansen JM, Nielsen SL, Rossing N, Munck O, Lassen NA. Mechanisms of edema formation in myxedema- increased protein extravasation and relative slow lymphatic drainage. *N Engl J Med* 1979; 301: 460-5.
37. Assi Z, Caruso JL, Herndon J, Patz EF. Cytologically proved malignant pleural effusions. Distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113: 1302-4.
38. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997; 10: 1907-13.
39. Fernández C, Martín C, Aranda I, Romero S. Malignant transient pleural transudate. A sign

- of early lymphatic tumoral obstruction. *Respiration* 2000; 67: 333-6.
40. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome: a clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994; 330: 949-55.
  41. Ketai LH, Williamson MR, Telepak RJ, Levy H et al. Hantavirus pulmonary syndrome: Radiographic findings in 16 patients. *Radiology* 1994; 191: 665-8.
  42. Bustamante EA, Levy H, Simpson SQ. Pleural fluid characteristics in hantavirus pulmonary syndrome. *Chest* 1997; 112: 1133-36.
  43. Bartter T, Santarelli, Akers SM, Pratter MR. The evaluation of pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1209-14.
  44. Antony VB. Drawing the line: Differentiating transudates from exudates. *Respiration* 2002; 69: 198.
  45. Paterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions. A two stages laboratory approach. *JAMA* 1984; 252: 1051-3.
  46. Hansen RM, Caya JG, Clowry LJ, Anderson T. Benign mesothelial proliferation with effusion. Clinicopathologic entity that may mimic malignancy. *Am J Med* 1984; 77: 887-92.
  47. Romero S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-9.
  48. Leuallen EC, Carr DT. Pleural effusion, a statistical study of 436 patients. *N Engl J Med* 1955; 252: 79-83.
  49. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
  50. Costa M, Quiroga T, Cruz E. Measurement of pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase. A simple and accurate set of indicators for separating exudates from transudates. *Chest* 1995; 108: 1260-3.
  51. Gázquez I, Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Rubio M, Rivas MC. Comparative analysis of Light's criteria and other biochemical parameters for distinguishing transudates from exudates. *Respir Med* 1998; 92: 762-5.
  52. Valdés L, Pose A, Suárez J et al. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991; 99: 1097-102.
  53. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 339-404.
  54. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions: a diagnostic aid. *Chest* 1987; 92: 296-302.
  55. 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.
  56. García-Pachón E, Padilla-Navas I, Sánchez JF, Jiménez B, Custardoy J. Pleural fluid to serum cholinesterase ratio for the separation of transudates and exudates. *Chest* 1996; 110: 97-101.
  57. Porcel JM, Vives M, Vicente de Vera MC, Cao G, Rubio M, Rivas MC. Useful tests on pleural fluid that distinguish transudates from exudates. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 671-5.
  58. Sevim T, Güngör G, Tahaoglu K. Pleural to serum cholinesterase ratio in separation of transudative and exudative effusions. *Chest* 2001; 119: 989-90.
  59. Horvath LL, Gallup RA, Worley BD, Merrill GA, Morris MJ. Soluble leukocyte selectin in the analysis of pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 362-8.
  60. Burgess LJ, Maritz FJ, Taljaard JFF. Comparative analysis of the biochemical parameters used to distinguish between pleural transudates and exudates. *Chest* 1995; 107: 1604-1609.
  61. Meisel S, Shamiss A, Thaler M, Nussinovicht N, Rosenthal T. Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exudates. *Chest* 1990; 98: 141-4.
  62. Roth BJ, O' Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990; 98: 546-9.
  63. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez-Payá 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: 681-6.
  64. Pillay VKG. Total proteins in serous fluids in cardiac failure. *S Afr Med J* 1965; 6: 142-3.
  65. Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure: its effect on pleural fluid chemistry. *Chest* 1989; 95: 798-802.
  66. Shinto RA, Light RW. The effects of diuresis upon the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990; 88: 230-3.

# DERRAMES PLEURALES INFECCIOSOS

## DERRAMES PLEURALES PARANEUMÓNICOS Y EMPIEMAS

Javier de Miguel Díez, Beatriz Jara Chinarro, Antonio Ventura Álvarez

## TUBERCULOSIS PLEURAL

Esteban Pérez Rodríguez

### INTRODUCCIÓN

La neumonía es un proceso infeccioso frecuente, tanto en el ámbito extrahospitalario como en los pacientes hospitalizados. Se asocia a derrame pleural (DP) en un 30 al 50% de los casos<sup>(1)</sup>, más frecuentemente en la población mayor de 65 años<sup>(2)</sup>. La acumulación de líquido en el espacio pleural condiciona un aumento de la morbimortalidad de estos pacientes. En un estudio reciente se ha apreciado que el riesgo de muerte de los sujetos con una neumonía adquirida en la comunidad es 7 veces mayor si existe DP bilateral y más de 3 veces superior si el DP es unilateral y de tamaño moderado o grande<sup>(3)</sup>. El retraso en la instauración de un tratamiento apropiado para este tipo de DP es responsable de una gran parte del incremento de la morbimortalidad.

### DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Un derrame pleural paraneumónico (DPP) es aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, a un absceso pulmonar o a bronquiectasias<sup>(4)</sup>. Desde un punto de vista evolutivo puede clasificarse en dos tipos, no complicado y complicado. Mientras el DPP no complicado se resuelve únicamente con tratamiento antibiótico, el complicado requiere para su resolución de la colocación de un tubo de toracostomía<sup>(5)</sup>.

Por definición, un empiema es la presencia de pus, un líquido espeso blanco-amarillento, en el espacio pleural<sup>(6)</sup>. Aunque la mayo-

ría de los empiemas tienen un origen paraneumónico, algunos se asocian con un traumatismo o un procedimiento quirúrgico (Tabla 1)<sup>(7)</sup>.

Se han identificado múltiples agentes causantes de DPP y empiemas. El espectro de los microorganismos más comunes ha cambiado en las últimas décadas, posiblemente debido a la introducción de nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones respiratorias<sup>(7)</sup>. Está estrechamente relacionado con la bacteriología de los procesos neumónicos. La mayoría de los derrames en los que el cultivo es positivo son producidos por bacterias aeróbicas, hasta un 15% son causados exclusivamente por gérmenes anaerobios y el resto son provocados por flora mixta<sup>(8-10)</sup>. Los gérmenes aeróbicos más frecuentemente aislados son *Staphylococcus aureus*, sobre todo después de traumatismos o procedimientos quirúrgicos, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las bacterias anaerobias que se cultivan con mayor frecuencia son *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*. Otros gérmenes que pueden causar empiema, aunque más raramente, son *Actinomyces*, *Nocardia* o ciertos hongos como *Aspergillus*<sup>(7,9)</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

Independientemente de su origen, en la evolución de un DPP pueden distinguirse tres

**TABLA 1. Etiología del empiema pleural según el mecanismo de producción**

*Neumopatía infecciosa primitiva o secundaria*

Neumonía  
Absceso pulmonar  
Bronquiectasias  
Parasitosis  
Obstrucción bronquial  
Infarto pulmonar  
Neumotórax con fístula bronquial

*Inoculación directa*

Postrumática  
Postquirúrgica

*Inoculación indirecta*

Infección de la pared torácica  
Infección mediastínica  
Infección subdiafragmática

*Foco infeccioso a distancia con sepsis o bacteriemia (metástasis hematogena)*

fases sucesivas: fase aguda o exudativa, fase fibrinopurulenta o de transición y fase crónica o de organización<sup>(12)</sup>. En la primera de ellas, como respuesta a la inflamación de la pleura y al aumento de la permeabilidad capilar, se produce un acúmulo de líquido en el espacio pleural. En esta fase, el líquido pleural no está loculado y se caracteriza por ser un exudado con predominio de leucocitos polimorfonucleares, con concentraciones normales de lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa, y sin alteraciones del pH. Si se instaura un tratamiento antibiótico correcto en este estadio el DP se resuelve completamente<sup>(5, 7)</sup>.

En la fase fibrinopurulenta el líquido pleural se hace progresivamente más denso, debido al incremento de polimorfonucleares y bacterias y al depósito de fibrina. Esta última cubre, a modo de láminas, ambas hojas

pleurales, lo que limita la reexpansión pulmonar. Si la infección progresa la formación de membranas de fibrina en el líquido pleural produce loculaciones<sup>(13)</sup>. Las características del líquido pleural en este estadio son las siguientes: aumento del número de leucocitos polimorfonucleares, descenso de los niveles de glucosa, incremento de la LDH (generalmente mayor de 1.000 UI/l) y disminución del pH<sup>(14)</sup>.

La tercera fase se caracteriza por el crecimiento de fibroblastos dentro del exudado espeso que cubre las superficies pleurales visceral y parietal, lo que da lugar a la formación de una membrana inelástica denominada corteza pleural. Dicha corteza evita la expansión del pulmón por lo que, en estas condiciones, es preciso recurrir a una decorticación para curar al paciente. En este estadio, el líquido pleural es viscoso y multiloculado. Si no se instaura un tratamiento eficaz, el líquido puede drenar espontáneamente a través de la pared torácica (*empiema necessitatis*) o hacia el pulmón, produciendo una fístula broncopleural. Si aparece esta complicación es preciso drenar inmediatamente el pus de la cavidad pleural, por el riesgo de que penetre en el árbol traqueobronquial y produzca una neumonía grave<sup>(5)</sup>.

## CLÍNICA

Las manifestaciones del DPP o del empiema son inespecíficas, por lo que es difícil distinguirlas de las derivadas del proceso de origen. La presentación clínica depende de diversos factores, como el mecanismo etiopatológico, el tipo de germen implicado, el volumen de líquido pleural y el estado general e inmunológico del paciente. Los síntomas más relevantes son la fiebre y el dolor torácico pleurítico en el hemitórax afecto. Los signos más comunes son el dolor a la palpación, la poca movilidad de la pared torácica homolateral, la matidez a la percusión, la disminución de la ventilación pulmonar en la auscultación y la reducción de la transmisión de las vibraciones vocales<sup>(8)</sup>.

Las características clínicas de los pacientes con neumonía por bacterias aerobias y DPP son similares a las de los enfermos con neumonía bacteriana sin DPP<sup>(15-17)</sup>. Los hallazgos más frecuentes en este caso son un cuadro febril agudo, tos con expectoración purulenta, dolor torácico y leucocitosis. La prevalencia de dolor torácico y el nivel de leucocitosis son comparables en los sujetos con y sin DPP<sup>(15,18)</sup>. En ocasiones, sobre todo en pacientes hospitalizados o debilitados, con tratamiento esteroideo, o en enfermos cirróticos con un empiema espontáneo, la fiebre está ausente y existen pocos síntomas torácicos<sup>(19)</sup>.

La presentación clínica de los pacientes con neumonía por bacterias anaerobias suele ser más subaguda o crónica, con una mayor duración de los síntomas y frecuente pérdida de peso acompañante<sup>(18)</sup>. A menudo, estas infecciones son causadas por la aspiración del contenido oral o gástrico del enfermo. La mayoría de estos sujetos tienen una higiene oral deficiente, con colonización anaeróbica de la orofaringe y suelen tener algún factor que predispone a la aspiración, como historia de alcoholismo o episodios previos de pérdida de conocimiento. La analítica sanguínea suele revelar leucocitosis y anemia moderada<sup>(20)</sup>.

El hallazgo de un derrame purulento sin neumonía puede estar en relación con un empiema postneumónico, donde los infiltrados pulmonares ya se han resuelto. Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta que no todos los empiemas son causados por neumonías<sup>(7)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial de todo paciente con una neumonía bacteriana debe considerarse la posibilidad de que exista un DPP<sup>(20)</sup>. Suele sospecharse por la historia clínica y la exploración física. El siguiente paso consiste en la realización de diferentes técnicas de imagen, que permiten confirmar la existencia del derrame. No obstante, la obtención de líquido pleural mediante toracocentesis es la técnica

que permite establecer el diagnóstico definitivo<sup>(8)</sup>.

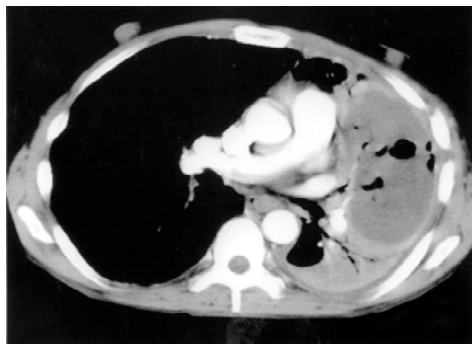
## Técnicas de imagen

La radiografía de tórax convencional sugiere la existencia de un DPP cuando aparece un infiltrado parenquimatoso pulmonar asociado a un DP unilateral. La proyección lateral permite objetivar, en la mayoría de las ocasiones, la presencia de una cantidad significativa de líquido pleural. Si el DP no se identifica con facilidad con las proyecciones posteroanterior y lateral, o si existen dudas sobre su localización, debe realizarse una radiografía en decúbito lateral ipsilateral para confirmarlo. El signo más típico de un empiema es la presencia de un DP encapsulado localizado en una posición atípica<sup>(7,21)</sup>.

La ecografía es un buen método para guiar la realización de una toracocentesis o la colocación de un tubo de drenaje. Esta técnica es especialmente útil cuando la cuantía del DP es escasa o en casos de DP multiloculados<sup>(7)</sup>. Además, puede aportar información sobre la naturaleza del derrame. Así, aquellas colecciones pleurales que muestran una ecogenicidad más heterogénea, con múltiples ecos dispersos, o con septos y tabiques, suelen asociarse con derrames complicados o empiemas<sup>(22)</sup>.

La tomografía computarizada (TC) torácica es una prueba válida para establecer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad parenquimatosas y pleural, determinar la existencia de tabicación, informar sobre las características de las superficies pleurales y guiar la colocación de un tubo de drenaje en la cavidad pleural (Fig. 1)<sup>(23)</sup>. La combinación del líquido entre las capas pleurales engrosadas se ha denominado "signo del guisante rojo del empiema"<sup>(24)</sup>.

Las imágenes de resonancia magnética, especialmente las sagitales a nivel de T1, permiten realizar un análisis detallado de las capas de la pared torácica y de su posible infiltración por un proceso inflamatorio o maligno. Así, los DPP no complicados no parecen inducir cambios visibles en la pared torácica, mientras que los DP malignos se asocian frecuen-



**FIGURA 1.** Neumonía basal izquierda y extenso derrame pleural con cavitaciones, sugestivo de corresponder a un empiema.

temente con alteraciones de la capa grasa peripleural y de los músculos intercostales. Es posible que los derrames complicados y los empiemas muestren una infiltración de la pared torácica similar a la encontrada en las enfermedades malignas<sup>(7)</sup>.

### Análisis del líquido pleural

Ante un paciente con un posible DPP, debería realizarse una toracocentesis si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: si su espesor es mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral<sup>(5)</sup>, si está loculado o si se asocia con un engrosamiento de la pleura parietal en la TC torácica con contraste, un hallazgo sugestivo de empiema<sup>(25-27)</sup>.

Los estudios que deben realizarse en el líquido pleural son: recuento celular y fórmula leucocitaria, proteínas totales, glucosa, LDH, pH, tinción de Gram y cultivos para aerobios y anaerobios. El líquido pleural de un DPP varía desde un exudado claro hasta pus espeso y maloliente. Si su olor es fétido orienta hacia una infección pleural por anaerobios<sup>(28,29)</sup>. El recuento diferencial de leucocitos casi siempre revela un predominio de neutrófilos. Sin embargo, la cifra de leucocitos tiene poca utilidad en el tratamiento de los pacientes con un DPP, a diferencia de los valores de pH, LDH y glucosa en el líquido pleu-

ral<sup>(30)</sup>. Estos parámetros se han utilizado para valorar la severidad y predecir el curso de un DPP. Aquellos pacientes con un DPP complicado tienden a presentar niveles más bajos de pH y glucosa y más altos de LDH. Además, la concentración de glucosa se correlaciona directamente con el pH<sup>(4,15,31)</sup>. En un metaanálisis de siete estudios se ha confirmado la superioridad de este parámetro sobre las medidas de glucosa o LDH en los DPP<sup>(32)</sup>. Sin embargo, la determinación del pH debería interpretarse en conjunto con otros datos, como la situación clínica, la presencia de loculación o los hallazgos bacteriológicos. Es importante tener en cuenta que el valor de pH puede tener poco valor en pacientes con alteraciones del pH sistémico (por ejemplo, en presencia de acidosis sistémica)<sup>(4)</sup> y en infecciones debidas a *Proteus species*, ya que estos agentes pueden inducir una alcalosis metabólica local<sup>(33)</sup>. Además, hay que tener en cuenta que existen otros procesos que pueden acompañarse de acidosis en el líquido pleural, como los derrames malignos, los tuberculosos, o las pleuritis reumatoideas o lúpicas<sup>(6)</sup>.

Se han hecho diversas recomendaciones para la interpretación del pH en los DPP. En el metaanálisis previamente referido se concluía que un pH entre 7,21 y 7,29 podría constituir un umbral adecuado para considerar el drenaje de un DPP complicado<sup>(32)</sup>. En un consenso reciente se ha sugerido drenar aquellos derrames con un pH < 7,20<sup>(20)</sup>.

Es importante reseñar que no todos los DPP son iguales. Un paciente con un DPP muy pequeño suele evolucionar bien si se instaura a tiempo un tratamiento antibiótico adecuado. Por el contrario, un enfermo con un DP multiloculado, con pus en la cavidad pleural, puede requerir una decorticación. Debido a ello, un comité de expertos del *American College of Chest Physician (ACCP)* ha desarrollado unas recomendaciones para el manejo de los DPP, basándose en los datos obtenidos de una revisión crítica de la bibliografía y en opiniones consensuadas. Este panel de investigado-

**TABLA 2. Clasificación de los pacientes con derrame pleural paraneumónico según el riesgo de mala evolución (American College of Chest Physician)<sup>a</sup>**

Anatomía del espacio pleural	Bacteriología del LP	Características bioquímicas del LP <sup>b</sup>	Categoría	Riesgo de mala evolución	Drenaje <sup>c</sup>
Mínimo (< 1 cm en decúbito lateral) <sup>d</sup>	Y Gram y cultivo desconocidos	Y pH desconocido	1	Muy bajo	No
Pequeño-moderado (> 1 cm y < 1/2 hemitórax)	Y Gram y cultivo negativos	Y pH 7,20	2	Bajo	No <sup>e</sup>
Grande (1/2 hemitórax), loculado o con engrosamiento de la pleura parietal en la TC	O Gram y cultivo positivos	O pH < 7,20	3	Moderado	Sí
	Pus		4	Alto	Sí

Abreviaturas. LP = líquido pleural; TC = tomografía computarizada.

<sup>a</sup>Adaptado de Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Chest 2000; 18: 1158-71.

<sup>b</sup>Si no existe un analizador de gases disponible para medir el pH, se puede valorar la cifra de glucosa en el LP (glucosa 60 mg/dl; glucosa < 60 mg/dl). En cualquier caso, los puntos de corte idóneos para el pH y la glucosa no están bien establecidos. Lo mismo sucede con el tamaño del LP en relación con la toma de decisiones clínicas.

<sup>c</sup>Cualquier aproximación terapéutica debe incluir el empleo de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente.

<sup>d</sup>La experiencia clínica sugiere que los derrames de este tamaño no requieren toracocentesis para su evaluación, ya que casi siempre se resuelven con un tratamiento antibiótico apropiado. No obstante, si se realiza una toracocentesis en un paciente con esta categoría y la bacteriología es positiva, la experiencia clínica sugiere que este hallazgo puede ser un falso positivo. En esta situación, si el derrame aumenta o la situación clínica del paciente se deteriora, debería plantearse la repetición de la toracocentesis.

<sup>e</sup>Si empeora la situación clínica del paciente debería considerarse la repetición de la toracocentesis y la práctica de un drenaje torácico.

res define el riesgo de mala evolución de un DPP en función de tres variables: anatomía del espacio pleural, bacteriología y características bioquímicas del líquido pleural (Tabla 2). En base a estos apartados se establecen cuatro categorías, que constituyen la base para decidir si debe drenarse o no el DPP. Así, se

establece que los pacientes que se clasifican en las categorías 1 y 2 no precisan drenaje pleural. Esta medida se recomienda en las categorías 3 y 4, si bien se reconoce que la toracocentesis terapéutica o el tubo de toracostomía pueden ser medidas insuficientes para tratar a la mayoría de estos sujetos, por lo que

**TABLA 3. Opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con derrame pleural paraneumónico<sup>a</sup>**

Toracocentesis terapéutica
Tubo de toracostomía
Tubo de toracostomía con administración de fibrinolíticos intrapleurales
Toracoscopia con rotura de adherencias
Toracotomía con decorticación pleural

<sup>a</sup>Cualquier aproximación terapéutica debe incluir el empleo de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente.

en algunos casos puede ser necesario recurrir al empleo de fibrinolíticos, a la toracoscopia o a la cirugía<sup>(20)</sup>.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No todos los pacientes con fiebre, infiltrados pulmonares y DP tienen una neumonía bacteriana. Otras enfermedades que pueden producir un cuadro similar son la embolia pulmonar, la tuberculosis, la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades pleuropulmonares inducidas por drogas. La posibilidad de que exista una embolia pulmonar debe tenerse siempre en cuenta, por lo que deben solicitarse estudios específicos para descartar este diagnóstico si el paciente no tiene esputo purulento o no presenta una cifra de leucocitos superior a 15.000/mm<sup>3</sup>. En cuanto a la posibilidad de tuberculosis, la mayoría de los pacientes con pleuritis tuberculosa aguda no tienen infiltrados en la radiografía en decúbito contralateral al derrame. Por otra parte, si la concentración de amilasa en el líquido pleural es normal, la posibilidad de pancreatitis queda excluida. En cualquier caso, siempre que el líquido pleural no muestre un predominio de neutrófilos deben buscarse diagnósticos alternativos<sup>(8,30)</sup>.

### TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de los pacientes con DPP se sustenta en dos pilares básicos, la administración de antibióticos por vía sistémica y el drenaje de la cavidad pleural (Tabla 3). No obstante, el tratamiento debe individualizarse en cada caso teniendo en cuenta el estadio del DPP.

#### Tratamiento antibiótico

Los pacientes con neumonía y DPP deben tratarse con antibióticos. La selección antibiótica inicial debe tener en cuenta el lugar de adquisición de la neumonía (comunitario u hospitalario) y la severidad de la enfermedad. La elección de la dosis no debe estar influenciada por la presencia o ausencia de DP. Si se ha identificado el agente etiológico, la antibioterapia se basará en este dato. Si no se conoce el patógeno, el régimen empírico debe incluir aquellos antibióticos que son activos frente a las bacterias que más frecuentemente causan DPP. Así, en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad debería instaurarse un agente betalactámico (una cefalosporina de segunda o tercera generación o un betalactámico asociado a un inhibidor de betalactamasas) con o sin un macrólido. Una opción igualmente aceptable es la utilización de una fluorquinolona de última generación, que posee buena actividad antineumocócica y también es eficaz frente a los gérmenes atípicos. Si existe la posibilidad de infección por anaerobios debe asociarse clindamicina o metronidazol al tratamiento. En pacientes con neumonía nosocomial grave las cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomona o el imipenem (que también tiene actividad frente a organismos anaerobios) son opciones válidas<sup>(7,30,34)</sup>. Los aminoglucósidos no se recomiendan, ya que su penetración y actividad son escasas en presencia de un exudado purulento, acidosis o bajo contenido de oxígeno<sup>(35,36)</sup>. Una vez conocidos los resultados de las tinciones y cultivos debe ajustarse el tratamiento antibiótico inicialmente pausado.

### Toracocentesis terapéutica

La toracocentesis terapéutica es la opción menos invasiva en el tratamiento del DPP complicado. A pesar de su escasa aceptación en las últimas décadas, algunos trabajos recientes señalan que puede tener un papel en el manejo de estos pacientes<sup>(37-39)</sup>. Sin embargo, no existen estudios controlados que hayan comparado su eficacia con el tubo de toracostomía de pequeño calibre en los casos de DPP no loculado. En cualquier caso, si después de realizar una toracocentesis terapéutica inicial vuelve a formarse el DP debe considerarse la colocación de un tubo de drenaje, en función de la evolución clínica del paciente y de las características bioquímicas y microbiológicas del líquido pleural<sup>(40)</sup>.

### Tubo de toracostomía

La modalidad terapéutica inicial para la mayoría de los pacientes con un DPP complicado es el tubo de toracostomía. Éste debe colocarse en la porción más declive del espacio pleural y conectarse a un sistema de aspiración continua a  $-20$  cmH<sub>2</sub>O. Su correcta inserción debe comprobarse mediante una radiografía de tórax. Si el DP está tabicado puede precisarse la colocación de más de un tubo y si se halla en una situación de difícil acceso, la inserción del drenaje puede realizarse bajo control radiológico. El drenaje se retira cuando el débito es inferior a 50 ml/24 horas de líquido seroso (en general se requieren 7 a 10 días)<sup>(41)</sup>. Si pasadas las primeras 48-72 horas de su colocación no existe mejoría clínica ni radiológica, debería plantearse la realización de una prueba de imagen (ecografía o TC torácica) para descartar una de las siguientes opciones: a) que el DP esté tabicado, por lo que no puede eliminarse en su totalidad con un tubo torácico; b) que se haya formado una capa fibrosa sobre la pleura visceral que impida la expansión del pulmón subyacente; c) que el tubo torácico esté obstruido por líquido, fibrina o sangre, o que esté acodado o incorrectamente colocado<sup>(30,40,41)</sup>. Un tubo que no funciona debe retirarse cuanto antes ya que, además de que no

cumple ninguna finalidad, es una vía de sobreinfección del espacio pleural. Por otra parte, si no está situado en una posición adecuada se podría retirar parcialmente para recolocararlo, pero siempre se debe evitar introducirlo más por el riesgo de producir una lesión pulmonar o una infección del espacio pleural<sup>(41)</sup>.

Un tema debatido es qué tamaño de tubo torácico utilizar. Los drenajes de pequeño calibre son útiles para evacuar DPP no purulentos<sup>(42,43)</sup>. La ventaja de los tubos pequeños reside en su fácil colocación y en la mayor comodidad que suponen para el paciente<sup>(44)</sup>. Sin embargo, es conveniente comprobar periódicamente su permeabilidad y purgarlos, si es preciso, con suero salino o fibrinolíticos<sup>(45)</sup>. Esta maniobra puede efectuarse utilizando una llave de tres vías, con lo que se evitan las desconexiones repetidas y el riesgo consecuente de neumotórax e infección<sup>(41)</sup>. Por el contrario, cuando el líquido pleural es pus franco es preferible utilizar tubos torácicos de mayor calibre<sup>(34)</sup>.

### Fibrinolíticos intrapleurales

La principal razón para que falle un drenaje pleural bien colocado es su obstrucción por un líquido empiematoso, organizado y con múltiples tabiques. Este hecho originó el uso de fibrinolíticos en la cavidad pleural. Aunque su eficacia no se ha valorado adecuadamente en grandes estudios prospectivos comparativos, en estudios recientes se han comunicado porcentajes de éxito entre el 70 y el 90 % de los casos<sup>(46-49)</sup>. En uno de ellos, se distribuyeron aleatoriamente 24 pacientes para recibir estreptocinasa intrapleural (250.000 UI diarias) o una solución salina durante tres días<sup>(48)</sup>. El grupo con estreptocinasa drenó una cantidad significativamente mayor de líquido pleural. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en ambos grupos en la necesidad de una cirugía más invasiva o en la mortalidad. Más recientemente, Bouros y cols. aleatorizaron a 31 pacientes para recibir urocinasa intrapleural (100.000 UI diarias) o suero salino durante tres días<sup>(49)</sup>. También aquí, la can-

tividad de líquido pleural drenado fue significativamente mayor en el grupo con urocinasa. Además, la duración de la hospitalización y la necesidad de una intervención quirúrgica más invasiva se redujo de forma significativa en este grupo y no se observaron complicaciones hemorrágicas locales o sistémicas.

El tratamiento con fibrinolíticos intrapleurales debe considerarse en pacientes con un DPP complicado que tienen un DP loculado o que presentan un drenaje inadecuado después de 24 horas de tratamiento con un tubo de toracostomía<sup>(50)</sup>. Puede administrarse estreptocinasa o urocinasa (250.000 UI o 100.000 UI, respectivamente, diluidas en 50-100 ml de suero salino) a través del tubo<sup>(50)</sup>. Posiblemente la eficacia de ambos agentes sea similar, aunque la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas es mayor cuando se emplea la estreptocinasa<sup>(51)</sup>. Tras su introducción debe pinzarse el tubo de toracostomía durante 2 a 4 horas, periodo en el que el paciente puede realizar cambios posturales para que los fibrinolíticos se distribuyan uniformemente por la cavidad pleural. Estos agentes pueden administrarse diariamente o varias veces al día sin causar fibrinólisis sistémica, hasta que el drenaje sea inferior a 50 ml/día, el líquido sea amarillento y la radiografía de tórax haya mejorado de una manera considerable (a veces se requieren hasta dos semanas de tratamiento)<sup>(7,50)</sup>. No obstante, si no se consigue una mejoría después de las tres primeras dosis, debería plantearse la realización de otros procedimientos más invasivos como la toracoscopia o la toracotomía. Hay que tener en cuenta que la probabilidad de que los agentes fibrinolíticos sean eficaces es menor si la duración del proceso es mayor de 7 días o si el líquido pleural es muy purulento<sup>(50)</sup>. Por otra parte, la existencia de una fístula broncopleural contraindica el empleo de estos agentes<sup>(41)</sup>.

### Toracoscopia

Es el procedimiento de elección cuando fracasa el tubo de toracostomía, con o sin fibri-

nolíticos. Permite el desbridamiento de las adherencias y el adecuado drenaje del espacio pleural<sup>(50)</sup>. El éxito del procedimiento es mayor cuando se realiza en una fase temprana, dado que puede fallar si existen múltiples adherencias pleurales<sup>(52)</sup>. De este modo, un procedimiento toracoscópico puede, en algunas ocasiones, seguirse de una toracotomía abierta si no se consigue un drenaje pleural adecuado y una reexpansión pulmonar. En un estudio retrospectivo, en el que se evaluaron 42 pacientes con empiema tratados inicialmente con toracoscopia, se encontró que sólo 12 de ellos (29%) requirieron finalmente una decorticación pleural<sup>(53)</sup>. En series más recientes se han obtenido también porcentajes similares<sup>(54)</sup>.

Aunque las indicaciones específicas de la toracoscopia no están completamente establecidas, esta intervención puede emplearse para facilitar el drenaje de los derrames multiloculados como una alternativa al tratamiento fibrinolítico. Los resultados de varios estudios de pequeño tamaño sugieren que la toracoscopia puede ser superior. Así, por ejemplo, en un estudio reciente se ha demostrado que realizar directamente una toracoscopia es más rentable que efectuar un paso intermedio con fibrinolíticos<sup>(55)</sup>. La estancia media hospitalaria después de la toracoscopia es de alrededor de 10 días y su mortalidad en estas situaciones es de un 5%<sup>(52)</sup>.

### Decorticación

En determinados casos, en los que fracasan los métodos anteriores, puede optarse por realizar una toracotomía con decorticación pleural<sup>(56)</sup>. Con esta intervención se elimina todo el material fibrinoso y purulento del espacio pleural, lo que permite la expansión del pulmón subyacente<sup>(50)</sup>. Su porcentaje de éxitos es elevado (hasta el 95% de los casos), con una baja morbimortalidad<sup>(10)</sup>. No obstante, es un procedimiento de cirugía mayor, por lo que no debería realizarse en pacientes muy debilitados<sup>(7,30)</sup>. La única razón que justifica la realización de una decorticación en las primeras semanas de tratamiento del empiema es

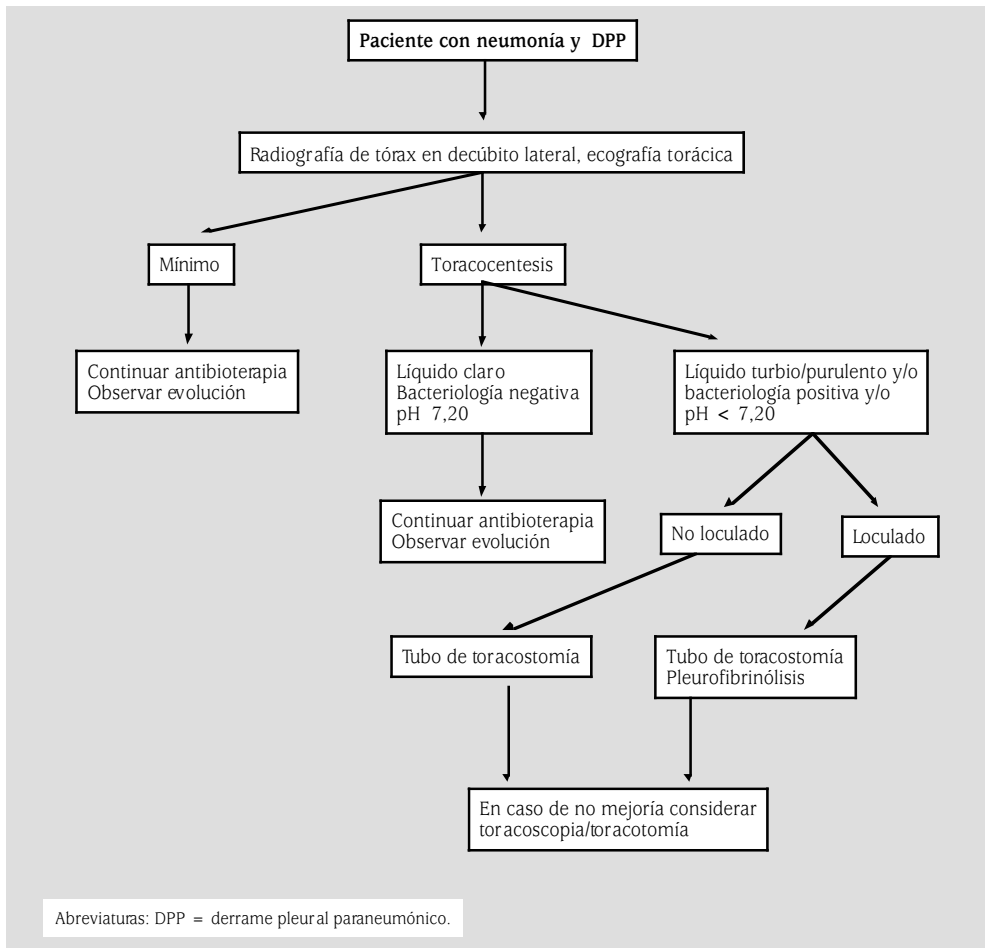


FIGURA 2. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico del derrame pleural paraneumónico (DPP).

el control de la infección. Así, durante dicho periodo no debería efectuarse esta intervención sólo para eliminar el engrosamiento pleural, ya que éste puede resolverse de forma espontánea en varios meses. No obstante si, una vez pasado ese tiempo, la pleura continúa engrosada y la capacidad pulmonar del paciente está lo suficientemente deteriorada como para limitar sus actividades habituales, debería considerarse esta opción terapéutica<sup>(7,30)</sup>.

### Drenaje abierto

Es un procedimiento que se realiza en ocasiones en pacientes con un riesgo eleva-

do para someterse a una toracoscopia o toracotomía. Suele reservarse para pacientes ancianos, con comorbilidad y para casos de empiemas multiloculados avanzados. No obstante, antes de plantear esta intervención debería intentarse un tratamiento fibrinolítico intrapleural<sup>(7)</sup>.

Con este procedimiento quirúrgico se resecan las porciones de las costillas que cubren la parte inferior de la cavidad del empiema y se insertan en ésta uno o más tubos cortos de grueso calibre. Después de su realización se irriga diariamente la cavidad con una solución antiséptica y se recoge el material proceden-

te de los tubos en una bolsa de colostomía. Hay que tener en cuenta que el tiempo de cierre del área de drenaje es prolongado y pueden necesitarse entre 60 y 90 días para completarlo. Incluso, en algunas series, se ha comunicado un tiempo medio de 142 días<sup>(28)</sup>.

### **Algoritmo diagnóstico-terapéutico**

En la figura 2 se muestra un algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico del DPP. En él se resumen, de una manera práctica, todas las aportaciones realizadas a lo largo de este capítulo.

Ante la sospecha de un DPP debe confirmarse, en primer lugar, su existencia. Si existe líquido pleural libre y su espesor es mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral, debe efectuarse una toracocentesis diagnóstica. La obtención de líquido pleural en esta situación es importante, ya que

permite determinar si existe algún factor de riesgo de mala evolución.

Las opciones terapéuticas dependen también de las características del líquido pleural. Cualquier aproximación debe incluir el uso de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente. En general, deberían emplearse primero tratamientos menos invasivos y, en caso de mala respuesta, avanzar hacia otros más invasivos. Entre las primeras opciones se encuentran la toracocentesis terapéutica y el tubo de toracostomía con administración de fibrinolíticos intrapleurales. Sin embargo, si no se obtiene un drenaje completo con la instilación de estos agentes, debería plantearse la práctica de una toracoscopía. Igualmente, si este procedimiento no fuera eficaz, no debería retrasarse la realización de una toracotomía con decorticación pleural.

# TUBERCULOSIS PLEURAL

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pleural (TBpl) se expresa como un derrame pleural con características de exudado, y puede encontrarse aislada o asociada a TB pulmonar.

Es una manifestación frecuente de la tuberculosis extrapulmonar<sup>(1)</sup>, y en población VIH positiva, puede representar hasta el 60% de todos los casos de TB<sup>(2,3)</sup>. Su coexistencia con la TB pulmonar varía entre el 34-50%<sup>(4)</sup>.

Desde la introducción de los agentes anti-tuberculosos y tras las medidas de control, ha descendido significativamente la incidencia de tuberculosis en el mundo desarrollado. En la actualidad, la enfermedad pleural expresa más una reactivación que una infección primaria<sup>(5)</sup>.

## INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) es hoy una de las causas de muerte más frecuentes inducidas por un patógeno identificable en cualquier parte del mundo. Según datos de la *World Health Organization (WHO)*, 8 millones de nuevos casos de tuberculosis y 19 millones de muertes ocurren cada año. Representa un 7% de todas las causas de muerte y el 26% de muertes prevenibles en países en desarrollo<sup>(6,7)</sup>. La pobreza, las políticas de control de TB, las guerras, y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), han empeorado el estado de la TB en muchas partes del mundo<sup>(8,9)</sup>.

La TBpl es una manifestación frecuente de TB extrapulmonar. Difiere de unos países a otros. En España, la pleura se ve afectada en el 23% de todos los pacientes con TB<sup>(10)</sup> y en EE.UU. en el 4%, y su coexistencia con TB pulmonar varía entre el 34-50%<sup>(7-11)</sup>.

En pacientes con infección por VIH la incidencia de TBpl se incrementa. En Rwanda, el 83% pacientes con TB pleural, fueron VIH positivos<sup>(12)</sup>. En cinco estudios realizados en África en pacientes VIH positivos, la TBpl

representó el 60% de las TB extrapulmonares<sup>(13)</sup>. No obstante hay estudios que no encuentran incrementos de TBpl en VIH positivos. Mlikan-Cabane<sup>(14)</sup> estudian prospectivamente las características radiográficas de 146 casos de TB intratorácica en Tanzania de los que 80 fueron VIH positivos y no encontró diferencias significativas de TBpl entre VIH positivos (41%) y negativos (35%). Los mismos autores usan el mismo diseño de estudio con 158 pacientes con TB intratorácica en Burundi<sup>(5)</sup> y encuentran que la incidencia de TBpl es similar en positivos (24%) que en negativos (28%). Cuando estos autores combinan los datos de Tanzania y Burundi y calculan la probabilidad de que un paciente con TB fuera VIH positivo, la presencia del derrame pleural no predijo la seropositividad VIH. El derrame pleural estaba presente en el 31% de los VIH seropositivos y en el 32% de los seronegativos.

Esta disparidad probablemente se justifica por el status inmunológico de los VIH positivos. Jones y cols.<sup>(15)</sup> refieren que la TBpl en pacientes VIH positivos fue más frecuente en pacientes con altos niveles de CD4. Esto ratifica la opinión de los que pensamos que el derrame pleural de la TBpl parece ser más expresión de respuesta inmunológica que de número de población bacilar.

El derrame pleural tuberculoso es uno de los exudados más frecuentes en pacientes inmunocompetentes. Si excluimos la enfermedad pulmonar subyacente, la tuberculosis es la causa más común de exudado pleural en muchas áreas del mundo<sup>(16,17)</sup>.

## PATOGENIA

La TBpl refleja una activación compartimentalizada de inmunidad mediada por células en el espacio pleural. Las micobacterias acceden a este espacio a través de una rup-

tura de foco subpleural 6-12 semanas después de una infección primaria<sup>(18)</sup>. También puede desarrollarse por reactivación tuberculosa, y justificar su presencia en adultos. Moudgil y cols. en un estudio realizado entre 1980 y 1991, encontraron la reactivación tuberculosa como causa de TB en el 64% de los casos<sup>(19)</sup>.

En un modelo animal, con derrame pleural inducido por PPD (*purified protein derivative*), los neutrófilos son las células predominantes en la fase inicial, y después del tercer día los linfocitos<sup>(20)</sup>. El fluido pleural de la TB es predominantemente linfocítico. Muchos de los linfocitos son CD4<sup>(21)</sup>.

Este componente celular expresa la reacción inmunológica de la pleuresía tuberculosa en la que participan células mesoteliales, neutrófilos, linfocitos, monocitos y sus citocinas<sup>(22)</sup>. La hipótesis más verosímil en la patogenia de la TB pleural sugiere las células endoteliales y mesoteliales como protagonistas incipientes del proceso (Fig. 3). Éstas, frente a estímulos inflamatorios derivados de determinantes micobacterianos (glucolípidos y lipoproteínas), liberan interleucinas (IL) 1-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y quimiocinas alfa y beta<sup>(23,24)</sup>. Las quimiocinas alfa atraen neutrófilos y linfocitos (IL-8, NAP-2) y las beta, proteínas de monocitos: MIP-1 (*activating factor macrophage inflammatory protein*) y MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*)<sup>(25)</sup>.

Kamal Nareen y cols.<sup>(23,24)</sup>, estimulando la célula mesotelial *in vitro* con bacilos de Calmette-Guérin o interferón gamma, han demostrado la migración transmesotelial de los monocitos, reclutados por citocinas procedentes de la propia célula mesotelial (quimiocinas -beta: MIP-1, MCP-1 y TNF-alfa). Los monocitos tras fagocitar la micobacteria, exponen componentes de ésta al linfocito T reclutado por IL8 que, activado, promueve la diferenciación de macrófagos a través de la liberación de interferón gamma e IL12<sup>(27,28)</sup>. El macrófago activado libera IL-1 y TNF-alfa y facilita la proliferación de natural killer, TGF-beta IL-6, 10 y a su vez la IL-1 y TNF-alfa son

los principales responsables para la activación de los linfocitos TH1<sup>(26)</sup>. Este mecanismo celular interactivo facilita la concentración y activación de citocinas, promueve la formación de granulomas (TNF-alfa) e incrementa la capacidad micobactericida.

Esto justifica que el fluido pleural del paciente con TB pleural sea predominantemente linfocítico. De hecho, valores superiores al 85% son descritos como muy sugestivos de su diagnóstico<sup>(29,30)</sup>, y sólo en fase precoz de la TB pleural podemos encontrar un predominio de neutrófilos<sup>(31)</sup>.

En pacientes VIH positivos la respuesta inmunológica puede estar deprimida y podría justificar una menor respuesta en la TBpl. Los resultados de Kitinya y cols.<sup>(32)</sup> ratifican esta hipótesis. En su serie de 57 pacientes con TBpl, de los que 36 fueron VIH-positivos, encontraron que en éstos era más frecuente el hallazgo de micobacterias en fluido (69 vs 38%) y menos habitual la presencia de granulomas (61 vs 90%) en la biopsia pleural respecto a los VIH negativos.

Jones BE y cols.<sup>(15)</sup> encontraron que en pacientes con VIH y TBpl con niveles de CD4 > 200/uL desarrollaron más derrame pleural (8 de 29) que aquellos con CD4 < 200/uL (6 de 58). Esto sugiere una relativa necesidad de preservación del estado inmune en los casos que desarrollan TBpl<sup>(46)</sup> y justifica que el derrame pleural por TB exprese sobre todo una reacción inmunológica frente a componentes antigénicos del *M. tuberculosis*, dependiente de la actividad de los CD4.

La pleuritis tuberculosa, después de la infección primaria, no confiere protección de extensión de la enfermedad. El 65% de los pacientes no tratados pueden desarrollar enfermedad pulmonar activa<sup>(33)</sup>, tras acantonamiento intracelular en macrófagos del *M. tuberculosis* y posterior reactivación. Algunos trabajos han demostrado que las células T de sangre periférica sufren apoptosis en presencia de antígenos procedentes del *M. tuberculosis*, ratificado en modelos animales<sup>(34)</sup>. En cambio, con los macrófagos se ha referido

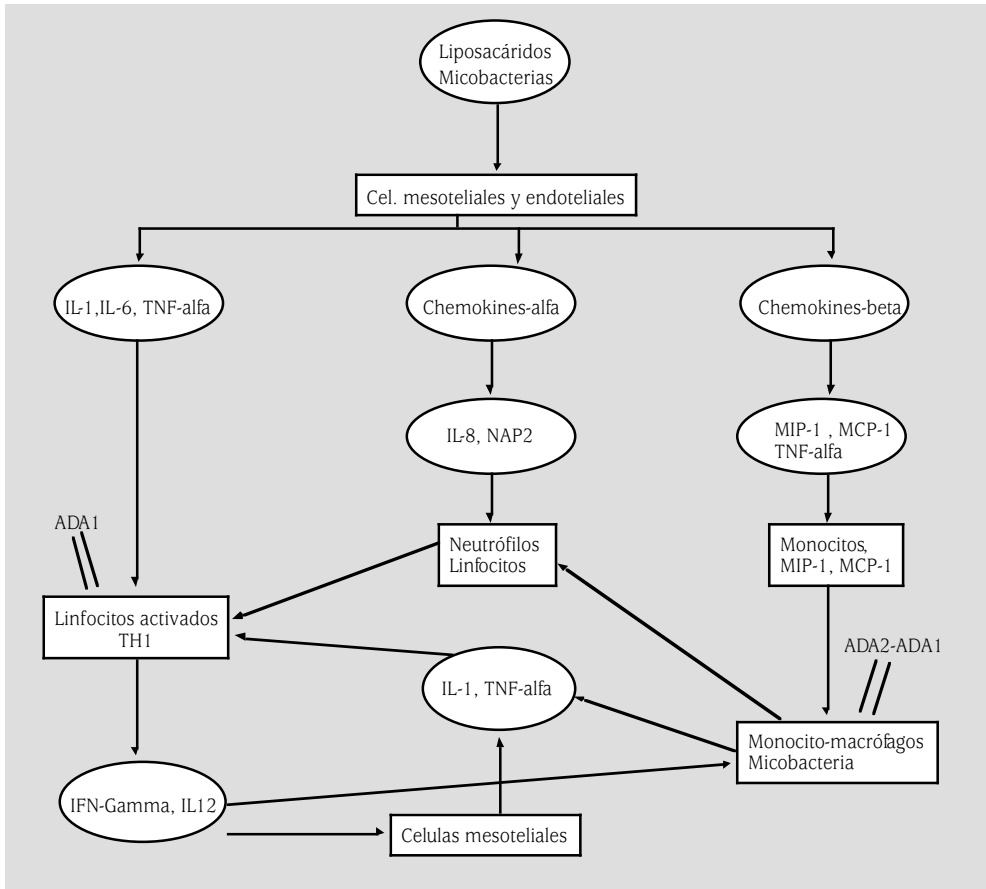


FIGURA 3. Patogénesis de la tuberculosis pleural.

que componentes del *M. tuberculosis* (*mannose-capped lipoarabinomannan* = Man-LAM) inhiben la apoptosis de éstos, al estimular la fosforilización de Bad (proteína pro-apoptoica)<sup>(35)</sup>, y la propia célula infectada secreta factores de necrosis tumoral que pueden bloquear su destrucción<sup>(35)</sup>. Esto preservaría los macrófagos con capacidad microbicida reducida y con presencia de componentes antígenos<sup>(36)</sup>.

#### CLÍNICA Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

La TBpl afecta más frecuentemente a hombres que a mujeres, con una proporción aproximada de 3/1. Incide preferentemente en adultos jóvenes en torno a los 35 años<sup>(37)</sup>, con

un progresivo desplazamiento hacia la 5ª década, descrito especialmente en los casos de reactivación tuberculosa<sup>(38)</sup> y un 15-20% son mayores de 70 años con comorbilidad asociada lo cual dificulta su diagnóstico. La presentación clínica de comienzo suele ser aguda o subaguda y el intervalo, síntomas hasta el diagnóstico inferior a un mes en la mayoría de los pacientes<sup>(62)</sup>. Los síntomas más comunes son la tos (71-94%), fiebre (71-100%), dolor torácico (78-82%) y disnea<sup>(39)</sup>. Son raros los pacientes asintomáticos, y éstos se refieren más en ancianos. El examen físico destaca la disminución de la ventilación en zona afectada y matidez a la percusión. Rara vez se ausculta un roce pleural<sup>(61)</sup>. El Mantoux con

5 unidades PPD es negativo en el 30 % de los casos.

En pacientes VIH positivos la presentación clínica de la tuberculosis es diferente<sup>(64)</sup>. Richter y cols.<sup>(40)</sup> en Tanzania, encuentran que presentan un intervalo síntomas-diagnóstico más prolongado, son más sintomáticos (fiebre, disnea, sudoración nocturna y astenia), y en el examen físico es frecuente el hallazgo de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. El Mantoux es más frecuentemente negativo en VIH-positivos (47-59 %), que en VIH-negativos (12-24 %)<sup>(40)</sup>.

La identificación de micobacterias en esputos, en la TBpl aislada, es baja (4-7 %)<sup>(41)</sup>, y del 28-50 % si se asocia a infiltrados pulmonares<sup>(58)</sup>. Los estudios rutinarios de laboratorio son inespecíficos. Es frecuente el hallazgo de la velocidad de sedimentación elevada con conteo de leucocitos normales.

La toracocentesis muestra un líquido serofibrinoso o sero-hemático, compatible con un exudado, de predominio linfocítico, siendo muy sugestivo de tal diagnóstico si es joven (85 %)<sup>(29-42)</sup>. Puede ser neutrófilo en la fase inicial<sup>(20-31)</sup> y la eosinofilia > 10 % en primera toracocentesis resulta excepcional y prácticamente excluye su diagnóstico<sup>(43)</sup>. El hallazgo de > 5 % de células mesoteliales es muy poco común en la TBpl<sup>(44)</sup>.

## RADIOLOGÍA

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con TBpl presentan enfermedad radiológica ipsilateral en el parénquima pulmonar<sup>(1-4)</sup>.

Generalmente es un derrame pleural unilateral de pequeño a moderado tamaño aunque un 14-29 % de ellos pueden ser masivos, preferentemente en pacientes con TBpl primaria<sup>(38-41)</sup>. No obstante, es una de las tres causas más frecuentes de exudados pleurales masivos: malignos, empiemas y tuberculosis. En una serie de derrames masivos, el 8,9 % (11 de 124 masivos) fueron de etiología tuberculosa y 11 de 114 TBpl (9,6 %) fueron masivos<sup>(45)</sup>. Joseph J y cols.<sup>(46)</sup> encontraron que era el más frecuente de los masivos cuando se tra-

taba de pacientes VIH. Menos del 10 % son bilaterales y generalmente se encuentran también asociados a pacientes VIH positivos<sup>(25-40,41)</sup>.

Identificar si se trata de una TBpl primaria o de reinfección puede ser de gran dificultad<sup>(47)</sup>. Habitualmente se utilizan criterios radiológicos para ello. De tal forma que si presenta adenopatías o el infiltrado pulmonar es en los lóbulos inferiores corresponde a primo-infección, y si los infiltrados se localizan en segmentos uno, tres o seis sería reactivación. En los casos descritos como TBpl de reactivación, se describen: edad más avanzada, fumadores, bebedores, mayor pérdida de peso, presencia de *M. tuberculosis* en el esputo y derrames pleurales de menor volumen<sup>(58)</sup>. No obstante, el 8-20 % de las tuberculosis pulmonares tienen localizaciones radiológicas atípicas, y su identificación precisa del uso de criterios inmunológicos<sup>(47)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica y la presentación radiológica son parámetros que definen la presunción diagnóstica de TBpl. Ésta varía dependiendo de la prevalencia de TB y la co-infección VIH (sensibilidad 71,4 % y especificidad 52 %). Tattevin<sup>(48)</sup>, aplicando un score basado en variables clínico-radiológicas, vacunación con bacilos de Calmette-Guérin y origen de inmigración, mejoró la sensibilidad al 100 % y mantuvo una especificidad del 48,4 %

El fluido pleural de la TB usualmente corresponde a un exudado de predominio linfocítico, no eosinófilo (< 10 %), y con < 5 % de células mesoteliales.

El diagnóstico convencional se realiza a través de la identificación de micobacterias en líquido pleural por tinción directa o cultivo, con rendimientos rara vez superiores al 50 % (23-86 %) y en tejido de biopsia pleural ciega 39-71 %. El hallazgo de granulomas necrotizantes en espécimen biopsico, es el test más rentable (51-87,8 %) (Tabla 4)<sup>(1,16,17,25,39,49-52)</sup>. La integración de todos los tests ofrece un rendimiento del 82-98 %. El aumento en el número de especímenes obtenidos por biopsia pleu-

TABLA 4. Diagnóstico convencional de la pleuritis tuberculosa

Autores	Nº casos	Cultivo fluido positivo %	Histología positiva %	Cultivo biopsia positivo %
Seibert y cols. <sup>(1)</sup>	70	58	84	67 (12/18)
Valdes y cols. <sup>(16)</sup>	81	38	76,5	56,8
Moudgil y cols. <sup>(19)</sup>	62	54	60	NR
Relkin y cols. <sup>(25)</sup>	70	86	80	66
Chan y cols. <sup>(39)</sup>	83	23	51	40 (2/5)
Antoniskis y cols. <sup>(49)</sup>	59	77	58	52
Maartens and Bateman <sup>(50)</sup>	62	47	84	71
Kirsch y cols. <sup>(51)</sup>	30	NR	80	60
Valdes y cols. <sup>(52)</sup>	254	36,6	79,8	56,4

NR: no referencia.

ral ciega no incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico, probablemente por tratarse de una afectación difusa de la superficie pleural a diferencia de la enfermedad maligna<sup>(53)</sup>.

El rendimiento diagnóstico cambia según status VIH. La anergia es más frecuente en VIH positivos (47-59 %) que negativos (12-24 %). El aislamiento en esputo incrementa en VIH positivos (53 vs 23 %)<sup>(32-45)</sup>. La identificación de micobacterias en fluido pleural por tinción directa es superior en VIH positivos (15 vs 8 %), así como por cultivo (91 vs 78 %), y el hallazgo de granulomas es menos frecuente (77 vs 88 %).

El bajo rendimiento en el hallazgo de micobacterias en fluido pleural ha justificado que la biopsia pleural ciega haya sido el proceder diagnóstico convencional de la pleuresía tuberculosa, en los últimos 40 años. Parámetros alternativos en el fluido pleural, al ser menos invasivos, están siendo utilizados para obviar ésta.

Estos nuevos estudios han ido dirigidos a la identificación de micobacterias en fluido pleural (BACTEC y PCR), y a determinar parámetros con adecuadas sensibilidad y especificidad, derivados de su mecanismo inmuno-

lógico-metabólico (ADA, isoenzimas de ADA interferón gamma, lisozima, ácido tuberculostéarico, SC5b-9, IL2-6-12).

El cultivo mediante sistema BACTEC (*radio-metric mycobacterial culture system*), acelera el diagnóstico en 2-3 semanas respecto al cultivo convencional<sup>(50)</sup>.

La PCR (*polymerase chain reaction*) aplicada para la identificación de DNA de micobacterias facilita un diagnóstico rápido, puede amplificar secuencias genómicas para identificar el tipo de micobacteria, es útil para determinar la susceptibilidad a drogas, pero ofrece rendimientos dispares<sup>(54)</sup>. En el fluido pleural la sensibilidad es del 61-94 % y la especificidad del 78-100 %<sup>(55,56)</sup>. Querol y cols.<sup>(55)</sup> encontraron que la sensibilidad de la PCR fue del 100 % en TBpl con cultivos positivos y del 60 % en los casos con cultivos negativos. En todo caso, siempre superior a la tinción directa (14 %) y cultivo (52 %)<sup>(56)</sup>. No obstante, se precisa superar la permanente controversia de su validación clínica, futuras mejoras técnicas y reducción del coste para su aplicación rutinaria<sup>(54)</sup>.

El parámetro más interesante en el diagnóstico de la TBpl es el ADA (*adenosin-dea-*

TABLA 5. Utilidad del ADA en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa

Autores	Nº pacientes	Nº pleuritis TB	Nivel de corte	Sensibilidad	Especificidad
Maertens y cols. <sup>(50)</sup>	109	82	45	77	83
Burgess L y cols. <sup>*(58)</sup>	303	143	50	91	81
Valdes L y cols. <sup>*(59)</sup>	405	91	47	100	95
Valdes L y cols. <sup>*(60)</sup>	350	76	47	100	91
Bañales J y cols. <sup>** (61)</sup>	218	82	70	98	96
Segura RM y cols. <sup>** (62)</sup>	600	170	71	100	92
Ocaña I y cols. <sup>** (63)</sup>	182	46	45	100	97
Pérez-Rguez/ cols. <sup>** (64)</sup>	304	48	40	88	97
De Oliveira y cols. <sup>(65)</sup>	276	54	40	91	96
Blake Berman <sup>(66)</sup>	202	82	-	95	96
Maritz FJ. y cols. <sup>(67)</sup>	368	107	-	93	81
Total	3317	981	40-71	93,9%	91,3%

\*Método de Galanti y Giusti. \*\*Método de Blake Berman.

*minasa*)<sup>(22)</sup>. El incremento de ADA en la TBpl deriva del incremento de actividad metabólica requerido por los monocitos y linfocitos<sup>(16,17,23,24,27,57)</sup>(Fig 3).

Existen muchas evidencias que confirman el incremento de ADA en fluido pleural de pacientes con pleuresía tuberculosa (Tabla 5)<sup>(58-67)</sup>. No obstante, elevados niveles de ADA pueden también ser encontrados en otras patologías, como empiemas, linfomas malignos y enfermedades colágeno-vasculares. Su utilidad para el diagnóstico de TB pleural muestra una sensibilidad del 77-100% y una especificidad del 81-97%.

Burges y cols.<sup>(58)</sup> analizaron el rendimiento diagnóstico del ADA individual y asociado al valor de linfocitos en fluido pleural. En una serie de 303 casos, de los que 143 fueron TBpl, el ADA con un valor de corte de 50UI, encontraron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 81%. Cuando asoció la proporción linfocitos/neutrófilos igual o superior a

0,75, la sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 95%.

Valdés y cols.<sup>(59)</sup> en 405 casos, de los que 91 fueron tuberculosis, con un valor de corte igual o superior a 47, encontraron sensibilidad del 100% y especificidad del 95%. El número de falsos positivos fue de 16 casos (3,5%). Los mismos autores en una serie de 129 casos de los que 39 fueron TB, en pacientes con edades inferiores a 35 años, encontró con un valor de corte de 47 UI, sensibilidad del 100% y especificidad del 87,5%. Todos los falsos positivos fueron empiemas. Sugieren que la biopsia puede ser innecesaria en regiones donde la prevalencia de TB sea alta, en edades inferiores a 35 años con ADA superior a 47UI, dado que los falsos positivos empiemas son fácilmente identificables.

Parece razonable asumir que el nivel de ADA es un buen parámetro discriminante para identificar a la TBpl, y que la asociación con la proporción linfocitos/neutrófilos superior

a 0,75, en población menor de 35 años, mejora su especificidad diagnóstica. Esto, aplicable a regiones con alta prevalencia de la enfermedad, resulta muy sugerente.

En población VIH, como han objetivado Kitinya y cols.<sup>(32)</sup>, existe una menor respuesta inmunológica, y cabe esperar un descenso en la significación del ADA. Sin embargo, Riantawan y cols.<sup>(26)</sup>, al comparar dos grupos de población con TBpl, según status VIH, no encuentran diferencias en la utilidad diagnóstica del ADA. En su serie, 52 fueron VIH negativos y 37 VIH positivos. El nivel medio de ADA fue de 110 y 114 UI/l respectivamente, y al aplicar un valor de corte de 60 UI/l, la sensibilidad en ambos grupos fue del 95%. El porcentaje de linfocitos en suero fue inferior en los VIH positivos vs VIH negativos 1.509 y 4.634 respectivamente, y en cambio en fluido pleural dicho porcentaje fue similar en ambos grupos.

El ADA en fluido pleural representa la suma de dos isoenzimas ADA1 + ADA2<sup>(22)</sup>. El ADA 1 es ubicuo, garantiza la regulación de purinas y adenosinas y su déficit revela una disfunción de la respuesta inmune, debido a una inadecuada homeostasis de la 2' deoxiadenosina en la célula inmune. En cambio el ADA2 no es ubicuo, y coexiste con el ADA1 sólo en monocitos macrófagos.

Esto justifica que algunos trabajos encuentren correlación del ADA con los monocitos en TBpl y no con linfocitos, y que el ADA en los casos falsos positivos exprese más incrementos de ADA1 dependiente de los linfocitos<sup>(68)</sup>.

Para una mejor capacidad discriminante en el diagnóstico de la TBpl, algunos autores<sup>(60,68)</sup> han usado los niveles de ADA2 o, mejor, la proporción de ADA2 respecto al ADA total, de forma indirecta, a través de la determinación del ADA1 (ADA1/ADA total), mejorando muy significativamente la sensibilidad (100%) y la especificidad (97-98,6%), respectivamente (Tabla 6). Con un nivel de corte igual o inferior a 0,42 identifica la TBpl, y corrige muchos falsos positivos y todos los negativos en series amplias de toracocentesis consecuti-

vas. Los autores recomiendan su uso en regiones de alta prevalencia, con limitaciones en la realización de la biopsia pleural (motivos técnicos, edad infantil), siempre que haya validado la determinación de ADA e isoenzimas en su medio, y exista incertidumbre diagnóstica tras conocer los niveles de ADA.

El interferón gamma, se incrementa en la TB pleural, con valores significativamente superiores respecto a otras etiologías (sensibilidad 74-100%, especificidad 91-100%)<sup>(59,69)</sup>, usando como valor de corte 140 picogramos/ml y 3,7 U/ml. Falsos positivos se han descrito en paraneumónicos, linfomas, leucemia linfocítica crónica y otros malignos. El coste y la celeridad de resultados han limitado su uso rutinario.

La lisozima también frecuentemente se encuentra elevada en la TB pleural, pero su baja especificidad ha justificado su desuso<sup>(59)</sup>.

Otros parámetros menos relevantes estudiados han sido: el ácido tuberculostearico, anticuerpos monoclonales, SC5b-9 y otras citocinas (IL-2-3-4-5-6-10-12).

## TRATAMIENTO

La TBpl se puede resolver espontáneamente en 2-4 meses. Pero, si no reciben tratamiento, el 65% de los pacientes terminan desarrollando tuberculosis pulmonar en los próximos 5 años<sup>(70)</sup>. De ahí la importancia de realizar el tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con tuberculosis en general debe ser monitorizado por centros oficiales de salud pública, para asegurar su realización, prevenir la emergencia de micobacteriosis resistente, coordinar la evaluación de contactos, monitorizar el patrón de resistencias de drogas en la comunidad, proveer educación a los pacientes e identificar posibles brotes<sup>(71)</sup>. El soporte terapéutico en la TBpl, al igual que la tuberculosis pulmonar, está basado en el uso de regímenes terapéuticos con combinación de drogas dirigidas a reducir la población de micobacterias sin riesgo de crear resistencias y de esterilizar las lesiones durante la fase de tratamiento prolongado. La duración del tratamiento,

TABLA 6. ADA y ADA1/ADA pleural en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa

ADA1/ADA pleural								
Autores	Nº casos	Sens.	Especif.	Ef.	Nº casos	Sens	Especif.	Ef.
Valdés y cols. <sup>(60)</sup>	350 (76)	100	93		101 (76)	100	97	98
Pérez-Rodríguez/cols. <sup>(68)</sup>	103 (27)	88,8	92	91	103 (27)	100	95,6	98

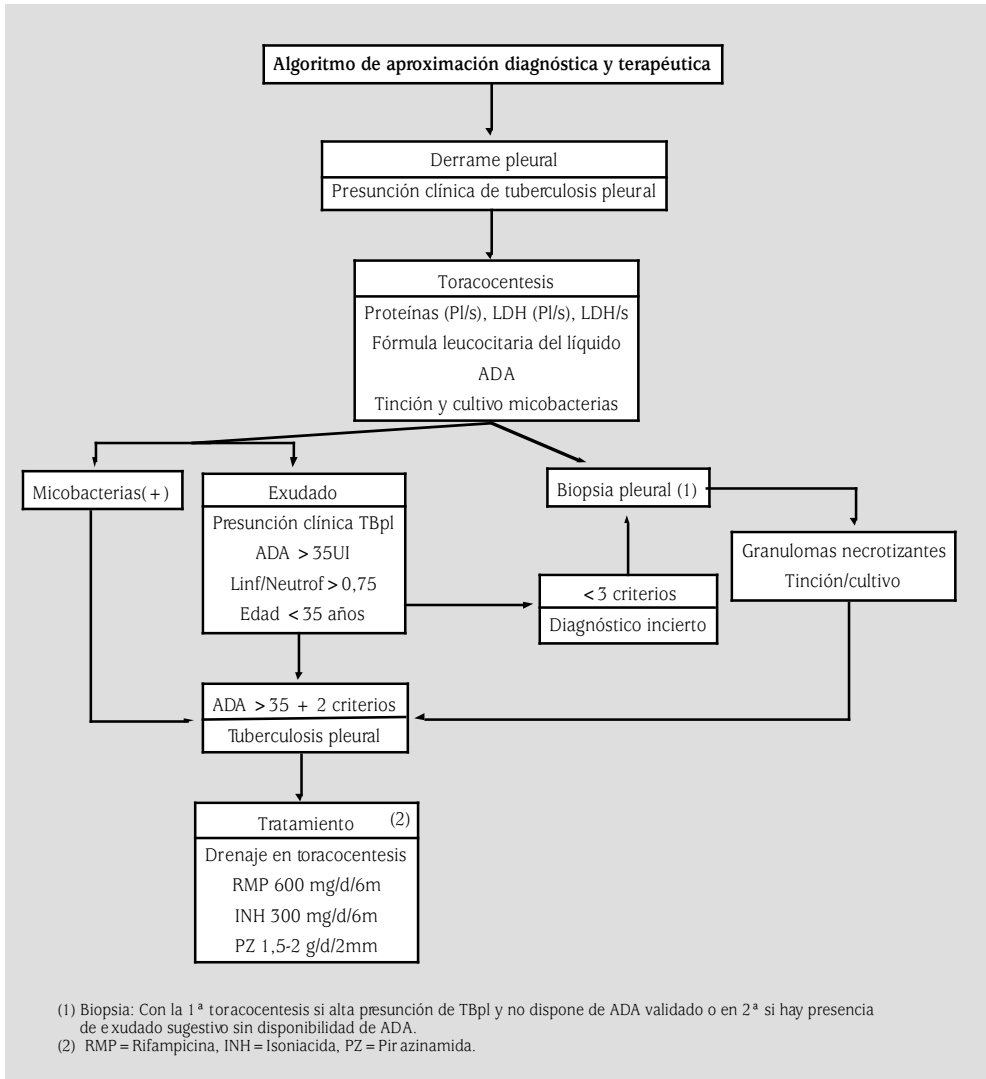
el número de drogas, el uso de esteroides y el drenaje terapéutico son aspectos de posible controversia.

El régimen terapéutico más recomendado incluye un tratamiento de seis meses. Una fase inicial con isoniazida (300 mg/d), rifampicina (600 mg/d) y pirazinamida (1,5-2 g/d) administrado diariamente durante 2 meses, seguido por isoniazida y rifampicina diariamente durante los siguientes cuatro meses<sup>(72)</sup>. Si el paciente habita en una región con más de un 4% de resistencias primarias a la isoniazida, o procede de un área donde se describen niveles altos de microorganismos resistentes, ha recibido tuberculostáticos previamente, o expuesto a pacientes con tuberculosis multi-resistente conocida, el etambutol (15 mg/kg/d) debe ser añadido hasta que los estudios de sensibilidad sean conocidos<sup>(73)</sup>. La escasa presencia bacilar en fluido y biopsia pleural, sugiere su simplificación y el uso de sólo dos drogas. La isoniazida y la rifampicina durante seis meses han mostrado ser efectivas, tanto en pacientes inmunocompetentes como en VIH positivos, sin evidencias de recaídas, con seguimiento superior a tres años. El 75% presentan resolución completa a los seis meses y prácticamente todos a los 14 meses de iniciado el tratamiento<sup>(74)</sup>. Durante la fase inicial del tratamiento, algunos pacientes pueden mostrar un incremento del derrame pleural, sin que ello implique fallo terapéutico.

En general a los pacientes VIH positivos con TBpl, se les recomienda el tratamiento estándar, basado en estudios de pacientes coinfectados con tuberculosis pulmonar. No obstante, el tratamiento debe ser prolongado, si

la respuesta clínica o bacteriológica es lenta o subóptima<sup>(75)</sup>.

¿Son útiles los esteroides en el tratamiento de la TBpl? Éstos se han justificado, porque la TBpl se asocia a inflamación y fibrosis, y los esteroides podrían reducir el efecto de la inflamación y, consecuentemente, la paquipleuritis residual. Una revisión reciente realizada por Matchaba y cols.<sup>(76)</sup> encuentra que sólo tres de diez trabajos cumplían criterios de aleatorización, doble ciego, placebo-control. Éstos analizan los efectos de los corticoides en términos de control de síntomas, fluido pleural residual y paquipleuritis residual. Concluyen que hay insuficiente evidencia para definir si los esteroides son útiles en la TBpl. Los síntomas de fiebre, dolor pleurítico y disnea se normalizaron después de la primera semana de tratamiento, en los que tomaron corticoides respecto a los que recibieron placebo, y todos los pacientes estaban asintomáticos antes de los catorce días en este estudio. No obstante, otros no han encontrado diferencias significativas en la mejoría de los síntomas con la administración de corticoides. El fluido pleural residual al finalizar el tratamiento fue inferior en los que recibían corticoides y la paquipleuritis residual, fue similar en los tres estudios. Basado en estas experiencias el uso de los corticoides no puede ser recomendado de forma rutinaria, y pudiera ser discutible su uso en el control y acortamiento del periodo sintomático. Sin embargo, el drenaje terapéutico del derrame pleural mejora significativamente los síntomas<sup>(4)</sup> y, aunque no altera la posibilidad de paquipleuritis residual, su utilidad parece mas objetiva.



**FIGURA 4.** Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la tuberculosis pleural.

Un razonable manejo de la TBpl podría ser realizar una toracocentesis terapéutica a la vez que diagnóstica, especialmente en efusiones de gran volumen, con la intención de drenar todo el fluido posible e iniciar el tratamiento antituberculoso (Fig. 4).

#### COMPLICACIONES

La paquipleuritis residual, el empiema y la infección de pared torácica son las complica-

ciones más frecuentemente descritas. Otras como linfomas no Hodgkin, sarcomas y otras malignas pueden presentarse después de procesos inflamatorios crónicos, y su presentación es poco común.

La paquipleuritis residual es la complicación más frecuente. Su incidencia varía según el momento de valoración y el grado de grosor. Al finalizar el tratamiento, el 43-50% de los pacientes presentan engrosamiento pleu-

ral superior a 2 mm y 20% superior a 10 mm<sup>(77)</sup>. El engrosamiento pleural residual se ha descrito más frecuentemente asociado a: baja concentración de glucosa en fluido, bajo nivel de pH, elevado nivel de lisozima y de niveles factor de necrosis tumoral alfa, presencia de micobacterias en fluido o biopsia pleural, volumen del derrame elevado<sup>(77)</sup>, duración de los síntomas, bajo nivel de hemoglobina y pérdida de peso<sup>(78)</sup>, sin que muestren diferencias significativas. En población con VIH positiva con TBpl, la paquipleuritis residual se ha descrito inferior al paciente VIH negativo<sup>(79)</sup>. No obstante, todos coinciden en el escaso impacto que en la función pulmonar tiene la paquipleuritis residual, cuando está presente.

El empiema es una complicación inusual, habitualmente relacionada con fístulas broncopleurales<sup>(80)</sup>. La respuesta terapéutica, limitada en estos casos por la barrera que el engrosamiento pleural comporta, hace que la toracostomía de drenaje<sup>(81)</sup> o la decorticación pueda ser requerida<sup>(82)</sup>, tras el fracaso de toracocentesis repetidas, y tratamiento triple durante 24 meses<sup>(83)</sup>. Aislados casos de empiemas necessitatis y participación costal por vecindad han sido descritos<sup>(84)</sup>, así como fístula y absceso de pared torácica, en el trayecto de la toma de biopsia pleural<sup>(85)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

Derrames pleurales paraneumónicos y empiemas

1. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *New Eng J Med* 1995; 333: 1618-24.
2. McFarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2: 255-8.
3. Hasley PB, Albaum MN, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia?. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2206-12.
4. Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO<sub>2</sub>. *Chest* 1973; 64: 591-6.

5. Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
6. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
7. Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-6.
8. López Pujol FJ, Álvarez Kindelán A, Cerezo Madueño F, Salvatierra Velázquez A. Empiema pleural. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Manual de neumología y cirugía torácica*. Madrid: Editores Médicos SA; 1998. p. 1695-1708.
9. Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103: 1502-7.
10. LeMense GP, Strange C, Sahn SA. Empyema thoracic: therapeutic management and outcome. *Chest* 1995; 107: 1532-7.
11. Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbria S. Empyema of the thorax in adults: etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 1993; 103: 839-43.
12. Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJM, Webb WR. Management of nontuberculous empyema. A statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 935-6.
13. Strange C, Tomlinson JR, Wilson C, Harley R, Miller KS, Sahn SA. The histology of experimental pleural injury with tetracycline, empyema and carrageenan. *Exp Mol Pathol* 1989; 51: 205-19.
14. Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, Antony VB, Good JT. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 811-5.
15. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507-11.
16. Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978; 74: 170-3.
17. Van de Water JM. The treatment of pleural effusion complicating pneumonia. *Chest* 1970; 57: 259-62.
18. Bartlett JC, Gorbach SL, Thadepalli HT, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1338-40.
19. Sahn SA, Lakshminayaran S, Char DC. "Silent" empyema in patients receiving corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 873-6.

20. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
21. Jurado Gámez B. Neumonía y derrame pleural. Manejo terapéutico. *An Med Interna* 1997; 14: 419-24.
22. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusions: analysis of 320 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 29-35.
23. Jurado Gámez B, Jiménez Murillo L, Calderón de la Barca Gázquez JM, Montero Pérez FJ, Cosano Povedano A. Derrame pleural para-neumónico. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 315-8.
24. Levin DL, Klein JS. Imaging techniques for pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 31-8.
25. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994; 192: 803-8.
26. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology* 1990; 175: 145-50.
27. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000; 55: 542-7.
28. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 56-77.
29. Sullivan KM, O'Toole RD, Fisher RH, Sullivan KN. Anaerobic empyema thoracic. *Arch Intern Med* 1973; 131: 521-7.
30. Light RW, Porcel JM. Derrame pleural para-neumónico y empiema. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 384-91.
31. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1378-80.
32. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, De Leo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8.
33. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest* 1983; 84: 109-11.
34. Light RW, Rodríguez M. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med* 1998; 19: 373-82.
35. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 813-7.
36. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, Nguyen T, Mulligan ME, Light RW. Antibiotics levels in empyemic pleural fluid. *Chest* 2000; 117: 1734-9.
37. Storm HKR, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia. Thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax* 1992; 47: 821-4.
38. Mandal AK, Thadepalli H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 414-8.
39. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 1996; 89: 285-9.
40. Porcel JM, Rodríguez-Panadero F. ¿Cuándo y cómo drenar un derrame pleural? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 265-7.
41. Sánchez F. Empiema pleural. En: Gatell JM, Moreno A, Mensa J, editores. Curso de formación continuada en enfermedades infecciosas para médicos internos residentes. D-11. p. 1-5.
42. Kerr A, Vasudevan VP, Powell S, Ligenza C. Percutaneous catheter drainage for acute empyema. Improved cure rate using CAT scan, fluoroscopy, and pigtail drainage catheters. *NY State J Med* 1991; 91: 4-7.
43. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, Hahn PF, Simeone JF, Forman BH et al. Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 1988; 169: 5-9.
44. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25.
45. Tattersall DJ, Traill ZC, Gleeson FV. Chest drains: does size matter? *Clin Radiol* 2000; 55:415-21.
46. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra Pérez C et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema. A multicenter trial. *Chest* 1996; 109: 1514-9.
47. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pess SB Jr, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracic. *Chest* 1996; 110: 102-6.
48. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomized controlled trial of intrapleural streptoki-

- nase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
49. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
  50. Laserna-Martínez E, Rodríguez-Panadero F. Fibrinólisis en el derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Supl 1): 41-6.
  51. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. A prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-5.
  52. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, Greschuchna D, Stamatís G. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema. Stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 234-8.
  53. Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE, Townsend ER, Fountain SW et al. Thoracoscopic debridement of empyema thoracic. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1448-50.
  54. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Cerny A, Furrer M, Ris HB. Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 319-23.
  55. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997; 111: 1548-51.
  56. Thurer RJ. Decortication in thoracic empyema. Indications and surgical technique. *Chest Surg Clin North Am* 1996; 6: 461-90.
- roids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo- controlled, randomised study. *Chest* 1996; 110: 333-8.
5. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis; a report of 5480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 2031-5.
  6. Die C, Scheele S, Dolin P et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282: 677-86.
  7. Raviglione MC, Snider DE jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worleide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
  8. Wilkinson D, Davies GR. The increasing burden of tuberculosis in rural South Africa, impact of the VIH epidemic. *S Afr Med J* 1997; 87: 447-50.
  9. Rose AMC, Watson JM, Graham C et al. Tuberculosis at the end of the 20 th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173-9.
  10. Vidal R, de Gracia J, Fite E, Monso E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis: diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas terapéuticos de 9 y 6 meses. *Med Clin* 1986; 87: 368-70.
  11. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Tuberculosis pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a region with a high prevalence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 816-22.
  12. Batungwanayo J, Taelman H, Allen S et al. Pleural effusion, tuberculosis and VIH infection in Kigali, Rwanda. *AIDS* 1993; 7: 73-9.
  13. Davies PDO, editor. The association between VIH and tuberculosis in the developing world. Table 12b.11.in. *Clinical Tuberculosis* 1995; 253.
  14. Mlika Cabane N, Brauner M, Mugusi F et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human deficiency virus infection: results from Dar-es-Salaam, Tanzania, scoring system. *Am Rev Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 786-93.
  15. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1993; 148: 1292-7.
  16. Valdés L, Álvarez D, San José E et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of

#### Tuberculosis pleural

1. Seibert AF, Haynes JJBR, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty years experience. *Chest* 1991; 99: 883-6.
2. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 99: 1134-8.
3. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu G et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection, methods and preliminary results from Bujumbura, Burundi. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 794-9.
4. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, Van Schalwyk, EM, Van de Wal, BW. Corticoste-

- tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 600-3.
17. Pérez-Rodríguez E, Ortiz de Saracho J, Sanchez JJ et al. Is adenosine deaminase in pleural effusion an expression of lymphocytic or monocytic activity?. *Eur Respir J* 1995; 8: 309s.
  18. Stead W, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twentyfour patients with syndrome idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc*. 1955; 71: 473-502.
  19. Mougdil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculosis pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med* 1994; 88: 301-4.
  20. Wisdrow O, Nilsson BS. Pleurisy induced by intrapleural BCG in immunized guinea pigs. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 425-34.
  21. Rossi GA, Balbi B, Manca F. Tuberculous pleural effusions: evidence for a selective presence of PPD-specific T-lymphocytes at the site of inflammation in the early phase of the infection. *Am Rev Respir Dis* 1984; 136: 575-9.
  22. Pérez-Rodríguez E, Jiménez Castro D. The use of adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 259-66.
  23. Mohamed KA, Nasreen N, Ward MJ et al. Mycobacterium mediated chemokine expression in pleural mesothelial: role of C-C chemokines in tuberculosis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1450-8.
  24. Nasreen N. Mycobacterium induced trans-mesothelial migration of monocytes into pleural space: role of intercellular adhesion molecule-1 in tuberculous pleurisy. *J Infect Dis* 1999; 180: 1616-23.
  25. Relkin F, Aranda CP, Garay SM et al. Pleural tuberculous and VIH infection. *Chest* 1994; 105: 1338-41.
  26. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanarawee Wong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to VIH coinfection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97-103.
  27. Pace E, Gjomarkaj M, Melis M et al. Interleukine 8 induces lymphocytes chemotaxis into the pleural space: role of pleural macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1592-9.
  28. Zhang M, Gately MK, Wang E et al. Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 1733-9.
  29. Sahn SA. The pleura (state of the art). *Am Rev Respir Med* 1988; 138: 184-234.
  30. Pérez-Rodríguez E, Jiménez Castro D, Gaudo Navarro J. Valoración diagnóstica del derrame pleural. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 74-7.
  31. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guérin stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural space in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76: 1514-21.
  32. Kitinya JN, Richter C, Perenboom R et al. Influence of VIH status on pathological changes in tuberculous pleuritis. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 195-8.
  33. Sibley J. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am Rev Tuberc* 1950; 62: 314-23.
  34. Watson VE, Hill LL, Owen-schaub L et al. Apoptosis in mycobacterium tuberculosis infection in mice exhibiting varied immunopathology. *J Pathol* 2000; 190: 211-20.
  35. Fratazzi C, Arbeit RD, Carini C et al. Macrophage apoptosis in mycobacterial infections. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 763-4.
  36. Noss EH, Harding CV, Boom WH et al. Mycobacterium tuberculosis inhibits MHC class II antigen processing in murine bone marrow macrophages. *Cell Immunol* 2000; 201: 63-74.
  37. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 2031-5.
  38. Arriero JM, Romero S, Hernández L, Candela A, Martín C, Gil J et al. Tuberculous pleurisy with or without radiographic evidence of pulmonary disease. Is there any difference? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 513-7.
  39. Chan C, Arnold M, Mak T et al. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58: 171-5.
  40. Richter C, Perenboom R, Mtoni I et al. Clinical features of VIH-seropositive and VIH-seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest* 1994; 106: 1471-5.
  41. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-9.
  42. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.

43. Díaz Nuevo G, Jiménez Castro D, Pérez Rodríguez E et al. Eosinofilia pleural: su significado diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 573-5.
44. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1968; 15: 169-71.
45. Gil Montoro D, Pérez-Rodríguez E, de Francisco G et al. Derrames pleurales masivos: incidencia y significado en 1098 casos. *Rev Patol Respir* 2001; 4: 67-70.
46. Joseph J, Strange C, Sahn S. Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 856-9.
47. Navio P, Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Gaudó J, Lastra E, Valiño J. Atypical locations of pulmonary tuberculosis and the influence of the roentgenographic patterns and sample type in its diagnosis. *Respiration* 1997; 64: 296-9.
48. Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: Derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115: 1254-8.
49. Antoniskis D, Amin K, Barnes P. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 1990; 89: 447-50.
50. Maertens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: Increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991; 46: 96-9.
51. Kirsh C, Kroe M, Azzi R et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702-7.
52. Valdés L, Álvarez D, San José E et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Int Med* 1998; 158: 2017-21.
53. Jiménez Castro D, Pérez-Rodríguez E, Navio Martín P, Díaz Nuevo G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med* 2002; 96: 14-7.
54. Roth A, Schaberg T, Mauch H. Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives. *Eur Respir J* 1997; 10: 1877-91.
55. Querol JM, Mínguez J, García Sánchez E et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
56. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect* 1998; 26: 212-21.
57. Sorribas Vivas A, Blanco Vaca F, Gómez Gerique JA, González Sastre F. Adenosina desaminasa: Características bioquímicas y significación clínica de una enzima clave para la inmunidad celular. *Med Clin* 1988; 90: 548-52.
58. Burges LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard F. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109: 414-9.
59. Valdés L, San José E, Álvarez D et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-65.
60. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-75.
61. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
62. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez JM, Ribera E, Ruiz I. Adenosine deaminase in body: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989; 22: 141-8.
63. Ocaña I, Martínez Vazquez JM, Segura RM, Fernandez de Sevilla T, Capdevilla JA. Adenosine deaminase in pleural fluid: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-3.
64. Pérez-Rodríguez E, Oriz de Saracho J, Sánchez JJ et al. Tamayo. Pleural adenosine deaminase (ADAp) and its iso-enzymes in tuberculous effusions. *Eur Resp J* 1995; 8: 554s.
65. De Oliveira HG, Rossato ER, Prolla JC. Pleural Fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994; 5: 27-32.
66. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62: 19-21.
67. Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimation in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982; 62: 556-8.

68. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton II, Sánchez Hernández JJ et al. ADA1/ADAp ratio in pleural Tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
69. Villena V, López Encuentra A, Echave Sustaeta E, Martín-Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2635-9.
70. Roper W, Waring J. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc* 1955; 71: 615-35.
71. Small PM, Fujiwara PI. Medical progress: Management of tuberculosis in the United States. *New Eng J Med* 2001; 345: 189-200.
72. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
73. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
74. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, et al. Short-course chemotherapy for tuberculous pleural effusion and culture negative pulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 25-7.
75. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 (RR-20): 1-58.
76. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
77. de Pablo A, Villena V, Echave Sustaeta J, López Encuentra A. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997; 112: 1293-7.
78. Barbas CS, Culier A, de Varvalho CR, Barbas-Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 1264-7.
79. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfectd with VIH. *Br J Radiol* 1999; 72: 339-44.
80. Jenssen AO. Chronic calcified pleural empyema. *Scand J Respir Dis* 1969; 50: 19-27.
81. Ali S, Siddiqui A, McLaughlin J. Open drainage of massive tuberculous empyema with progressive reexpansion of the lung: an old concept revisited. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 218-24.
82. Mouroux J, Maalouf J, Padovani B, Rotomondo C, Richelme H. Surgical management of pleuropulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 662-70.
83. Neihart RE, Hof DG. Successful nonsurgical treatment of tuberculous empyema in an irreducible pleural space. *Chest* 1985; 88: 792-4.
84. Ip M, Chen NK, So SY, Chiu SW, Lam WK. Unusual rib destruction in pleuropulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95: 242-4.
85. Guest JL, Anderson JN, Simmons EM. Dumbbell granulomatous absces of the chest wall following needle biopsy of the pleura. *South Med J* 1976; 69: 1513-5.



# **DERRAMES PLEURALES MALIGNOS**

## **CARCINOMAS**

*Mercedes Izquierdo Patrón*

## **MESOTELIOMA PLEURAL**

*Victoria Villena Garrido*

## **AFECTACIÓN PLEURAL EN LOS LINFOMAS**

*Ignacio M. Sánchez Hernández*

## **DERRAMES PLEURALES PARAMALIGNOS**

*José Ignacio de Granda Orive*

### **INTRODUCCIÓN**

El derrame pleural maligno (DPM) se define por la presencia de células malignas en el líquido pleural o por su demostración en el tejido pleural obtenido por diferentes procedimientos (biopsia percutánea, toracoscopia, toracotomía, autopsia)<sup>(1)</sup>. El DPM secundario a neoplasias sólidas de estirpe epitelial/carcinomas (DPM-C) es la manifestación de una enfermedad neoplásica metastásica, por tanto, en estado muy avanzado y se relaciona, generalmente, con una supervivencia corta.

### **INCIDENCIA-EPIDEMIOLOGÍA**

El DPM es un problema clínico común en pacientes con enfermedad neoplásica. En series *post-mortem* el DPM fue encontrado en 15% de los pacientes que murieron con enfermedad maligna<sup>(2)</sup>. Aunque no hay estudios epidemiológicos la incidencia anual de DPM en los Estados Unidos se estima que sea mayor de 150.000 casos<sup>(1)</sup> (Tabla 1).

El DPM es una de las causas más frecuentes de exudado pleural, los estudios han demostrado que del 42 a al 77% de los exu-

dados pleurales son secundarios a malignidad<sup>(3)</sup> y es la primera causa etiológica de DPM en pacientes mayores de 60 años. Habitualmente el DPM-C aparece como complicación metastásica de un tumor diagnosticado previamente. En casi la cuarta parte de los pacientes, el derrame es el único signo de recidiva tumoral y, aunque suele aparecer dentro de los 6 primeros años tras el descubrimiento del tumor, se han descrito derrames neoplásicos pasados 23 años del diagnóstico y tratamiento del tumor primario. En casi el 50% de los pacientes el derrame pleural fue el primer signo de cáncer (signo de enfermedad avanzada que empeora el pronóstico).

### **ETIOLOGÍA**

Cualquier órgano con afectación carcinomatosa puede dar DPM-C. En un reciente metaanálisis, Heffner y cols.<sup>(4)</sup> encuentran que el cáncer de pulmón representa el 43% y el cáncer de mama el 18%. Tumores menos comúnmente asociados con DPM-C incluyen los de ovario y origen gastrointestinal y urinario, representando menos del 5%. El 5 a 10% de los

TABLA 1. **Incidencia de derrames pleurales malignos en Estados Unidos**

	% DPM (todos estadios)	% ED* (o en autopsia DPM)	% tumor primario (revisar citologías)	Incidencia DPM
Pulmón	8-15	20-46	25-52	32000-73000
Mama	2-12	36-65	3-27	15000-28000
Linfoma	7	29-30	12-22	7000- 7500
Otros			29-46	23000-47000
Total				77000-156000

\*DPM: derrame pleural maligno; \*ED: enfermedad diseminada.

DPM-C, en general adenocarcinomas, el tumor primario no es identificado<sup>(5)</sup>. El mayor porcentaje de los DPM-C lo constituye el tipo histológico adenocarcinoma, además la identificación de metástasis de carcinoma epidermoide queratinizado puede resultar a veces difícil.

### PATOGÉNESIS

En la patogenia del DPM-C se han implicado varios factores. Estudios *post-mortem* sugieren que la mayoría de las metástasis pleurales provienen de émbolos tumorales en la superficie pleural visceral, que envían secundariamente a la pleura parietal<sup>(1)</sup>. Otros posibles mecanismos incluyen: invasión linfática, diseminación hematogena a pleura parietal directamente, e invasión directa pleural por el tumor por el propio contacto cuando se sitúa en la periferia pulmonar (en carcinoma de pulmón, neoplasias de pared torácica y carcinoma de mama). El mecanismo frecuentemente asociado es la extensión directa del tejido tumoral en la superficie o en la capa subserosa de la pleura debido a diseminación de los émbolos tumorales. La afectación tumoral de la pleura produce cambios reactivos en el mesotelio que pueden determinar descamación o engrosamiento de éste y, en ocasiones, acusada fibrosis pleural. El porcentaje de células mesote-

liales en los DPM es variable, se puede observar gran abundancia de células mesoteliales al principio de la evolución de la infiltración pleural, antes de que exista fibrosis e infiltración tumoral manifiesta; y en fases más avanzadas de la metastatización de la pleura, suelen verse pocas células mesoteliales debido a la fibrosis pleural. La fibrosis pleural, que por lo general se observa en la fase más avanzada de la afectación tumoral de la pleura, es responsable, por lo menos parcialmente, de las bajas concentraciones de glucosa y del bajo pH de algunos DPM-C, así como también de la imposibilidad de conseguir la obliteración del espacio pleural tras la instilación de agentes esclerosantes. Un DPM-C hemorrágico suele ser el responsable de la invasión directa de vasos sanguíneos o bien de la oclusión de vénulas; también se ha postulado como posible causa el aumento de la permeabilidad capilar debida a sustancias vasoactivas, pero ésta no ha sido comprobada<sup>(6)</sup>. Las metástasis a distancia de un tumor implican una serie de pasos, los cuales son secuenciales<sup>(7)</sup>: inicialmente la célula maligna primaria debe separarse del tumor central; segundo, la célula maligna debe adherirse y penetrar a través de la pared vascular; tercero debe emigrar a superficie pleural.

El deterioro del drenaje linfático del espacio pleural es otro mecanismo predominante.

La pérdida de integridad del sistema linfático en cualquier punto situado entre la pleura parietal y los ganglios linfáticos mediastínicos puede ocasionar derrame pleural, por su papel fundamental en la reabsorción de líquido pleural y proteínas.

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas son los síntomas propios de un gran derrame pleural, es decir, disnea de esfuerzo, dolor torácico y tos seca. La presencia y la intensidad de los síntomas dependen del tamaño del derrame y de la función pulmonar del enfermo. Signos o síntomas de derrame pleural son evidentes en la mayoría de los pacientes cuando el derrame es usualmente mayor de 500 cc<sup>(8)</sup>.

La disnea es el síntoma más común y ocurre en más de la mitad de los casos. El mecanismo causante de la disnea no ha sido claramente dilucidado, parece ser multifactorial, como se explica en el capítulo de Valoración Clínica. Una neumonitis obstructiva aguda o atelectasia por lesión endobronquial, o una enfermedad maligna infiltrante del parénquima pulmonar pueden también contribuir a la disnea y la tos.

A menudo existe dolor torácico debido a afectación de la pleura parietal, las costillas o la pared torácica. El dolor torácico, comúnmente visto en mesotelioma, es típicamente localizado en el lado del derrame pleural. Es rara la hipersensibilidad de la pared torácica ipsilateral, y el roce pleural.

En una tercera parte de los pacientes, la enfermedad se manifiesta por pérdida de peso, astenia y linfadenopatías dado que la afectación pleural maligna es indicativa de enfermedad muy avanzada, los pacientes suelen presentar síndrome constitucional.

Síntomas adicionales pueden ser relacionados a condiciones específicas. Una historia de hemoptisis en la presencia de DPM-C es altamente sugestiva de carcinoma broncogénico.

No obstante, un 25% de pacientes se hallan asintomáticos en el momento de la pre-

sentación, y el DPM es sospechado por la exploración física o hallazgo radiológico.

## DATOS DE LABORATORIO

El líquido pleural maligno puede ser macroscópicamente seroso, serohemático o hemático a simple vista. Aunque la malignidad es una causa común de DP sanguinolento, al menos la mitad no son groseramente hemorrágicos. Casi todos los DPM-C son exudados, aunque pasa inadvertido que un 10% son trasudados<sup>(9)</sup>.

Los DPM-C suelen contener numerosos linfocitos morfológicamente normales, en general del 50 al 70%, pero menos que en la pleuresía tuberculosa. Aunque no está clara la causa de la linfocitosis, parece tratarse predominantemente de linfocitos T que pueden tener un papel en la defensa local contra la invasión tumoral de la cavidad pleural. Previamente se creía que la eosinofilia del líquido pleural disminuía la posibilidad de DPM y, aunque la eosinofilia es frecuente en los derrames hemorrágicos, es inexplicablemente rara en los DPM con presencia de sangre. Sin embargo, recientes publicaciones muestran que la prevalencia de malignidad es similar en ambos derrames pleurales eosinófilos y no eosinófilos<sup>(10)</sup>. Por tanto, la eosinofilia en líquido pleural no excluye malignidad.

Aproximadamente un tercio de los DPM-C tienen pH menor que 7,30 en la presentación inicial; este bajo pH es asociado con niveles de glucosa menores que 60 mg/dl (con glucosa sérica normal o un cociente glucosa líquido pleural/plasma < 0,5). La causa de ambos procesos parece ser un incremento de masa tumoral en el espacio pleural comparado con aquellos con un más alto pH en líquido pleural<sup>(11)</sup>. DPM-C con más bajo pH y glucosa han mostrado más alta sensibilidad diagnóstica en el examen citológico inicial, con peor supervivencia y peor respuesta a la pleurodesis. Sin embargo, otros investigadores no encuentran esta asociación. Por tanto, el pH en líquido pleural en DPM-C no será usado como factor aislado para toma de decisiones apropiadas.

Niveles elevados de amilasa en líquido pleural (isotipo saliva), en ausencia de rotura esofágica, incrementa la posibilidad DPM, más comúnmente adenocarcinoma del pulmón, y en segundo lugar adenocarcinoma de ovario. Sólo un total del 10-14% de los DPM-C tienen concentración elevada de amilasa isotipo saliva, por ello no se justifica su determinación rutinariamente en la sospecha de DPM<sup>(12)</sup>.

La determinación de marcadores tumorales ha sido propuesta como ayuda u orientación diagnóstica (ejemplos, CEA, NSE), pero aisladamente no tienen valor diagnóstico.

### TÉCNICAS DE IMAGEN

El DPM-C no presenta signos específicos. En alrededor de las tres cuartas partes de los pacientes que se presentan con afectación carcinomatosa de la pleura, el DPM-C es moderado y grande, con volúmenes que oscilan entre 500 y 2.000 ml de líquido<sup>(8)</sup>. En aproximadamente el 15% los derrames son menores de 500 ml, y serán relativamente asintomáticos. Mientras que sólo el 10% tienen derrame pleural masivo (opacificación completa de un hemitórax). La malignidad es la causa más común de DPM-C masivo (el 70% de los pacientes con derrame pleural masivo tienen una neoplasia)<sup>(13)</sup>. El derrame pleural de gran volumen que no desplaza mediastino contralateralmente casi siempre es maligno de mal pronóstico. En este supuesto se deben considerar las siguientes opciones: carcinoma del bronquio principal ipsilateral al derrame con atelectasia secundaria; fijación del mediastino por ganglios linfáticos malignos; mesotelioma maligno; infiltración tumoral extensa del pulmón ipsilateral que en Rx tórax simula gran derrame pleural.

Cuando el tumor primario se encuentra en cualquier otra localización distinta del pulmón (con la posible excepción del carcinoma de mama), no existe, al parecer, un predominio ipsilateral, siendo comunes los derrames bilaterales. El hallazgo de derrames pleurales bilaterales y un corazón de tamaño normal suele ser etiología maligna.

La ecografía añade la posibilidad de identificar lesiones pleurales en pacientes con malignidad y puede ayudar en dirigir toracocentesis en pacientes con pequeño derrame y obviar complicaciones de la toracocentesis.

La TAC en pacientes con malignidad puede identificar derrames pleurales pequeños no reconocidos previamente, y aportar información adicional sobre afectación del parénquima pulmonar o mediastino.

El papel de la resonancia magnética nuclear en DPM parece limitado, pero puede ayudar a evaluar la extensión de invasión de la pared torácica por el tumor<sup>(14)</sup>.

Hay poca información sobre la utilización de la tomografía de emisión de positrones en DPM-C, aunque parece aportar ayuda en evaluar la extensión de enfermedad en mesotelioma maligno<sup>(15)</sup>.

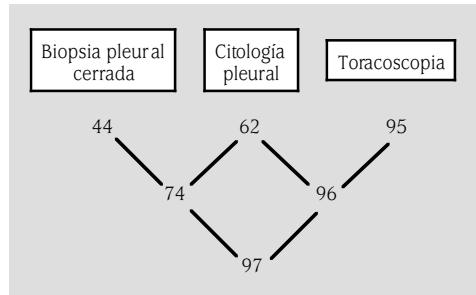
### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DPM-C se establece por la demostración de células malignas en el líquido pleural o el tejido pleural. La sensibilidad diagnóstica depende de factores como la extensión de la enfermedad y la naturaleza de la malignidad primaria.

La citología pleural es la prueba menos invasiva para el diagnóstico de DPM-C; es una prueba diagnóstica más sensible que la biopsia pleural; ambas pruebas son complementarias, y una de ellas puede ser positiva mientras que la otra sea negativa (estudios han mostrado que del 7-12% de pacientes con DPM pueden ser diagnosticados por biopsia pleural cuando la citología es negativa), aumentando la sensibilidad diagnóstica con la combinación de ambas. La sensibilidad diagnóstica de la citología del líquido pleural muestra gran variación (62 al 90%) y para biopsia pleural percutánea varía del 40 al 75%<sup>(16)</sup>. El empleo de ambos procedimientos en el mismo enfermo incrementa la sensibilidad hasta el 73%. La menor sensibilidad de la biopsia pleural se debe a varios factores: estadio precoz con mínima afectación pleural, distribución del tumor en áreas no tomadas durante la biopsia ciega, de la difi-

cultad en la obtención de muestras bien por la técnica usada y/o experiencia del operador para obtener la biopsia. Con cada procedimiento diagnóstico de biopsia pleural se debe acompañar un estudio citológico. Un segundo examen citológico y una nueva biopsia pleural pueden ser diagnósticos, alcanzando mayor rentabilidad; deben realizarse cuando las primeras pruebas han sido negativas y se mantiene un alto nivel de sospecha de malignidad. No está claro si el volumen de líquido pleural remitido al anatomopatólogo afecta al campo diagnóstico. DPM-C con más bajo pH y glucosa ha mostrado más alta sensibilidad diagnóstica en el examen citológico inicial. Hacer un tercer intento de biopsia al principio de la evaluación no suele ser de utilidad, pero puede ser diagnóstico varias semanas después. En algunos pacientes con DP, donde persiste alta sospecha de malignidad, y no puede establecerse el diagnóstico después de exámenes citológicos y biopsias pleurales repetidas, se ha de pensar entonces en la posibilidad de toracoscopia y biopsia a cielo abierto.

La indicación de toracoscopia está en función de la relación riesgo-beneficio esperado depende de la edad, función respiratoria, enfermedad concomitantes, previa estimación clínica de probabilidad diagnóstica. La prueba diagnóstica más sensible es la toracoscopia médica o videotoracoscopia quirúrgica, casi 100% en manos expertas, incluso en estadios precoces de la enfermedad pleural<sup>(17)</sup>; razones de falsos negativos incluyen operador inexperto, examen incompleto de la superficie pleural por adhesiones, o muestra insuficiente o no representativa. La toracoscopia presenta alta sensibilidad diagnóstica, similar para todo tipo de DPM-C (80-97%). La toracoscopia puede ser útil además para ayudar a determinar si el derrame pleural en carcinoma broncogénico es maligno o paramaligno, y obviar la toracotomía para estadiar el tumor. Cantó y cols.<sup>(18)</sup> demuestran que la sensibilidad diagnóstica de malignidad está asociada con el tamaño del derrame pleural. Dado que las metástasis pleurales son establecidas inicialmente en pleura



**FIGURA 1.** Derrame pleural maligno: sensibilidad de diferentes métodos diagnósticos.

mediastínica y diafragmática, y más tarde progresa cefálicamente a lo largo de la pleura parietal costal, otra ventaja de la toracoscopia médica en DPM-C es la toma posible de biopsias de pleura visceral y diafragmática bajo visión directa. La sensibilidad de la toracoscopia médica es más alta que la de la citología y biopsia pleural percutánea juntas. Tras toracoscopia menos del 10% de los derrames pleurales quedan sin diagnóstico, mientras que con citología y biopsia cerrada más del 20% permanecen sin diagnóstico (Fig. 1). En los procesos en que la toracoscopia médica no es posible o no existe diagnóstico tras ella, pueden ser indicadas la cirugía videoaasistida o toracotomía exploradora. Pero la toracotomía causa alta morbilidad, en raras ocasiones mortalidad, y prolonga el tiempo de hospitalización; por tanto, valorar riesgo/beneficio.

Cuando no se ha alcanzado un diagnóstico, y se han descartado otras alternativas diagnósticas, un enfoque optativo consiste en esperar y repetir los estudios, pues los DPM no se resuelven espontáneamente, por el contrario, incrementan y elevan la sospecha de malignidad. Además, el fracaso en la identificación del carácter maligno de un DPM por espacio de unas semanas rara vez representa un perjuicio para el paciente que tiene un cáncer incurable y ampliamente diseminado. Las excepciones a estas generalidades son los cánceres que responden al tratamiento. Entre éstos se incluyen el cáncer de mama, próstata, germinal, tiroides, célula pequeñas, linfomas. Se ha

de tener cuidado en no pasar por alto estas neoplasias antes de instaurar un período de espera vigilante.

La fibrobroncoscopia está indicada cuando lesiones endobronquiales son sospechadas por hemoptisis, atelectasia, derrame pleural grande que no desvía el mediastino o previa a pleurodesis para descartar obstrucción endobronquial, pero no está indicada de rutina en derrames pleurales no diagnosticados, por su baja rentabilidad<sup>(19)</sup>.

Por el momento la determinación de marcadores tumorales no tiene valor diagnóstico, valores normales no la descartan y valores muy elevados pueden indicar la sospecha de proceso maligno. Otros procedimientos como la inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales o marcadores tumorales o análisis de los cromosomas, han sido propuestos para aumentar la rentabilidad diagnóstica, pero por su relativa bajas sensibilidad y especificidad, no pueden ser relegados para el diagnóstico definitivo, además son caros y no siempre están disponibles. En algunos casos diferenciar entre célula mesotelial reactiva, mesotelioma y adenocarcinoma puede ser problemático. Marcadores tumorales o Ac monoclonales tales como CEA, Leu-1, mucina y BER-EP4 pueden ser de ayuda en establecer el diagnóstico, ser frecuentemente positivos en adenocarcinomas (50 a 90%), pero raramente visto con célula mesotelial o mesotelioma (0-10%)<sup>(20)</sup>. La identificación de DNA aneuploide por flujo-citometría puede añadir a la citología rutinaria detectar falsos negativos en el *screening* citológico inicial.

## PRONÓSTICO

El DPM-C es un signo de enfermedad extendida, y generalmente con pronóstico ominoso. DPM-C con más bajo pH y glucosa han mostrado peor supervivencia y respuesta al tratamiento con pleurodesis.

Heffner<sup>(4)</sup>, en su trabajo, describe supervivencias del 80% al mes, 54% a los 3 meses, 31% a los 6 meses, y 13% al año. El cáncer de pulmón tiene una mediana de supervivencia de 3 meses, el cáncer gastrointestinal de

2,3 meses y el cáncer de ovario de 3,6 meses. Aquellos con cáncer de mama tienen una supervivencia media de 5 meses.

## TRATAMIENTO

Los objetivos básicos del tratamiento del DPM-C son por un lado aliviar síntomas (fundamentalmente la disnea y dolor torácico) y, por otro, que esta paliación sintomática sea duradera (prevención de recurrencias en derrame pleural sintomático) y con las mínimas molestias para el paciente (imitar la hospitalización en el tiempo, evitar complicaciones).

El tratamiento óptimo disponible se considera en función de varios factores evaluados: origen primario del tumor y valorar situación global del paciente (estado general, síntomas, expectativas de supervivencia, existencia de metástasis en otras localizaciones).

El manejo de un DPM varía desde la simple observación (no invasivo) en pacientes asintomáticos hasta la pleurectomía parietal con o sin decorticación (más invasivo). Opciones intermedias incluyen desde tratamiento sistémico (quimioterapia, radioterapia) a tratamiento local (toracocentesis terapéuticas/evacuadoras mediante diferentes sistemas, pleurodesis química, abrasión pleural por toracoscopia) (Fig. 2).

### Tratamiento sistémico

#### 1. Quimioterapia sistémica

En general, la quimioterapia sistémica resulta decepcionante en el control de los DPM-C. No obstante, algunos enfermos con cáncer de mama o pulmón tipo célula pequeña, próstata, ovario, tiroides, y germinal pueden ser quimiosensibles y tener una excelente respuesta a la quimioterapia. Por tanto, se debe iniciar, si no existe contraindicación; y se puede combinar con tratamiento local si es inefectiva o inapropiada.

#### 2. Radioterapia mediastínica

Como norma, la radiación del hemitórax está contraindicada en los DPM por carcinoma de pulmón, debido a que los posibles efec-

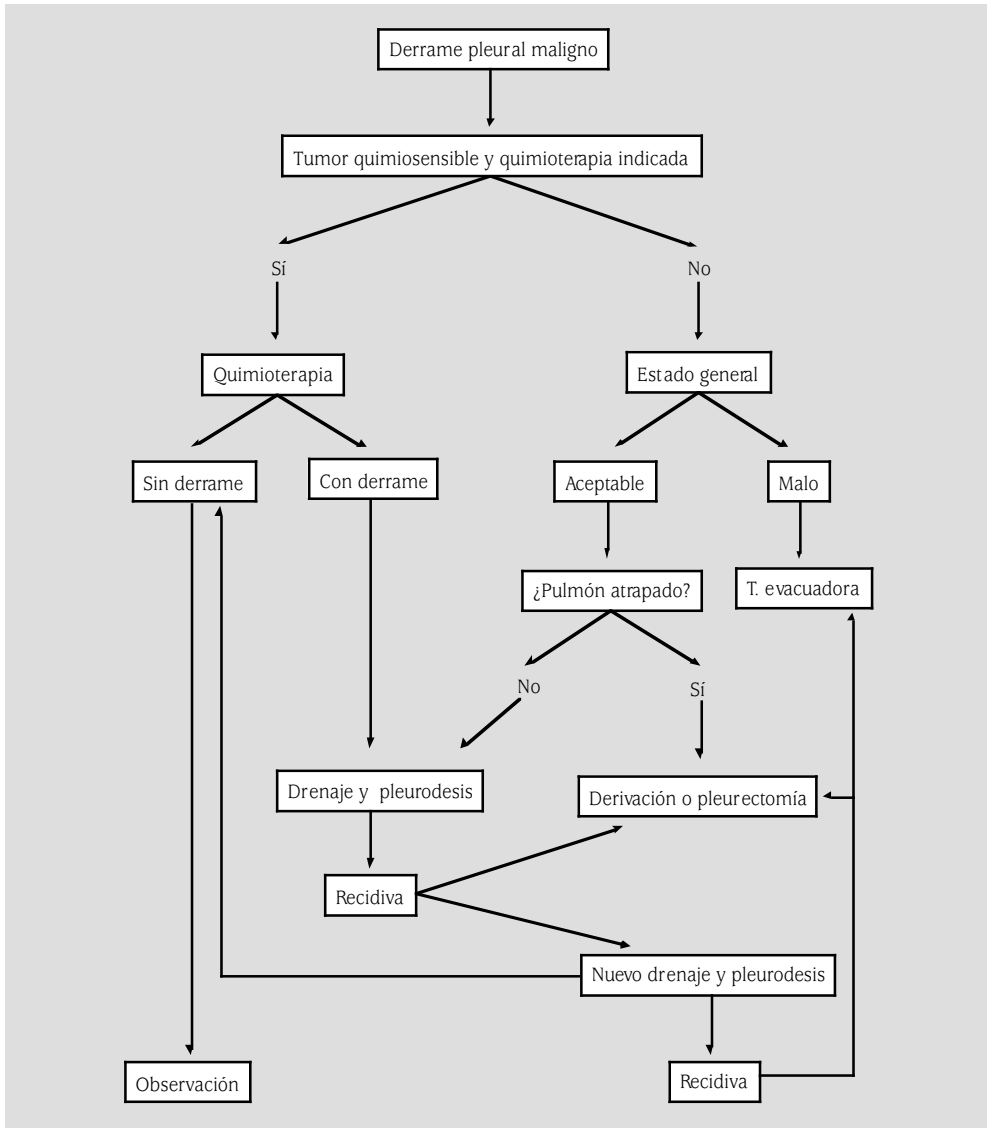


FIGURA 2. Algoritmo terapéutico del derrame pleural maligno.

tos adversos de la neumonitis por radiación pesan más que los posibles beneficios del tratamiento; no obstante, cuando existe predominio de la afectación de los ganglios mediastínicos, la radioterapia puede ser de utilidad en pacientes con carcinoma de células pequeñas, y linfomas. Si la terapia sistémica es inefectiva o inapropiada, la terapia local debe ser considerada.

### Tratamiento local paliativo

Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento local: la mayoría de ellos desarrollarán derrames pleurales progresivos que producirán síntomas y exigirán tratamiento, pero algunos alcanzarán una fase estacionaria de equilibrio entre formación y reabsorción de líquido pleural y no progresarán al estado sintomático, no requiriendo tratamiento local.

## **Técnicas evacuadoras**

### **1. Toracocentesis repetidas manuales**

La toracocentesis terapéutica será realizada en todo paciente disneico con DPM para determinar su efecto en alivio y porcentaje de recurrencia. Rápida recurrencia indica la necesidad de tratamiento inmediato. Después de toracocentesis terapéutica, parece existir un decalaje en la reexpansión pulmonar, con o sin la coexistencia de edema pulmonar mínimo. El volumen de líquido que puede ser seguro removido de la cavidad pleural durante una toracocentesis terapéutica es desconocido. Idealmente, monitorizar la presión pleural durante el proceder determinaría el volumen; si la presión pleural no decrece de 20 cm de agua, el líquido removido usualmente puede ser continuado con seguridad<sup>(21)</sup>. Como la mayoría de los clínicos no miden presiones pleurales durante la toracocentesis terapéutica, se recomienda extraer sólo 1-1,5 l en una vez, mientras no desarrolle disnea, dolor torácico, o tos severa. En derrame pleural grande con desviación mediastínica vaciar varios litros de líquido pleural es seguro si no desarrolla síntomas durante el proceso. El edema pulmonar *ex vacuo* puede ocurrir sin necesidad de relacionarse de forma absoluta con el nivel de presión negativa pleural, y se cree que es debido a un incremento de permeabilidad capilar por injuria al estiramiento vascular durante la reexpansión (*stretching*) o por isquemia de reperfusión.

Si la disnea no es aliviada por toracocentesis, otras causas serán investigadas, tales como linfangitis carcinomatosa, atelectasia, émbolo tumoral o pulmonar, pulmón atrapado.

### **2. Drenaje mediante tubo/catéter fino torácico, reservorio subcutáneo, toracosopia**

En pacientes disneicos con gran derrame y desviación mediastínica contralateral, se puede elegir insertar un drenaje torácico directamente e intento de pleurodesis química posterior. Quizás el método más efectivo sea el catéter/reservorio subcutáneo. Entre tubo torácico o toracosopia no está claro si produce mejores resultados la toracosopia que el tubo, pero sí es más cara.

Una de las principales características del DPM es la recidiva. Por ello a lo largo de los años se han probado numerosas modalidades terapéuticas para intentar su control. Muchas de ellas intentan crear una sínfisis pleural o pleurodesis, que se define como aquella acción sobre la cavidad pleural que trae como consecuencia la fusión permanente de las pleuras parietal y visceral obtenidas por diversos métodos y agentes con vistas a evitar la recurrencia de los derrames pleurales: la pleurodesis química intrapleurales (en capítulos posteriores serán comentadas sus indicaciones/contraindicaciones, evaluadas su eficacia y seguridad con diferentes agentes esclerosantes, así como las complicaciones y factores predictores de éxito/fallo, etc.).

En pacientes debilitados en los que se espera una corta supervivencia en virtud del estado general, extensión de la enfermedad y las características bioquímicas del líquido pleural, a menudo es preferible la toracocentesis terapéutica periódica de forma ambulatoria que la hospitalización para toracostomía con tubo e instilación de agentes esclerosantes.

### **3. Derivación pleuroperitoneal**

Es una técnica segura y efectiva en manos expertas, con paliación eficaz en el 80-90% de los casos, fundamentalmente con pulmón atrapado<sup>(22)</sup>.

– Indicaciones: fracaso de la pleurodesis química, pulmón atrapado por paquipleuritis, atelectasia pulmonar por obstrucción bronquial tumoral, DPM en cavidad de neumonectomía, quilotórax.

– Contraindicaciones: coexistencia de ascitis, contaminación bacteriana del líquido pleural, obesidad del paciente (infrecuente) por mal funcionamiento, mala colaboración o incapacidad del paciente para el bombeo, cirugía abdominal previa, probabilidad de supervivencia prolongada por posibilidad de implantes tumorales peritoneales (más teórico que práctico).

– Complicaciones (15%): obstrucción del sistema (se desconoce si existe más riesgo para ocluirse después otro nuevo *shunt*), erosión e

infección de piel, y a veces requiere anestesia general.

No existen estudios controlados que comparen ambas técnicas, derivación pleuroperitoneal y pleurodesis química.

### **Cirugía**

La cirugía es virtualmente siempre efectiva pues oblitera el espacio pleural, pero es una intervención asociada a considerable morbilidad y a un índice de mortalidad de hasta el 12 %, y además los resultados no son superiores a los de pleurodesis sola, por tanto se reserva para pacientes con buen estado general y con razonable expectativa de vida > 6 meses, en el pulmón aprisionado que ha fallado a la pleurodesis química, o DPM que es encontrado durante la toracotomía para resección de un tumor intratorácico<sup>(23)</sup>. Las diferentes técnicas son: decorticación quirúrgica o pleurectomía parietal o pleuroneumonectomía por videotoracoscopia.

### **Posibilidades futuras (en experimentación): terapia intrapleural**

Para obtener actividad anticancerosa máxima con mínimos efectos colaterales sistémicos, es requerida una alta concentración intrapleural. Para ello proponen drogas citotóxicas en microesferas, o inmunomoduladores (citoquinas activas pueden ser instiladas IL-2, interferón B, IFG, interleucinas), colas biológicas o incluso terapia génica. No está claro si las respuestas obtenidas son debidas a actividad esclerosante intrínseca, o a su vez a un efecto inmunológico. Quizás resultados de fase II están inconclusos porque la mayoría de ellos se basan en Rx de tórax o examen citológico del líquido pleural, hay pocos estudios usando endoscopio para el estadiaje de malignidad<sup>(24)</sup>.

### **DPM EN ENFERMEDADES ESPECÍFICAS**

– *Carcinoma de pulmón.* El carcinoma de pulmón es la causa más frecuente de DPM-C en el varón. Se observa en 7-15 % de todos los carcinomas broncogénicos en algún tiempo

durante el curso de la enfermedad. Ocurren con todos los tipos histológicos, más frecuentemente con adenocarcinomas, pues es el tipo celular que más a menudo afecta a la pleura debido a su localización periférica y diseminación por contigüidad. Cuando el carcinoma de pulmón metastatiza en la pleura, tienden a estar implicadas tanto la superficie pleural visceral como la parietal. Rara vez es la superficie visceral, y casi nunca la parietal, el único foco de metástasis. La afectación parietal en el carcinoma de pulmón es, probablemente, una consecuencia de la diseminación neoplásica hacia la cavidad pleural de focos de la pleura visceral que se diseminan a través de adherencias pleurales preexistentes o secundarias al proceso maligno. La patogenia de la metástasis pleural finaliza en el carcinoma de pulmón con la invasión y la embolización de la arteria pulmonar; el tipo histológico del carcinoma de pulmón no parece determinar la tendencia a la invasión de la arteria pulmonar. Las metástasis pleurales bilaterales del carcinoma broncogénico están casi siempre asociadas a afectación hepática e invasión parenquimatosa del pulmón contralateral. En el carcinoma de pulmón es habitual observar un derrame pleural unilateral. La presencia de DPM-C típicamente señala enfermedad en estado avanzado, inoperable que descarta la cirugía y, por tanto está asociado con pobre pronóstico. Los carcinomas de pulmón tienden a tener un tiempo de supervivencia de sólo unos meses desde el momento en que se diagnostica el derrame maligno. Sin embargo, en el derrame pleural paramaligno, definido por no demostración de células malignas en la cavidad pleural y sí diagnóstico alternativo tras exploraciones adicionales, el pronóstico es comparable a aquellos en el mismo estadio sin DPM-C. El tratamiento es meramente paliativo en DPM-C no célula pequeña, y en *oat cell* la quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección, donde el DPM-C frecuentemente se resuelve sin la necesidad de tratamientos paliativos locales, siendo indicados sólo cuando la

quimioterapia está contraindicada o ha sido inefectiva. Los progresos en el carcinoma de célula pequeña en quimioterapia mejora los tiempos de supervivencia y pronóstico respecto al carcinoma no célula pequeña con afectación pleural. En pacientes con pH y glucosa bajos el tiempo de supervivencia es menor (2,5), respecto al pH y glucosa normales (1-1,5).

– *Carcinoma de mama.* El carcinoma de mama es la segunda causa de DPM-C. Sobre el 7-11 % de pacientes con carcinoma de mama desarrollan DPM-C durante el curso de la enfermedad. En el 43 % el DPM-C es la primera manifestación de enfermedad metastásica, el tiempo desde el inicio del diagnóstico hasta el desarrollo de derrame pleural media es de 41,5 mes (0-246 meses). La patogénesis de envolvimiento pleural en el carcinoma de mama es a través de los linfáticos (que suele producir afectación unilateral) o hematógena a partir de metástasis hepáticas (puede producir enfermedad bilateral o contralateral), además de la rara invasión directa a través de la pared torácica. Según series varía el porcentaje de afectación pleural, pero predomina la afectación ipsilateral, en segundo lugar contralateral, y un 10 % bilateral. En el diagnóstico diferencial de derrame pleural en un paciente con carcinoma de mama es importante excluir aquellos causados por radioterapia postcirugía, que usualmente ocurren durante los 6 primeros meses y son comúnmente acompañados por neumonitis de radiación; usualmente resuelven espontáneamente sobre varios meses. La sen-

sibilidad de los exámenes citológicos en DPM-C es usualmente más alto que con otros tumores, así que la biopsia pleural o toracoscopia médica es raramente indicada. En los pacientes con carcinoma de mama, la obtención de datos cuantitativos respecto de los receptores estrógenos y progestágenos en el tejido pleural maligno puede ser una valiosa fuente de información en relación con la respuesta potencial al tratamiento hormonal; así receptores positivos predicen una buena respuesta a la manipulación hormonal.

La supervivencia media después de la aparición de DPM en una serie de 105 casos fue de 13 meses (0-72 meses), sin tener en consideración ni las diferentes modalidades de tratamiento ni otros factores. Tiempos de supervivencia deben ser relacionados con la presencia de manifestaciones metastásicas adicionales; en otro estudio la mediana de supervivencia de los pacientes con derrame pleural como única evidencia de malignidad recurrente (10 casos) fue de 48 meses, mientras que la mediana de supervivencia de aquellos con evidencia de otros sitios de enfermedad diseminada (n = 35) fue sólo de 12 meses. El carcinoma de mama sobrevive más tiempo que otros tumores epiteliales, meses a años, dependiendo de la respuesta a quimioterapia/hormonoterapia. Las recomendaciones del tratamiento de DPM-C con carcinoma de mama difiere de otros tipos de tumores. La quimioterapia con agentes citotóxicos y/u hormonas puede ser efectiva. Si éstos no resuelven los síntomas, el tratamiento paliativo local debe ser considerado.

# MESOTELIOMA PLEURAL

## INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural (MP) es un tumor derivado de las células mesoteliales. Su incidencia está aumentando en los últimos años en la mayoría de los países de Europa o en Estados Unidos. Peto y cols. calcularon, en base a las importaciones de asbesto, que en Europa occidental se producirá un pico de incidencia hacia el año 2018, y posteriormente disminuirá, pero las predicciones después de dicha fecha no están firmemente establecidas<sup>(1)</sup>. En España no existen minas de amianto y, teniendo en cuenta que las importaciones de este mineral llegaron a su máximo en la década de los 70<sup>(2)</sup>, es probable que la incidencia de MP se incremente en los próximos años. En Barcelona, entre 1983 y 1990, la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes fue de 0,83 para varones y de 0,47 para mujeres<sup>(3)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

En la patogenia del MP se han implicado varios factores<sup>(4)</sup>. El asbesto es una familia mineral clásicamente relacionada con este tumor, y se han descrito antecedentes de contacto al mismo hasta en el 80-90% de los pacientes con MP. Las fibras de asbesto se clasifican en dos grupos mayores: la serpentina, representada por la crisolita, la más utilizada, y cuya carcinogenicidad está debatida, y los anfíboles, que incluyen la crocidolita (la más carcinogénica), la amosita, antofilita y tremolita. Las fibras cortas de asbesto pueden ser eliminadas por los macrófagos alveolares o transportadas por el epitelio mucociliar hasta la tráquea. Sin embargo, las fibras más largas no pueden ser fagocitadas, y pueden alcanzar la pleura vía linfática, o directamente, produciendo fibrosis, placas pleurales, derrame pleural (DP) o MP. Estas fibras producen cambios en el DNA, con roturas y deleciones,

pero el mecanismo exacto de producción de MP no se conoce. Clásicamente las profesiones más relacionadas han sido los trabajadores en minas de asbesto, en astilleros o en materiales o fibras aislantes. Sin embargo, dadas las medidas de protección y disminución de la utilización de este material, en los últimos años es más frecuente en trabajadores de la construcción, incluyendo plomberos, electricistas o carpinteros. El tiempo de latencia suele ser de 40 años (rango, 15-67 años). Sin embargo, no todos los sujetos en contacto con el asbesto desarrollan MP, por lo que debe haber otros factores importantes en ello.

El MP se ha vinculado con el virus SV40, que induce tumores en hamsters, transforma en tumorales las células humanas *in vitro*, y se ha encontrado en células de MP humano en algunos países<sup>(5)</sup>, relacionándose etiológica y pronósticamente con él. Además se ha implicado la radioterapia previa, y el contacto con erionita, un mineral existente en altas concentraciones en una región de Capadocia (Turquía), así como factores genéticos<sup>(6)</sup>.

## HISTOLOGÍA

El MP es un tumor que produce engrosamiento pleural progresivo, frecuentemente en forma de nódulos o masas pleurales. En su progresión puede afectar al diafragma, al hígado, al pericardio, al pulmón contralateral y a otras estructuras mediastínicas o abdominales. En series de autopsia se encuentran metástasis en el 30-50% de los pacientes<sup>(7)</sup>. Los principales tipos histológicos son epitelial, sarcomatoso y bifásico o mixto. Las células epiteliales frecuentemente son cuboides, y de tamaño uniforme, con un núcleo vesicular. Las células sarcomatosas son fusiformes, y recuerdan otros sarcomas. Los tumores epiteliales pueden adoptar disposición papilar, tubular, tubulopapilar, acordonada y en sábana.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS

El MP es más frecuente en varones entre 40 y 70 años. Suele cursar con dolor torácico difuso, habitualmente sordo y ocasionalmente pleurítico, que a veces se localiza inicialmente en el hombro o abdomen superior. Es también frecuente la disnea, que en fases precoces es habitualmente secundaria al DP, y posteriormente es por la restricción pulmonar secundaria al engrosamiento pleural severo. En algunos pacientes puede haber febrícula mantenida. Con la progresión de la enfermedad puede afectarse el pericardio, con taponamiento cardiaco, producirse síndrome de vena cava superior, afectación pleural bilateral y puede haber pérdida de peso, disnea y dolor importantes. Los síntomas clínicos de las metástasis no son frecuentes. En algunos pacientes se desarrollan acropaquias o anemia hemolítica Coombs positiva.

Radiológicamente al principio de la enfermedad más de dos tercios de los pacientes presentan DP. Cuando progresa se produce engrosamiento pleural difuso, frecuentemente en forma de masas, con disminución de tamaño del hemitórax. La tomografía axial computarizada (TC) suele mostrar un engrosamiento pleural nodular con predominio en las bases, con o sin DP<sup>(8)</sup>. En estadios avanzados produce un engrosamiento pleural circunferencial, que puede invadir las estructuras cercanas como el mediastino o la pared torácica. La resonancia magnética nuclear (RMN) muestra imágenes equivalentes. La tomografía de emisión de positrones (PET) ofrece menor resolución espacial pero puede ser de utilidad en la valoración de las adenopatías mediastínicas.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del MP es histológico. La citología pleural presenta una sensibilidad de alrededor de 0,25. La biopsia pleural ciega ofrece habitualmente el diagnóstico en menos del 50%, aunque la inmunohistoquímica puede ser de utilidad<sup>(9)</sup>. La toracoscopia presenta una

sensibilidad superior a 0,9, pero en algunos pacientes incluso la toracotomía no aporta el diagnóstico, que se demuestra durante la evolución posterior.

El líquido pleural es un exudado, que en el 50% de los casos tiene glucosa inferior a 50 mg/dl y pH menor de 7,20<sup>(10)</sup>. En ocasiones tiene altas concentraciones de hialurato, lo que se ha propuesto como parámetro diagnóstico y relacionado con el pronóstico<sup>(11)</sup>.

### ESTADIFICACIÓN

Para conocer la extensión del MP habitualmente es útil la TC, que puede mostrar nódulos pulmonares, o la afectación de la pared torácica, el diafragma o estructuras abdominales. La RMN presenta mayor utilidad clínica, aunque ofrece mejor información que la TC en la valoración de la fascia endotorácica o el diafragma. La PET puede ser útil para visualizar las adenopatías mediastínicas, pero probablemente sea necesario realizar mediastinoscopia si el paciente es considerado candidato para el tratamiento quirúrgico.

Se han propuesto varios sistemas de estadificación del MP, algunos de los cuales se muestran en la tabla 2. El de Sugarbaker<sup>(12)</sup> o el de la UICC han presentado utilidad pronóstica en algunos estudios<sup>(13)</sup>.

### PRONÓSTICO

Los estudios de pronóstico están dificultados por la escasa incidencia de este tumor. La mediana de supervivencia oscila entre 4 y 10 meses en la mayoría de los estudios, con una supervivencia al año del 35%. Los factores más frecuentemente relacionados con la supervivencia son el tipo histológico, *performance status*, edad, sexo, pérdida de peso, dolor torácico, la leucocitosis, o la trombocitosis. En los últimos años se han publicado tres estudios con 337, 204 y 142 pacientes respectivamente<sup>(14-16)</sup>. En el análisis multivariante predecían una menor supervivencia la afectación pleural, una LDH superior a 500 UI/ml, un *performance status* bajo, trombocitosis, una histología no epitelial y una edad

TABLA 2. **Estadificación del MP***Clasificación de Sugarbaker revisada (1999)*

Estadio	Definición
I	Enfermedad completamente reseca dentro de la cápsula de la pleura parietal sin adenopatías: pleura ipsilateral, pulmón, pericardio, diafragma, o pared torácica limitada a los sitios de biopsia previa
II	Todos los estadios I con márgenes de resección positivos y/o adenopatías intrapleurales
III	Extensión local a la pared torácica o mediastino: corazón, o a través del diafragma, peritoneo o con afectación ganglionar extrapleural
IV	Metástasis a distancia

*Clasificación de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer)*

## T: Tumor primario y extensión

Tx: El tumor primario no puede ser valorado

T0: Sin evidencia de tumor primario

T1: Tumor primario limitado a la pleura ipsilateral parietal y/o pleura visceral

T2: El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: pulmón ipsilateral, fascia endotorácica, diafragma, pericardio

T3: El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: músculo de la pared torácica homolateral, costillas, órganos mediastínicos o tejidos

T4: El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: pleural contralateral o pulmón por extensión directa, peritoneo u órganos abdominales por extensión directa, tejido cervical

## N: Ganglios linfáticos

Nx: Las adenopatías regionales no pueden ser valoradas

N0: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en ganglios ipsilaterales broncopulmonares o hiliares

N2: Metástasis en ganglios mediastínicos homolaterales

N3: Metástasis en mediastino contralateral, mamaria interna, ganglios supraclaviculares o escalenos.

## M: Metástasis

Mx: Sin se puede valorar la presencia de metástasis a distancia

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia

Estadio I: T1 N0 M0; T2 N0 M0

Estadio II: T1 N1 M0; T2 N1 M0

Estadio III: T3 N0 M0; T3 N1 M0; T1-3 N2 M0

Estadio IV: cualquier T N3 M0; T4 cualquier N M0; Cualquier T cualquier N M1

**TABLA 2. Estadificación del MP (continuación)**

*Clasificación del International Mesothelioma Interest Group*

T1	<p>T1a Tumor limitado a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura diafragmática y mediastínica; no afectación de la pleura visceral</p> <p>T1b Tumor afectando a la pleura parietal ipsilateral, incluyendo la pleura mediastínica y diafragmática, con escasos focos de tumor afectando a la pleura visceral</p>
T2	<p>Tumor afectando a cada una de las superficies pleurales ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos una de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación del músculo diafragmático</li> <li>Tumor confluyente en la pleura visceral (incluyendo las cisuras), o extensión del tumor de la pleura visceral al parénquima pulmonar subyacente</li> </ul>
T3	<p>Describe un tumor localmente avanzado pero potencialmente resecable. Tumor afectando a todas las superficies pleurales ipsilaterales (pleura parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Afectación de la fascia endotorácica</li> <li>Extensión a la grasa mediastínica</li> <li>Focos solitarios, completamente resecables, de tumor extendiéndose a los tejidos blandos de la pared torácica</li> <li>Afectación no transmural del pericardio</li> </ul>
T4	<p>Describe un tumor localmente avanzado, técnicamente irreseccable. Tumor afectando todas las superficies pleurales ipsilaterales (parietal, mediastínica, diafragmática y visceral) con al menos alguna de las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extensión difusa de masas multifocales de tumor en la pared torácica, con o sin destrucción costal asociada.</li> <li>Extensión transdiafragmática directa del tumor al peritoneo</li> <li>Extensión directa del tumor a la pleura contralateral</li> <li>Extensión directa del tumor a uno o más órganos mediastínicos.</li> <li>Extensión directa del tumor a la columna</li> <li>Tumor extendiéndose a través de la superficie interna del pericardio con o sin derrame pericárdico, o tumor afectando al miocardio.</li> </ul>

N: Ganglios linfáticos

NX: Los ganglios regionales no pueden ser valorados

N0: Sin metástasis ganglionares regionales

N1: Metástasis a los ganglios broncopulmonares o hiliares ipsilaterales

N2: Metástasis a los ganglios subcarinales o mediastínicos ipsilaterales, incluyendo los ganglios de la mamaria interna ipsilateral

N3: Metástasis a los ganglios mediastínicos contralaterales, de la mamaria interna contralateral, o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.

TABLA 2. **Estadificación del MP (continuación)***Clasificación del International Mesothelioma Interest Group*

M: Metástasis

MX: La presencia de metástasis a distancia no puede ser valorada

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia presentes

Estadio I:

Ia T1aN0M0

Ib T1bN0M0

Estadio II: T2N0M0

Estadio III: Cualquier T3M0

Cualquier N1M0

Cualquier N2M0

Estadio IV: Cualquier T4

Cualquier N3

Cualquier M1

superior a 75 años para el primero de los estudios, un *performance status* bajo, leucocitosis, histología probable/posible de MP, el sexo masculino y el subtipo sarcomatoso en el segundo y la histología no epitelial, anemia, trombocitosis, leucocitosis, un peor *performance status*, sexo masculino, mayor edad, la pérdida de peso, y el dolor torácico en el tercero.

## TRATAMIENTO

En el tratamiento del MP se han probado numerosas opciones. Recientemente la *British Thoracic Society* ha elaborado unas guías sobre su manejo<sup>(17)</sup>.

### Cirugía

Se ha utilizado la pleurectomía/decorticación, neumonectomía o neumonectomía extrapleural. La neumonectomía extrapleural incluye la resección del pulmón, la pleura parietal, adenopatías mediastínicas, pericardio y diafragma ipsilateral. Los defectos pericárdico y frénico son habitualmente reconstruidos con

parches, para evitar herniaciones. Su mortalidad operatoria oscila entre el 3 y el 30 %, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico. No existe ningún estudio aleatorizado para conocer si la cirugía incrementa la supervivencia, pero los estudios publicados no apoyan esta teoría. En el momento actual la cirugía probablemente sólo deba contemplarse en el seno de un tratamiento multimodal.

### Radioterapia

El MP es un tumor radiosensible y algunos estudios han encontrado un 15-21 % de pacientes con disminución de la masa tumoral (respuesta parcial), pero no se ha demostrado útil en prolongar la supervivencia<sup>(18)</sup>. La mayoría de los estudios precisan 50 Gy, necesarios para irradiar la superficie pleural completa, incluyendo el diafragma y el mediastino, por lo que su utilización está limitada por la intolerancia a la radiación de los órganos adyacentes.

La radioterapia ha demostrado utilidad en la prevención de la invasión de la pared torácica en los sitios de incisión de estudios diag-

nósticos invasivos. Boutin<sup>(19)</sup> realizó un estudio aleatorizado controlado con 20 pacientes a los que aplicó 21 Gy (3 Gy x 7 días) en las zonas de punción, y otros 20 pacientes control, sin tratamiento. La radioterapia se aplicó a los 10-15 días de la realización de la toracoscopia. En 8 de los 20 pacientes del grupo control y ninguno del grupo tratado se desarrolló infiltración tumoral. Se ha utilizado también para el control del dolor y de las masas que afectan a la pared torácica, con mejoría en la mitad de los pacientes.

### Quimioterapia

Uno de los tratamientos sobre los que más se ha investigado es la quimioterapia. Recientemente se ha publicado una revisión sobre el tema<sup>(20)</sup>. Con las antraciclinas, se ha obtenido una respuesta entre el 3 y el 26%, destacando la detorrubicina. Con los derivados del platino la respuesta suele ser inferior al 15%, si bien en un estudio con cisplatino a dosis elevadas (80 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 6 semanas), se obtuvo una respuesta parcial en el 36% de los pacientes. Los inhibidores de la topoisomerasa II, los taxanos, y los alcaloides de la vinca no presentan mejores resultados. Entre los agentes alquilantes la ciclofosfamida y la ifosfamida presentan respuestas variables entre menos del 5% y cerca del 25%, en diferentes estudios. Uno de los grupos más prometedores son los antifolatos. Con metotrexato se ha obtenido respuesta en el 37% de pacientes en un estudio, y son también prometedores nuevos fármacos como el pemetrexed y raltitrexed.

En general, la quimioterapia combinada no parece ser claramente mejor que un solo agente. La mayoría incorporan un antibiótico antitumoral con una antraciclina o un derivado del platino. La respuesta suele oscilar entre el 20 y 30%. Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de cisplatino y gemcitabina (respuesta, 48%), aunque los datos no se han confirmado en estudios posteriores<sup>(21)</sup> o doxorubicina, cisplatino, bleomicina y mitomicina C (respuesta, 44%). Son

prometedores los estudios con pemetrexed y cisplatino o raltitrexed y oxaliplatino, pendientes de los resultados finales.

Se ha intentado también la utilización de quimioterapia intrapleural, principalmente con derivados del platino y en ocasiones con hipertermia, para aumentar la concentración tisular. Sus inconvenientes son que se precisa un espacio pleural patente, por lo que se suele aplicar en pacientes con estadios tempranos, y la escasa penetración del quimioterápico (pocos milímetros).

### Nuevos tratamientos

Se han probado otros tratamientos, que abren líneas de investigación para los próximos años. Los principales son:

– *Inmunoterapia*. Las células del MP inducen una disminución de la respuesta inmune celular y humoral, produciendo un estado de “tolerancia” hacia el tumor, que podría ser vencido por niveles elevados de ciertas citocinas proinflamatorias. Se han probado el interferón (IFN)- $\alpha$ 2a subcutáneo, el IFN- $\alpha$ 2b intramuscular, el IFN- $\beta$  subcutáneo, el IFN- $\gamma$  intrapleural, o la interleucina (IL)-2 intrapleural, obteniéndose los mejores resultados con los dos últimos.

– *Terapia fotodinámica*. Se basa en la administración sistémica de fotosensibilizadores que localizan las células neoplásicas y producen radicales tóxicos de oxígeno cuando son activados por una luz de una particular longitud de onda. Se ha utilizado como terapia adyuvante del tratamiento quirúrgico en pacientes con baja masa tumoral, sin resultado.

– *Terapia génica*. Se han probado varios tipos, aunque sus resultados no son aplicables por el momento. Los principales son:

- *Quimioterapia molecular*. Se basa en la utilización de genes suicidas. Utiliza el transporte de DNA con vectores virales o no virales. Un ejemplo es el gen herpes simplex timidin-cinasa (HSVtk). Transfiriendo este gen a una célula tumoral infectándola con un adenovirus que lo contenga, se puede transformar la célula en un herpes virus-like, y per-

mitir su destrucción con ganciclovir. Este efecto fue estudiado en cultivos celulares y modelos animales y, dada su escasa toxicidad, comenzó a ser probado en humanos.

- *Interferencia autocrina/paracrina.* El objetivo es interferir con la producción de factores de crecimiento tumorales. Se han realizado estudios *in vivo* e *in vitro* con el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el factor de crecimiento transformante- $\beta$ , y el factor de crecimiento insulina-like.

- *Inmunopotenciación genética.* Se ha investigado la posibilidad de aumentar la respuesta inmune antitumoral del individuo mediante terapia génica, y para ello se han intentado diversos mecanismos.

- *Otros tratamientos.* Incluyen inhibidores de la angiogénesis, el bevacizumab, la talidomida o el ZD 1839.

### Tratamiento multimodal

Se han utilizado combinaciones de numerosas terapias en pacientes con MP. En algunos estudios se resumen retrospectivamente los tratamientos empleados durante muchos años a un gran número de pacientes, con diferentes pautas, por lo que la interpretación de los resultados es difícil:

1. La combinación de radio y quimioterapia no prolonga la supervivencia.

2. En cuanto a la cirugía y radioterapia, tampoco ha mostrado ser de beneficio.

3. Existen numerosos estudios con quimioterapia e inmunoterapia. Se han realizado algunos ensayos, la mayoría con derivados del platino o antraciclinas e IFN- $\alpha$ . Las respuestas parciales oscilan entre 5 y el 50 %.

4. Respecto a la cirugía y quimioterapia, puede que la supervivencia sea ligeramente superior a otras modalidades, pero no suficientemente para justificar su utilización rutinaria.

5. Los estudios que combinan cirugía, quimioterapia e inmunoterapia no han mostrado beneficios.

6. Algunas publicaciones no muestran beneficio con la combinación de cirugía, quimioterapia y radioterapia. En los últimos años

Sugarbaker y cols.<sup>(12)</sup> han publicado a 183 pacientes con un tratamiento que combina la neumonectomía extrapleurales, la radioterapia y la quimioterapia. Se seleccionan pacientes sin comorbilidad significativa cardíaca, renal o hepática, y con un estado funcional adecuado. El estudio de extensión se realiza con TC, RMN y ecocardiograma. Se excluyen los pacientes con afectación de la pared torácica, del hemitórax contralateral, mediastínica o transdiafragmática. El índice de Karnofsky debe ser superior a 70, la PaO<sub>2</sub> superior a 65 mm Hg y la PaCO<sub>2</sub> inferior a 45 mm Hg, el FEV1 calculado postoperatorio superior a 1 L y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor del 45 %. A las 4-6 semanas de la cirugía realizan tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Durante los años en que se ha aplicado este protocolo, se han utilizado varias pautas. Previamente a 1985 se utilizaba doxorubicina y ciclofosfamida, en 1985 se añadió cisplatino, y desde 1994 la quimioterapia incluye 2 ciclos de carboplatino y paclitaxel, radioterapia mientras se continúa con paclitaxel semanal y otros 2 ciclos de carboplatino y paclitaxel. Más recientemente se ha modificado la pauta, incluyendo gemcitabina con cisplatino o carboplatino. Las dosis de radioterapia son 30 Gy en el hemitórax y 40 Gy en el mediastino, con 14 Gy adicionales si en la cirugía los márgenes están microscópicamente afectados o se demuestran adenopatías mediastínicas tumorales.

Siete pacientes fallecieron en el postoperatorio. De los 176 restantes, la mediana de supervivencia fue de 19 meses, el 38 % sobrevivían a los 2 años y el 15 % a los 5 años. Los autores proponen un sistema de estadificación con valor pronóstico. En el grupo más favorable de pacientes con histología epitelial, márgenes de resección libres de tumor y sin afectación tumoral de las adenopatías mediastínicas (31 pacientes), la mediana de supervivencia fueron 51 meses, con una supervivencia a 2 años del 68 % y a 5 años del 46 %. Sin embargo, teniendo en cuenta el mejor pronóstico intrínseco que tienen estos pacientes, se pre-

cisaría que un ensayo clínico aleatorizado confirmara los resultados previamente a su recomendación sistemática.

### **Tratamiento paliativo**

– *Control del derrame pleural.* La mayoría de los pacientes con MP presentan DP en estadios precoces de la enfermedad, y frecuentemente es necesaria la realización de pleurodesis. Aunque se han estudiado diversos agentes, como el IFN-alfa, IFN-beta, IL-2, tetraciclinas o quimioterápicos, el más efectivo parece ser el talco (eficacia superior al 80%). En pacientes con ineficacia de la pleurodesis, una opción es el catéter de derivación pleuro-peritoneal. Los inconvenientes son que requiere de la colaboración del paciente para bombear el líquido, y su obstrucción por fibrina en el 25% de los pacientes.

– *Tratamiento del dolor.* Habitualmente se realiza con opiáceos, y pueden ayudar los antidepresivos. La radioterapia, -20-40 Gy

fraccionados-, lo mejora en más del 50% de los pacientes cuando se debe a extensión directa del tumor a la pared torácica, aunque frecuentemente recurre en pocos meses. No es efectiva para el dolor por compresión de los nervios intercostales por retracción de la pared torácica, en cuyo caso incluso puede aumentar el dolor por la fibrosis postradiación. Otra posibilidad es la cordotomía cervical percutánea, en la que se interrumpe el tracto espinotalámico a nivel de C1/2 utilizando un electrodo de termocoagulación, con lo que se produce pérdida de la sensación dolorosa contralateral por debajo del nivel de la lesión.

– *Tratamiento de la disnea.* Si está producida por el DP, su tratamiento es el referido anteriormente. En fases más avanzadas puede ser secundaria a la afectación pulmonar o del mediastino, en cuyo caso pueden ser de utilidad la oxigenoterapia y los opiáceos.

# **AFECTACIÓN PLEURAL EN LOS LINFOMAS**

## **INTRODUCCIÓN**

La pleura puede verse afectada de forma directa o indirecta en los procesos linfoproliferativos, ser una manifestación aislada o darse en el contexto de una afectación multisistémica, ganglionar o extranodal. El 12% de los derrames pleurales malignos en EE.UU. son debidos a linfomas y de estos el 12% son secundarios a la enfermedad de Hodgkin<sup>(1,2)</sup>. Los linfomas, incluyendo la enfermedad de Hodgkin, son la tercera causa directa de derrames pleurales malignos<sup>(3)</sup>. Vietra y Craver revisaron las radiografías de tórax de 355 pacientes con enfermedad de Hodgkin y describieron que el 16% presentaban derrame pleural. Sin embargo, en las necropsias observaron que casi un 30% de los casos presentaban afectación de la pleura parietal. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin, que presentaban derrame pleural, casi invariablemente tenían afectación de los ganglios linfáticos intratorácicos, en ocasiones sin afectación microscópica pleural. Alrededor de dos tercios de los derrames pleurales asociados a linfomas son quilotórax.

## **MECANISMOS POR LOS QUE LOS LINFOMAS PUEDEN ORIGINAR DERRAME PLEURAL**

Es conocido que las neoplasias pueden originar derrame pleural por diferentes mecanismos fisiopatológicos<sup>(3)</sup>; los linfomas pueden producir acúmulo de líquido pleural por cada uno de esos mecanismos, pero los más frecuentemente implicados son: a) afectación de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos con disminución del drenaje linfático; b) interrupción del conducto torácico y generación de un quilotórax; c) afectación pleural directa con incremento de la permeabilidad pleural; y d) metástasis pleurales con obstrucción de los vasos linfáticos pleurales y disminución del aclaramiento linfático.

En los linfomas se puede producir una disminución de la aclaramiento de proteínas desde el espacio pleural y secundariamente un derrame pleural por dos mecanismos principales: uno se produce por obstrucción de los estomas linfáticos de la pleura parietal por donde las proteínas abandonan el espacio pleural. Un segundo mecanismo por afectación directa de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos hacia donde drenan los vasos linfáticos de la pleura parietal; esta obstrucción ganglionar vería disminuido el aclaramiento linfático de proteínas desde el espacio pleural.

## **RADIOLOGÍA TORÁCICA**

La radiología de tórax a veces no es muy sensible para determinar la presencia de líquido pleural o valorar la afectación pleural directa. En series de quilotórax u otro tipo de derrames debidos a linfomas la afectación de los ganglios hiliares o mediastínicos osciló entre 23 y 71%. La tomografía axial computarizada se ha mostrado más sensible para detectar la presencia de derrame pleural y afectación pleural directa<sup>(4)</sup>.

## **DIAGNÓSTICO**

Los derrames pleurales presentes en los linfomas suelen ser derrames de tipo exudativo<sup>(3)</sup>. No obstante, es posible encontrar trasudados en estos pacientes. Los linfomas son la causa más frecuente de quilotórax, el 75% de los quilotórax no traumáticos.

La citología del líquido pleural tiene una sensibilidad para el diagnóstico de malignidad cercano al 70%, que asciende al 81% al asociarla con biopsia pleural<sup>(5,6)</sup>. En general, el diagnóstico citológico es altamente rentable en los pacientes con linfomas. No obstante su rentabilidad varía con los diferentes tipos de procesos. Resulta diagnóstica en el 25% de los linfomas tipo Hodgkin, es positiva en el 75%

de los linfomas histiocíticos difusos y alcanza el 100% en determinados linfomas no Hodgkin y derrames linfomatosos primarios. La rentabilidad puede incrementarse con la realización de biopsia pleural, bien a ciegas o por pleuroscopia, y con la utilización de técnicas de inmunohistoquímica complementarias. Estas últimas son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial entre linfomas de bajo grado y fenómenos de linfocitosis reactivas.

Si el derrame presenta un aspecto lechoso, altamente sugerente de quilotórax, deberá realizarse un estudio bioquímico de lípidos en líquido pleural. Si el centrifugado del líquido es turbio deberá determinarse la cifra de triglicéridos, resultará positivo para quilotórax una cifra de triglicéridos mayor de 110 mg/dL, se descartará con cifras menores de 50 mg/dL y si nos encontramos entre 50 mg/dL y 110 mg/dL deberá realizarse electroforesis del líquido pleural para estudio de lipoproteínas<sup>(5)</sup>.

#### **AFECTACIÓN PLEURAL EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

La afectación torácica en la enfermedad de Hodgkin puede presentarse en forma de infiltrados neumónicos, nódulos parenquimatosos, afectación ganglionar hilar o mediastínica y afectación pleural. La presencia de derrames pleurales en esta entidad suele asociarse habitualmente a la presencia de grandes conglomerados ganglionares, hiliares o mediastínicos, que obstruyen el drenaje linfático o a antecedentes de radioterapia sobre el hilio pulmonar. La presencia de derrame no necesariamente implicará la afectación pleural directa por el linfoma. Casi un tercio de los pacientes con enfermedad de Hodgkin con afectación torácica tienen derrame pleural y de éstos sólo un tercio presentan hallazgos citológicos en líquido pleural que confirman o hacen sospechar un linfoma tipo Hodgkin. La variante esclerosis nodular es la más asociada a la presencia de derrame.

Puede encontrarse la presencia de las clásicas células binucleadas de Reed-Sternberg o sus variantes mononucleadas o hipernuclea-

das, junto con células lacunares acompañadas de linfocitos pequeños, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y células mesoteliales reactivas<sup>(1)</sup>. En ausencia de células de Reed-Sternberg la enfermedad de Hodgkin debe ser diferenciada de los linfomas no Hodgkin (linfomas de células T o de células grandes). Debemos también diferenciar estas células de células mesoteliales reactivas, neoplasias epiteliales, sobre todo adenocarcinomas, y megacariocitos. Los antígenos CD 30 y CD15 son sensibles, pero no específicos de las células de Reed-Sternberg. No muestran expresión de antígeno leucocitario común (LCA) y habitualmente son negativas para marcadores B y T. La falta de expresión de queratinas ayuda a diferenciarlas de carcinomas y mesotelio.

#### **AFECTACIÓN PLEURAL EN LOS LINFOMAS NO HODGKIN**

La afectación pleural en los linfomas no Hodgkin es diferente en frecuencia y forma de presentación en pacientes con infección VIH o en seronegativos. En pacientes VIH, se asocian frecuentemente a presencia de derrame pleural<sup>(7)</sup>, observándose en un 44% en radiología convencional y en un 64% en la TAC torácica; suelen presentar características bioquímicas de exudados, con bajos niveles de glucosa en casi la mitad de los casos; y, a diferencia del pobre rendimiento de la citología en otros pacientes con linfoma, tanto la citología como la biopsia pleural suelen presentar una alta rentabilidad diagnóstica, 75 y 100%<sup>(4)</sup>.

En pacientes seronegativos, por el contrario, la presencia de derrame pleural suele ser más rara con una incidencia algo superior al 20%<sup>(8,9)</sup>; se da en el contexto de una enfermedad tumoral extendida y principalmente asociada a afectación mediastínica. Suelen ser derrames de tipo exudativo aunque también pueden observarse quilotórax y, en algunas ocasiones, trasudados. La toracocentesis tiene un excelente rendimiento diagnóstico; suele ser diagnóstica en un alto porcentaje de casos de linfomas no Hodgkin (60-90%), siendo en algunas series hasta del

100% el rendimiento diagnóstico se puede aumentar con estudios de biopsia pleural e inmunohistoquímica<sup>(10,11)</sup>.

Los linfomas no Hodgkin en pacientes VIH podrían dividirse en dos categorías. Una de éstas son los linfomas tipo Burkitt, que se presentan en fases más tempranas de la infección, en pacientes con menor grado de inmunodeficiencia y podría considerarse una manifestación primaria de SIDA. Suelen implicar afectación ganglionar, de médula ósea y músculo esquelético. Es un linfoma de células B con expresión de CD10 y una tasa de proliferación (Ki-67) cercana al 100%. Casi el 100% presentan reordenamiento en el protooncogén *c-myc*, dos tercios presentan mutaciones en el gen *p53*, un tercio manifiestan el virus de Epstein-Barr y no muestra reordenamiento del gen *bcl-6*<sup>(12)</sup>.

La otra categoría corresponde a los linfomas inmunoblásticos (linfomas de células grandes de patrón inmunoblástico), que se dan en pacientes con mayor edad, estadios más avanzados de la infección VIH y estos linfomas serían una manifestación secundaria de SIDA. Tienen una afectación extranodal y de órganos sólidos, casi el 100% presentan virus de Epstein-Barr y sólo el 25% tienen el protooncogén *c-myc* y presentan reordenamiento del gen *bcl-6* en el 20% de los casos<sup>(12)</sup>. Los linfomas de células grandes de pacientes VIH presentan mayor similitud con linfomas inmunoblásticos que con los de tipo Burkitt.

La presencia de derrame pleural en pacientes con otros linfomas no Hodgkin en el momento del diagnóstico, tratados con pautas de quimioterapia actuales y agresivas, no comporta peor pronóstico, peor respuesta al tratamiento y menor supervivencia, que aquellos pacientes con un mismo tipo de linfomas no Hodgkin y sin derrame. Algunos estudios refieren un peor pronóstico por la presencia de derrame pleural en el momento del diagnóstico pero estas afirmaciones están basadas en estudios observacionales de escaso número de casos<sup>(2,8,9,13,14)</sup>; estudios más recientes de casos-control no sustentan esta afirmación<sup>(11)</sup>.

## DERRAME LINFOMATOSO PRIMARIO

Son linfomas no Hodgkin con afectación pleural directa y sin afectación de órgano sólido o ganglionar demostrable. Son histológicamente linfomas de alto grado, con inmunofenotipo indeterminado (*null* o células no B, no T), genotipo de células B y generalmente con pobre pronóstico<sup>(15)</sup>. Fue originalmente descrito en pacientes con SIDA avanzado y afectación aislada de cavidades serosas<sup>(16-18)</sup> y asociado a virus de Epstein-Barr y herpesvirus humano tipo 8<sup>(19,20)</sup>. No obstante, también se ha descrito en pacientes seronegativos<sup>(15,21-23)</sup> y en receptores de trasplante de órgano sólido<sup>(24,25)</sup>. Parece que la inmunosupresión de estos pacientes y la infección por los referidos virus juegan un papel patógeno en el desarrollo de este tipo de linfoma<sup>(15,19)</sup>. Estos virus presentan la capacidad de inducir infección latente en linfocitos de sangre periférica, inmortalizar linfocitos *in vitro* y desarrollar linfomas malignos<sup>(26,27)</sup>.

Se han descrito casi exclusivamente en varones, existiendo algún caso aislado en mujeres<sup>(28,29)</sup>. La edad de presentación es más baja en pacientes con infección VIH que en los seronegativos (42 años frente a 81 años)<sup>(15,30,31)</sup>.

El diagnóstico se realiza por citología del líquido o biopsia pleurales. Citológicamente, aunque heterogéneas, son células grandes con núcleos pleomórficos, uno o más nucléolos prominentes y una moderada cantidad de citoplasma basófilo. Presentan características de células intermedias entre linfomas inmunoblástico y anaplásico de células grandes<sup>(15)</sup>. Suelen tener un fenotipo indeterminado (CD-45RB+, antígenos de células B y células T negativos) y genotípicamente son células B. Es habitual encontrar secuencias de DNA de virus de Epstein-Barr o herpesvirus humano tipo 8<sup>(15)</sup>, tanto en células tumorales recogidas en líquido pleural como en tejidos.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con otros procesos linfoproliferativos, especialmente linfomas no Hodgkin, que pueden afectar a las serosas, bien de forma aislada o bien en el contexto de un proceso extendido

con afectación nodal y/o extranodal. No todos los linfomas localizados en serosas corporales son derrames linfomatosos primarios de cavidades. Asimismo, tampoco la presencia o ausencia de enfermedad fuera de las cavidades corporales puede ser utilizada como criterio diferenciador entre derrame linfomatoso pleural y linfomas tipo Burkitt, que se presentan con derrames pleurales primarios o secundarios<sup>(15)</sup>, u otros tipos de linfomas no Hodgkin. Para diferenciar estas entidades deben valorarse todos los datos, incluyendo citomorfología de las células tumorales, presencia o ausencia de secuencias de DNA virales y datos genéticos, no hay alteración en *c-myc*, *bcl-2*, *bcl-6*, *ras* ni *p53*<sup>(15)</sup>. La existencia de un inmunofenotipo indeterminado y la constante presencia conjunta de los virus de Epstein-Barr y herpesvirus humano tipo 8, favorece la diferenciación hacia el derrame linfomatoso primario.

Estos linfomas suelen presentar mal pronóstico y escasa tasa de respuesta a la quimioterapia, estando la supervivencia media entre 2 y 5 meses<sup>(15,19)</sup>, en parte favorecido por la adicional situación de infección VIH avanzada.

#### **AFECTACIÓN PLEURAL EN LOS PROCESOS LINFOPROLIFERATIVOS POSTRASPLANTE**

Se trata de síndromes linfoproliferativos en pacientes receptores de un trasplante de órga-

no sólido o médula ósea, habitualmente asociado a infección por virus de Epstein-Barr, mayoritariamente presentados como afectación de ganglios linfáticos o sitios extranodales, junto a la afectación de serosas<sup>(31,32)</sup>. Pueden existir síndromes primarios, caracterizados por afectación aislada pleural en pacientes posttrasplantados y con el proceso linfoproliferativo aislado en pleura, y síndromes secundarios, con presencia de derrame pleural asociado a afectación de órganos sólidos extranodales. Se clasifican en variantes: polimorfa, con mejor pronóstico y tendencia a la remisión espontánea tras la disminución de la inmunosupresión; monomorfa, con peor pronóstico y menor tendencia a la regresión; o intermedia.

Deberemos diferenciarlos de derrames pleurales asociados a linfomas Hodgkin, linfomas no Hodgkin o derrames linfomatosos primarios<sup>(24,25)</sup>. Se encuentran relacionados con el tratamiento inmunosupresor que reciben estos pacientes y pueden remitir al disminuir dicho tratamiento. La infección por el virus de Epstein-Barr puede favorecer, junto con la inmunosupresión del tratamiento para evitar el rechazo de órganos, la aparición de estos procesos.

#### **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. José A. Jiménez Heffernan del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Guadalajara por su amable colaboración y consejos.

# DERRAMES PLEURALES PARAMALIGNOS

## INTRODUCCIÓN

Se denomina derrame paramaligno a aquel que es debido a un proceso tumoral pero sin que éste afecte directamente a la pleura. En los derrames paramalignos no se pueden demostrar células tumorales ni en el líquido ni en el tejido pleural.

## CONCEPTO, ETIOLOGÍA E INCIDENCIA

El derrame pleural se produce tras un desequilibrio fisiopatológico entre la formación y reabsorción del líquido en la pleura. La causa de dicho desequilibrio suele encontrarse en el pulmón y/o en la pleura, pero también puede ser por una causa extrapulmonar o incluso debido a enfermedades sistémicas diseminadas. El derrame pleural maligno es probablemente la causa más frecuente de exudado en pacientes por encima de los 60 años. El diagnóstico se realizará localizando células malignas en el líquido pleural pero, sin embargo, en algunos casos, el derrame se asocia a enfermedad maligna, pero no se pueden demostrar dichas células en el derrame ni en el tejido pleural. A estos derrames se les denomina paramalignos, y son aquellos que son debidos a un proceso tumoral pero sin que éste afecte directamente a la pleura<sup>(1-3)</sup>. Las causas más frecuentes de derrames paramalignos las podemos observar en la tabla 3<sup>(2)</sup>, y podríamos agruparlas en aquellas producidas por efecto directo del tumor, aquellas derivadas del efecto sistémico del mismo, y las que resultan de los efectos adversos de la terapia utilizada<sup>(3,4)</sup>.

Aunque cualquier cáncer de nuestra economía puede metastatizar en la pleura es, en las diversas series revisadas en la literatura, el cáncer de pulmón el que más frecuentemente la invade produciendo tanto derrames malignos como paramalignos. La estirpe histológica que con mayor frecuencia se encuentra

relacionada con los derrames paramalignos es el adenocarcinoma de pulmón, seguido del carcinoma epidermoide<sup>(5)</sup>. El carcinoma de mama sería el segundo en incidencia (aunque en algunas series excede al de pulmón), encontrándose ya con menor frecuencia el cáncer de ovario y el gástrico. Los linfomas producen derrame en el 10% y son la primera causa de quilotórax<sup>(2,4)</sup>.

El diagnóstico etiológico más frecuente de los derrames exudados son las neoplasias, la tuberculosis y los derrames paraneumónicos, dependiendo su frecuencia de la ubicación geográfica y del ámbito de estudio. La presentación de un derrame paramaligno no es infrecuente en un servicio de neumología, encontrándose su prevalencia entre un 12 a un 30% como se demuestra en las diferentes series que analizan la etiología de los derrames pleurales, tanto nacionales como internacionales<sup>(5-12)</sup>.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Tanto los síntomas como la semiología del derrame pleural paramaligno no difieren de la encontrada para otras causas de derrame, añadiéndose las propias de las patologías que lo han producido tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar<sup>(1)</sup>. El estudio de los pacientes con derrame pleural precisa de la realización de una serie de pruebas diagnósticas, que no son diferentes en los derrames paramalignos, y que pueden incluir desde una toracocentesis hasta una toracosopia. La selección de las pruebas a realizar y su interpretación guarda una relación estrecha con la probabilidad preprueba de las diversas enfermedades productoras<sup>(13)</sup>.

La apariencia del líquido pleural en el derrame paramaligno varía desde un fluido seroso hasta uno purulento, pasando por uno sanguinolento, lechoso, turbio e incluso claro. Este líquido puede ser un trasudado (obstrucción

**TABLA 3. Causas de derrames pleurales paramalignos**

Causa
Efecto local del tumor:
Obstrucción linfática
Obstrucción bronquial con neumonía
Obstrucción bronquial con atelectasia
Pulmón atrapado
Quilotórax
Síndrome de vena cava superior
Efecto sistémico del tumor
Embolismo pulmonar
Hipoalbuminemia
Complicaciones por la terapia utilizada
Terapia radiactiva
Temprana
Tardía
Quimioterapia

Modificado de Anthony VB et al.<sup>(2)</sup>

bronquial con atelectasia, embolismo pulmonar, pulmón atrapado, síndrome de la presión oncocítica baja, síndrome de vena cava superior, y neumonía con el consiguiente derrame paraneumónico posterior) o un exudado en donde el recuento de eritrocitos y leucocitos es más bajo y la concentración de glucosa y el pH mayor que en el derrame maligno. Sin olvidar su característica principal que es la negatividad tanto de la citología del líquido, como de la biopsia para células malignas<sup>(3,14)</sup>.

**CAUSAS DE DERRAMES PLEURALES PARAMALIGNOS**

1. *Obstrucción bronquial:* la obstrucción de un bronquio puede producir un derrame pleural debido, bien a una neumonía o a un colapso pulmonar. Cuando una neoplasia obstruye un bronquio principal o uno lobar, el pulmón distal a la obstrucción se colapsa, por lo que el pulmón no atelectasiado debe expandirse, o el hemitórax ipsilateral contraerse para com-

pensar la pérdida de volumen. De lo anterior resulta una mayor presión negativa en el espacio pleural lo que causará derrame<sup>(1)</sup>. La causa más frecuente de obstrucción bronquial se produce por el carcinoma epidermoide<sup>(3)</sup>.

2. *Deterioro del drenaje linfático:* es uno de los principales mecanismos responsables de la persistencia del derrame pleural. El bloqueo linfático puede producirse en la misma zona subpleural o en el mediastino, comprometiendo la reabsorción del líquido. Es la principal causa de derrame tumoral<sup>(3)</sup>. En condiciones normales los linfáticos son imprescindibles para eliminar el líquido pleural. El drenaje se produce a través de unas conexiones (estomas) entre el espacio pleural y la luz de los linfáticos de la pleura parietal. Estos estomas se localizan en el mediastino bajo, en los espacios intercostales de la zona baja del tórax y en la superficie diafragmática<sup>(3)</sup>. Están conectados con los plexos linfáticos submesoteliales. Otra cadena de estomas se encuentra hendida a lo largo de la pleura mediastínica. Los linfáticos del espacio pleural drenan a los ganglios mediastínicos anteriores, medios y posteriores, así como a los linfáticos intercostales y esternales<sup>(3)</sup>. Por lo tanto, cualquier deterioro en algún punto de la cadena linfática puede interferir con el drenaje del líquido produciendo derrame.

Un aspecto especial de afectación linfática, es la rotura del conducto torácico que produce la entrada del quilo en el espacio pleural, generalmente en el hemitórax derecho, aunque puede aparecer en el izquierdo<sup>(15)</sup>. En ausencia de traumatismo el quilotórax en la mayoría de los casos es debido a afectación por enfermedad maligna, usualmente el linfoma (75%)<sup>(1,2)</sup>, que además puede ser la primera manifestación de la enfermedad linfomatosa. Incluso se ha comunicado la aparición de quilotórax como complicación tardía de irradiación torácica como tratamiento antitumoral<sup>(16)</sup>.

3. *Síndrome de vena cava superior:* en los países industrializados la obstrucción de la vena cava es debida a enfermedad maligna en el 90 % de los casos<sup>(17)</sup>, y produce derrame pleural por el aumento de la presión venosa

sistémica, siendo el líquido un trasudado con predominio mononuclear<sup>(18)</sup>. La formación del líquido se atribuye al goteo del mismo fuera de los linfáticos entrando así en la cavidad pleural por reducción de la absorción. Habitualmente ha sido considerada como una emergencia oncológica, aunque casi la mitad presentaban síntomas durante los quince días previos y el 29 % en los siete días anteriores al diagnóstico<sup>(17)</sup>.

4. *Pulmón atrapado*: la formación de una piel fibrosa sobre la pleura visceral como respuesta a una inflamación pleural puede impedir la expansión pulmonar, y es lo que se denomina pulmón atrapado<sup>(10)</sup>. La presión pleural se hace más negativa incrementando la formación de líquido y disminuyendo su absorción produciendo así un derrame crónico. La inflamación inicial es producida generalmente por un neumonía o un hemotórax, pero también puede ser formada por un neumotórax, tras cirugía torácica, uremia y enfermedades del colágeno<sup>(10)</sup>. El pulmón atrapado generalmente es asintomático, aunque puede presentar una ligera disnea, además de fiebre y dolor torácico en el pasado. Una característica del derrame pleural, secundario a un pulmón atrapado, es que la cantidad de líquido es casi constante<sup>(19)</sup>, incluso tras realizar toracocentesis, y generalmente es un exudado *borderline*. El diagnóstico pasa por demostrar el engrosamiento de la pleura, pero generalmente requiere (en pacientes sintomáticos) la realización de una toracotomía con decorticación<sup>(10)</sup>.

5. *Embolismo pulmonar*: si un paciente presenta dolor costal de características pleuríticas con derrame pleural, hemoptisis y disnea, lo más probable es que presente un embolismo. Se considera el embolismo pulmonar como la cuarta causa de derrame, siendo la primera en pacientes por debajo de los 40 años con dolor pleurítico y derrame<sup>(20,21)</sup>. El derrame suele deberse a un incremento del fluido intersticial en los pulmones como resultado de la isquemia o a la liberación de citoquinas vasoactivas<sup>(20)</sup>. El líquido es generalmente un exu-

dato<sup>(20,22)</sup> pero puede ser un trasudado. En general el derrame suele ocupar menos de un tercio del hemitórax, suele presentar más de 10.000 eritrocitos / $\mu$ L, con un predominio polimorfonuclear y no es raro encontrar una eosinofilia en el fluido pleural así como hiperplasia mesotelial<sup>(22)</sup>.

6. *Hipoalbuminemia*: alteraciones en las fuerzas de la ley de Starling favorecen la formación de derrame pleural, bien por un aumento de la presión hidrostática en los capilares o por un descenso de la presión oncótica en el plasma<sup>(23)</sup>. La presencia de derrame pleural en pacientes con hipoalbuminemia, sin otras causas de derrame, es muy poco frecuente<sup>(23)</sup>.

7. *Derrames pleurales paramalignos secundarios a terapia radiactiva y a drogas oncológicas*: un derrame pleural puede ser desarrollado tras irradiación o utilización de medicamentos<sup>(1,3,24)</sup>. La radiación puede producir derrame por dos mecanismos distintos: uno por deterioro del drenaje linfático impidiendo el drenaje por fibrosis de los linfáticos mediastínicos, y en segundo lugar secundario a una fibrosis post-radiación (entre 6 semanas y 6 meses después)<sup>(5)</sup>. No se han podido demostrar alteraciones citológicas características en los derrames post-irradiación<sup>(25)</sup>. La toxicidad de la radiación se incrementa con la utilización (previa o sincrónica) de quimioterapia<sup>(17)</sup>, ya que su empleo reduciría la tolerancia a la radiación (demostrado para ABVD: doxorubicina, bleomicina, vincristina y dacarbazina y CAV: ciclofosfámid, doxorubicina y vincristina)<sup>(26)</sup>. Agentes quimioterápicos como metrotexato, procarbazona, busulfán, mitomicina, bleomicina y ciclofosfámid han sido atribuidos en la formación de un derrame pleural<sup>(1,3)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

### Carcinomas

1. American Thoracic Society. Management of malignant pleura effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
2. Rodríguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, López-Mejías J. Pleural metastatic tumours and

- effusions: frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Respir J* 1989; 2: 366-9.
3. Valdés L, Álvarez D, Valle JM et al. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 158-62.
  4. Heffner JE, Neitert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117: 79-86.
  5. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-9.
  6. Hott JW, Yu L, Antony VB. Role of VEGF in the formation of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 8-12.
  7. Jiang W. In vitro models of cancer invasion and metastasis: recent developments. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 493-9.
  8. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
  9. Fernández C, Martín C, Arnada I, Romero S. Malignant transient pleural transudate: a sign of early lymphatic tumoral obstruction. *Respir* 2000; 67: 333-6.
  10. Martínez-García M, Cases-Viedma B, Cordero-Rodríguez PJ et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166-9.
  11. Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737-41.
  12. Villena V, Pérez V, Pozo F, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J et al. Amylase levels in pleural effusions: a consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 2002; 121: 470-4.
  13. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusions. Malignant and non-malignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 458-60.
  14. Bittner RC, Felix R. Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 1392-404.
  15. Benard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998; 114: 713-22.
  16. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A et al. Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: intrapatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (Suppl 4): 114A.
  17. Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J* 1998; 11: 213-21.
  18. Canto A, Rivis J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. *Chest* 1983; 81: 208-10.
  19. Poe RH, Levy PC, Israel RH et al. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma: a study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 1994; 105: 1663-7.
  20. Metintas M, Ozdemir N, Solak M et al. Chromosome analysis in pleural effusions. Efficiency of this method in the differential diagnosis of pleural effusions. *Respiration* 1994; 61: 330-5.
  21. Light RW, Jenkinson SG, Minh V, George RB. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 121: 789-804.
  22. Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P. The management of recurrent malignant pleural effusions: the complementary role of talc pleurodesis and pleuro-peritoneal shunting. *Cancer* 1995; 75: 801-5.
  23. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 160-4.
  24. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, Inui K, Wada H. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 121: 821-4.
- Mesoteliomas
1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999; 79: 666-72.
  2. Cárcoba Alonso A. Informe sobre el amianto en España. En: Cárcoba AC, ed. *El amianto en España*. Madrid: Ediciones GPS; 2000. p. 17-55.
  3. Grupo de Estudio del Mesotelioma en Barcelona. Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. *Med Clín* 1993; 101: 565-9.
  4. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 2-17.
  5. De Rienzo A, Tor M, Sterman DH, Aksoy F, Albelda SM, Testa JR. Detection of SV40 DNA

- sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002; 84: 455-9.
6. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357: 444-5.
  7. Yates DH, Corrin R, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in the south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax* 1997; 52: 507-12.
  8. Marom EM, Erasmus JJ, Pass HI, Patz EF. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002; 29: 26-53.
  9. González-Lois C, Ballestín C, Sotelo MT, López-Ríos F, García-Prats MD, Villena V. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleural. *Histopathology* 2001; 38: 528-34.
  10. Gottehrer A, Taryle DA, Reed CD, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. *Chest* 1991; 100: 1003-6.
  11. Thylem A, Hjerpe A, Martensson G. Hyaluran content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2001; 92: 1224-30.
  12. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
  13. Rush VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thoracic Surg* 1999; 68: 1799-804.
  14. Herndon JE, Green MR, Chahinian Ap, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia group B. *Chest* 1998; 113: 723-31.
  15. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, Van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: The European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol* 1998; 16: 145-52.
  16. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt tj, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients. Validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000; 55: 731-5.
  17. British Thoracic Society standards of care committee. Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax* 2001; 56: 250-65.
  18. Lindén CJ, Mercke C, Albrechtsson U, Johansson L, Ewers SB. Effect of hemithorax irradiation alone or combined with doxorubicin and cyclophosphamide in 47 pleural mesotheliomas: a nonrandomized phase II study. *Eur Respir J* 1996; 9: 2565-72.
  19. Boutin C, Rey F, Vialat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. *Chest* 1995; 108: 754-8.
  20. Baas P. Chemotherapy for malignant mesothelioma: From Doxorubicin to Vinorelbine. *Semin Oncol* 2002; 29: 62-9.
  21. Van Haarst JMW, Baas P, Manegold Ch, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruim HG et al. Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002; 86: 342-5.
- Linfomas
1. Spriggs AI, Vanhegan RI. Cytologic diagnosis of lymphomas in serous effusions. *J Clin Pathol* 1981; 34:1311-25.
  2. Weick JK, Kiely JM, Harrison EG, Carr DT, Scanlon PW. Pleural effusion in lymphoma. *Cancer* 1973; 31: 848-53.
  3. Malignant pleural effusions. En: *Pleural diseases*. Ed Light RW. p. 77-98.
  4. Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B et al. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1996; 110: 729.
  5. Prakash UB. Malignant pleural effusions. *Postgrad Med* 1986; 80: 201-9.
  6. Winkelmann J, Pfitzer P. Blind pleural biopsy in combination with cytology of pleural effusions. *Acta Cytol* 1981; 25: 373-6.
  7. Sider L, Weiss AJ, Smith MD et al. Varied appearance of AIDS-related lymphoma in the chest. *Radiology* 1989; 171: 629.
  8. Berkman N, Breuer R, Kramer MR, Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 229-37.

9. Manoharan A, Pitney WR, Schonell ME, Bader LV. Intrathoracic manifestations in non-Hodgkin's lymphoma. *Thorax* 1979; 34: 29-32.
10. Das DK, Gupta SK, Ayagari S, Bambery PK, Datta BN, Datta U. Pleural effusions in non-Hodgkin's lymphoma. A cytomorphic, cytochemical and immunologic study. *Acta Cytol* 1987; 31: 119-24.
11. Elis A, Blickstein D, Mulchanov I et al. Pleural effusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma. A case-control study. *Cancer* 1998; 83: 1607-11.
12. Ballerini P, Gaidano G, Gong J, Tassi V, Saglio G, Knowles DM et al. Multiple genetic lesions in acquired immunodeficiency syndrome related non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1993; 81: 1666.
13. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-35
14. Jenkins PF, Ward MJ, Davies P, Fletcher J. Non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphatic leukaemia and the lung. *Br J Dis Chest* 1981; 75: 22-30.
15. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A et al. Primary effusion lymphoma: A distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood* 1996; 88: 645-56.
16. Knowles DM, Inghirami G, Ubriaco A, Dalla-Favera R. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrate their B-cell derivation and the possible pathogenic role of the Epstein-Barr virus. *Blood* 1989; 73: 729-99.
17. Walts AE, Shintaku IP, Said JW. Diagnosis of malignant lymphoma in effusions from patients with AIDS by gene rearrangement. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 170-5.
18. Cesarman E, Chang Y, Moore PS, Said JW, Knowles DM. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body-cavity-based lymphomas. *N Engl J Med* 1995; 332: 1186-91.
19. Ansari MQ, Bawson DB, Nador R et al. Primary body cavity-based AIDS-related lymphomas. *Am J Clin Pathol* 1996; 105: 221-9.
20. Chang Y, Cesarman E, Pessin M et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266: 1865-9.
21. Ascoli V, Carnovale Scalzo C, Danese C, Vacca K, Pistilli A, Lo Coco F. Human herpes virus-8 associated primary effusion lymphoma of the pleural cavity in HIV-negative elderly men. *Eur Respir J* 1999; 14: 1231-4.
22. Carbone A, Gloghini A, Vaccher E et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in AIDS-related and AIDS-unrelated lymphomatous effusions. *BR J Haematol* 1996; 94: 533-43.
23. Luppi M, Barozzi P, Maiorana A et al. Human herpesvirus 8 DNA sequences in human immunodeficiency virus-negative angioimmunoblastic lymphadenopathy and benign lymphadenopathy with giant germinal center hyperplasia and increased vascularity. *Blood* 1996; 87: 3903-9.
24. Ohori NP, Whisnant RE, Nalesnik MA, Swerdlow SH. Primary pleural effusion posttransplant lymphoproliferative disorder: Distinction from secondary involvement and effusion lymphoma. *Diag Cytopathol* 2001; 25: 50-3.
25. Jones D, Ballesta ME, Kaye KM et al. Primary-effusion lymphoma and Kaposi's sarcoma in a cardiac-transplant recipient. *N Engl J Med* 1998; 339: 444-9.
26. Albercht JC, Nicholas J, Biller D et al. Primary structure of the herpesvirus saimiri genome. *J Virol* 1992; 66: 5047-58.
27. Baer R, Bankier AT, Biggin MD et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. *Nature* 1984; 310: 207.
28. Green I, Espiritu E, Landanyi M et al. Primary lymphomatous effusions in AIDS: A morphological, immunophenotypic, and molecular study. *Mod Pathol* 1995; 8: 39.
29. Said JW, Tasaka Takeuchi S et al. Primary effusion lymphoma in women: Report of two cases of Kaposi's sarcoma herpes virus-associated effusion-based lymphoma in human immunodeficiency virus-negative women. *Blood* 1996; 88: 3124-8.
30. Beral V, Peterman TA, Berkelman RC, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: A sexually transmitted disease? *Lancet* 1990; 335: 123.
31. Martin RW III, Hood AF, Farmer ER. Kaposi sarcoma. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 245.
32. Starzl TE, Nalesnik MA, Porter KA et al. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *Lancet* 1984; 1: 583-7.

33. Lechapt-Zalcman E, Rieux C, Cordonnier C, Desnoux D. Posttransplantation lymphoproliferative disorder mimicking a nonspecific lymphocytic pleural effusion in a bone marrow transplant recipient. A case report. *Acta Cytol* 1999; 43: 239-42.

#### Paramalignos

1. Sahn SA. The Pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 184-234.
2. Anthony VB, Lodenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J et al. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001; 18: 402-19.
3. Matthay RA, Coppage L, Shaw C, Filderman AE. Malignancies metastatic to the pleura. *Invest Radiol* 1990; 25: 602-19.
4. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998; 19: 31-61.
5. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995; 107: 1598-603.
6. García Pachón E, Padilla Navas I, Dosda D, Miralles Llopis A. Elevated level of carcinoembryonic antigen in non malignant pleural effusions. *Chest* 1997; 111: 643-7.
7. Conde Yagüe R, Ledesma Castaño F, Prieto Ponga S, Carpintero Carcedo ME, Arias T, Díez Pérez A et al. Derrame pleural. Estudio de una serie de 226 pacientes. *Rev Clin Esp* 1984; 174: 217-22.
8. Pérez-Rodríguez E, Ortiz de Saracho J, Sánchez JJ, Rubí J, Valiño JM, Navío P et al. Is adenosine deaminase in pleural efusión an expressions of lymphocytic or monocytic activity? *Eur Respir J* 1995; 8: S309.
9. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B et al. Diagnosis of tuberculous pleuresy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-65.
10. Light RW, editor. *Pleural diseases*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2001.
11. Villena V, López Encuentra A, Echave Sustaeza J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 21-6.
12. Castro Otero MC, Pérez Rodríguez E, Ortiz J, de Francisco G, Gil D, Jiménez D et al. Prevalencia etiológica de los derrames pleurales. Variables con incidencia. Análisis de 1084 toracocentesis. *Arch Bronconeumol* 2002; 38 (Supl 2): 161-2.
13. Villena V. Novedades en el diagnóstico del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 149-51.
14. Ashchi D, Golish J, Eng P, Donovan P. Transudative malignant pleural effusions: prevalence and mechanism. *Southern Medical Journal* 1998; 91: 23-6.
15. Hillerdal G. Chylothorax and psudochylothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1157-62.
16. Van Renterghen DM, Pauwels RA. Chylothorax and pleural effusion as late complicated of thoracic irradiation. *Chest* 1995; 108: 886-7.
17. Sheperd FA. Intrathoracic complication of malignancy and its treatment. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 150-7.
18. Good JT, Moore JB, Fowler AA, Sahn SA. Superior vena cava syndrome as a cause of pleural efusión. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 246-7.
19. Moore PJ, Thomas PA. The trapped lung with chronic pleural space, a cause of recurring pleural effusion. *Milit Med* 1967; 132: 998-1002.
20. Light RW. Pleural effusion due to pulmonary emboli. *Curr Opin Pul Med* 2001; 7: 198-201.
21. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
22. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural efusion secondary to pulmonary embolism. *Chest* 2002; 321: 465-9.
23. Eid AA, Keddissi JI, Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest* 1999; 115: 1066-9.
24. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug induced pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-40.
25. Wojno KJ, Olson JC, Sherman ME. Cytopathology of pleural effusions after radiotherapy. *Acta Cytologica* 1994; 38: 1-8.
26. Mah K, Keane T, Van Dyk J, Braban L, Poon P, Heo Y. Quantitative effect of combined chemotherapy and fractioned radiotherapy on the incidence of radiation-induced lung damage. A prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 28: 53-74.



# **DERRAMES PLEURALES INFLAMATORIOS NO INFECCIOSOS**

## **ENFERMEDADES COLÁGENO-VASCULARES**

*Rosario Melchor Iñiguez*

## **PATOLOGÍA PLEURAL RELACIONADA CON ASBESTO**

*Antonio Ventura Álvarez, Juan José Ruiz Martín, Javier de Miguel Díez*

## **DROGAS Y DERRAME PLEURAL**

*Beatriz Jara Chinarro*

### **INTRODUCCIÓN**

Las vasculitis son entidades clinicopatológicas caracterizadas por inflamación y lesión de los vasos sanguíneos, con compromiso de su luz e isquemia de los tejidos que suplen. El grupo es grande y variopinto, incluyendo enfermedades del tejido conectivo. La presentación clínica es fundamental para diagnosticar a estos pacientes. Trataremos sólo aquellas vasculitis que producen patología pleural.

### **LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

#### **Definición**

El *lupus* eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad de etiología desconocida en la que los tejidos y las células son lesionados por autoanticuerpos y complejos autoinmunes. El 90 % de los casos son mujeres, habitualmente en edad fértil<sup>(1)</sup>. Es la conectivopatía donde la afectación pleural es más frecuente, con derrame pleural (DP) hasta en un 50 % de pacientes, llegando al 93 % en los casos de necropsias<sup>(2-4)</sup>. La pleuritis en el LES no es tan grave como la afectación renal o neurológica pero puede producir gran morbilidad<sup>(5)</sup>.

### **Patogénesis y etiología**

En el LES hay hiperactividad de los linfocitos T y B, con una inadecuada regulación y producción continua de complejos inmunes y autoanticuerpos. Existe una predisposición genética clara; el complejo mayor de histocompatibilidad clases II y III está especialmente implicado y la mayoría de sujetos con déficit homocigotos de los componentes tempranos del complemento desarrollan LES o enfermedades *lupus-like*<sup>(1)</sup>. Bajo esta influencia genética algunos individuos, a menudo estimulados por factores ambientales y altamente influidos por el sexo, desarrollan diferentes síndromes que cumplen los criterios diagnósticos de LES. La etiología es compleja y probablemente varía entre pacientes<sup>(1)</sup>.

### **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Hay pocos estudios. La biopsia pleural presenta inflamación crónica inespecífica, con linfocitos y células plasmáticas<sup>(2,3,5)</sup>. En alguna ocasión se han visto granulomas y cuerpos de hematoxilina. En toracoscopia se han descrito nódulos en la pleura visceral en los que se ha demostrado depósito de inmunoglobulinas<sup>(5)</sup>.

## Clínica

Puede haber afectación de uno o más órganos en distinto grado y con curso variable; la mayoría de los pacientes presentan exacerbaciones con periodos de mayor o menor remisión entre ellas<sup>(1,3)</sup>. La pleuritis es la manifestación intratorácica más frecuente; un 70 % de los enfermos con LES presentan dolor pleurítico y/o DP en algún momento de su vida<sup>(5,6-8)</sup>. La mayoría son mujeres que han desarrollado la enfermedad después de los 50 años y hasta en un 28 % es la primera manifestación<sup>(5)</sup>. El síntoma más frecuente es el dolor pleurítico, presente en casi el 100 % de los casos, seguido por fiebre, disnea y tos<sup>(2,7,9)</sup>. La mayoría tienen artritis o artralgias, pero la pleuritis suele dominar el cuadro clínico<sup>(7)</sup>.

## Datos de laboratorio

Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en más del 95 % de los pacientes<sup>(1)</sup>. En el diagnóstico ayuda la presencia de otros anticuerpos como los anti-dsDNA (*double stranded DNA*), los anti-Sm (Smith) y antifosfolípidos<sup>(3)</sup>. La asociación de anti-dsDNA y complemento bajo refleja habitualmente actividad de la enfermedad. Puede haber anemia, hipoalbuminemia y descenso en las series blanca y plaquetaria, con velocidad de sedimentación globular (VSG) casi siempre elevada.

## Radiografía de tórax

Los DP lúpicos suelen ser bilaterales y de cantidad pequeña o moderada<sup>(2,3,8)</sup>. El hallazgo acompañante más frecuente es la cardiomegalia (35-50 %); se atribuye habitualmente a derrame pericárdico<sup>(8)</sup>. Las complicaciones pulmonares del LES son muy diversas incluyendo neumonitis, disfunción diafragmática, nódulos cavitados, embolia de pulmón, hemorragia alveolar, bronquiolitis obliterante, infecciones oportunistas y toxicidad medicamentosa por los inmunosupresores<sup>(3)</sup>.

## Diagnóstico

Se debe considerar siempre la posibilidad de LES ante un exudado pleural sin filiar. El

**TABLA 1. Drogas productoras de ANA y síndrome lupus-like**

Clorpromacina	Minociclina
Hidralacina	Procainamida
Isoniacida	Quinidina
Metildopa	

DP suele ser seroso o serosanguinolento y es prácticamente siempre un exudado<sup>(5,5)</sup>. El número de células varía de unos cientos a 15.000/mm<sup>3</sup>; con el tiempo el predominio es siempre linfocítico<sup>(5,8)</sup>. La glucosa es generalmente mayor de 80 mg/dl, la láctico deshidrogenasa (LDH) menor de 500 UI/L y el pH mayor de 7,3, a diferencia de la artritis reumatoide (AR)<sup>(9)</sup> (Tabla 2), pero hasta en un 20 % de pacientes el pH y la glucosa son bajos<sup>(5)</sup>. La presencia de ANA en líquido pleural (LP) con un título superior a 320, una relación de ANA LP/suero superior a 1, o un patrón homogéneo en la inmunofluorescencia apoya el diagnóstico de DP lúpico<sup>(7)</sup>. Sin embargo se pueden encontrar ANA también en los DP malignos, paramalignos y en otras conectivopatías. Además se ha visto que la relación LP/suero es poco sensible y poco específica, y que existe un solapamiento de patrones de los ANA (homogéneo y moteado) entre DP lúpicos y de otras etiologías<sup>(5)</sup>. En conclusión, el título de ANA en LP es un test muy sensible pero poco específico en el diagnóstico de LES. Cuando un paciente ya diagnosticado de LES presenta un exudado pleural con título de ANA inferior a 320 se debe descartar otra causa<sup>(10,11)</sup>.

Las células LE presentan alta especificidad<sup>(2,3,5,8)</sup>. Se encuentran tanto en el LES idiopático como en el secundario a drogas (Tabla 1) y se consideran diagnósticas<sup>(5)</sup>. La biopsia pleural no aporta gran ayuda al diagnóstico y se realiza cuando se sospechan otras causas. Los estudios con inmunofluorescencia de la misma pueden mostrar depósito de anticuerpos anti-IgG, anti-IgM y anti-C3<sup>(12,13)</sup>. Es impor-

TABLA 2. Características típicas de DP en LES y AR

	LES	AR
Sexo y edad	M, > 50	V, > 40
Primer síntoma de la enfermedad	28%	20%
Dolor pleurítico	casi 100%	50%
Localización	Bilateral	Unilateral
Cardiomegalia	Posible	Posible
Aspecto del LP	Seroso-sanguinolento	Amarillento-Turbio
Tipo de DP	Exudado	Exudado
BQ del LP:		
pH	> 7,30	< 7,20
Glucosa	> 80 mg/dl	< 30 mg/dl
LDH	< 500	> 500
Cristales de colesterol	-----	Frctes.
Citología del LP	Células LE	Macrófagos típicos y fondo amorfo
ANA en LP	> 320	-----
Biopsia pleural con aguja	No diagnóstica	No diagnóstica
Pleuroscopia	Nódulos en PV	PP granulosa

Abreviaturas: DP = derrame pleural. LP = líquido pleural. BQ = bioquímica. LES = lupus eritematoso sistémico. AR = artritis reumatoide. M = mujeres. V = varones. Frctes. = frecuentes. ANA = anticuerpos antinucleares. PV = pleura visceral. PP = pleura parietal.

tante recordar que los pacientes con LES pueden presentar DP por múltiples causas, principalmente infecciosas, lo que puede dificultar su diagnóstico.

### Tratamiento

En los casos de pleuritis lúpica con sintomatología leve y sin actividad sistémica se pueden utilizar ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroides<sup>(3,5)</sup>; la dosis se aumenta según la respuesta clínica. En casos más severos se usan los corticoides orales comenzando con 10 a 40 mg de prednisona al día (o 20 a 80 mg cada dos días), con descenso en función de la disminución de los síntomas<sup>(2,5)</sup>; la mejoría clínica y radiológica es rápida y completa en la mayoría de pacientes. Se utilizan otros inmunosupresores como azatioprina o ciclofosfamida en caso de mala respuesta a los corticoides o afectación sisté-

mica acompañante, por ejemplo, renal. Las inmunoglobulinas, con o sin ciclosporina A, pueden ser eficaces en casos graves con afectación multiorgánica<sup>(14,15)</sup>. Si hay mala respuesta al tratamiento, sobre todo cuando el DP es grande, se puede drenar y hacer pleurodesis<sup>(16)</sup>. En el *lupus* secundario a drogas la pleuritis se resuelve habitualmente de forma rápida una vez suspendida la droga causante<sup>(5)</sup> (Tabla 1).

### ARTRITIS REUMATOIDE

#### Definición

La AR es una enfermedad crónica multisistémica de origen desconocido caracterizada por una sinovitis simétrica de articulaciones periféricas, con cambios articulares típicos y curso variable<sup>(17)</sup>. Afecta a mujeres tres veces más que a hombres. El 80% desarrollan la enfermedad

entre los 35 y 50 años de edad<sup>(17)</sup>. En un 80 % hay presentes nódulos subcutáneos<sup>(9,18)</sup>.

### Patogénesis y etiología

Existe una predisposición genética, con varios genes aparentemente implicados, así como factores ambientales que intervienen en el desarrollo de la enfermedad<sup>(17)</sup>. La causa es desconocida, se han implicado agentes infecciosos como el *Mycoplasma* y algunos virus (Epstein-Barr, citomegalovirus y otros).

### Anatomía patológica

En toracoscopia la pleura visceral aparece inflamada de forma difusa e inespecífica. En contraste la pleura parietal suele estar engrosada, con superficie ligeramente inflamada y una apariencia arenosa típica, con numerosas vesículas de unos 0,5 mm de diámetro<sup>(19)</sup>. Microscópicamente las zonas nodulares son típicas, con células en empalizada, necrosis fibrinosa, linfocitos y células plasmáticas<sup>(19)</sup>; la lámina normal de células mesoteliales es reemplazada por una capa de células epitelioides pseudoestratificadas, macrófagos y material necrótico<sup>(20,21)</sup>. Este tipo de inflamación es una réplica de la que ocurre en los nódulos reumatoides y en la sinovitis de esta misma enfermedad.

### Clínica

La mayoría de pacientes empiezan de forma insidiosa con cansancio, anorexia, debilidad generalizada y síntomas vagos musculoesqueléticos semanas o meses antes de que aparezca la sinovitis<sup>(17)</sup>. La afectación pleural ocurre en un 2-3 % de los pacientes<sup>(8,21)</sup>. Aunque la enfermedad es más frecuente entre las mujeres, la afectación pleural tiene predilección por los varones por razones desconocidas. La edad media es de 52 años<sup>(20,21)</sup> y casi no existe por debajo de los 39<sup>(18,19)</sup>. La mayoría han sufrido la enfermedad durante años, pero hasta en un 20 % el DP antecede a la artritis, habitualmente en unos pocos meses<sup>(2,19)</sup>. Muchas veces se asocia a episodios de exacerbación de la artritis y en ocasiones a pericarditis<sup>(8)</sup>.

La presencia de DP en un paciente con AR puede pasar desapercibida por la ausencia de síntomas, llegando a ser en el 50 % en una serie<sup>(20)</sup>. En alguna ocasión aparece de forma brusca asociándose dolor y fiebre. A medida que la cantidad de líquido aumenta es más probable que haya disnea<sup>(8)</sup>.

### Radiografía de tórax

El DP reumatoide tiende a mantenerse sin grandes cambios radiológicos durante meses e incluso años. Con más frecuencia son unilaterales; cuando se afecta el hemitórax contralateral suelen haber pasado años del primer episodio de DP<sup>(19)</sup>. Pueden asociarse cardiomegalia por pericarditis y nódulos pulmonares<sup>(8,20)</sup>.

### Diagnóstico

Probablemente la mayoría de las veces se diagnostica por exclusión<sup>(19)</sup>. Aun así hay hallazgos bioquímicos típicos frecuentes, y características citológicas que algunos consideran patognomónicas.

El líquido pleural de la AR puede ser turbio, de color entre amarillo pálido y amarillo-verdoso, y a veces quiloso; esto último ocurre por el alto contenido en colesterol y otras grasas, como puede ocurrir en cualquier DP crónico. Suele ser un exudado inoloro con valores bajos de glucosa y pH, y altos de LDH con proteínas por encima de 3 g por 100 ml<sup>(8,19,21)</sup>. Una característica típica de la AR es el nivel bajo de glucosa, estimándose que entre un 70 y un 80 % de pacientes tienen menos de 30 mg por 100 ml. Este nivel es independiente del nivel sérico y no se modifica después de la infusión intravenosa de glucosa<sup>(22)</sup>. Se cree que esto es debido a una alteración del transporte para glucosa entre la sangre y el LP, secundaria a la inflamación existente, junto a una alta actividad metabólica en el espacio pleural<sup>(2,18)</sup>. Se pueden encontrar niveles normales de glucosa en una primera muestra de LP y caer en unos días para no volver a subir.

El factor reumatoide (FR) suele tener un título alto, incluso superior al de la sangre<sup>(9)</sup>, pero

hay que recordar que se puede encontrar también elevado en el LP de otras patologías, como en los DP paraneumónicos, en carcinomas y en tuberculosis, aunque en estos pacientes el FR en sangre suele ser normal<sup>(18)</sup>. En algunos pacientes hay niveles bajos de complemento. La medición de componentes del complemento ayudan a distinguir el DP de la AR a los secundarios a cáncer y tuberculosis, aunque no se utilizan en la práctica clínica. El nivel de adenosin deaminasa (ADA) en relación con la sangre es alto sugiriendo síntesis local; este hallazgo tampoco es específico. No es infrecuente encontrar cristales de colesterol, en relación con la larga duración de estos DP<sup>(20)</sup>.

La citología del líquido pleural en la AR puede ser de gran ayuda diagnóstica mostrando una constelación probablemente debida a la ruptura de nódulos reumatoides al espacio pleural<sup>(8,23)</sup>. En 1990 Naylor publicó de forma clara las tres características citológicas de lo que para él son hallazgos patognomónicos de AR<sup>(20)</sup>: dos tipos de macrófagos (unos alargados y delgados y otros gigantes, redondos y multinucleados) y un fondo amorfo y granuloso que se forma a medida que los macrófagos se necrosan y desintegran. Es interesante que el volumen de LP enviado al laboratorio no influyó en la rentabilidad diagnóstica, siendo en algún caso tan pequeño como de 1 ml. En pacientes sin artritis el reconocimiento de estos datos típicos es clave en el diagnóstico<sup>(20,21)</sup>. Es también característica la ausencia de células mesoteliales, encontrándose sólo en algunos pacientes y siempre en número escaso<sup>(20)</sup>.

Las células de AR, también llamadas rago-citos, son leucocitos, habitualmente polimorfonucleares, con inclusiones citoplasmáticas, probablemente lípidos; se han observado también en la tuberculosis y el cáncer lo que indica que no son específicas y es un error confiar en su presencia para el diagnóstico de AR<sup>(8,19,20)</sup>.

La biopsia pleural con aguja no suele ser diagnóstica por su tamaño limitado y porque la lámina de células epiteliales que cubre la pleura en la AR se desprende con facilidad<sup>(2,21)</sup>.

## Tratamiento

El DP en la AR puede ser transitorio, persistente o recurrente<sup>(18)</sup>. Es una práctica habitual no realizar ningún tratamiento aparte del drenaje si está indicado clínicamente<sup>(19)</sup>. No está claro que el tratamiento con corticoides o antiinflamatorios no esteroides sea eficaz. Light aconseja aspirina o ibuprofeno durante 8 a 12 semanas de inicio y si la sintomatología reumática es importante tratamiento sobre la misma<sup>(2)</sup>. El tratamiento con altas dosis de corticoides en pulsos ha resultado muy efectivo en algunos casos<sup>(21)</sup>. El tratamiento corticoide intrapleural se ha utilizado también con resultados dispares<sup>(24,25)</sup>. La finalidad principal es evitar la fibrosis pleural progresiva ya que en algunos casos de cronicidad puede producirse fibrotórax y requerir decorticación<sup>(8)</sup>.

El empiema ocurre con frecuencia creciente en pacientes con AR. Puede ser por alteración en las defensas del huésped en relación al tratamiento<sup>(2,8)</sup>. Es importante distinguir esta complicación del líquido estéril que resulta del exudado de células blancas y detritus al espacio pleural tras ruptura de nódulos reumatoides<sup>(8)</sup>.

## GRANULOMATOSIS DE WEGENER

Es una enfermedad poco frecuente, de curso muy variable y etiología desconocida, que afecta sobre todo a las vías aéreas superior e inferior y produce glomerulonefritis. Histológicamente consiste en una angeítis granulomatosa necrotizante<sup>(2,26,27)</sup>. Casi siempre hay afectación pulmonar con tos, expectoración y hemoptisis. El patrón radiológico más frecuente son los infiltrados y nódulos, con cavitación frecuente<sup>(28)</sup>. Hay DP en un 10 a 20% de casos, habitualmente pequeño, y en un porcentaje similar, engrosamiento pleural<sup>(26-29)</sup>. El síntoma principal es el dolor torácico<sup>(27)</sup>. Hay pocas descripciones del LP; suele tratarse de un exudado amarillento con pocas células, la mayoría polimorfonucleares<sup>(27,30)</sup>, con glucosa y pH normales. Puede semejar empiema<sup>(31)</sup>. Se ha detectado reacción débilmente positiva para ANCA<sup>(30)</sup>. Con el tratamiento estándar, con-

sistente en ciclofosfamida y corticoides<sup>(29)</sup>, el DP suele desaparecer en días o semanas<sup>(26,30)</sup>.

### SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

Los criterios clínicos diagnósticos del síndrome de Churg-Strauss son asma, eosinofilia por encima de  $1.500/\text{mm}^3$  y vasculitis sistémica que afecta al menos a dos órganos extra-pulmonares; la vasculitis es parecida a la panarteritis nudosa pero la afectación renal severa es rara<sup>(2,32)</sup>. Afecta a ambos sexos en la tercera y cuarta década<sup>(32)</sup>. El cuadro histológico típico incluye vasculitis necrotizante, infiltración tisular por eosinófilos y granulomas extravasculares. La radiografía de tórax muestra frecuentemente infiltrados pulmonares bilaterales de predominio subpleural que en la TAC están rodeados de parches de vidrio deslustrado con pequeños nódulos en su interior<sup>(33)</sup>. Hay afectación pleural en un 20-30 %<sup>(32,33)</sup>. A veces no se observa DP en la radiografía de tórax pero existe dolor pleurítico o roce pleural. El LP es un exudado con eosinofilia importante, de hasta el 95 %. Puede tener pH y glucosa bajos<sup>(34)</sup>. El FR en suero puede estar elevado hasta en un 52 % de pacientes, y también en el LP lo que, junto con los hallazgos bioquímicos, puede confundir con AR<sup>(34)</sup>. Sólo se ha descrito un caso en que el tejido diagnóstico haya sido la pleura<sup>(35)</sup>. Se trata con corticoides, con o sin inmunosupresores, y la respuesta suele ser buena pero hay recaídas<sup>(2,32)</sup>.

### SÍNDROME DE SJÖGREN

Es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por sequedad de boca, ojos y otras membranas mucosas. Se asocia con frecuencia a otras enfermedades del colágeno, sobre todo a la AR<sup>(2)</sup>. Patológicamente hay un infiltrado linfocitario en las glándulas lagrimales y salivales. La afectación pulmonar es muy frecuente, con sequedad de la mucosa bronquial, secreciones bronquiales muy espesas, atelectasias por impactos mucosos y sobreinfecciones. No está claro con qué frecuencia hay afectación torácica (varía entre 9 % y casi 100 %<sup>(36,37)</sup>) ni pleural<sup>(2)</sup>. El DP en

el síndrome de Sjögren puede ser bilateral, se ha descrito como un exudado linfocitario con pH y glucosa normales<sup>(37)</sup>. La biopsia pleural muestra hiperplasia mesotelial reactiva. Puede haber desaparición espontánea del DP<sup>(37)</sup>.

### LINFADENOPATÍA ANGIOINMUNOBLÁSTICA

Es una enfermedad que afecta a ancianos (casi siempre mayores de 60 años) con un cuadro agudo consistente en síndrome constitucional, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia e hipergammaglobulinemia policlonal. Hay infiltración de los ganglios linfáticos por linfocitos atípicos, proliferación de pequeños vasos y depósito de material acidófilo amorfo<sup>(2)</sup>. La sintomatología respiratoria es frecuente. Produce infiltrados parenquimatosos bilaterales con adenopatías mediastínicas o hiliares, y DP en un 12 %, junto con hipocomplementemia y vasculitis<sup>(38)</sup>. El LP, descrito en pocos casos, es un exudado con predominio de células mononucleares<sup>(38)</sup>. Es considerada una proliferación de linfocitos B no neoplásica con pronóstico malo. Se trata con corticoides y citotóxicos, con respuestas dispares<sup>(2)</sup>.

### ENFERMEDADES MISCELÁNEAS

La *fiebre mediterránea familiar* (o poliserositis paroxística familiar), casi exclusiva de armenios y judíos sefarditas mediterráneos, cursa con brotes de peritonitis, pleuritis (40 %), sinovitis o síndrome erisipela-like<sup>(2)</sup>. El DP suele ser pequeño, a veces subpulmonar<sup>(2)</sup>. El diagnóstico se basa en la sintomatología y la existencia de parientes con un cuadro similar, sin otras causas aparentes de DP. Se trata con colchicina<sup>(39)</sup>.

El *síndrome de mialgia-eosinofilia* se asocia a la toma de L-triptófano. Cursa con síntomas generales, mialgias, artritis y lesiones cutáneas esclerodermiformes<sup>(40,41)</sup>. La eosinofilia supera las  $5.000$  células/ $\text{mm}^3$ <sup>(42)</sup>. El síntoma respiratorio más frecuente es la disnea. Los hallazgos radiológicos consisten en infiltrados

lineales irregulares, con predominio en bases, y derrame pleural<sup>(42)</sup>. Se produce una neumonitis intersticial, con vasculitis de vasos pequeños y medianos, y un exudado alveolar de histiocitos y eosinófilos<sup>(43)</sup>. Se ha relacionado este síndrome con la esclerodermia; hay enfermos con esta enfermedad, algunos con DP, cuyos síntomas desaparecen tras la retirada de L-triptófano<sup>(44)</sup>.

Otras dos conectivopatías que pueden presentar DP son la *esclerodermia* (o esclerosis sistémica progresiva) y la *enfermedad mixta del tejido conectivo* (EMTC). La incidencia de DP en la primera es de un 7%, más frecuentemente en su forma extendida<sup>(45)</sup>. La EMTC se define como la combinación en un paciente

de LES, esclerodermia y polimiositis-dermatomiositis, con presencia de anticuerpos snRNP. El DP puede estar presente hasta en un 50% de estos pacientes<sup>(46)</sup>.

En la *enfermedad de Behçet* el DP es raro. Es una vasculitis crónica de predominio en varones y que afecta a múltiples órganos; la afectación intratorácica más frecuente es la trombosis de vena cava superior y/o venas mediastínicas, los aneurismas de aorta y arterias pulmonares, y el infarto y hemorragia pulmonar<sup>(47)</sup>. El DP también se ha descrito en algunos pacientes con *espondilitis anquilopoyética*<sup>(48)</sup> y en casos de *enfermedades intestinales inflamatorias*, habitualmente en periodos asintomáticos<sup>(49)</sup>.

# PATOLOGÍA PLEURAL RELACIONADA CON ASBESTO

## INTRODUCCIÓN

La incidencia real de las alteraciones pleurales benignas condicionadas por el asbesto es difícil de establecer pero, en todo caso, parece que debe ser superior a las cifras encontradas y publicadas. Un motivo para este infradiagnóstico es que, al tratarse en general de afecciones asintomáticas o paucisintomáticas, muchos casos no dan lugar a la realización de un estudio radiológico. Los estudios seriados dirigidos a diagnosticar patología asbestósica se hacen sobre población con claros factores de riesgo de exposición laboral y quedan fuera de ellos grandes sectores de población que pueden también estar expuestos. Además, cuando se detectan alteraciones pleurales, sea en reconocimientos seriados o motivados por sintomatología, el médico no siempre piensa en el asbesto. Y, por otra parte, aunque se realice un interrogatorio intencionado, muchas veces es imposible obtener datos útiles dado el largo tiempo de latencia de esta patología y el desconocimiento por parte del trabajador de los materiales que ha empleado o emplea.

## EL ASBESTO

La palabra asbesto proviene del griego  $\alpha\sigma\beta\epsilon\sigma\tau\omicron\varsigma$ , que significa incombustible o inextinguible, y designa una serie de minerales que se presentan en forma de fibras muchas veces flexuosas, con parecido a fibras orgánicas, asociadas en haces o en aglomerados (Fig. 1). Se trata por lo tanto de un término que hace referencia a la morfología y así se consideran como asbestiformes hasta una treintena de minerales de composición diferente. Básicamente se clasifican en silicatos en forma de cintas o y en silicatos en forma de hojas o filosilicatos. Los primeros son los anfíboles entre los que se encuentran la amosita, la antofilita,

la crocidolita, la actinolita y la tremolita. Los filosilicatos incluyen las serpentinas, siendo el crisotilo su principal representante. El término amianto (del griego  $\alpha\mu\iota\alpha\nu\tau\omicron\varsigma$ , inmaculado o sin mancha) con el que se ha designado un tipo de asbesto más puro, con fibras más blancas, en la práctica se usa como sinónimo de asbesto.

El número de aplicaciones del asbesto es extraordinariamente elevado (Tabla 1). Se han calculado más de 3.000 productos o materiales en los que se emplea por lo que se ha constituido en un elemento omnipresente en los países industrializados. En la anamnesis laboral se debería clasificar el riesgo al menos en una de las tres categorías de seguro, probable o ausente. En España no hay minas de asbesto por lo que el riesgo de exposición principal hay que buscarlo en la industria, sin olvidar el posible riesgo extralaboral.

Según el Registro de Empresas con Riesgo de Amianto (RERA) en España aún hay unos 300 centros de trabajo en los cuales se usa el amianto, con unos 17.000 trabajadores, y en la Comunidad de Madrid hay registradas unas veinte empresas, existiendo al menos otras trece en las que se ha usado amianto entre 1965 y 1986. En el Reglamento sobre Traba-



FIGURA 1. Asbesto en su estado natural.

TABLA 1. **Productos y materiales en los que se emplea o se ha empleado amianto**

<i>Materiales de construcción</i>	<p>Paneles Cubiertas de chimeneas y respiraderos Tablillas del material para techos y azoteas Tabiques</p>
<i>Cubiertas de suelo</i>	<p>Baldosas y azulejos de amianto y vinilo, asfalto o hule Productos de amianto-cemento Tuberías Tableros y chapas Ladrillos</p>
Productos eléctricos	<p>Aislante de cables eléctricos Centralitas telefónicas Componentes electrónicos de motores</p>
Material de la fricción	<p>Zapatas y discos de frenos Revestimientos del embrague</p>
Automoción	<p>Piezas y sellantes del radiador Transmisiones, silenciadores</p>
Fieltros y papeles	<p>Material para techos y fieltros Revestimientos de tuberías Tableros de fibra prensada, cartón grueso y papel</p>
Juntas	<p>Juntas de chapas Juntas en piezas de automóviles Juntas para puertas de hornos y estufas de leña y carbón</p>
Pinturas, capas, sellantes	<p>Compuestos asfálticos Compuestos para pulimentar Compuestos para calafatear y parchear Fluidos para taladrar Materiales que se aplican con rociador para aislar o decorar</p>
Productos textiles y de fieltro	<p>Paño (delantales, guantes, mantas) Cuerdas, fieltros y cinta Mangueras de incendios Cubiertas de tablas para planchar Fieltros de pianos y de órganos Telones de teatro</p>

**TABLA 1. Productos y materiales en los que se emplea o se ha empleado amianto (continuación)**

Otras aplicaciones

Secadores de mano
Tostadoras, cocinas
Mantas eléctricas
Secadoras de ropa
Hervidores
Piezas de plástico reforzado
Pizarras
Casquillos de bombillas
Discos de fonógrafo
Bengalas de señales
Revestimientos de cámaras acorazadas, cajas fuertes y archivos

jos con Riesgo de Amianto de 1983 se prohibió el uso de todos los tipos de asbesto menos el crisotilo (éste se ha prohibido en junio de 2002), pero se permite que los productos ya instalados se mantengan hasta el final de su vida útil. Por tanto, habrá que seguir contando durante años con la previsible presencia de amianto en las edificaciones y, teniendo en cuenta el largo periodo de latencia de la patología pleural asbestósica (tanto benigna como maligna) es de esperar un progresivo aumento de estas enfermedades en los próximos años en nuestro país.

#### **EFFECTOS BIOLÓGICOS DEL ASBESTO EN LA PLEURA**

Los tres procesos que se describen en este capítulo posiblemente comparten aspectos de su patogenia, basada fundamentalmente en mecanismos inflamatorios. Si bien no se posee todavía un esquema patogénico de las distintas entidades, sí se conocen experimentalmente una serie de efectos que el asbesto ejerce sobre las células mesoteliales, los macrófagos o los leucocitos pleurales o sobre una serie de mediadores, citocinas, etc.

La exposición al asbesto da lugar a una respuesta inflamatoria macrofágica dentro del

espacio pleural mediada por la producción por parte de las células mesoteliales de una proteína que atrae los monocitos, la MPC-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*)<sup>(1)</sup>. Se ha demostrado que *in vitro* la crocidolita y el crisotilo aumentan la adhesión de leucocitos pleurales de rata a las células mesoteliales a través de la VCAM-1 lo que no ocurre con la exposición a otras fibras<sup>(2)</sup>. El asbesto estimula la formación de radicales activos de nitrógeno por las células mesoteliales<sup>(3)</sup> y puede inducir la apoptosis de dichas células a través de la vía de los radicales libres de oxígeno<sup>(4-6)</sup>. Cuando las fibras de asbesto llegan a la pleura las células mesoteliales de rata pueden fagocitarlas -acción favorecida por la vitronectina<sup>(7,8)</sup>- y tras esa fagocitosis adquieren la capacidad de segregar fibronectina y atraer a los fibroblastos<sup>(9)</sup>. La inyección intratraqueal de asbesto en ratas da lugar a una proliferación de las células mesoteliales pleurales, probablemente a través de citocinas elaboradas por los macrófagos, pues en estos experimentos no se encontraron fibras de asbesto en la pleura<sup>(10-12)</sup>. En cultivos de células mesoteliales el asbesto aumenta la liberación por estas células de interleucina 8 (IL-8), respuesta mediada al menos en parte por la IL-1-alfa<sup>(13)</sup>, e incrementa

la producción de radicales libres de oxígeno, directa o indirectamente a través de citocinas segregadas por otras células<sup>(14-16)</sup>. Por vía intra-traqueal la crocidolita disminuye la formación del factor de necrosis tumoral por los leucocitos pleurales sin causar cambios en la población de éstos<sup>(17)</sup>, y aumenta la producción de factor quimiotáctico para los neutrófilos por las células mesoteliales<sup>(18)</sup>. Los citados son sólo algunos de los muchos puntos en la compleja red celular y humoral de los mecanismos inflamatorios sobre los que puede actuar el asbesto en el seno del tejido pleural para terminar ocasionando un exudado o una fibrosis.

### DERRAME PLEURAL BENIGNO

La posibilidad de que el asbesto sea la causa de algunos derrames pleurales no se ha tenido en consideración hasta algunos años después de que se aceptara esta etiología para las placas pleurales, los engrosamientos pleurales difusos y el mesotelioma maligno. En 1964 se publicó un caso aislado por Eisenstadt<sup>(19)</sup> y posteriormente se publicaron diferentes series de derrames aparentemente idiopáticos en los que la exposición al asbesto era significativamente más frecuente que en sujetos control<sup>(20-23)</sup>.

El tiempo de latencia para que se manifieste clínicamente después de la exposición es menor que para otras patologías derivadas del amianto. Puede ser unilateral o bilateral. Muchas veces es asintomático, describiéndose dolor torácico en un tercio y disnea en la cuarta parte de los casos<sup>(24-29)</sup>. El líquido pleural es un exudado inflamatorio serofibrinoso, en ocasiones ligeramente hemático, con fórmula leucocitaria anodina o con cierta eosinofilia que, a veces, se ha descrito también en sangre periférica<sup>(30,31)</sup>. La biopsia pleural tiene interés para descartar, en la medida de lo posible, un tumor pleural o una etiología específica y puede mostrar una infiltración por células inflamatorias, un exudado fibrinoso con una proliferación fibroblástica precoz o una fibrosis inespecífica<sup>(32)</sup>. Pueden encontrarse cuerpos asbestósicos en pleura pero, en todo caso, suelen ser más abundantes en tejido pulmonar.

El diagnóstico ha de hacerse tras una exclusión absoluta de otras etiologías posibles, incluyendo en lo referente a las neoplasias malignas y especialmente al mesotelioma un periodo de observación suficientemente prolongado. La existencia de una exposición al asbesto debe ser lo suficientemente convincente en la anamnesis, siendo preferible si se acompaña de la demostración de fibras de asbesto o de cuerpos ferruginosos de asbesto en número significativo en el esputo, en el lavado broncoalveolar o en muestras de biopsia pleural o pulmonar. El pronóstico es favorable y lo normal es su resolución espontánea, con un tiempo de evolución medio de unos tres meses. Pueden recidivar quedando a veces engrosamiento pleural<sup>(33)</sup>, con persistencia de sintomatología dolorosa, y en algún caso se ha observado la aparición de un mesotelioma al cabo de unos años.

### PLACAS PLEURALES

Las placas pleurales fibro-hialinas son la manifestación radiológica más frecuente de la exposición al amianto y se pueden considerar como un marcador muy fiable de esta exposición<sup>(34,35)</sup>. Están constituidas por engrosamientos de espesor variable, de superficie por lo general plana o con algunas elevaciones nodulares. Se han encontrado placas pleurales en poblaciones que viven en zonas donde existen minerales asbestiformes o cerca de minas o fábricas de asbesto. Es raro encontrarlas en personas de menos de cuarenta años, dado el largo tiempo de exposición necesario para ello.

En toracoscopia aparecen como unas superficies planas o ligeramente irregulares, blancas y brillantes como el nácar, con bordes netos<sup>(36,37)</sup>. Tienen una consistencia similar a la del cartílago y su tamaño puede ir desde el de una perla hasta el de la palma de la mano. Su localización más frecuente es a nivel de pleura parietal y diafragmática con tres zonas de elección, la pared anterior, del tercero al quinto espacio intercostal, la gotiera costovertebral y la cúpula diafragmática, a menudo respetando su parte periférica. Se han descrito tam-

bién en pleura mediastínica y sobre pericardio y suelen respetar las cúpulas pleurales y las porciones cartilaginosas de las costillas. Su asiento en pleura visceral, en las cisuras interlobares, es mucho menos frecuente.

Histológicamente están constituidas por bandas de tejido colágeno avascular y poco celular<sup>(58)</sup>. Las fibras colágenas se disponen en haces paralelos adoptando a veces una imagen denominada de “cesta trenzada”. En las placas nodulares las fibras pueden adoptar una disposición concéntrica, en bulbo de cebolla. A veces la placa está recubierta de una capa de células mesoteliales normales o metaplásicas. El límite entre la placa y la pleura vecina es neto y claramente identificable, y el tejido conjuntivo pleural normal puede ser identificado claramente pasando por debajo de la placa. En ocasiones (raramente antes de los veinte años de la primera exposición al asbesto), se calcifican parcialmente por depósito de cristales de apatita, empezando por el centro de la placa.

En relación a la patogenia, no está muy clara la vía por la que las fibras de asbesto alcanzan la pleura parietal. Las fibras que llegan a la periferia del pulmón podrían alcanzar la pleura visceral por vía linfática y es teóricamente posible que las más agudas, como pequeñas agujas, pudieran atravesar la pleura visceral y alcanzar la parietal que lesionarían, resultando las placas de este daño pleural<sup>(59)</sup>. Sin embargo esto parece poco probable, pues la parte de la pleura visceral inmediatamente en contacto con la zona de la parietal en la que asienta la placa suele estar indemne. Otro argumento en contra es que las fibras de amianto que se suelen encontrar en la pleura parietal son de crisotilo más bien que anfíboles<sup>(40,41)</sup>, mientras que éstos por su forma más acicular deberían perforar un tejido con más facilidad. Puede ser que las fibras pasen de los vasos linfáticos del pulmón a la circulación linfática general y a los linfáticos intercostales y diafragmáticos, con una propagación contra corriente admitida en otras partículas, como las de polvo de carbón.

Las placas pleurales no ocasionan síntomas, normalmente no interfieren de forma significativa en la función pulmonar y suelen ser hallazgos radiológicos o encontrarse con ocasión de una toracotomía o en estudios necrópicos. Tienen un carácter poco evolutivo y generalmente no se asocian a afectación parenquimatosa pulmonar asbestósica. Radiológicamente las placas fibrosas son más visibles con alto voltaje y las calcificadas en régimen de bajo voltaje (Figs. 2 y 3), distinguiéndose a veces mejor en las proyecciones laterales u oblicuas. La tomografía computarizada es el método adecuado para su estudio en detalle. Algunos autores han preconizado la utilización de la ecografía para su detección<sup>(42,43)</sup>. Es necesario no confundirlas con las sombras satélites de las costillas así como con la banda de grasa del espacio extrapleural que se puede encontrar en los obesos<sup>(44)</sup>.

### PAQUIPLEURITIS

A diferencia de las placas fibrohialinas que son alteraciones discretas, la paquipleuritis es una afectación difusa que se extiende de forma continua en una porción variable de la cavidad torácica. Se trata fundamentalmente de una lesión de la pleura visceral, donde siempre se inicia, si bien de forma secundaria se puede producir una sínfisis de ambas hojas pleurales. Está constituida por tejido colágeno denso, con un componente inflamatorio más o menos marcado. Puede ser el resultado de diferentes episodios de pleuresías asbestósicas benignas, formarse a partir de la confluencia de grandes placas pleurales o ser la extensión a la pleura visceral de una fibrosis pulmonar subpleural.

Puede ser unilateral o bilateral, generalmente es más marcada en bases pero puede extenderse hasta el vértice pulmonar; se acompaña con frecuencia de algún grado de fibrosis pulmonar y puede afectar a las cisuras interlobares. Su frecuencia, menor que la de las placas pleurales, aumenta de forma paralela con el tiempo transcurrido desde la primera exposición<sup>(45)</sup> y se relaciona con la dosis si bien



**FIGURA 2.** Placas calcificadas bilaterales en pleura diafragmática. Existe además una atelectasia redonda derecha que está representada por un aumento de densidad poco definido detrás de la silueta cardiaca.

de una forma menos clara que la asbestosis o el mesotelioma. Cuando se calcula esta dosis con el conteo de fibras encontradas en biopsias de tejido pulmonar, la cantidad de fibras en la fibrosis pleural difusa es algo mayor que la encontrada en casos de fibrosis pulmonar ligera, y muy por encima de las cifras encontradas en casos testigo<sup>(46,47)</sup>.

Aunque en muchas ocasiones su descubrimiento es casual, también puede acompañarse de síntomas clínicos<sup>(48,49)</sup>. A veces cursa con malestar general y episodios febriles, la velocidad de sedimentación globular puede estar elevada, y se han observado alteraciones en las inmunoglobulinas séricas<sup>(50)</sup>. Desde el punto de vista funcional tiene más trascendencia que las placas pleurales, pues puede producir una insuficiencia ventilatoria restrictiva<sup>(51-55)</sup>.

Radiológicamente no existen datos específicos. En la radiografía simple de tórax se observa un engrosamiento pleural difuso, extendiéndose al menos a un 25% de la cavidad torácica, y ocasionando con frecuencia obliteración de senos costofrénicos. Para su correcta evaluación radiológica es necesaria



**FIGURA 3.** Se observan placas calcificadas diafragmáticas y retroesternales. La atelectasia redonda pasa desapercibida superpuesta a los últimos cuerpos vertebrales dorsales.

la tomografía computarizada, que puede distinguir entre el engrosamiento difuso y las placas discretas múltiples.

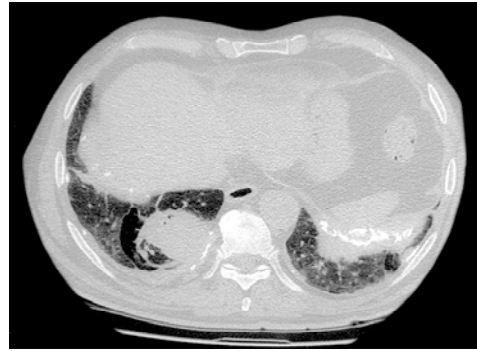
### ATELECTASIA REDONDA

Descrita por primera vez por Blesovsky<sup>(56)</sup>, durante un tiempo recibió varias denominaciones como pulmón plegado (*folded lung*), pleuritis encogida o contraída, (*shrinking pleuritis, contracted pleurisy*) o pleuroma y el término “atelectasia redonda” fue sugerido por Hanke en 1971<sup>(57)</sup>. Aunque las primeras descripciones fueron en casos de pleuresías exudativas y tras neumotórax terapéuticos hoy se admite que la exposición al asbesto es la principal causa, siguiendo a las pleuresías asbestóticas benignas o acompañando tanto a las fibrosis pleurales difusas como a las placas circunscritas fibrohialinas o calcificadas.

Consiste en un engrosamiento pleural circunscrito o extenso asociado a un colapso o plegamiento redondeado del parénquima pulmonar adyacente lo que da lugar a una masa

de aspecto pseudotumoral. Radiológicamente aparece como una opacidad redondeada en la periferia pulmonar junto a una zona de engrosamiento pleural. En las radiografías simples la imagen suele ser poco clara y es en tomografía computarizada donde se pueden definir bien sus características (Fig. 4) con la presencia de imágenes lineales curvas formadas por los vasos y bronquios que desde la atelectasia redonda se dirigen aproximadamente hacia el hilio, el llamado “signo de la cola de cometa”<sup>(58,59,60)</sup>. Casi siempre se aprecia una pérdida de volumen del lóbulo afectado; se pueden acompañar de placas pleurales fibrohialinas en su proximidad o en zonas alejadas, pueden ser únicas o múltiples y su localización más frecuente es en lóbulos inferiores, seguidos de la zona del lóbulo medio y língula<sup>(58)</sup>.

En cuanto a su etiología, el amplio uso de la tomografía computarizada en pacientes con patología pleural asbestósica ha permitido atribuir la mayoría de los casos a este mineral<sup>(61,62,58)</sup>. Su patogenia ha sido estudiada en observaciones radiológicas, en toracotomías y en autopsias. Una parte del pulmón atelectásico se adhiere a otra zona y cuando el exudado se reabsorbe persiste la



**FIGURA 4.** El mismo paciente de la figura 3. Se observa la atelectasia redonda derecha con su morfología típica y varias calcificaciones pleurales.

adherencia, algunos bronquios se acodan, se extiende la zona sin airear, los movimientos respiratorios dan lugar a un efecto de enrollamiento y queda cada vez más parénquima “atrapado”<sup>(63)</sup>.

No ocasionan ninguna sintomatología especial y generalmente son hallazgos radiológicos, muchas veces de la tomografía computarizada. No afectan de forma especial a la función respiratoria<sup>(61)</sup> y en algunos casos se ha observado su desaparición espontánea<sup>(58,64)</sup>.

# DROGAS Y DERRAME PLEURAL

## INTRODUCCIÓN

La afectación pleural secundaria a fármacos puede ocurrir con o sin daño parenquimatoso pulmonar, aunque esta última posibilidad es menos frecuente. Muchos casos pueden pasar desapercibidos, ya que lo habitual es que se resuelvan al suspender el tratamiento. No obstante, a pesar de su escasa incidencia, la posibilidad de un origen farmacológico debe considerarse en el diagnóstico diferencial del derrame pleural (DP) de etiología incierta<sup>(1)</sup>.

La afectación pleural por drogas puede clasificarse en tres grupos según que el mecanismo de acción de éstas sea selectivo sobre el espacio pleural, exista una afectación secundaria o se produzca un síndrome *lupus-like* (Tabla 4)<sup>(2)</sup>. A continuación se describen, de forma detallada, algunos de los fármacos que más frecuentemente dañan la pleura.

## FÁRMACOS ERGOTAMÍNICOS

### Bromocriptina

Es un fármaco con acción agonista dopaminérgica y antagonista serotoninérgica que

se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Conduce a alteraciones pleuropulmonares tras un uso prolongado, que oscila entre 12 y 48 meses desde el inicio de la terapia. La prevalencia de afectación pleural sintomática entre enfermos que toman este fármaco es de un 2-5%. En la radiografía de tórax puede aparecer DP, engrosamiento pleural unilateral o bilateral o infiltrados intersticiales<sup>(3-5)</sup>. En la mayoría de los casos el líquido pleural es un exudado con predominio linfocitario, aunque en algunos de ellos se ha descrito eosinofilia<sup>(6)</sup> (Tabla 5). Su curso evolutivo es variable. El DP a menudo se resuelve al suspender el tratamiento, sin embargo, el engrosamiento de la pleura y los infiltrados intersticiales suelen evolucionar de forma tórpida.

En pacientes con enfermedad de Parkinson y exposición previa al asbesto se ha descrito una mayor incidencia de DP secundario a la toma de bromocriptina. La relación patógena no se ha establecido con exactitud<sup>(7,8)</sup>, y también en estos casos el DP suele desaparecer al suspender el tratamiento.

TABLA 4. Clasificación de los fármacos según su acción sobre la pleura

<i>Selectivos</i>	<i>No selectivos</i>	<i>Síndrome lúpico</i>
Bromocriptina	Agentes citostáticos (bleomicina, mitomicina, etc.)	Hidralazina
Metisergida	Modificadores de la respuesta biológica (IL2, GM-CSF)	Procainamida
Dantroleno sódico	Antibióticos (nitrofurantoina)	Isoniazida
	Antiarrítmicos (amiodarona)	Fenitoína
	Otros (aciclovir, propiltiouracilo...)	Clorpromazina
		Quinidina
		Metildopa
		Betabloqueantes
		Sulfasalazina

TABLA 5. **Fármacos que inducen derrame pleural eosinófilo**

<i>Fármaco</i>	<i>Eosinofilia líquido pleural (%)</i>	<i>Eosinofilia sérica (%)</i>	<i>Infiltrados pulmonares</i>
Bromocriptina	12 - 30	No	No
Dantroleno	30 - 66	7- 18	No
Nitrofurantoína	17	9- 83	Intersticial
Propiltiouracilo	16 - 45	No	No
Acido valproico	60 - 85	25	No
Isotretinoína	> 20	No	No

### Metisergida

Este fármaco, habitualmente empleado en el tratamiento de las migrañas, provoca un aumento de los niveles de serotonina, que induce una mayor actividad fibroblástica. Su administración puede producir fibrosis retroperitoneal y pleural con derrame asociado. Existe una relación directa entre la duración del tratamiento y la gravedad de la fibrosis. En la mayoría de los casos, las alteraciones remiten al suspender el fármaco<sup>(9)</sup>.

### RELAJANTES MUSCULARES

#### Dantroleno sódico

Posee una estructura química semejante a la nitrofurantoína. Se emplea en el tratamiento de los trastornos neurológicos espásticos. Se han descrito al menos 6 pacientes que desarrollaron DP unilateral, sin afectación parenquimatosa, tras 2 meses a 3 años con este medicamento. El examen del líquido pleural muestra un exudado con al menos un 35% de eosinófilos. También hay eosinofilia sérica superior al 5%, lo que sugiere un mecanismo alérgico (Tabla 5). Tras la suspensión del fármaco se produce una inmediata mejoría clínica, aunque el DP tarda varios meses en resolverse<sup>(10,11)</sup>.

### FÁRMACOS CARDIOVASCULARES

#### Amiodarona

Este fármaco antiaritmico produce toxicidad pulmonar con una incidencia del 5 al 7%.

La patogenia se atribuye a un daño celular directo debido a un aumento de los fosfolípidos intracelulares y/ o a una respuesta inflamatoria inmune. Aparece tras el uso de dosis mayores de 400 mg/ día<sup>(12)</sup>. En las pruebas de imagen se observa un patrón reticular difuso o áreas bilaterales de consolidación periféricas y de predominio en lóbulos superiores. La tomografía de alta resolución muestra DP y engrosamiento de la pleura visceral en el 50% de los casos<sup>(13)</sup>. El líquido pleural suele corresponder a un exudado con pocas células y escasa repercusión sintomática<sup>(14)</sup>. El derrame se resuelve tras la suspensión del fármaco.

Los casos con neumonitis que se acompañan de hipoxemia y alteraciones de la difusión alvéolo-capilar requieren tratamiento con corticoides.

#### Minoxidil

Es un fármaco vasodilatador que se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria. Provoca la aparición de derrame pericárdico con cierta frecuencia, sin embargo, hay un solo caso descrito que asociaba DP bilateral tras dos meses de tratamiento y que se resolvió al suspenderlo<sup>(15)</sup>.

#### Practolol

El practolol es un agente beta-bloqueante que puede inducir la aparición de derrame y engrosamiento pleural tras un uso prolongado (12- 36 meses). El engrosamiento no suele desaparecer con la suspensión del trata-

miento ni con la administración de corticoides<sup>(16)</sup>.

## AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

### Bleomicina

El tratamiento con bleomicina se acompaña de una alta incidencia de toxicidad pulmonar (2-40 % de los casos), que se manifiesta habitualmente como una neumonitis subaguda o crónica, con fibrosis<sup>(17)</sup>. Se han descrito pocos casos que asocian DP. La suspensión de la terapia y la administración de corticoides no suelen ser medidas eficaces<sup>(18)</sup>.

### Metotrexato

Es un análogo del ácido fólico que inhibe la reproducción celular. Se usa en el tratamiento de neoplasias, enfermedades dermatológicas, colagenopatías y asma severo. Suele producir afectación pleuropulmonar reversible en un 2-5 % de los casos, como resultado de una reacción de hipersensibilidad<sup>(19)</sup>. En la radiografía puede observarse también engrosamiento de la pleura intralobar y neumonitis intersticial<sup>(20)</sup>. Los efectos adversos derivados de su administración dependen de la frecuencia, dosificación y duración del tratamiento. El riesgo de afectación es mayor en casos de edad avanzada, uso previo de agentes antirreumáticos, diabetes y enfermedad pleuropulmonar<sup>(21)</sup>.

### Mitomicina

Es un agente alquilante que desestructura el DNA celular. Induce toxicidad pulmonar en un 3-6,5 % de los casos. Esta complicación se manifiesta radiológicamente como infiltrados intersticiales bilaterales de predominio inferior, síndrome de distrés respiratorio con áreas de consolidación posteriores y DP. La afectación pleural es más frecuente que con otros citostáticos<sup>(22)</sup>.

### Otros

Cualquier agente citostático con toxicidad pulmonar puede inducir de forma secundaria

afectación pleural<sup>(23)</sup>. Entre ellos cabe reseñar el busulfán<sup>(24)</sup>, el arabinósido de citosina<sup>(25)</sup> y la procarbazona<sup>(26)</sup>.

## MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA

### Interleucina- 2

La interleucina 2 se utiliza, junto con la infusión de células *killer* activadas por linfocinas (LAK), para el tratamiento del melanoma y el carcinoma renal. La incidencia de toxicidad pulmonar derivada de su uso es mayor cuando se administra en bolo que cuando se hace en infusión continua. Provoca edema pulmonar por aumento de la permeabilidad capilar. En la radiografía simple de tórax aparece DP en un 52 % de los casos<sup>(27,28)</sup>. Esta alteración suele persistir durante más tiempo que el edema cuando se retira el fármaco.

### Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)

Se ha descrito un solo caso de DP asociado con el empleo del GM-CSF, sin infiltrados pulmonares. El análisis del líquido pleural mostraba un gran número de células mieloides inmaduras. La retirada del tratamiento condujo a la resolución del derrame<sup>(29)</sup>.

## AGENTES ANTIMICROBIANOS

### Nitrofurantoína

La nitrofurantoína se utiliza en el tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Puede producir reacciones adversas pulmonares agudas o crónicas<sup>(30)</sup>. Las primeras se deben a un mecanismo de hipersensibilidad y no son dependientes de la dosis utilizada. Se dan en un 5 a 25 % de los casos, tras horas a días desde su inicio. Los pacientes presentan tos, fiebre y disnea y en la radiografía de tórax pueden observarse infiltrados alveolares o intersticiales. En un tercio de los casos aparece DP, casi nunca de forma aislada. Puede detectarse eosinofilia marcada, tanto en el análisis sanguíneo (hasta un 83 %),

TABLA 6. **Fármacos inductores de síndrome lúpico**

<i>Asociación segura; ANA +</i>	Hidralazina, procainamida, isoniazida, clorpromazina, fenitoína
<i>Posible asociación; ANA ±</i>	Metildopa, betabloqueantes, carbamazepina, etosuximida, griseofulvina, anticonceptivos orales, PAS, penicilina, estreptomina, sulfonamidas

como en el líquido pleural (Tabla 5). Con la suspensión del fármaco, el derrame se resuelve en 4-8 semanas<sup>(51)</sup>.

Las reacciones pulmonares crónicas se producen por daño tisular directo de los oxidantes tras semanas a años de tratamiento continuado. En la radiografía se observa un patrón reticular en las bases con posible consolidación y fibrosis subpleural. No es frecuente el hallazgo de DP<sup>(52)</sup>.

### **Minociclina / Tetraciclina**

Estos fármacos pueden provocar una enfermedad pulmonar semejante a la eosinofilia pulmonar simple. En algunas ocasiones se acompaña de hepatitis, DP y crecimiento de los ganglios linfáticos. Se resuelve al suspender el agente desencadenante<sup>(53)</sup>.

### **FÁRMACOS INDUCTORES DEL SÍNDROME LÚPICO**

Aunque son muchos los fármacos que pueden inducir un síndrome *lupus-like*, sólo algunos de ellos se asocian además con una elevación del título de anticuerpos antinucleares (ANA) (Tabla 6)<sup>(54)</sup>. Los síntomas son comparables a los del *lupus* eritematoso sistémico salvo en la menor frecuencia de afectación renal. Desaparecen al suspender el fármaco. El líquido pleural es un exudado seroso o serosanguinolento. La determinación de ANAs con patrón homogéneo en el líquido tiene baja rentabilidad diagnóstica<sup>(55,56)</sup>.

### **Procainamida**

Un tercio de los pacientes que toman este fármaco desarrollan un síndrome *lupus-like*.

La mitad de ellos presentan un DP tras un año de tratamiento. Los casos con fenotipo acetilador lento lo hacen con dosis más bajas y tras un período más corto de terapia<sup>(57,58)</sup>.

### **Hidralazina**

La prevalencia de síndrome lúpico inducido por este fármaco se sitúa entre el 2% y el 21%. Una dosis diaria mayor de 200 mg o acumulada mayor de 100 g se asocian con mayor riesgo. Es más frecuente en mujeres y se manifiesta con artralgias, fiebre y afectación pleuropulmonar en un 30% de los casos<sup>(59)</sup>.

### **BIBLIOGRAFÍA**

Enfermedades colágeno-vasculares

1. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th edition. Volume 2. New York: McGraw-Hill Co. 1998. p. 1874-80.
2. Light RW. Pleural Diseases due to collagen vascular diseases. En: Light RW, ed. Pleural Diseases, 3rd edition. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995. p. 208-16.
3. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-66.
4. Mochizuki T, Aotsuka S, Satch T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:95-101.
5. Wang DY. Diagnosis and managements of lupus pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 312-6.
6. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA* 1964; 190: 104-12.
7. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to

- pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-8.
8. Fraser, Müller, Colman, Paré. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999. p. 2753-4.
  9. Halla JT, Schronhenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980; 92: 748-52.
  10. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
  11. Wang DY, Yang PC, Yu WL, Kuo SH, Hsu NY. Serial antinuclear antibodies titre in pleural and pericardial fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 1106-10.
  12. Pertschuk LP, Moccia LF, Rosep Y. Acute pulmonary complications in systemic lupus erythematosus. Immunofluorescence and light microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 553-7.
  13. Chandrasekhar AJ, Robinson J, Barr L. Antibody deposition in the pleura: a finding in drug-induced lupus. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61: 399-402.
  14. Meissner M, Sherer Y, Levy Y, Chwalinska-Sadowska H, Langevitz P, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy in a patient with lupus serositis and nephritis. *Rheumatol Int* 2000; 19: 199-201.
  15. Sherer Y, Langevitz P, Levy Y. Treatment of chronic pleural effusion with intravenous immunoglobulin and cyclosporin. *Lupus* 1999; 8: 324-7.
  16. Vargas FS, Milánez JR, Filomeno LT, Fernández A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or undiagnosed pleural effusion. *Chest* 1994; 106: 1771-5.
  17. Lypsky PE. Rheumatoid Arthritis. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th edition. New York: McGraw-Hill Co; 1998. p. 1880-8.
  18. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971; 128: 764-8.
  19. Faurschou P, Francis D, Faarup P. Thoracoscopic, histological, and clinical findings in nine cases of rheumatoid pleural effusion. *Thorax* 1985; 40: 371-5.
  20. Naylor B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. *Acta Cytol* 1990; 34: 465-73.
  21. Chou CW, Chang SC. Pleuritis as a presenting manifestation of rheumatoid arthritis: diagnostic clues in pleural fluid cytology. *Am J Med Sci* 2002; 323: 158-61.
  22. Carr DT, McGuckin WF. Pleural fluid glucose. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 302-5.
  23. Boddington MM, Spriggs AI, Morton JA, Mowat AG. Cytodiagnosis of rheumatoid pleural effusion. *J Clin Path* 1971; 24: 95-106.
  24. Russell ML, Gladman DD, Mintz S. Rheumatoid pleural effusion: lack of response to intrapleural corticosteroid. *J Rheumatol* 1986; 13: 412-5.
  25. Chapman PT, O'Donnell JL, Moller PW. Rheumatoid pleural effusion: response to intrapleural corticosteroid. *Rheumatology* 1992; 19: 478-80.
  26. Flye MW, Mundingher GH Jr, Fauci AS. Diagnostic and therapeutic aspects of the surgical approach to Wegener's granulomatosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 331-7.
  27. Bamberg P, Sakhuja V, Behera D, Deodhar SD. Pleural effusions in Wegener's granulomatosis: report of five patients and a brief review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1991; 20: 445-7.
  28. Weir IH, Muller NL, Chiles C, Godwin JD, Lee SH, Kullnig P. Wegener's granulomatosis: findings from computed tomography of the chest in 10 patients. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43: 31-4.
  29. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener Granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Annals of Internal Medicine* 1992; 116: 488-98.
  30. Gris P, Duchatelet P, Dierckx JP, Demol H, Quoidbach A, Dupont E. Pleural fluid in Wegener's granulomatosis. *Chest* 1989; 96: 224.
  31. Diot E, Lavigne C, Renjard L, Asquier E, Valentin JF, Legras A et al. Wegener's disease mimicking acute infectious pleurisy. *Rev Pneumol Clin* 2000; 56: 265-8.
  32. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; 63: 65-81.
  33. Choi YH, Im JG, Han BK, Kim JH, Lee, KY, Myoung NH. Thoracic manifestations of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117-24.
  34. Erzurum SE, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95: 1357-9.

35. Hirasaki S, Kamei T, Iwasaki Y, Miyatake H, Hiratsuka I, Horiike A et al. Churg-Strauss syndrome with pleural involvement. *Intern Med* 2000; 39: 976-8.
  36. Strimlan CV, Rosenow EC, Divertie MG, Harrison EG. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
  37. Álvarez-Sala R, Sánchez-Toril F, García-Martínez J, Zaera A, Masa JF. Primary Sjögren's syndrome and pleural effusion. *Chest* 1989; 96: 1440-1.
  38. Weisenburger D, Armitage J, Dick F. Immunoblastic lymphadenopathy with pulmonary infiltrates, hypocomplementemia and vasculitis. A hyperimmune syndrome. *Am J Med* 1977; 63: 849-54.
  39. Takahashi M, Ebe T, Kohara T, Inagaki M, Iso-numa H, Hibiya I et al. Periodic fever compatible with familial Mediterranean fever. *Intern Med* 1992; 31: 893-8.
  40. Martin RW, Duffy J, Engel AG. The clinical spectrum of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-Tryptophan ingestion. *Ann Intern Med* 1990; 113: 124-34.
  41. Strongwater SL, Woda BA, Yood RA, Rybak ME, Sargent J, DeGirolami U et al. Eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan ingestion. Analysis of four patients and implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2178-86.
  42. Williamson MR, Eidson M, Rosenberg RD, Williamson SL. Eosinophilia-myalgia syndrome: findings on chest radiographs in 18 patients. *Radiology* 1991; 180: 849-52.
  43. Strumpf IJ, Drucker RD, Anders KH, Cohen S, Fajolu O. Acute eosinophilic pulmonary disease associated with the ingestion of L-tryptophan-containing products. *Chest* 1991; 99: 8-13.
  44. Connolly SM, Quimby SR, Griffing WL, Windelmann RK. Scleroderma and L-Tryptophan: a possible explanation of the eosinophilia-myalgia syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 451-7.
  45. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1320-3.
  46. Prakash UB. Respiratory complications in mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 733-46.
  47. Tunaci A, Berkmen YM, Gokmen E. Thoracic involvement in Behcet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 51-6.
  48. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, Ferguson RH. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-9.
  49. Ptwardhan RV, Heilpern RJ, Brewster AC, Darrah JJ. Pleuropneumonitis: an extraintestinal complication of inflammatory bowel disease. Report of three cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1983; 143: 94-6.
- Patología pleural relacionada con asbesto
1. Tanaka S, Choe N, Iwagaki A, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure induces MCP-1 secretion by pleural mesothelial cells. *Exp Lung Res* 2000; 26: 241-55.
  2. Choe N, Zhang J, Iwagaki A, Tanaka S, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure upregulates the adhesion of pleural leukocytes to pleural mesothelial cells via VCAM-1. *Am J Physiol* 1999; 277: L292-300.
  3. Choe N, Tanaka S, Kagan E. Asbestos fibers and interleukin-1 upregulate the formation of reactive nitrogen species in rat pleural mesothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 226-36.
  4. Broaddus VC, Yang L, Scavo LM, Ernst JD, Boylan AM. Crocidolite asbestos induces apoptosis of pleural mesothelial cells: role of reactive oxygen species and poly (ADP-ribosyl) polymerase. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 5: 1147-52.
  5. Berube KA, Quinlan TR, Fung H, Magae J, Vacek P, Taatjes DJ et al. Apoptosis is observed in mesothelial cells after exposure to crocidolite asbestos. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 141-7.
  6. Goldberg JL, Zanella CL, Janssen YM, Timblin CR, Jiménez LA, Vacek P et al. Novel cell imaging techniques show induction of apoptosis and proliferation in mesothelial cells by asbestos. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17: 265-71.
  7. Wu J, Liu W, Koenig K, Idell S, Broaddus VC. Vitronectin adsorption to chrysotile asbestos increases fiber phagocytosis and toxicity for mesothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L916-23.
  8. Boylan AM, Sanan DA, Sheppard D, Broaddus VC. Vitronectin enhances internalization of crocidolite asbestos by rabbit pleural mesothelial cells via the integrin alpha v beta 5. *J Clin Invest* 1995; 96: 1987-2001.

9. Kuwahara M, Kuwahara M, Verma K, Ando T, Hemenway DR, Kagan E. Asbestos exposure stimulates pleural mesothelial cells to secrete the fibroblast chemoattractant, fibronectin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 167-76.
10. Adamson IY, Bakowska J, Bowden DH. Mesothelial cell proliferation: a nonspecific response to lung injury associated with fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10: 253-8.
11. Adamson IY. Early mesothelial cell proliferation after asbestos exposure: in vivo and in vitro studies. *Environ Health Perspect* 1997; 105 (Suppl. 5): 1205-8.
12. Adamson IY, Bakowska J. KGF and HGF are growth factors for mesothelial cells in pleural lavage fluid after intratracheal asbestos. *Exp Lung Res* 2001; 27: 605-16.
13. Griffith DE, Miller EJ, Gray LD, Idell S, Johnson AR. Interleukine-1 mediated release of IL-8 by asbestos-stimulated Human Pleural Mesothelial Cells. *Am J Cell Mol Biol* 1994; 10: 245-52.
14. Pietarinen-Runtti P, Raivio KO, Linnainmaa K, Ekman A, Saksela M, Kinnula VL. Differential effects of tumor necrosis factor and asbestos fibers on manganese superoxide dismutase induction and oxidant-induced cytotoxicity in human mesothelial cells. *Cell Biol Toxicol* 1996; 12: 67-175.
15. Kinnula VL, Raivio KO, Linnainmaa K, Ekman A, Klockars M. Neutrophil and asbestos fiber-induced cytotoxicity in cultured human mesothelial and bronchial epithelial cells. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 391-9.
16. Kinnula VL, Aalto K, Raivio KO, Walles S, Linnainmaa K. Cytotoxicity of oxidants and asbestos fibers in cultured human mesothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1994; 16: 169-76.
17. Li XY, Lamb D, Donaldson K. Intratracheal injection of crocidolite asbestos depresses the secretion of tumor necrosis factor by pleural leukocytes in vitro. *Exp Lung Res* 1992; 18: 359-72.
18. Antony VB, Owen CL, Hadley KJ. Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 199-206.
19. Eisenstadt HB. Asbestos pleurisy. *Dis Chest* 1964; 46: 78-81.
20. Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971; 44: 464.
21. Martensson G, Harberg S, Pettersson K, Thiringer G. Asbestos pleural effusion: a clinical entity. *Thorax* 1987; 42: 646-51.
22. Cookson WO, De-Klerk NH, Musk AW, Glancy JJ, Armstrong BK, Hobbs MS. Benign and malignant pleural effusions in former Witte-noom crocidolite millers and miners. *Aust N Z J Med* 1985; 15: 731-7.
23. Epler GR, Mc Loud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in working population. *JAMA* 1982; 247: 617-22.
24. Boutin C, Viallat J, Farisse P, Choux R. Pleuresies asbestosiques benignes. *Poumon et Coeur* 1975; 31: 111-8.
25. Chahinian Ph, Hirsh A, Bignon J, Choffel C, Pariente R, Brouet R et al. Les pleuresies asbestosiques non tumorales. *Rev Fr Mal Respir* 1973; 1: 5-39.
26. Chretien J, Chahinian Ph, Hirsh A, Nebut M. Pleuresies non tumorales de l'asbeste. *Rev Fr Mal Respir* 1976; 4 (Suppl): 87-92.
27. Gaensler EA, Kaplan AI. Asbestos pleural effusion. *Ann Intern Med* 1971; 74: 178-91.
28. Sluis-Cremer GK, Webster I. Acute pleurisy in asbestos exposed persons. *Environ Res* 1972; 5: 380-92.
29. Wright PH, Hanson A, Capel LH. Respiratory function changes after asbestos pleurisy. *Thorax* 1980; 35: 31-6.
30. Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos effusion: 73 exudates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 113-21.
31. Lemenager J, Rousselot P, Mandard JC, Le Bouffant L, Borel B. Les pleuresies benignes de l'asbeste. *Rev Fr Mal Respir* 1976; 4 (Suppl 2): 75-86.
32. Robinson BWS, Musk AW. Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896-900.
33. Lilis R, Lerman Y, Selikoff IJ. Symptomatic benign pleural effusions: residual radiographic abnormalities. *Br J Ind Med* 1988; 45: 443-9.
34. Hillerdal G. Non malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 1981; 36: 669-75.
35. Hillerdal G. Pleural plaques: Occurrence, exposure to asbestos and clinical importance. *Acta Universitatis Upsaliensis, Doctoral Thesis. Uppsala.* 1980, 228 p.
36. Mattson SB, Rinqvist T. Pleural plaques and exposure to asbestos: A clinical material from a Swedish lung clinic. *Scan J Respir Dis* 1970; suppl 75: 1-41.
37. Luther R, Wetzter K, Kuhne W, Spormann H, Bottger W. Asbestos-induced pleural diseases:

- thoracoscopic aspects. *Endoscopy* 1988; 20: 104-6.
38. Roberts GH. The pathology of parietal pleural plaques. *J Clin Path* 1971; 24: 348-53.
  39. Hirsch A. Les calcifications pleurales. *Ann Med Int* 1975; 125: 151-60.
  40. Sebastián P, Janson X, Gaudicher A. Asbestos retention in human respiratory tissues. Comparative measurements in lung parenchyma and in parietal pleura. Biological effects of mineral fibers. Eds Wagner JC. Vol I. IARC Scientific Publications, 30, 1980, 237-46.
  41. Suzuki Y, Kohyama N. Translocation of inhaled asbestos fibers from the lung to other tissues. *Am J Ind Med* 1992; 19: 701-4.
  42. Morgan RA, Pickworth FE, Dubbins PA, McGavin CR. The ultrasound appearance of asbestos-related pleural plaques. *Clin Radiol* 1991; 44: 413-6.
  43. Sandron D, Gourlay FX, Pioche D. Aspect échographique des plaques pleurales asbestosiques de siège sous-costal. *Rev Pneumol Clin* 1993; 49: 174-9.
  44. Lee YC, Runnion CK, Pang SC, de-Klerk NH, Musk AW. Increased body mass index is related to apparent circumscribed pleural thickening on plain chest radiographs. *Am J Ind Med* 2001; 39: 112-6.
  45. Shore B, Daughaday CC, Spielgerg I. Benign asbestos pleurisy in the rabbit: a model for the study of patogénesis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 481-5.
  46. Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Poley FD. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1991; 48: 762-70.
  47. Wagner JC, Moncrieff CB, Coles R, Munday DE. Correlation between fibre content of the lungs and disease in naval dockyards workers. *Br J Ind Med* 1986; 43: 391-5.
  48. Schwartz DA. The clinical relevance of asbestos-induced pleural fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 643: 169-77.
  49. Miller A. Chronic pleuritic pain in four patients with asbestos induced pleural fibrosis. *Br J Ind Med* 1990; 47: 147-53.
  50. Hillerdal G. Asbestos related pleuropulmonary lesions and the erythrocyte sedimentation rate. *Thorax*. 1984; 39: 752-8.
  51. Tomasini M, Rivolta G, Calori A, Nicoli E, Ferretti G, Chiappino GS. Fibrosi pleuriche asbestosiche e funzione ventilatoria: studio di 50 casi. *Med Lav* 1992; 85: 178-85.
  52. Bergin CJ. Determinants of restrictive lung function in asbestos-induced pleural fibrosis. *J Appl Physiol* 1991; 70: 472-3.
  53. Kilburn KH, Warshaw RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of the pleura, the lung, and both: a comparative analysis. *Thorax* 1991; 46: 33-8.
  54. Shih JF, Wilson JS, Broderick A, Watt JL, Galvin JR, Merchant JA et al. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired exercise physiology. *Chest*. 1994; 105: 1370-6.
  55. Wright PH. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest* 1993; 104: 1314-5.
  56. Blesovsky A. The folded lung. *Br J Dis Chest* 1966; 60:19-22.
  57. Hanke R. Rundatektasen: ein Beitrag zur Differentialdiagnose intrapulmonarer Rundherde. *RöFo* 1971; 114: 164-83.
  58. Hillerdal G. Rounded atelectasis. Clinical experience with 74 patients. *Chest* 1989; 95: 836-41.
  59. Batra P, Brown K, Hayashi K, Mori M. Rounded atelectasis. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 187-97.
  60. Olmedo G, Poleri C, Rojas O, Abdala O. Atelectasia redonda: otro seudotumor de pulmón. *Medicina (B. Aires)* 1994; 54: 641-5.
  61. Kee ST, Gamsu G, Blanc P. Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 789-93.
  62. Barozzi L, Gavelli GP, Pavlica P, Stasi G, Viglietta G, Zompatori M. Atelettasia rotonda del polmone. *Radiol Med (Torino)* 1986; 72: 539-47.
  63. Dernevik L, Gatzinsky P. Pathogenesis of shrinking pleuritis with atelectasis--"rounded atelectasis". *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 244-9.
  64. Smith LS, Schillaci RF. Rounded atelectasis due to acute exudative effusion. Spontaneous resolution. *Chest* 1984; 85: 830-2.
- Drogas y derrame pleural
1. Morelock SY, Sahn SA. Drugs and the pleura. *Chest* 1999; 116: 212-21.
  2. Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD. Drugs. En: Fraser and Paré, eds. Fraser and Paré's diagnosis of diseases of the chest. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. p. 2520-65.

3. Melmed S, Braunstein GD. Bromocriptine and pleuropulmonary disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 258-9.
4. Kinnunen E, Viljanen A. Pleuropulmonary involvement during bromocriptine treatment. *Chest* 1984; 94: 1034-6.
5. LeWitt PA, Calne DB. Pleuropulmonary changes during long-term bromocriptine treatment for Parkinson's disease. *Lancet* 1981; 1: 44-5.
6. Mc Elvaney NG, Wilcox PG, Churg A, Fleetham JA. Pleuropulmonary disease during bromocriptine treatment of Parkinson's disease. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2231-6.
7. Hillerdal G, Lee J, Blomkvist A, Rask-Andersen A, Vddenfeldt M, Koyi et al. Pleural disease during treatment with bromocriptin in patients previously exposed to asbestos. *Eur Respir J* 1997; 10: 2711-5.
8. Knoop C, Mairese M, Lenclud C, Genevois PA, De Vuyst P. Pleural effusion during bromocriptine exposure in two patients with pre-existing asbestos pleural plaques: a relationship? *Eur Respir J* 1997; 10: 2898-901.
9. Pfitzenmeyer P, Foucher P, Dennewald G, Chevalon B, Debieuvre D, Bensa P et al. Pleuropulmonary changes induced by ergoline drugs. *Eur Respir J* 1996; 9: 1013-9.
10. Petusevsky ML, Faling J, Rocklin RE, Snider GL, Merliss AD, Moses JM et al. Pleuropericardial reaction to treatment with dantrolene. *JAMA* 1979; 242: 2772-4.
11. Mahoney JM, Bachtel MD. Pleural effusion associated with chronic dantrolene administration. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 587-9.
12. González Rothi RJ, Hannan SE, Hood CI, Franzini CA. Amiodarone pulmonary toxicity presenting as bilateral exudative pleural effusions. *Chest* 1987; 92: 179.
13. Vernhet H, Bousquet C, Durand G, Giron J, Senac JP. Reversible amiodarone-induced lung disease: HRCT findings. *Eur Radiol* 2001; 11: 1697-703.
14. Stein B, Zaatari GS, Pine JR. Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, cytologic and ultrastructural findings. *Acta Cytol* 1987; 31: 357-61.
15. Martin WB, Spodick Zins G. Pericardial disorders occurring during open-label study of 1869 severely hypertensive patients treated with minoxidil. *J Cardiovasc Pharmacol* 1980; (Suppl 2): 217-27.
16. Hall DR, Morrison JB, Edwards FR. Pleural fibrosis after practolol therapy. *Thorax* 1978; 33: 822-4.
17. Jules Elyseek, White DA. Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 1990; 11: 1.
18. Bauer KA, Skarin AT, Balikian JP. Pulmonary complications associated with combination chemotherapy programs containing bleomycin. *Am J Med* 1983; 74: 557.
19. Walden PA, Mitchell-Weggs PF, Coppin C, Dent J, Bagshame KD. Pleurisy and methotrexate treatment. *Br Med J* 1977; 2: 867.
20. Urban C, Nirenberg A, Caparrós CB, Anac S, Cacasio A, Rosen G. Chemical pleuritis as the cause of acute chest pain following high dose methotrexate treatment. *Cancer* 1983; 51: 34-7.
21. Alarcón GS, Kremer JM, Macaluso M, Weinblatt ME, Cannon GW, Palmer WR et al. Risk factors for methotrexate induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 356.
22. Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 1996; 109: 939.
23. Kreisman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Sem Oncol* 1992; 19: 508.
24. Smalley RV, Wall RL. Two cases of busulfan toxicity. *Ann Intern Med* 1966; 64: 154.
25. Tham RT, Peters WG, de Bruine FT, Willemze R. Pulmonary complications of cytosine arabinoside therapy: radiographic findings. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 23.
26. Jones SE, Moore M, Blank N, Castellino RA. Hypersensitivity to procarbazine manifested by fever and pleuropulmonary reaction. *Cancer* 1972; 29: 498-500.
27. Vogelzang PJ, Bloom SM, Mier JW, Atkins MB. Chest roentgenographic abnormalities in IL-2 recipients. *Chest* 1992; 101: 746.
28. Saxon RR, Klein JS, Bar MH, Blana P, Gamsu G, Webb WR et al. Pathogenesis of pulmonary edema during interleukin-2 therapy: correlation of chest radiographic and clinical findings of 54 patients. *Am J Roentgenol* 1991; 156: 281.
29. Busmanis IA, Beatty AE, Bassler RL. Isolated pleural effusion with hematopoietic cells of mixed lineage in a patient receiving granulocyte-colony-stimulating factor after high-dose chemotherapy. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 204-7.
30. Holmberg L, Bowman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to

- nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69: 733-8.
31. Hailey FJ, Glascok HW, Hewitt WF. Pleuropulmonic reactions to nitrofurantoin. *N Engl J Med* 1969; 281: 1087-90.
  32. Holmberg L, Bowman G. Pulmonary reactions to nitrofurantoin: 447 cases reported to the Swedish Adverse Drug Reaction Committee, 1969-1979. *Eur J Respir Dis* 1981; 62: 180-9.
  33. Bando T, Fujimura M, Noda Y, Hirose J, Ohta G, Matsuda T. Minocycline- induce pneumonitis with bilateral hilar lymphadenopathy and pleural effusion. *Intern Med* 1994; 33: 177-9.
  34. Light RW. Pleural disease due to collagen vascular diseases. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Third edition. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1995. p. 212-4.
  35. Smith PR, Nacht RI. Drug induced lupus pleuritis mimicking pleural space infection. *Chest* 1992; 101: 268-9.
  36. Khare V, Baethge B, Lang S, Wolf RE, Campbell GD Jr. Antinuclear antibodies in pleural fluid. *Chest* 1994; 106: 866-71.
  37. Yung RL, Richardson BC. Drug- induced lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 61-85.
  38. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH. Procainamide- induced lupus erythematosus: clinical and laboratory observations. *Am J Med* 1972; 52: 338.
  39. Cameron HA, Ramsey LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984; 289: 410-2.

# **DERRAMES PLEURALES POST-QUIRÚRGICOS**

## **DERRAME PLEURAL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO Y PULMONAR**

*Alicia de Pablo Gafas*

## **POST-CIRUGÍA ABDOMINAL**

*Francisco Javier García Pérez*

### **INTRODUCCIÓN**

Más de la mitad de los pacientes con trasplante hepático desarrollan en el postoperatorio inmediato un derrame pleural, que en la mayoría de los casos es un trasudado, pequeño y asintomático, que tiende a la resolución espontánea. Varios factores pueden contribuir a su formación, siendo la irritación diafragmática producida durante la cirugía el principal causante del derrame. La no desaparición del líquido pleural, su incremento o su reaparición más allá de la primera semana deben hacer sospechar otras etiologías y poner en marcha métodos diagnósticos como toracocentesis y/o biopsia pleural, además de descartar patología subdiafragmática.

Todos los pacientes sometidos a un trasplante pulmonar presentan en el postoperatorio inmediato un derrame pleural, consecuencia de cambios en la permeabilidad capilar, interrupción del drenaje linfático y, en ocasiones, rechazo agudo. Se trata de un exudado con predominio de neutrófilos, que tiende a desaparecer en pocas semanas sin repercusión del paciente. Por el contrario, el derrame pleural que aparece más tardíamente obliga a descartar otras etiologías como rechazo agudo, infecciones, complicaciones vasculares, quilotorax, o neoplasias.

### **DERRAME PLEURAL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO**

Al igual que las enfermedades hepáticas se asocian con frecuencia a problemas pulmonares, en el trasplante hepático (TxH) pueden surgir complicaciones pulmonares como neumonías, derrame pleural y síndrome de distrés respiratorio del adulto principalmente<sup>(1)</sup>.

El derrame pleural es la complicación pulmonar más frecuente en pacientes sometidos a TxH. Su incidencia varía entre las series publicadas, desde el 17%<sup>(2)</sup> hasta el 77-100%<sup>(3)</sup>. Sin embargo, las diferencias tan grandes se explican porque aquellas series con incidencias inferiores al 30% incluyen sólo los derrames que por su mayor tamaño o persistencia exigen alguna intervención terapéutica, mientras que si incluyen todos los derrames pleurales aparecidos tras la cirugía, independientemente de su tamaño o duración, la incidencia se sitúa en valores > 77%<sup>(1,3)</sup>.

En cuanto a su etiología, los derrames postquirúrgicos son consecuencia de la lesión o irritación producida en el diafragma durante la cirugía<sup>(3)</sup> junto con la acumulación de líquido subdiafragmático como consecuencia de la ascitis pretrasplante, la hipoalbuminemia y la masiva administración de líquidos y transfusiones durante la cirugía. Sin embargo no se ha encontrado ninguna correlación entre el desarrollo

de un rechazo del injerto, la enfermedad hepática pretrasplante y la existencia de derrame pleural antes de la intervención, con la incidencia, tamaño o duración del derrame pleural postTxH<sup>(4)</sup>. Aunque teóricamente uno de los factores que puede predisponer a acumular líquido en la cavidad pleural es la cantidad de líquido trasfundido no hay evidencias claras sobre este punto. Afessa B.<sup>(5)</sup> no encuentra correlación entre la cantidad de transfusiones realizadas durante la cirugía y el postoperatorio inmediato y la presencia del derrame, sin embargo otros autores<sup>(5)</sup>, al analizar la eliminación total de líquido postTxH, lo que incluye el derrame pleural y la ascitis durante los primeros 7 días, sí encuentran una correlación significativa con la cantidad de plasma fresco transfundido ( $r = 0,804$ ,  $p < 0,001$ ) y con el tiempo de protrombina pretrasplante ( $r = -0,559$ ,  $p = 0,01$ ). En esta misma serie el fluido drenado (ascitis más derrame pleural) es mayor en los pacientes con ascitis pretrasplante intratable que en aquellos sin ascitis.

El derrame postquirúrgico tras el TxH aparece en el postoperatorio inmediato (entre 1 y 7 días postcirugía), aunque en ocasiones no se identifica hasta periodos más tardíos, superiores a los 44 días postTxH<sup>(2)</sup>. Tiende a desaparecer en el primer mes, y excepcionalmente persiste durante periodos prolongados de 6 meses a 1 año<sup>(5,6)</sup>. En pacientes con TxH, seguidos radiológicamente en el tiempo, se observa derrame pleural durante la primera semana en el 77 % de ellos, entre la primera y 6ª semanas en el 55 %, y más allá de la 7ª semana y hasta el primer año se mantiene aún en el 10 % de los pacientes<sup>(5)</sup>.

Las series publicadas<sup>(2,3,4)</sup> describen la mayoría de los derrames postTxH inmediato en el lado derecho (57 %; 87 %, 100 %), con frecuencia son bilaterales (43 %; 4 %; 28 %) y sólo algunos autores<sup>(2)</sup> encuentran hasta un 9 % de derrames exclusivamente en el lado izquierdo. Casi la mitad de estos derrames son pequeños sin que representen un problema clínico para el paciente, el 36 % se clasifican como moderados y entre el 20 y el 30 % se definen como grandes<sup>(5)</sup>.

El derrame tiende a la reducción espontánea, no siendo necesario realizar una toracocentesis diagnóstica, por lo que existe muy poca información sobre las características bioquímicas de estos derrames. En su mayoría son trasudados<sup>(1,4)</sup> si bien han sido publicados exudados con la misma tendencia a la resolución espontánea y sin que se demostrara ninguna otra causa etiológica<sup>(6)</sup>.

Además del derrame postquirúrgico, tras el TxH pueden aparecer derrames pleurales consecuencia de otras etiologías, como son: secundario a ascitis, complicaciones subdiafragmáticas (abscesos, hematomas o bilomas)<sup>(7)</sup>, empiemas, hemorragias secundarias a biopsia hepática, asociado al rechazo del injerto o hemotórax tras anticoagulación por trombosis venosa profunda<sup>(8)</sup>. La obstrucción de la anastomosis de las venas suprahepáticas en la vena cava inferior, complicación infrecuente (1 %) pero extremadamente grave, puede originar derrame pleural incluso sin ascitis, que se resuelve tras la dilatación de la anastomosis<sup>(9)</sup>. A diferencia de los derrames postquirúrgicos, suele iniciarse más allá del primer o segundo mes postTxH.

La enfermedad linfoproliferativa puede manifestarse exclusivamente por derrame pleural, sin afectar a otros órganos<sup>(10,11)</sup>. Estos derrames aparecen de una manera muy tardía tras el TxH, (en general más allá del 1º año) y su diagnóstico se consigue mediante estudio citomorfológico del líquido pleural (aunque debido a la poca expresión de las células linfoproliferativas en el líquido, en ocasiones es necesario realizar biopsias pleurales abiertas).

En todos los pacientes inmunosuprimidos no podemos olvidar como etiologías de derrame pleural las infecciones, especialmente tuberculosis, o las neoplasias.

Todos estos derrames pleurales de etiologías diferentes al postquirúrgico presentan diferencias, tanto en sus características y forma de aparición como en la necesidad de tratamiento (Tabla 1). Su aparición tardía más allá de la primera semana o bien el aumento de tama-

TABLA 1. **Diferencias entre los derrames de pacientes con trasplante hepático**

	<i>Postquirúrgico</i>	<i>Otras etiologías</i>
Tipo de derrame	Trasudado	Exudado
Tiempo de aparición	1º-7º días	> 7º día
Evolución espontánea	Desaparición	Persistencia e incremento
Tratamiento	Vigilar ± drenaje según síntomas	Drenaje + tratamiento específico

ño en lugar de su descenso gradual son los datos que nos deben hacer sospechar una etiología diferente de la irritación diafragmática quirúrgica, y realizar toracocentesis y/o biopsia pleural además de pruebas dirigidas a la búsqueda de patología subdiafragmática incluso en ausencia de dolor abdominal o fiebre<sup>(7)</sup>.

La actitud terapéutica ante un derrame postTxH varía según su etiología. Cuando el derrame es consecuencia de patología subdiafragmática, o se trata de un empiema o hemotórax, el tratamiento debe ir encaminado a resolver la enfermedad que lo originó además de drenar el derrame. Por el contrario, cuando estamos ante un derrame postquirúrgico la actitud terapéutica depende principalmente de la repercusión clínica que el derrame esté originando. En los derrames pequeños y asintomáticos es aconsejable no realizar ninguna intervención para disminuir los riesgos de sangrado en un paciente inestable, con escasos factores de coagulación y en ocasiones anticoagulado. Por el contrario, en los derrames grandes y sintomáticos (18% de los casos) es necesaria una actitud intervencionista, ya sea mediante toracocentesis evacuadoras, tubos de drenaje o incluso toracotomía<sup>(2,3)</sup>.

Ninguna de las diferentes técnicas evacuadoras ha demostrado mayores beneficios en disminuir la duración del derrame<sup>(2)</sup> por lo que la elección entre una u otra debe ser una decisión individualizada en cada paciente, dependiendo del riesgo de cada una de las técnicas así como de la cantidad de líquido o posibilidad de que existan lesiones diafragmáticas.

## DERRAME PLEURAL POSTRASPLANTE PULMONAR

Para entender algunas peculiaridades del derrame pleural que aparece tras el trasplante pulmonar (TxP) hay que analizar las características anatómicas creadas tras la cirugía. Las cavidades pleurales derecha e izquierda están completamente separadas por el mediastino sin que exista ninguna comunicación entre ambos, pero durante el TxP bilateral y el cardiopulmonar, se realiza una esternotomía media o transversa, que elimina la línea anterior del mediastino, dejando una gran comunicación entre las dos cavidades pleurales. Esto, aunque con menor frecuencia, también ocurre en un trasplante unilateral. Con el tiempo en el mediastino surgen adherencias pleurales, que pueden cerrar de nuevo esta comunicación, como se ha observado en casos de retrasplante o de autopsias<sup>(12)</sup>. Sin embargo las cavidades pleurales pueden quedar comunicadas entre sí durante muchos años e incluso toda la vida, lo que explica los neumotórax bilaterales tras punción o biopsias pulmonares unilaterales y la resolución de derrames o neumotórax bilaterales mediante drenaje torácico unilateral<sup>(13,14)</sup>.

Prácticamente todos los pacientes sometidos a TxP desarrollan un derrame pleural en el postoperatorio inmediato que se resuelve en los primeros 7 a 14 días. El origen de este líquido tiene varias explicaciones<sup>(12)</sup>. En primer lugar el daño originado en el pulmón durante la isquemia y posterior reperfusión del injerto provoca un aumento de la permeabilidad en los capilares alveolares. En segundo lugar, los linfáticos del pulmón trasplanta-

do seccionados drenan a la cavidad pleural, hasta que su circulación es reanudada en aproximadamente 2-4 semanas; y en tercer lugar el rechazo agudo, que puede ocurrir en la primera semana, provoca también un derrame pleural.

El análisis de este líquido<sup>(15)</sup> revela que inicialmente se trata de un exudado sanguinolento con predominio de neutrófilos, similar a los derrames que aparecen tras cualquier cirugía torácica. En los primeros 10 días el número de células y el porcentaje de neutrófilos disminuye hasta igualarse al de linfocitos. Aunque los valores de LDH también se reducen en estos primeros días, siempre se mantienen en el rango que define a un exudado, mientras que el contenido en proteínas disminuye de forma muy importante ya al 3<sup>er</sup> día, alcanzando valores muy bajos (< 2g/dl) a los 9-10 días del trasplante. Este descenso tan rápido de proteínas traduce una rápida normalización de la permeabilidad capilar.

La mayor parte de las células existentes en el líquido pleural tienen su origen en el parénquima<sup>(16)</sup>. Cuando se realiza un trasplante las células del receptor migran hacia el injerto, reemplazando con el tiempo las células del donante<sup>(17)</sup>. Por ello, los primeros días del TxP, las células del líquido pleural proceden del pulmón donado, mientras que más allá del 8<sup>o</sup> día estas células donantes sólo constituyen el 1 % del total frente a las células del receptor, como han demostrado estudios del DNA en células del líquido pleural de pacientes con TxP<sup>(18)</sup>.

Dado que las causas que originan este derrame pleural postTxP inmediato son temporales, el líquido disminuye de una manera espontánea en las primeras dos semanas. Tras la cirugía todos los pacientes salen de quirófano con 2 tubos de drenaje en la cavidad pleural intervenida para favorecer la reexpansión del pulmón, además de vigilar los posibles sangrados mediastínicos. Una vez descartado el sangrado y eliminado todo el aire de la cavidad pleural los drenajes deben ser retirados, aunque quede líquido pleural, pues irá disminuyendo gradualmente. Todo ello hace inne-

**TABLA 2. Etiología del derrame pleural en pacientes con trasplante pulmonar**

Etiología	Tiempo de aparición del derrame
Postquirúrgico	Postoperatorio inmediato
Hemotórax	Postoperatorio inmediato
Quilotórax	1 <sup>er</sup> mes postquirúrgico
Complicaciones venosas	1 <sup>o</sup> -2 <sup>o</sup> mes postquirúrgico
Rechazo agudo	Cualquier momento de la evolución
Paraneumónico	Cualquier momento de la evolución
Empiema	Cualquier momento de la evolución
Neoplásico	Tras 1 <sup>er</sup> año del trasplante

cesario el análisis del líquido en cada paciente, salvo que las circunstancias clínicas del paciente cambien, como puede ser la presencia de fiebre persistente, el aumento brusco del derrame pleural o la persistencia del líquido más allá de dos o tres semanas.

Muchas otras enfermedades pueden originar un derrame pleural en un paciente con TxP. En todo momento de su evolución hay que tener presente el rechazo agudo del injerto<sup>(19)</sup>. El derrame que origina suele ser pequeño o moderado, acompañado de otros datos clínicos como disnea, desaturación al ejercicio, febrícula y caída de flujos espiratorios. Hasta la actualidad, el único método que permite confirmar el diagnóstico de rechazo agudo es la biopsia trasbronquial, por lo que resulta innecesario el análisis del líquido pleural, que desaparece en las primeras 24-48 horas de haber iniciado el tratamiento.

Entre las complicaciones pleurales de los pacientes con TxP, existe un 11 % de derrames de otras etiologías siendo los más frecuentes los derrames paraneumónicos y el

empiema<sup>(20)</sup>, en ocasiones bilaterales debido a la comunicación existente entre las cavidades pleurales, sin encontrar diferencias en su incidencia entre las diferentes enfermedades que condujeron a la realización del TxP.

Realmente cualquier etiología puede originar derrame pleural en los pacientes con TxP (Tabla 2). En el postoperatorio inmediato puede aparecer un **hemotórax**, como consecuencia del sangrado mediastínico, que requiere intervención quirúrgica inmediata para conseguir una adecuada hemostasia. Podemos encontrar un **quilotórax** consecuencia de la lesión del conducto torácico durante la cirugía. En general este derrame se inicia precozmente, al reanudar la alimentación, pero si la lesión del conducto es muy pequeña, el quilotórax no se hace visible hasta el 1º o 2º mes del TxP. La dieta con triglicéridos de cadena media y el drenaje torácico puede resolver el problema<sup>(21)</sup>, aunque con frecuencia es nece-

saria una reintervención quirúrgica para cerrar el conducto lesionado. Cuando el derrame pleural aparece de una forma tardía en el paciente con TxP, deben ser descartadas las enfermedades **neoplásicas** (ya sean linfomas, neoplasias pulmonares o de otro origen), si bien la incidencia de derrame pleural neoplásico es casi anecdótica. También las **complicaciones venosas**, ya sea por estenosis o trombosis, originan un derrame pleural junto a edema pulmonar a las pocas semanas de la cirugía o incluso más allá de 2 años<sup>(22)</sup>.

En resumen, en los pacientes sometidos a trasplante tanto pulmonar como hepático es muy frecuente la aparición de derrame pleural tras la cirugía, que no requiere pruebas diagnósticas y que tiende a su resolución espontánea. Por el contrario, si el derrame aparece más allá del postoperatorio inmediato o aumenta su tamaño se deben investigar sus características mediante toracocentesis descartando otras muchas etiologías.

## POST-CIRUGÍA ABDOMINAL

La presencia de pequeños derrames pleurales es bastante común poco tiempo después de intervenciones quirúrgicas abdominales. Su incidencia varía en las distintas series consultadas del 0 al 70%, en función de la realización o no de radiografías torácicas seriadas en decúbito lateral derecho e izquierdo antes y después de la cirugía<sup>(1,2,3,4)</sup>. Estos derrames no suelen requerir ningún tratamiento específico.

En un estudio clásico de Light y George<sup>(3)</sup> que incluía a 200 pacientes a los que se les realizaban radiografías de tórax en el segundo día tras la cirugía abdominal, se objetivó derrame pleural en el 60% de los sometidos a cirugía abdominal superior y en el 34% de los sometidos a cirugía abdominal inferior. El grosor del derrame era inferior a 10 mm en la gran mayoría de los casos, y casi siempre tenía características de exudado. La incidencia de derrame pleural fue mayor en pacientes con líquido abdominal libre en el momento de la intervención y en aquellos con atelectasias postoperatorias. Light y George postulaban un papel etiológico determinante de las atelectasias en la formación del líquido pleural. La pérdida de volumen del pulmón atelectasiado originaría áreas locales pleurales con incremento de la presión negativa, favoreciendo el movimiento de líquido hacia el interior del espacio pleural presumiblemente desde la superficie de la pleura parietal. Las atelectasias ocurren en el 40-70% de pacientes sometidos a cirugía abdominal y los factores predisponentes incluyen bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hábito tabáquico, obesidad y tiempo anestésico prolongado<sup>(5)</sup>. Como la práctica totalidad de los derrames pleurales secundarios a cirugía abdominal se resolvían espontáneamente en un plazo inferior a dos semanas, la actitud expectante se consideró como la norma a seguir.

En otro trabajo más reciente que examinaba a 128 pacientes sometidos a cirugía del abdomen superior, 89 (69%) presentaban derrame pleural postoperatorio<sup>(4)</sup>. Su presencia no se relacionaba con el tipo de intervención, sexo, peso, hábito tabáquico, presencia de infección o niveles séricos de amilasa. No existía relación entre la localización del derrame y la de la incisión abdominal. Se constató una correlación positiva entre atelectasia y derrame pleural, pero no una relación causal; para los autores de este trabajo, la presencia de ambos hallazgos tendría una explicación común: tras la cirugía se produciría una retención de agua y sodio que conllevaría un acúmulo de agua en la cavidad pleural y en el intersticio pulmonar, con la subsiguiente disminución de la *compliance* pulmonar y formación de atelectasias. Este mecanismo se agravaría en pacientes de mayor edad con descompensación cardíaca. Estos derrames postquirúrgicos también se resolvían sin tratamiento específico.

Otras causas específicas conocidas de derrame postoperatorio como pancreatitis, insuficiencia cardíaca congestiva, embolismo pulmonar, infecciones, fistula entero-pleural y pequeñas laceraciones en diafragma y pleura no han demostrado tener un papel significativo.

Finalmente reseñaremos los derrames pleurales asociados a abscesos subfrénicos, dado que el 80% de éstos ocurren tras cirugía abdominal<sup>(6)</sup>. Las causas más frecuentes de estos abscesos son la esplenectomía y la cirugía biliar, según se produzcan en el lado izquierdo o derecho<sup>(7,8)</sup>. El derrame pleural se produce por inflamación del diafragma con exudación de líquido a través de los vasos de la pleura diafragmática, que han visto aumentada su permeabilidad. El cuadro clínico suele ser evidente entre la primera y la tercera semana tras la cirugía, y cur-

sa con fiebre, dolor abdominal, dolor torácico pleurítico y leucocitosis. El líquido pleural es un exudado estéril con predominio de polimorfonucleares, con pH > 7,20 y con niveles de glucosa por encima de 60 mg/dl<sup>(9)</sup>. El diagnóstico precoz, el drenaje del absceso y el uso de antibióticos adecuados permiten un manejo óptimo del cuadro.

## BIBLIOGRAFÍA

### Post-trasplante pulmonar y hepático

- O'Brien J, Ettinger N. Pulmonary complications of liver transplantation. *Clinics in Chest Medicine* 1996; 17: 99-114.
- Adetiloye V, John P. Intervention for pleural effusions and ascites following liver transplantation. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 539-43.
- Afessa B, Gay P, Plevak D, Swensen S, Patel H, Krowka M. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 427-34.
- Olutola PS, Hutton L, Wall W. Pleural effusion following liver transplantation. *Radiology* 1998; 157: 594.
- Taniani N, Harihara Y, Hirata M, Sano K, Kusaka K, Kubota K et al. Persistent pleural and peritoneal fluid discharge after adult to adult living related liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 2213-4.
- Villena MV, López-Encuentra A. Derrame pleural de larga evolución secundario a trasplante hepático. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:310.
- Spizarny DL, Gross BH, McCloud T. Enlarging pleural effusion after liver transplantation. *Radiology* 1993; 8: 85-7.
- Jensen WA, Rose RM, Hammer SM. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 484-90.
- Zazjo AB, Claus D, Clapuyt P, Esquivel C, Moulin D et al. Obstruction to hepatic venous drainage after liver transplantation: treatment with balloon angioplasty. *Radiology* 1989; 170: 763-5.
- Ohori NP, Whisnant RE, Nalesnik MA, Swerdlow SH. Primary pleural effusion posttransplant lymphoproliferative disorder: distinction from secondary involvement and effusion lymphoma. *Diagn Cytopathol* 2001; 25: 50-3.
- Hoffman H, Schlette E, Actor J, Medeiros LJ. Pleural posttransplantation lymphoproliferative disorder following liver transplantation. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 419-23.
- Judson M, Sahn S. The pleural space and organ transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1153-65.
- Engeler Ch, Olson P, Engeler C, Carpenter B, Crowe J, Day D et al. Shifting pneumothorax after heart-lung transplantation. *Radiology* 1992; 185: 715-7.
- Wittich G, Kusnick C, Starnes V, Lucas D. Communication between the two pleural cavities after major cardiothoracic surgery: relevance to percutaneous intervention. *Radiology* 1992; 184:461-2.
- Judson M, Handy J, Sahn S. Pleural effusions following lung transplantation: time course, characteristics and clinical implications. *Chest* 1996; 109: 1190-4.
- Sakuma T, Kubo H, Tanita T, Koike K, Fujimura S. Migration of neutrophils from the lung into the pleural space after lung resection in humans and rabbits. *Chest* 1992; 102: 812-8.
- Uyama T, Winter JB, Sakiyama S, Monden Y, Groen G, Prop J. Replacement of dendritic cells in the airways of rat lung allografts. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 760-7.
- Judson M, Sahn S, Hans A. Origin of pleural cells after lung transplantation. From Donor or Recipients? *Chest* 1997; 112: 426-9.
- Judson MA, Handy JR, Sahn SA. Pleural effusion from acute lung rejection. *Chest* 1997; 114; 4: 1128-30.
- Herridge MS, de Hoyos AL, Chaparro C, Winton TL, Kesten S, Maurer JR. Pleural complications in lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 22-6.
- Bowerman RE, Solomon DA, Bognolo D, Brauner LR. Chylothorax report of a case complicating orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 1071.
- Liguori C, Schulman LL, Weslow RG, Ditullio MR, McGregor CC, Smith CR et al. Late pulmonary venous complications after lung transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 763-7.

### Post-cirugía abdominal

- Wightman JAK. A prospective survey of the incidence of postoperative pulmonary complications. *Br J Surg* 1968; 55: 85-91.

2. Ti TK, Yong NK. Postoperative pulmonary complications: a prospective study in the tropics. *Br J Surg* 1974; 61:49-52.
3. Light RW, George RB. Incidence and significance of pleural effusion after abdominal surgery. *Chest* 1976; 69: 621-5.
4. Nielsen PH, Jepsen SB, Olsen AD. Postoperative pleural effusion following upper abdominal surgery. *Chest* 1989; 96: 1133-5.
5. Goodman LR. Postoperative chest radiograph: alterations after abdominal surgery. *AJR* 1980; 134: 533-41.
6. Sahn SA. The pleura (State of the art). *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 184-234.
7. Sherman NJ, Davis JR, Jesseph JE. Subphrenic abscess: a continuing hazard. *Am J Surg* 1969; 117: 117-23.
8. Vander Sluis RF. Subphrenic abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 427-30.
9. Carter R, Brewer LA. Subphrenic abscess: a thoracoabdominal clinical complex. *Am J Surg* 1964; 108: 165-74.

# DERRAMES PLEURALES QUILOSOS (QUILOTÓRAX Y PSEUDOQUILOTÓRAX)

Gema Díaz Nuevo

## QUILOTÓRAX

El quilotórax se define como el derrame producido por la presencia de linfa en el espacio pleural, secundaria a la rotura del conducto torácico. Son derrames de aspecto lechoso o turbio debido a una alta concentración de lípidos en el espacio pleural.

## Fisiopatología

El drenaje del conducto torácico se denomina quilo. Normalmente circulan por el sistema venoso entre 1.500 y 2.500 mililitros de quilo<sup>(1)</sup>. La ingesta de líquidos o grasas puede incrementar el flujo linfático del conducto torácico de 2 a 10 veces, mientras que las proteínas y los hidratos de carbono prácticamente no tienen ningún efecto sobre el volumen de flujo linfático<sup>(2)</sup>.

El quilo tiene un aspecto lechoso debido a su alto contenido en lípidos. Los linfocitos,

principalmente los linfocitos T, son las principales células que se encuentran en el quilo, oscilando entre 400 a 6.800 por milímetro cúbico<sup>(3)</sup>; por ello, los drenajes prolongados de derrames pleurales quilosos pueden producir un importante déficit de linfocitos T.

El conducto torácico tiene un complicado trayecto abdomino-torácico desde la cisterna del quilo hasta la vena ácigos y pueden existir innumerables variaciones anatómicas así como múltiples anastomosis<sup>(1,2)</sup>.

## Etiología

Las causas de quilotórax se pueden agrupar en cuatro categorías diferentes (Tabla 1). Las neoplasias son la causa en el 50% de los quilotórax, siendo el linfoma el responsable en el 75% de los casos. El quilotórax no traumático es indicación de búsqueda de linfoma ya que puede ser el síntoma de presentación de esta patología<sup>(4,5)</sup>.

Las segunda causa más frecuente de quilotórax es el traumatismo. La incidencia de quilotórax después de un procedimiento de cirugía torácica es menor al 1%. La frecuencia es mayor cuando la arteria subclavia izquierda es movilizada<sup>(6)</sup>. En la cirugía esofágica la incidencia es más alta que en la cirugía cardiovascular o pleuropulmonar<sup>(7)</sup>. La trombosis de la vena cava superior, la cirugía de *by-pass* coronario, el trasplante de corazón y la esclerosis de varices esofágicas se han asociado también con la aparición de quilotórax<sup>(8-12)</sup>. Los traumatismos abiertos y cerrados de tórax son otras causas de quilotórax<sup>(13)</sup>.

La tercera causa de los quilotórax por orden de frecuencia es la idiopática. En este grupo se incluyen los derrames quilosos congéni-

TABLA 1. Causas de quilotórax en 5 series diferentes<sup>(1,2,4,6,34)</sup>

	Número	Porcentaje
Tumor	76	54
Linfoma	57	
Otros	19	
Trauma	36	25
Quirúrgico	31	
Otros	5	
Idiopáticos	22	15
Congénito	8	
Otros	14	
Miscelánea	9	6

tos cuya etiología no es conocida. El quilotórax es la causa más común de derrames pleurales en los neonatos<sup>(14)</sup>. Se han descrito asociados a rotura del conducto torácico secundario a pequeños traumatismos durante el parto. También se han relacionado con el síndrome de Turner, el hidrops fetal, el síndrome de Down y el síndrome de Noonan<sup>(15,16)</sup>. En la mayoría de estos casos se han encontrado malformaciones venosas y linfáticas<sup>(15,17)</sup>. En los adultos la mayoría de los derrames quílicos idiopáticos son debidos a traumas menores como tos o hipo después de comidas ricas en grasas<sup>(18)</sup>.

Otras causas menos frecuentes de quilotórax incluyen la cirrosis hepática<sup>(19-21)</sup>, el síndrome nefrótico, la insuficiencia cardiaca, la trombosis venosa, la linfangioleiomiomatosis<sup>(22,23)</sup>, la tuberculosis<sup>(24)</sup>, la sarcoidosis<sup>(25)</sup>, la filariasis, el síndrome de Gorham<sup>(26)</sup>, el aneurisma de aorta torácica y el hipotiroidismo<sup>(27)</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La sintomatología producida por los quilotórax está relacionada con la ocupación del espacio pleural por la linfa. Generalmente la disnea es el síntoma más importante. La fiebre o el dolor pleurítico son raros debido a que la linfa no irrita la superficie pleural<sup>(28)</sup>.

La anatomía del conducto torácico explica que las lesiones por encima de la quinta vértebra torácica den lugar a quilotórax izquierdos y que las inferiores a ese nivel suelen producir quilotórax derechos<sup>(29)</sup>. La mitad de los quilotórax son derechos, un tercio izquierdos y el resto bilaterales<sup>(30)</sup>.

Después de un trauma torácico suele haber un período de latencia de entre 2 y 10 días hasta la acumulación de líquido en el espacio pleural<sup>(13)</sup>. Tras la rotura del conducto torácico la linfa puede entrar en el espacio pleural comprimiendo el pulmón y produciendo disnea o bien se acumula en el mediastino formando una masa mediastínica que se denomina quiloma<sup>(31)</sup>. Cuando el quiloma se rompe dentro del espacio pleural produce hipotensión, cianosis y disnea grave.

Las complicaciones más graves producidas por el quilotórax son la malnutrición y el déficit inmunológico<sup>(32)</sup>. La linfa contiene gran cantidad de proteínas, grasas, electrolitos y linfocitos; de ahí que el drenaje mediante tubo o las toracocentesis repetidas puedan producir linfopenia y déficit nutricional.

### Diagnóstico

El diagnóstico de quilotórax no suele ser difícil por el aspecto lechoso del líquido pleural, debido al alto contenido en lípidos. En función del aspecto, los principales diagnósticos diferenciales deben hacerse con el empiema y el pseudoquilotórax<sup>(28)</sup>. Por otro lado, los derrames quílicos también pueden tener apariencia sanguinolenta, turbia o serosa hasta en el 50 % de las ocasiones<sup>(33,34)</sup>; incluso en pacientes malnutridos la tinción para lípidos puede ser negativa<sup>(35)</sup>. En los neonatos la apariencia inicial de los quilotórax es serosa, adquiriendo el aspecto lechoso tras la ingesta de leche<sup>(15)</sup>.

La apariencia lechosa del empiema es debido al elevado número de leucocitos presentes. Si se somete a centrifugación, el sobrenadante se aclara cuando la causa es el empiema, mientras que con los quilotórax y pseudoquilotórax el líquido permanece opaco<sup>(28)</sup>. Cuando los cristales de colesterol son los responsables de la turbidez del líquido (como en el caso de los pseudoquilotórax), ésta desaparecerá cuando le añadimos 1 o 2 mililitros de éter-etileno al tubo de ensayo; sin embargo, si los responsables son los quilomicrones o los complejos de lecitina la turbidez no desaparecerá<sup>(36)</sup>.

La medición de los triglicéridos en el líquido pleural es el primer escalón para el diagnóstico del quilotórax. Un nivel de triglicéridos por encima de 110 mg/dl establece el diagnóstico de quilotórax mientras que valores inferiores a 50 mg/dl lo excluyen. Cuando el nivel está entre 50 mg/dl y 110 mg/dl se requiere el estudio de lipoproteínas del líquido pleural. La presencia de quilomicrones en el líquido pleural establece el diagnóstico de

quilotórax y es considerado el método estándar oro para el diagnóstico bioquímico<sup>(34)</sup>.

Los pseudoquilotórax pueden tener niveles de triglicéridos en el líquido pleural tan altos como los quilotórax<sup>(37,38)</sup>. Además, los derrames pleurales en pacientes con hipertriglicéridemia pueden tener niveles de triglicéridos superiores a 110 mg/dl sin quilomicrones<sup>(33,37)</sup>. Por ello, en ausencia de estudio de lipoproteínas es necesario considerar dos criterios diagnósticos más aparte del nivel de triglicéridos: relación de colesterol pleura/suero < 1 para excluir pseudoquilotórax y relación de triglicéridos pleura/suero > 1 en pacientes con hipertriglicéridemia<sup>(18,21,33)</sup>.

### Otros métodos diagnósticos

En pacientes con quilotórax traumáticos o por malformaciones linfáticas la linfangiografía puede ser útil para localizar el punto de rotura del conducto torácico o el lugar de la obstrucción<sup>(39,40)</sup>. La ingestión de una comida grasa que contenga sudán negro es una forma más sencilla y preferible a la linfangiografía para localizar el punto de pérdida de linfa<sup>(41)</sup>. En los quilotórax no traumáticos habitualmente es difícil localizar el punto de pérdida de linfa.

Otro método descrito para el diagnóstico de quilotórax es la realización de una toracocentesis 30 a 60 minutos después de la ingestión de una comida rica en grasa que contenga un colorante para lípidos<sup>(42)</sup>. Si el derrame pleural es un quilotórax el líquido se teñirá del color del colorante tras la ingestión de la mezcla<sup>(28)</sup>.

La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal es necesaria para excluir el linfoma en casos de quilotórax no traumáticos<sup>(18)</sup>. Si la TAC es normal y el tratamiento del quilotórax es efectivo no es necesaria la realización de otros estudios<sup>(4)</sup>. Cuando la TAC demuestra la presencia de adenopatías es obligada la realización de una toracoscopia o toracotomía exploradora.

### Tratamiento

La malnutrición y la inmunodeficiencia son las principales causas de muerte en los pacien-

tes con quilotórax<sup>(32)</sup>. En el pasado la mortalidad podía llegar hasta el 50 %<sup>(28)</sup>. Hay varias modalidades de tratamiento del quilotórax: conservador, radioterapia y/o quimioterapia y tratamiento quirúrgico. La elección del tipo de tratamiento depende de la etiología del quilotórax.

Cuando el quilotórax es debido a un traumatismo torácico que lesiona el conducto torácico, es habitual que el lugar de la rotura del conducto se cierre espontáneamente<sup>(43,44)</sup>. El alivio de la disnea, la prevención de la malnutrición y la disminución de la producción de quilo son los objetivos del tratamiento. Para conseguirlo se dispone de diferentes opciones terapéuticas.

El drenaje del quilotórax puede realizarse mediante tubo de tórax. La ventaja del tubo de tórax es que el pulmón comprimido por el quilotórax se reexpande e incluso se llega a producir en ocasiones una pleurodesis espontánea<sup>(13)</sup>. La pérdida de linfa a través del tubo de tórax puede producir una malnutrición e inmunodeficiencia bastante rápidas por lo que se recomienda la nutrición parenteral en todos los pacientes portadores de drenaje torácico. Actualmente es preferible este tipo de alimentación a la dieta rica en triglicéridos de cadena media ya que no todos ellos se absorben directamente dentro del sistema portal y además la alimentación oral puede aumentar la producción de linfa<sup>(45)</sup>.

La derivación pleuro-peritoneal es otra de las alternativas<sup>(46-48)</sup>. La linfa es reabsorbida en la cavidad peritoneal sin crear una ascitis importante<sup>(46)</sup>. Esto evita la malnutrición y la inmunodeficiencia, y es posible esperar durante más tiempo al cierre espontáneo del conducto torácico sin riesgos para el paciente antes de decidir otra alternativa terapéutica. La derivación pleuro-peritoneal puede ser retirada una vez que no se acumula más linfa en la cavidad pleural. En casos de quilotórax en pacientes con ascitis quillosa no debe utilizar la derivación pleuro-peritoneal debido a la incapacidad de los linfáticos abdominales para la absorción<sup>(18)</sup>. Algunos autores recomiendan la derivación

pleuro-peritoneal cuando continúa el drenaje a través del tubo de tórax después de cinco días<sup>(47)</sup>, mientras que otros la recomiendan de entrada sin la necesidad de drenaje con tubo de tórax<sup>(28)</sup>.

Existen pocos estudios sobre la eficacia de la pleurodesis para el tratamiento del quilotórax. Aunque no se recomienda su realización a través del drenaje torácico, la administración de 5 gramos de talco por esta vía puede ser efectiva<sup>(28)</sup>. La pleurodesis con talco mediante toracoscopia ha sido probada satisfactoriamente en numerosos trabajos y constituye una alternativa al tratamiento<sup>(49)</sup>.

El tratamiento quirúrgico está indicado siempre que el drenaje de linfa a través del tubo torácico sea superior a 1.500 mililitros en adultos o 100 mililitros al día en niños durante 5 días, o cuando no ha disminuido el drenaje tras dos semanas de tratamiento conservador<sup>(50)</sup>. Por supuesto, siempre debe considerarse esta opción en pacientes con deterioro nutricional muy rápido.

El tratamiento definitivo del quilotórax traumático es la ligadura del conducto torácico<sup>(51)</sup>. En general, se recomienda la realización de una linfangiografía previa a la cirugía con el objetivo de localizar el punto donde el conducto torácico está lesionado<sup>(39,40)</sup>, si bien no siempre es posible su localización. Cuando el quilotórax es unilateral la toracotomía debe realizarse por el lado afecto; en casos de quilotórax bilateral es preferible la toracotomía derecha puesto que el conducto torácico es más fácilmente abordable por este lado<sup>(28)</sup>.

La utilidad de la videotoracoscopia para la ligadura del conducto torácico no está suficientemente estudiada, aunque se ha empleado en algunos casos con éxito<sup>(41,52)</sup>. Fahimi et al. la recomiendan para el tratamiento de los quilotórax traumáticos secundarios a cirugía torácica siempre que el drenaje de linfa sea superior a 200 mililitros después de dos semanas de tratamiento conservador y precozmente si la pérdida es mayor<sup>(53)</sup>.

Aunque generalmente el tratamiento conservador no suele ser efectivo para el trata-

miento de los quilotórax postquirúrgicos, recientemente ha sido probada con eficacia la utilización de diferentes fármacos. La etilefrina es una droga simpaticomimética que produce la contracción del músculo liso del conducto torácico y que ha demostrado su utilidad en el tratamiento del quilotórax<sup>(54)</sup>. La administración de somatostatina ha sido utilizada con éxito en el tratamiento del quilotórax ya que reduce la producción de quilo mediante la inhibición de la secreción gastrointestinal<sup>(55,56)</sup>.

El tratamiento del quilotórax no traumático es el mismo que el del quilotórax traumático. Si es conocido que el paciente tiene un linfoma o un carcinoma metastásico, la respuesta a la radioterapia y/o quimioterapia no siempre es satisfactoria. En estos casos, la pleurodesis con talco constituye una alternativa razonable<sup>(57)</sup>.

### **Quilotórax asociado a enfermedades específicas**

La linfangioleiomiomatosis es una enfermedad pulmonar poco frecuente que afecta a mujeres jóvenes en edad fértil. Se caracteriza por la proliferación de músculo liso en la región peribronquial y perivascular del pulmón, lo que conduce a una obstrucción linfática y a la aparición de quilotórax hasta en el 50 % de los casos<sup>(25)</sup>. El quilotórax puede ser su manifestación inicial. El tratamiento del quilotórax con pleurodesis o ligadura del conducto torácico suele ser efectivo, si bien la terapia hormonal y la ooforectomía constituyen el tratamiento de la enfermedad responsable del quilotórax.

El quilotórax también puede aparecer en pacientes con sarcoidosis. El tratamiento con corticoides es efectivo para el control del mismo<sup>(25)</sup>. El quilotórax en pacientes con ascitis quilosa debe ser tratado con pleurodesis y sutura del defecto diafragmático<sup>(58)</sup>.

La mortalidad del quilotórax congénito puede llegar a ser hasta de un 30 %<sup>(59)</sup>. El tratamiento debe ser conservador. Como primera medida se recomienda la realización de

toracocentesis repetidas. Cuando después de tres toracocentesis el quilotórax no se ha resuelto está indicada la realización de derivación pleuro-peritoneal<sup>(60)</sup>.

### **PSEUDOQUILOTÓRAX**

El pseudoquilotórax o derrame pleural quiliforme se define como un derrame pleural de aspecto turbio o lechoso debido a un alto contenido en lípidos y que no está producido por lesión del conducto torácico. Su incidencia es mucho menor que la del quilotórax<sup>(4)</sup>. Es importante diferenciar estas dos entidades ya que el pronóstico y el tratamiento son completamente diferentes.

### **Etiología**

Las dos causas más frecuentes de pseudoquilotórax son la artritis reumatoide y la tuberculosis<sup>(61-63)</sup>. Su aparición está especialmente aumentada en pacientes sometidos a neumotórax terapéutico por tuberculosis pulmonar<sup>(63)</sup>. Otras etiologías recogidas en la literatura incluyen 5 casos de paragonimiasis, 2 secundarios a cáncer de pulmón, un caso de equinococosis pleuropulmonar y un caso de pleuritis hemorrágica. También se ha descrito asociado a sífilis, alcoholismo, diabetes mellitus, enfermedad de Hodgkin, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico. En muchos casos no se conoce la etiología del derrame pleural<sup>(61,62,64,65)</sup>.

### **Fisiopatología**

La fisiopatología no se conoce con exactitud<sup>(37)</sup>. La mayoría de los pacientes padecen derrames pleurales de larga evolución, existiendo en algunos casos engrosamiento o calcificación pleural. El colesterol presente en el espacio pleural está asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL), a diferencia de los exudados pleurales agudos donde las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son las predominantes<sup>(37)</sup>. En estos derrames el colesterol proviene de la degradación de las células sanguíneas de las series blanca y roja dentro del espacio pleural<sup>(61)</sup>; el paso de colesterol a la

sangre estaría enlentecido y resultaría finalmente en su acumulación en el espacio pleural. Aunque los niveles de colesterol en el líquido pleural son muy elevados, en sangre se encuentran dentro de la normalidad y su metabolismo está conservado. En algunos pseudoquilotórax pueden observarse cristales de colesterol<sup>(61)</sup>.

### **Manifestaciones clínicas**

La sintomatología es la misma que la de cualquier derrame pleural. La pleura suele estar engrosada y el paciente puede tener disnea con el ejercicio. Dado que generalmente son derrames pleurales de muy larga evolución algunos pacientes están asintomáticos.

### **Diagnóstico**

Cuando el aspecto del líquido pleural es turbio o lechoso caben tres diagnósticos posibles: empiema, quilotórax y pseudoquilotórax. Habitualmente la diferenciación de estas tres patologías no suele presentar dificultad.

Cuando la causa del derrame pleural es un empiema, al someter el líquido pleural a centrifugación el sobrenadante se aclarará, a diferencia de las otras dos patologías<sup>(28)</sup>.

Para la diferenciación de quilotórax y pseudoquilotórax son útiles los datos clínicos del paciente y los datos bioquímicos son diagnósticos. Los pacientes con quilotórax presentan un derrame pleural agudo mientras que los pacientes con pseudoquilotórax sufren un derrame pleural de larga evolución y además suele haber engrosamiento o calcificación pleural. La presencia de niveles de colesterol en el líquido pleural por encima de 200 mg/dl es muy sugestiva de pseudoquilotórax<sup>(37)</sup>. Los triglicéridos pueden alcanzar cifras tan elevadas como en el quilotórax por lo que este parámetro no es diagnóstico de quilotórax. Siempre que persistan dudas acerca del diagnóstico debe realizarse estudio de lipoproteínas ya que la presencia de quilomicrones es diagnóstica de quilotórax<sup>(61)</sup>. La presencia de cristales de colesterol en el líquido pleural es diagnóstica de pseudoquilotórax<sup>(28)</sup>.

## Tratamiento

Cuando el paciente está asintomático no es necesario realizar ningún tratamiento. La toracocentesis mejora la disnea de los pacientes sintomáticos y siempre que el pulmón subyacente a la pleura afecta sea funcional debemos considerar la decorticación<sup>(28)</sup>.

Dado que la tuberculosis pulmonar es una de las causas más frecuentes de pseudoquilotórax, algunos autores recomiendan instaurar tratamiento específico con tuberculostáticos siempre que el paciente tenga historia sugestiva de tuberculosis y no haya sido tratado nunca<sup>(28)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bower GC. Chylothorax: observations in 20 cases. *Dis Chest* 1964; 46: 464-8.
2. Williams KR, Burford TH. The management of chylothorax. *Ann Surg* 1964; 160: 131-40.
3. Teba L, Dedhia HV, Bowen R, Alexander JC. Chylothorax review. *Crit Care Med* 1985; 13: 49-52.
4. Roy PH, Carr DT, Payne WS. The problem of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 1967; 42: 457-67.
5. Díaz G, Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Higes E, Cicero A. Características de los quilotórax en una serie consecutiva de 1000 derrames pleurales. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 145.
6. Strausser JL, Flye MW. Management of non-traumatic chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 520-6.
7. Dougenis D, Walker WS, Cameron EW, Walbaum PR. Management of chylothorax complicating extensive esophageal resection. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 501-6.
8. Berman W Jr, Fripp RR, Yabek SM, Wernly J, Corlew S. Great vein and right atrial thrombosis in critically ill infants and children with central venous lines. *Chest* 1991; 99: 963-7.
9. Warren WH, Altman JS, Gregory SA. Chylothorax secondary to obstruction of the superior vena cava: a complication of the LeVeen shunt. *Thorax* 1990; 45: 978-9.
10. Smith JA, Goldstein J, Oyer PE. Chylothorax complicating coronary artery by-pass grafting. *J Cardiovasc Surg* 1994; 35: 307-9.
11. Twomey CR. Chylothorax in the adult heart transplant patient: a case report. *Am J Crit Care Med* 1994; 3: 316-9.
12. Nygaard SD, Berger HA, Fick RB. Chylothorax as a complication of oesophageal sclerotherapy. *Thorax* 1992; 47: 134-5.
13. Thorne PS. Traumatic chylothorax. *Tubercle* 1958; 39: 29-34.
14. Chernick V, Reed MH. Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period. *J Pediatr* 1970; 76: 624-32.
15. Van Straaten HL, Gerards JJ, Krediet TG. Chylothorax in the neonatal period. *Europ J Ped* 1993; 152: 2-5.
16. Van Aerde J, Campbell AN, Smyth JA, Lloyd D, Bryan MH. Spontaneous chylothorax in newborns. *Am J Dis Child* 1984; 138: 961-4.
17. Robinson CLN. The management of chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 90-5.
18. Romero S. Nontraumatic chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 287-91.
19. Malagelada JR, Iber FL, Linscheer WG. Origin of fat chylous ascites of patients with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1974; 67: 878-86.
20. Rector WG. Spontaneous chylous ascites of cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1984; 6: 369-72.
21. Romero S, Martín C, Hernández L, Verdú CJ, Trigo C, Pérez-Mateo M et al. Chylothorax in cirrhosis of the liver: analysis of its frequency and clinical characteristics. *Chest* 1998; 14: 154-9.
22. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangioliomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-33.
23. Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioliomyomatosis clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-60.
24. Vennera MC, Moreno R, Cot J, Marin A, Sánchez-Lloret J, Picado C et al. Chylothorax and tuberculosis. *Thorax* 1983; 38: 694-5.
25. Parker JM, Torrington KG, Phillips YY. Sarcoidosis complicated by chylothorax. *South Med J* 1994; 87: 860-2.
26. Tie MLH, Poland GA, Rosenow EC III. Chylothorax in Gorham's syndrome. A common complication of a rare disease. *Chest* 1994; 105: 208-13.
27. Kollef MH. Recalcitrant chylothorax and chylous ascites associated with hypothyroidism. *Milit Med* 1993; 158: 63-5.
28. Light RW. *Pleural diseases*. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001.

29. Bessone LN, Ferguson TB, Burford TH. Chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 527-50.
30. Goorwitch J. Traumatic chylothorax and thoracic duct ligation. *J Thorac Surg* 1955; 29: 467-72.
31. Sasson CS, Light RW. Chylothorax and Pseudochylothorax. *Clin Chest Med* 1985; 6: 163-71.
32. Breaux JR, Marks C. Chylothorax causing reversible T-cell depletion. *J Trauma* 1988; 28: 705-7.
33. Romero Candeira S, Navarro Téllez P, Trigo Maestro C, Valdés Beltrán AJ, Martín Serrano C. Utilidad de la determinación de parámetros grasos en los derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 450-3.
34. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UBS, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusion. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 700-4.
35. Denborough MA, Nested PJ. Milky effusions. *Med J Aust* 1964; 2: 874-6.
36. Hughes RL, Mintzer RA, Hidvegi DF, Freinkel RK, Cugell DW. The management of chylothorax. *Chest* 1979; 76: 212-8.
37. Ham H, Pfalzer B, Fabel H. Lipoprotein analysis in a chyliform pleural effusion: implications for pathogenesis and diagnosis. *Respiration* 1991; 58: 294-300.
38. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1157-62.
39. Schulman B, Fataar S, Dalymple R, Rad FF, Tidbury I. The lymphographic anatomy of chylothorax. *Br J Radiol* 1977; 51: 420-7.
40. Nigan H, Fok M, Wong J. The role of lymphography in chylothorax following thoracic surgery. *Br J Radiol* 1988; 61: 1032-6.
41. Zoetmulder F, Rutgers E, Baas P. Thoracoscopic ligation of a thoracic duct leakage. *Chest* 1994; 106: 1233-4.
42. Klepser RG, Berry JF. The diagnosis and surgical management of chylothorax with the aid of lipophilic dyes. *Dis Chest* 1954; 25: 409-26.
43. Bond SJ, Guzzeta PC, Snyder ML, Randolph JG. Management of pediatric postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 469-72.
44. Marts BC, Naunheim KS, Fiore AC, Penington DG. Conservative versus surgical management of chylothorax. *Am J Surg* 1992; 164: 532.
45. Jensen GL, Mascioli EA, Meyer LP, Lopes SM, Bell SJ, Babayan VK et al. Dietary modification of chyle composition in chylothorax. *Gastroenterology* 1989; 97: 761-5.
46. Little AG, Kadowaki MH, Ferguson MK, Staszek VM, Skinner DB. Pleuroperitoneal shunting alternative therapy for pleural effusions. *Ann Surg* 1988; 208: 443-50.
47. Murphy MC, Newman BM, Rodgers BM. Pleuroperitoneal shunts in the management of persistent chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 195-200.
48. Rheuban KS, Kron IL, Carpenter MA, Gutgesell HP, Rodgers BM. Pleuroperitoneal shunts for refractory chylothorax after operation for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 1992; 53: 85-7.
49. Weissberg D, Ben-Zeev I. Talc pleurodesis experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 689-95.
50. Valentine VG, Raffin TA. The management of chylothorax. *Chest* 1992; 102: 586-91.
51. Lampson RS. Traumatic chylothorax: a review of the literature and report of a case treated by mediastinal ligation of the thoracic duct. *J Thorac Surg* 1948; 17: 778-91.
52. Kent RB 3d, Pinson TW. Thoracoscopic ligation of the thoracic duct. *Surg Endoscopy* 1993; 7: 52-3.
53. Fahimi H, Casselman FP, Mariani MA, Van Boven WJ, Knaepen PJ, Van Swieten HA. Current management of postoperative chylothorax. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 448-51.
54. Guillem P, Billeret V, Houcke ML, Triboulet JP. Successful management of post-esophagectomy chylototax / chyloperitoneum by Etilefrine. *Dis Esophageus* 1999; 12: 155-6.
55. Ulibari JI, Sanz Y, Fuentes C, Mancha A, Aramendia M, Sanchez S. Reduction of lymphorrhagia from ruptured thoracic duct by somatostatin. *Lancet* 1990; 336: 258.
56. Demos MJ, Kozel J, Scerbo JE. Somatostatin in the treatment of chylothorax. *Chest* 2001; 119: 964-6.
57. Mares DC, Mathur PN. Medical thoracoscopic talc pleurodesis for chylothorax due to lymphoma: a case series. *Chest* 1998; 114: 731-5.
58. Mouroux J, Perrin C, Venissac N, Blaive B, Richelme H. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest* 1996; 109: 1093-6.
59. Perry RE, Hodgman J, Cass AB. Pleural effusion in the neonatal period. *J Pediatr* 1963; 62: 838-43.
60. Milson JW, Kron IL, Rheuban KS, Rodgers BM. Chylothorax: an assessment of current sur-

- gical management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 89: 221-7.
61. Coe JE, Aikawa JK. Cholesterol pleural effusion. *Arch Intern Med* 1961; 108: 763-74.
  62. Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966; 21: 577-82.
  63. Hillerdal G. Chyliform (cholesterol) pleural effusion. *Chest* 1985; 86: 426-8.
  64. Goldman A, Burdorf TH. Cholesterol pleural effusion: a report of three cases with a cure by decortication. *Dis Chest* 1950; 18: 586-94.
  65. Marsac JH, Huchon GJ, Bismuth V. Pleural chylous effusion. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleura in health and disease. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1985; 30: 233-49.

# OTRAS CAUSAS DE DERRAMES PLEURALES

## TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

*Luis Hernández Blasco, Alejandro Muñoz Fernández, Santiago Romero Candeira*

## DERRAMES PLEURALES RELACIONADOS CON ENFERMEDADES DIGESTIVAS

*Eva María Arias Arias*

## SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

*M<sup>a</sup> Jesús Mena Rodríguez*

### INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo pulmonar (TEP) probablemente sea la cuarta causa más frecuente de derrame pleural (DP), tras la insuficiencia cardíaca congestiva, las neumonías y las neoplasias, con una incidencia estimada en EE.UU. de 150.000 a 250.000 DP al año<sup>(1-3)</sup>. Aunque la presencia de DP en radiografía de tórax se puede detectar en el 30-50 % de los pacientes con TEP, en muchas de las series sobre la etiología de los DP menos del 5 % son atribuidos a TEP<sup>(4-7)</sup>. Entre las posibles causas que se han barajado para esta infradetección están la falta de sospecha y su pequeño tamaño, que no siempre invitan a la práctica de una toracocentesis diagnóstica. Además, se considera que el análisis del líquido pleural en estos pacientes no es de utilidad, ya que puede tener las características de trasudado o exudado, y que su carácter hemorrágico sólo ocurre en una minoría de casos<sup>(8)</sup>. Sin embargo, Light recomienda la realización de una toracocentesis diagnóstica en pacientes con sospecha de TEP para excluir otras posibles causas de DP, como la tuberculosis o neoplasias. Por otra parte, este mismo autor considera que puede ser útil realizar una toracocentesis evacuadora previa a la inter-

pretación de los hallazgos de una gammagrafía pulmonar<sup>(9-12)</sup>.

### Patogenia

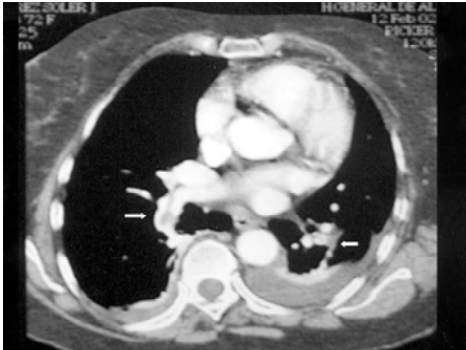
La formación del líquido pleural en el TEP parece deberse a un aumento de la permeabilidad vascular, tanto por la isquemia distal a la zona embolizada como a la liberación de citocinas inflamatorias<sup>(13,14)</sup>. Aunque se ha barajado la hipótesis de un aumento de la presión hidrostática en los capilares de la pleura parietal secundario a un aumento de la presión venosa sistémica, este mecanismo es improbable dada la no detección de DP en pacientes con hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca del lado derecho<sup>(15-20)</sup>.

### Diagnóstico

Los síntomas clínicos más frecuentes son la disnea y/o el dolor torácico pleurítico, presentes en más del 70 % de los pacientes<sup>(21-23)</sup>. El tamaño en la radiografía de tórax suele ser inferior a un 1/3 del hemitórax y habitualmente aparecen como pinzamiento de los senos costofrénicos<sup>(24-28)</sup>. Pueden asociarse a infiltrados pulmonares secundarios a infartos pulmonares<sup>(29)</sup> (Fig. 1).



**FIGURA 1.** Radiografía de tórax P-A. Cardiomegalia. Pequeño derrame pleural izquierdo y pinzamiento del seno costofrénico derecho.



**FIGURA 2.** Tomografía computarizada helicoidal de tórax. Trombo en arterias lobar inferiores (derecha e izquierda). Pequeño derrame pleural bilateral.

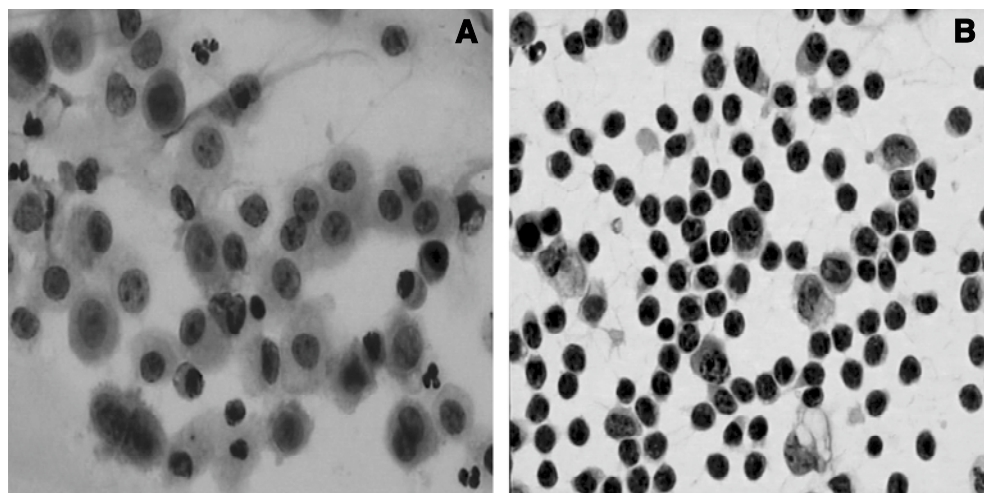
Debe pensarse siempre en la posible presencia de un TEP como la causa de un DP sin diagnóstico. Se ha sugerido utilizar como prueba de cribaje la medición de los niveles séricos de dímero-D mediante ELISA, que estarán elevados ( $> 0,5$ ) en más del 95 % de los pacientes con TEP<sup>(50-53)</sup>. Su negatividad hace más improbable la existencia de un TEP, pero su inespecificidad obliga a confirmar la sospecha de TEP mediante pruebas diagnósticas más seguras<sup>(54-56)</sup>. Actualmente, el método más recomendado en pacientes con DP y sospecha de TEP sería la tomografía computarizada helicoidal (AngioTC), con unas sensibilidad

y especificidad superiores al 90 % cuando la obstrucción embólica está localizada en las ramas arteriales pulmonares más proximales<sup>(37-42)</sup>. Por otra parte esta exploración permite visualizar anomalías mediastínicas, pulmonares y pleurales concomitantes<sup>(43-47)</sup> (Fig. 2).

### Características del líquido pleural

Hace unas décadas se clasificaban los DP secundarios a TEP como exudados. Sin embargo, un estudio clínico publicado en 1976<sup>(48)</sup>, con importantes limitaciones metodológicas, en el que más de un tercio de los 26 pacientes incluidos con DP secundarios a embolismo pulmonar presentaban características de trasudado, modificó la descripción de este tipo de derrames<sup>(49-51)</sup>. Un trabajo clínico reciente<sup>(52)</sup> que incluye la serie más larga de DP secundarios a TEP, con descripción detallada de las características del líquido pleural en estos derrames, pone en serias dudas, sin embargo, su carácter dual y demuestra que en ausencia de enfermedades asociadas el carácter trasudativo es excepcional. Los 60 pacientes con DP por TEP incluidos cumplían los criterios habitualmente utilizados en clínica para exudado<sup>(53-55)</sup>, hecho que se ha confirmado al seguir incluyendo nuevos casos.

El aspecto macroscópico del líquido pleural era hemático o serohemático y su contenido en hematíes superior a 10.000 por  $\text{mm}^3$  en casi dos tercios de los 60 casos estudiados<sup>(52)</sup>. Un líquido pleural hemático se ha descrito como uno de los hallazgos más característicos de este tipo de DP<sup>(56-57)</sup>. Sin embargo, esta sensibilidad, relativamente baja, no debe hacernos descartar la posibilidad de TEP si se encuentra un líquido pleural claro en la toracocentesis diagnóstica. Se han descrito casos aislados de hemotórax tras el inicio de la anticoagulación, en pacientes con TEP cuyo DP aumentó tras el tratamiento<sup>(58)</sup>. En este estudio reciente<sup>(52)</sup>, en el cual la mitad de los pacientes ya estaban en tratamiento anticoagulante en el momento de la toracocentesis,



**FIGURA 3.** Estudio citológico del líquido pleural (hematoxilina-eosina). A) Hiperplasia mesotelial grado III (> 50% de células mesoteliales) en tromboembolismo pulmonar. B) Hiperplasia mesotelial grado I (< 25% de células mesoteliales) en tuberculosis (TBC).

**TABLA 1. Características bioquímicas del líquido pleural en 70 pacientes con derrame pleural secundario a tromboembolismo pulmonar**

	$x \pm DE$	Rango
Hematíes	54463 $\pm$ 100736	200- 640000
Leucocitos	4858 $\pm$ 6716	190-45000
Polimorfonucleares (%)	50 $\pm$ 31	5-100
Linfocitos (%)	42 $\pm$ 28	5-100
Eosinófilos (%)	4 $\pm$ 14	0-80
Proteínas (g/dl)	4,3 $\pm$ 0,8	2,2-5,9
LDH (U/L)	2124 $\pm$ 1959	269-6982
Glucosa (mg/dl)	104 $\pm$ 44	11-364
Colesterol (mg/dl)	93 $\pm$ 30	25-168
Triglicéridos (mg/dl)	33 $\pm$ 15	6-72
pH	7,38 $\pm$ 0,19	6,90-7,66

x = media; DE = Desviación estándar.

la media de hematíes en el líquido pleural fue inferior en los pacientes ya anticoagulados y tampoco se observó una influencia de la anticoagulación en el aspecto hemático del líquido pleural.

El número de leucocitos puede ser muy variable, presentando en el recuento leucocitario tanto un predominio neutrófilo como linfocitario<sup>(59-60)</sup>. No es infrecuente el encontrar la presencia de eosinofilia en líquido pleural

(> 10% de eosinófilos), que en nuestro estudio<sup>(52)</sup> apareció en un 18% de los casos. Aunque en un metaanálisis el TEP fue considerado como la causa de un 4% de los DP eosinófilos<sup>(61)</sup>, este porcentaje probablemente infraestima su verdadera incidencia ya que un 39% de los DP eosinófilos fueron considerados idiópáticos, un grupo en el cual el TEP es responsable probable de una porción significativa de ellos<sup>(62)</sup>. Por otra parte, el número de casos de TEP en series que comparan la etiología de DP con/sin eosinofilia ha sido escaso (4 a 9 pacientes), variando el porcentaje de ellos con eosinofilia pleural entre el 0 y el 33%<sup>(63-66)</sup>.

Una reacción mesotelial en líquido pleural se ha sugerido como un hallazgo frecuente en pacientes con TEP<sup>(67)</sup>. El estudio de Romero y cols.<sup>(52)</sup> mostró un porcentaje significativamente mayor de células mesoteliales en pacientes con TEP que en pacientes con otras etiologías, como tuberculosis y malignidad (Fig. 3).

Las características citológicas y bioquímicas del líquido pleural en 70 pacientes con DP secundario a TEP se reflejan en la tabla 1.

### Tratamiento

La presencia de un DP en un paciente con TEP no modifica el tratamiento anticoagulante<sup>(52,68,69)</sup>. La presencia de un líquido pleural hemático no es una contraindicación para la anticoagulación, ya que el hemotórax es una complicación infrecuente del tratamiento con heparina y suele asociarse con una dosis excesiva de anticoagulación<sup>(70,71)</sup>.

Como conclusión, recordar que los DP en el TEP son exudados, con frecuencia hemorrágicos, pueden asociarse a eosinofilia pleural y presentan marcada hiperplasia mesotelial. La presencia de estas características en un DP de causa no filiada debe hacernos sospechar la posibilidad de un infarto pulmonar.

## **DERRAMES PLEURALES RELACIONADOS CON ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

El diagnóstico diferencial de los derrames pleurales (DP) es muy extenso. No sólo incluye los procesos patológicos primarios del pulmón y la pleura, sino también muchos procesos extratorácicos. En relación con la patología digestiva se pueden encontrar DP de varios orígenes, entre los que se encuentran los hepáticos, pancreáticos, secundarios a patología esofágica, esplénica, absceso subfrénico y cirugía abdominal alta como los más frecuentes<sup>(1)</sup>.

### **DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A PATOLOGÍA HEPATOBILIAR**

En este grupo el DP más frecuente es el secundario a cirrosis hepática aunque con menor frecuencia también existen relacionados con hepatitis, abscesos hepáticos y procesos de vías biliares. Se ha descrito la presencia de DP derecho o bilateral asociado a trasplante hepático, complicación que puede prevenirse con la ventilación mecánica postoperatoria.

#### **Cirrosis hepática**

Aproximadamente un 10% de los pacientes con cirrosis hepática y ascitis presentan DP. Es más infrecuente que el DP aparezca aislado, secundario a la hipoproteinemia habitual de estos pacientes. Lo más frecuente es que sean de localización derecha. En su fisiopatología está descrito el paso del líquido ascítico desde la cavidad abdominal a la pleural a través de fistulas transdiafragmáticas, que son pequeñas e intermitentes y que incluso en ocasiones precisan de una obliteración de las mismas con adhesivos orgánicos a través de toroscopia<sup>(2)</sup> o a través de los vasos linfáticos transdiafragmáticos. Cuando el líquido pleural no presenta complicaciones es un trasudado bajo en proteínas con bajo recuento de leucocitos y predominio de mononucleares, pH > 7,40, glucosa similar a la sérica y bajo

nivel de amilasa<sup>(3)</sup>. En ocasiones tiene aspecto hemorrágico, debido a los trastornos de la coagulación que presentan estos pacientes. Ocasionalmente el líquido es un empiema, debido a la existencia de un líquido ascítico infectado, siendo en estos casos obligada la colocación de un drenaje torácico. En general el tratamiento debe ir dirigido a controlar la ascitis, recurriéndose a la toracocentesis evacuadora cuando el volumen del DP provoque compromiso clínico con disnea. La pleurodesis con talco no tiene buenos resultados<sup>(1)</sup>.

#### **Hepatitis viral**

La asociación es muy infrecuente, está descrito asociado a hepatitis A y B. Es un exudado con pocos linfocitos, glucosa similar a la sérica y bajo nivel de amilasa, y evoluciona habitualmente hacia la resolución espontánea<sup>(3)</sup>.

#### **Absceso hepático**

Los pacientes con abscesos hepáticos presentan hasta en un 20% de los casos DP, que se localiza en el lado derecho y cursa con sintomatología digestiva, fiebre, dolor abdominal y aumento de fosfatasa alcalina sérica. Es preciso el tratamiento de drenaje del absceso lo que lleva asociada la resolución del DP<sup>(4)</sup>. Las causas más frecuentes del DP son la apertura directa del absceso a la cavidad pleural por rotura del diafragma, la formación de una fistula hepatopleural y la producción de un absceso subfrénico con DP secundario. No hay que olvidar los DP secundarios a patología hídridica y abscesos amebianos; estos últimos suelen ser de localización derecha y su resolución va precedida por el tratamiento específico de la enfermedad con metronidazol<sup>(5)</sup>. Los derrames asociados a patología biliar presentan una relación entre la bilirrubina pleural y la sérica superior a 1.

## DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A PATOLOGÍA PANCREÁTICA

Aproximadamente un 20% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrollan DP, que en la mayoría de los casos son unilaterales e izquierdos, pero a veces son derechos y en ocasiones bilaterales. El DP es el resultado del contacto de la pleura con el líquido peripancreático, que es rico en enzimas, y accede al espacio pleural habitualmente a través de los linfáticos transdiafragmáticos, como ocurre en la fase aguda de la pancreatitis. Con menor frecuencia es consecuencia de la apertura en el diafragma de diminutos agujeros congénitos que comunican las cavidades pleural y abdominal, permitiendo el paso de líquido pancreático, como se observa en las pancreatitis que cursan con ascitis. En raras ocasiones el líquido pancreático atraviesa los hiatos esofágico y aórtico hacia el mediastino donde desarrolla una respuesta inflamatoria que asemeja un pseudoquiste mediastínico. Algunos autores han demostrado que es más frecuente en las pancreatitis de origen alcohólico y que la asociación con DP es un signo de mal pronóstico<sup>(6)</sup>. La pancreatitis crónica se asocia con DP con mayor frecuencia que la enfermedad aguda. El derrame suele ser recurrente y pueden formarse fistulas pancreático-pleurales con o sin formación de pseudoquistes. El trayecto fistuloso puede comunicar con la cavidad peritoneal, con producción de ascitis, con el mediastino desarrollando DP bilateral y pericarditis, y ocasionalmente con un bronquio.

Los DP asociados a fistulas pancreático-pleurales frecuentemente se caracterizan por presentar un predominio de eosinófilos entre las células del líquido pleural<sup>(7)</sup>. Aunque lo que domina en estos casos es la clínica digestiva, puede predominar la disnea y el dolor torácico de carácter pleurítico. El diagnóstico se realiza por la presencia de niveles altos de amilasa en el líquido pleural que alcanza una proporción con respecto al suero de 6:1 o más. Este dato no es patognomónico ya que niveles altos de amilasa se detectan en la rotura de esófago o hasta en un 10% de los DP malig-

nos, con un aumento entre ligero y moderado, por lo que en estos casos es muy importante la tipificación de las isoenzimas de la amilasa. Otros datos del líquido pleural son el aspecto serosanguinolento o francamente hemorrágico, una concentración de glucosa normal y un recuento de leucocitos entre 1.000 y 50.000/mm<sup>3</sup> de predominio polinuclear<sup>(1)</sup>. En las pancreatitis crónicas a veces lo dominante es la clínica respiratoria ya que el volumen del líquido pleural es mayor.

Su evolución natural es hacia la resolución a medida que remite la inflamación del páncreas, si bien en los casos en que tras dos semanas no se ha producido la resolución, hay que descartar la presencia de un absceso o pseudoquiste pancreático e incluso descartar fístulas pancreaticopleurales. En la pancreatitis aguda se debe colocar un drenaje torácico cuando el derrame es hemorrágico y de volumen significativo (superior a 1/3 del hemitórax) para preservar el parénquima pulmonar de la agresión de las enzimas proteolíticas.

## DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A ROTURA ESOFÁGICA

La perforación esofágica está descrita como complicación de la esofagoscopia, asociada al carcinoma esofágico, a traumatismos torácicos, a cuerpos extraños o como rotura espontánea en caso de vómitos (síndrome de Boerhaave)<sup>(6)</sup>. En estos pacientes el contenido del esófago alcanza el mediastino y provoca una mediastinitis aguda; esa reacción inflamatoria se abre a la pleura mediastínica y provoca un DP. Está descrita la presencia de DP hasta en un 60% de los pacientes con rotura de esófago. Aunque suele ser izquierdo, puede ser derecho o bilateral. La morbilidad mayor del proceso se debe a la infección del mediastino y del espacio pleural por flora bacteriana orofaríngea<sup>(1,4)</sup>.

La clínica está dominada por dolor centrotorácico muy intenso y ocasionalmente hematemesis. Hasta en un 10% de los pacientes se describe enfisema subcutáneo y mediastínico. El examen del líquido pleural revela un

exudado con niveles altos de amilasa salival, tiene un pH inferior a 6 con células epiteliales escamosas y en alguna ocasión se identifican partículas de comida ingerida. El valor de pH tan bajo se debe al desarrollo en el espacio pleural de gérmenes anaerobios procedentes de la orofaringe; la gran cantidad de glucosa es suficiente para que se produzca una elevada concentración de ácido láctico<sup>(1)</sup>. No es infrecuente que se asocie a neumotórax o pionesotórax. El diagnóstico se realiza con esofagograma, tomografía axial computarizada (TAC) y endoscopia<sup>(6)</sup>. El tratamiento es quirúrgico con reparación del desgarró esofágico y drenaje de la cavidad pleural y mediastino<sup>(1)</sup>.

### **DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A ABSCESO INTRAABDOMINAL**

Los pacientes con abscesos subfrénicos presentan hasta en un 80% de los casos DP asociado. Los antecedentes más frecuentes a la infección son la esplenectomía y la laparotomía exploradora tras un traumatismo, aunque no hay que descartar la perforación gástrica, duodenal o de apéndice, diverticulitis, colecistitis y pancreatitis. El absceso suele manifestarse entre una y tres semanas tras la intervención. Hay que tener también en cuenta determinadas infecciones, especialmente la salmonelosis<sup>(8)</sup>. El diagnóstico se sospechará en todo paciente que presente fiebre y dolor en la zona toracoabdominal (a veces irradiado al hombro), especialmente si aparece tras una intervención quirúrgica<sup>(1)</sup>. El líquido pleural es un exudado de predominio polinuclear con un recuento de leucocitos de hasta 50.000/mm<sup>3</sup>, pH superior a 7,2 y una concentración de glucosa superior a 60 mg/dl. Es habitual que los cultivos del líquido pleural sean negativos aunque están descritos casos de empiema secundario a sepsis intraabdominal. Es fácil identificar su presencia en una radiografía de tórax o de abdomen al visualizar un nivel hidroaéreo en cavidad abdominal por fuera del tracto gastrointestinal, aunque también son de gran ayuda la ecografía abdominal y la TAC. Es necesario el drenaje quirúrgico del absceso.

### **DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A NEOPLASIAS ABDOMINALES**

Tanto el carcinoma primario del páncreas, como el linfoma retroperitoneal pueden asociarse con DP sin que exista una invasión directa del tórax. Está descrito la asociación de mesotelioma maligno peritoneal y manifestaciones pulmonares entre las que destaca el DP<sup>(9)</sup>.

### **DERRAMES PLEURALES SECUNDARIOS A PATOLOGÍA ESPLÉNICA**

#### **Absceso esplénico**

Se asocia con frecuencia a endocarditis bacteriana o enfermedades hematológicas como anemia hemolítica. El DP habitualmente es de localización izquierda, y su tratamiento se basa en antibioterapia y esplenectomía<sup>(1)</sup>.

#### **Infarto esplénico**

Puede ocurrir por oclusión de un vaso o, más frecuentemente, como complicación de una hemoglobinopatía. El DP habitualmente es de localización izquierda<sup>(5)</sup>.

#### **Hematoma esplénico**

La presencia de un hemotórax asociado a un traumatismo esplénico es relativamente fácil de diagnosticar, pero en ocasiones aparece un DP asociado a un hematoma subcapsular esplénico transcurrido cierto tiempo desde el traumatismo, sin establecerse la relación entre ambos<sup>(5)</sup>.

### **OTRAS CAUSAS**

La perforación de una víscera abdominal puede conducir al desarrollo de DP. Habitualmente un absceso subfrénico y en ocasiones una úlcera gástrica o duodenal se comunica directamente con la cavidad pleural a través del diafragma. El DP puede ser biliar o con un alto contenido en bilirrubina. Hay DP asociados a hernias diafragmáticas traumáticas. En raras ocasiones se describen DP asociados a patología inflamatoria intestinal, tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa probablemente como manifestación de un trastorno inmunológico sistémico<sup>(6)</sup>.

# SÍNDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

## DEFINICIÓN

En los últimos años son cada vez más las unidades que usan la técnica de inducción ovárica como método de fertilización. El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación poco frecuente pero que puede resultar grave. El derrame pleural asociado a este síndrome es más prevalente de lo comúnmente aceptado, debiendo ser incluido entre las causas de derrame pleural en mujeres jóvenes con antecedente reciente de inducción ovárica para la reproducción asistida.

El SHO es una respuesta suprafisiológica del ovario (Fig. 4) desencadenada casi siempre por la administración de la hormona gonadotropina coriónica (HCG). Esta hormona provoca una luteinización folicular masiva con liberación de mediadores intraováricos que producen un aumento de la permeabilidad capilar, probablemente ligado a un aumento de la angiogénesis, lo que conlleva la extravasación de líquido al tercer espacio, con producción de ascitis y hemoconcentración. Además se produce una depleción de albúmina al espacio extravascular, con aumento de la presión oncótica y más paso de líquido al tercer espacio<sup>(1,2)</sup>.

La intensidad del SHO se relaciona con el grado de respuesta folicular ovárica a distintos agentes. Así, pueden distinguirse distintos grados (Tabla 2):

1. Leve, con distensión abdominal y malestar general, náuseas, vómitos y/o diarrea.

2. Moderado, con presencia de ascitis en la ecografía (Fig. 5).

3. Severo, evidencia clínica de ascitis con o sin derrame pleural (DP) (raramente pericárdico), hemoconcentración (hematócrito > 45% o aumento > 30%), leucocitosis (> 15.000), aumento de creatinina, disminución del aclaramiento de creatinina hasta 50 ml/min y disfunción hepática.

4. Crítico, además de los signos anteriores, *shock* hipovolémico, hematócrito > 55%, leucocitos > 20.000, insuficiencia renal y respiratoria agudas con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min con oligoanuria, fenómenos tromboembólicos, ascitis a tensión y/o DP o pericárdico, y síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>(5-6)</sup>.

## INCIDENCIA

La incidencia del SHO es de 0,5-10%. Las formas severas aparecen hasta en un 2% de los casos<sup>(2,3)</sup> y el DP hasta en el 32% de las formas graves. Habitualmente se trata de un exudado y su localización más frecuente es en hemitórax derecho. Es excepcional la presentación aislada de DP.

## ETIOPATOGENIA

La etiología es desconocida. Se postula la existencia de una alteración de la permeabilidad vascular secundaria a múltiples factores como el aumento de la renina circulante sintetizada por las células de la teca, de la síntesis de prostaglandinas a partir de los estrógenos periféricos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la endotelina 1, el



FIGURA 4. Ecografía transvaginal: ambos ovarios aumentados de tamaño por hiperestimulación. OD: ovario derecho, OI: ovario izquierdo.

**TABLA 2. Clasificación del síndrome de hiperestimulación ovárica (Según Galán et al.<sup>5</sup>)**

Estadios	Síntomas y signos	Grado
Leve	Distensión abdominal.	1
	Grado 1 + náuseas, vómitos y/o diarrea.	2
Moderado	Características del leve + ascitis.	3
Severo	Moderado + ascitis y/o hidrotórax o dificultad respiratoria.	4
	Todo lo anterior + hemoconcentración, anomalías en la coagulación y disminución de la función renal.	5



**FIGURA 5.** Ecografía transvaginal: útero con gestación incipiente rodeado de ascitis.

factor de necrosis tumoral y citocinas. Se produce un aumento de la permeabilidad en los capilares del ovario y de otros vasos mesoteliales desencadenado por la liberación de sustancias vasoactivas por los ovarios bajo la estimulación de HCG<sup>(7,8)</sup>.

El VEGF es uno de los posibles promotores del SHO. En un estudio realizado con 10 pacientes con SHO severo con ascitis y DP la concentración en suero de VEGF fue disminuyendo con la mejoría clínica pero no aportó información diagnóstica adicional acerca del curso del SHO<sup>(9)</sup>.

La IL-6 en pacientes con SHO se eleva en suero y en líquido ascítico y pleural<sup>(11-13)</sup>, aunque no es un predictor para el desarrollo del SHO, y se requieren más estudios para determinar si es fundamental para su desarrollo. En un estudio posterior en mujeres con SHO seve-

ro se midieron los niveles de IL-1IL-6, IL-8, TNF y VEGF en ascitis y líquido pleural; ninguno de ellos en líquido pleural se correlacionaba con el curso de la enfermedad. La elevación de citocinas en líquido pleural puede ser debida a defectos del diafragma que permiten la migración de la ascitis al espacio pleural<sup>(12)</sup>.

Se ha postulado que los linfáticos del diafragma son la ruta para el paso del líquido ascítico al espacio pleural en casos de cirrosis y síndrome de Meigs. Otros autores sugieren que dicho paso se produce a través de defectos anatómicos del diafragma. En laparoscopia, toracotomía y en estudios *post-mortem* se han observado múltiples defectos macroscópicos cubiertos con finas membranas en el diafragma<sup>(14)</sup>. Estos defectos son más frecuentes en el diafragma derecho, lo cual explicaría el predominio del DP derecho, y en algunos estudios se ha encontrado una mayor incidencia en mujeres. Su exposición a altas presiones de ascitis los transforma en verdaderos agujeros, y el paso de la ascitis a su través se ve favorecido con la presión intratorácica negativa. El drenaje normal de los linfáticos del diafragma explicaría la naturaleza del DP en casos de ascitis crónica como en cirrosis y los defectos anatómicos darían una explicación más adecuada al hidrotórax agudo asociado a diálisis peritoneal o SHO<sup>(12,15,16)</sup>.

## CLÍNICA

El SHO se clasifica en base a datos clínicos, analíticos y ecográficos (Tabla 2). La pre-

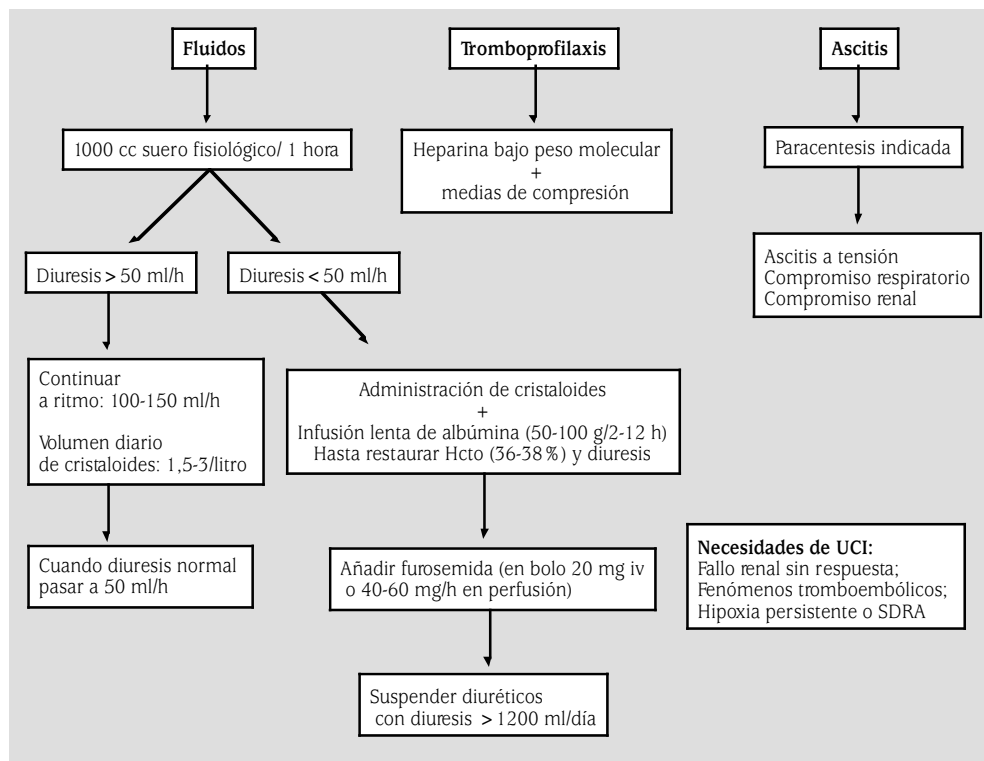


FIGURA 6. Esquema del manejo hospitalario de la paciente con S.H.O.

sencia de DP es un signo de gravedad que generalmente se acompaña de ascitis, hemoconcentración y oliguria siendo excepcional su presentación de forma aislada; desde que en 1975 fuera descrito el primer caso, sólo se han publicado otros 18. Se debe sospechar la presencia de DP cuando existe disnea u otros síntomas respiratorios, incluso en ausencia de otros criterios clínicos de SHO. En un estudio realizado a 209 pacientes con SHO severo se describieron un 4 % de neumonías, 2 % de síndromes de distrés respiratorio del adulto y 2 % de tromboembolismo pulmonar (TEP)<sup>(17)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Está basado en el antecedente de inducción ovárica para la reproducción asistida, la evidencia de aumento ovárico y la exclusión de otras causas de DP<sup>(18,19)</sup>. Es importante en

especial el diagnóstico diferencial con el TEP, particularmente cuando existe hemoconcentración y elevación marcada de estrógenos. Se trata la mayoría de las veces de un exudado con LDH normal o baja, aunque también existen casos descritos de trasudado<sup>(20)</sup>, lo que puede ser un reflejo de los múltiples mecanismos implicados en la patogénesis. El examen citológico para células malignas y los cultivos son negativos. La localización más frecuente del DP es el hemitórax derecho.

## FACTORES DE RIESGO SHO

El SHO es más grave y más frecuente cuando se asocia a embarazo en mujeres con bajo índice de masa corporal<sup>(21,22)</sup>. La edad avanzada presenta menos riesgo. Existe una correlación positiva entre los niveles altos de estradiol sérico, la presencia de múltiples folículos

inmaduros e intermedios y el desarrollo de SHO<sup>(23)</sup>. La aparición del signo del collar ecográfico (presencia de múltiples folículos pequeños colocados como un collar alrededor de la periferia del ovario con un estroma central abundante) está relacionado con aumento de la incidencia de SHO.

De los agentes utilizados en la estimulación ovárica el HMG es el que más se asocia a las presentaciones graves del SHO; los análogos de GnRH combinados con inductores de la ovulación aumentan la incidencia de SHO y el citrato de clomifeno se asocia menos a SHO y las formas graves son raras.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del SHO se puede realizar en régimen ambulatorio u hospitalario dependiendo de la gravedad. Los pilares básicos son el manejo adecuado de fluidos, la prevención de trombosis y el tratamiento de la ascitis (Fig. 6). En el SHO leve con control ambulatorio de la paciente se aconseja reposo y medición de peso diario.

Para el manejo hospitalario del SHO se recomienda una evaluación clínica y analítica con medición del peso y de la circunferencia abdominal, así como determinación de leucocitos, hemoglobina y hematocrito, electrolitos, función hepática, coagulación, radiografía de tórax, pulsioximetría, y ecografía abdominal en los casos que fuera necesario<sup>(24)</sup>.

La hipovolemia se debe tratar con cristaloideos y albúmina humana. Existe gran controversia pero pueden ser usados cuando existe hemodilución. La paracentesis se debe realizar si es posible con control ecográfico para evitar acceder a algún folículo ovárico. El DP puede disminuir tras la paracentesis. Las complicaciones tromboembólicas se pueden prevenir con el uso profiláctico de heparina. En los casos más severos con fallo multiorgánico se requiere el ingreso en la unidad de cuidados intensivos<sup>(25)</sup>.

Normalmente el DP se trata de manera conservadora pero en presencia de síntomas respiratorios con tos, disnea o compromiso respi-

ratorio se realiza toracocentesis para alivio de los síntomas. En la mayoría de los casos existe una mejoría clínica clara después del drenaje, siendo raros los casos en los que ha sido necesario repetir la toracocentesis. Hay algún caso excepcional en la literatura con colocación de tubo de tórax para el drenaje del DP<sup>(26)</sup>.

## COMPLICACIONES SHO

Algunas complicaciones del SHO son el embarazo ectópico, hemorragia intraperitoneal, persistencia de quistes ováricos grandes, torsión anexial, ascitis a tensión, derrame pericárdico, TEP, insuficiencia renal aguda con oliguria, alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico e hiponatremia por dilución. Las alteraciones respiratorias consisten en DP, hidrotórax agudo y síndrome del distrés respiratorio del adulto.

Así pues, las técnicas de reproducción asistida y la proliferación de unidades de reproducción harán cada vez más frecuente esta entidad. El conocimiento de este síndrome como causa de DP y su manejo terapéutico pueden evitar pruebas innecesarias y complicaciones añadidas.

## BIBLIOGRAFÍA

Tromboembolismo pulmonar

1. Light RW. Pleural effusion due to pulmonary emboli. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 198-201.
2. Marel M. Epidemiology of pleural effusions. *Eur Respir Mon* 2002; 7: 146-56.
3. Marel M, Arustova M, Stasny B, et al. Incidence of pleural effusion in a well defined region: epidemiologic study in Central Bohemia. *Chest* 1993, 104: 1486-9.
4. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 21-6.
5. Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 158-62.
6. Marel M, Stasny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions.

- Experience with clinical studies 1986-1990. *Chest* 1995; 105: 1598-603.
7. Prakash UB. Respiratory diseases in Rwanda. *Chest* 1995; 108: 5-7.
  8. Light RW. Pleural effusion due to pulmonary embolization. En: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 219-46.
  9. Goldberg SN, Richardson DD, Palmer EL, Scott JA. Pleural effusion and ventilation/perfusion scan interpretation for acute pulmonary embolus. *J Nucl Med* 1996; 37: 1310-3.
  10. Golberg SN, Palmer EL, Scott JA, Fisher R. Pulmonary embolism: prediction of the usefulness of initial ventilation-perfusion scanning with chest radiographic findings. *Radiology* 1994; 193: 801-5.
  11. Agustí AGN, Cardús J, Roca J, Grau JM, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Ventilation-perfusion mismatch in patients with pleural effusions. Effects of thoracentesis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1205-9.
  12. Howarth DM, Lan L, Thomas PA, Allen LW. Tc-99m technegas ventilation and perfusion lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolus. *J Nucl Med* 1999; 40: 579-84.
  13. Cheng D, Rodríguez RM, Perkett EA, Rogers J, Bienvenu G, Lappalainen U et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest* 1999; 116: 760-5.
  14. Humphries J, McGuinness CL, Smith A, Waltham M, Poston R, Burnand KG. Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) accelerates the organization and resolution of venous thrombi. *J Vasc Surg* 1999; 30: 894-9.
  15. Wiener-Kronish JP, Broaddus VC, Albertine KH et al. Relationship of pleural effusions to increased permeability pulmonary edema in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 1988; 82: 1422-9.
  16. Race GA, Scheffley CH, Edward JE. Hydrothorax in congestive heart failure. *Am J Med* 1957; 22: 83-9.
  17. Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, Filly RA, Gamsu G, Staub NC. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1253-6.
  18. Wiener-Kronish JP, Goldstein R, Matthay RA, Biondi JW, Broaddus VC, Chatterjee K et al. Lack of association of pleural effusion with chronic pulmonary arterial and right atrial hypertension. *Chest* 1987; 92: 967-70.
  19. Szabo G, Magyar Z. Effect of systemic venous pressure on lymph pressure and flow. *Am J Physiol* 1967; 212: 1469-74.
  20. Stein PD, Athanasoulis C, Greenspan RH et al. Relation of plain chest radiographic findings to pulmonary arterial pressure and arterial blood oxygen levels in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69: 394-6.
  21. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974-9.
  22. Stein PD, Terrin ML, Hales CA et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 598-603.
  23. Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977; 62: 355-60.
  24. Shah AA, Davis SD, Gamsu G, Intriere L. Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology* 1999; 211: 147-53.
  25. Elliot CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism - Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118: 33-8.
  26. Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM et al. Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED study. *Radiology* 1993; 189: 133-6.
  27. Bynum LJ, Wilson JE III. Radiographic features of pleural effusions in pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 829-34.
  28. Cohen M, Sahn SA. Resolution of pleural effusions. *Chest* 2001; 119: 1547-62.
  29. Hodgson CH. Pulmonary embolism and infarction. *Dis Chest* 1965; 47: 577-88.
  30. Kutinsky I, Blakley S, Roche V. Normal D-dimer levels in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1569-72.
  31. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD, Laposata M et al. D-dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1445-9.

32. Ahearn GS, Bounameaux H. The role of D-dimer in the diagnosis of venous thromboembolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 521-35.
33. Quinn DA, Fogel RB, Smith CD et al. D-Dimers in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1445-9.
34. Farrell S, Hayes T, Shaw M. A negative SimpliRED D-dimer assay result does not exclude the diagnosis of deep vein thrombosis or pulmonary embolus in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2000; 35: 121-5.
35. Ginsberg JS, Wells PS, Kearon C et al. Sensitivity and specificity of a rapid whole-blood assay for D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000; 132: 247.
36. Perez Rodríguez E, Jiménez D, Díaz G, Flores J. D-Dimer and pulmonary embolism: Is there a good interpretation? *Arch Intern Med* 2000; 160: 2217-8.
37. Kim KI, Muller NL, Mayo JR. Clinically suspected pulmonary embolism: Utility of spiral CT. *Radiology* 1999; 210: 693-7.
38. Garg K, Sieler H, Welsh CH, Johnston RJ, Russ PD. Clinical validity of helical CT being interpreted as negative for pulmonary embolism: Implications for patient treatment. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 1627-31.
39. Holbert JM, Costello P, Federle MP. Role of spiral computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 520-8.
40. Woodard PK, Yusen RD. Diagnosis of pulmonary embolism with spiral computed tomography and magnetic resonance angiography. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 442-7.
41. Bates SM, Ginsberg JS. Helical computed tomography and the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000; 132: 240-2.
42. Qanadli SD, ElHajjam M, Mesurrolle B et al. Pulmonary embolism detection: Prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217: 447-55.
43. Mayo JR, Baile EM, Pare PD. Helical computed tomography for diagnosing pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2000; 133: 483-4.
44. Goodman PC. Spiral CT for pulmonary embolism. *Semin Respir Crit Care Med* 2000; 21: 503-10.
45. Gottsater A, Berg A, Centergard J et al. Clinically suspected pulmonary embolism: is it safe to withhold anticoagulation after a negative spiral CT? *Eur Radiol* 2001; 11: 65-72.
46. Ost D, Rozenshtein A, Saffran L et al. The negative predictive value of spiral computed tomography for the diagnosis of pulmonary embolism in patients with nondiagnostic ventilation-perfusion scans. *Am J Med* 2001; 110: 16-21.
47. Coche EE, Muller NL, Kim KI et al. Acute pulmonary embolism: ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207: 753-8.
48. Bynum LJ, Wilson JE III. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 1976; 136: 159-62.
49. Fedullo PF. Pulmonary thromboembolism. En: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. p. 1503-31.
50. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD. Pleural effusion. En: Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paré PD, eds. *Diagnosis of diseases of the chest*. Fourth edition. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 2739-79.
51. Idell S. Pleural effusions of other origin including idiopathic. *Eur Respir Mon* 2002; 7: 234-48.
52. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 465-9.
53. Light R. Pleural effusion. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
54. Holm K., Antony VB. Pleural effusions: when to suspect, how to proceed. *J Respir Dis* 1995; 16: 906-23.
55. Romero S, Martínez A, Hernández L, Fernández C, Espasa A, Candela A. Light's criteria revised: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudate from exudates. *Respiration* 2000; 67:18-23.
56. Romero S, Candela A, Martín C, Hernández L, Trigo C, Gil J. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exudates. *Chest* 1993; 104: 399-404.
57. Light RW, Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.

58. Rostand RA, Feldman RL, Block ER. Massive hemothorax complicating heparin anticoagulation for pulmonary embolus. *South Med J* 1977; 70: 1128-30.
59. Light RW. Clinical manifestations and useful test. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. 4th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 42-86.
60. Light RW, Erozan, Ball WC. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.
61. Adelman M, Albelda SM, Gottlieb J et al. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984; 77: 915-20.
62. Busey JF, Fenger EPK, Hepper NG et al. Therapy of pleural effusion. A Statement by the committee on therapy (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 479-83.
63. Díaz Nuevo G, Jiménez Castro D, Pérez-Rodríguez E, Prieto Payá E, Sueiro Bendito A. Eosinofilia pleural: significado diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 573-5.
64. Rubins JB, Rubins HB. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions. A prospective study. *Chest* 1996; 110: 1271-74.
65. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166-9.
66. Kuhn M, Fitting JW, Leuenberger P. Probability of malignancy in pleural fluid eosinophilia. *Chest* 1989; 96: 992-4.
67. Spriggs AI, Boddington MM. *The Cytology of Effusions*, edn 2. New York: Grune & Stratton; 1968.
68. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1-14.
69. Khamashta MA, Williams FMK, Hunt BJ. Anticoagulation for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 341: 539-40.
70. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
71. Martínez FJ, Villanueva AG, Pickering R, Becker FS, Smith DR. Spontaneous hemothorax. Report of 6 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 354-68.

Derrames pleurales relacionados con enfermedades digestivas

1. Rodríguez Panadero F, Vellosos Jiménez A. Patología pleural en las enfermedades digestivas

en Neumología y Gastroenterología. En: Perpiñá Tordera M, Ponce García J, eds. Barcelona; JR Prous SA, 1995. p. 141-52.

2. Moroux J, Perrin C, Venissac N, Blaive B, Chelme HR. Management of pleural effusion of cirrhotic origin. *Chest* 1996; 109: 1093-6.
3. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.
4. Fraser RG, Paré JAP, Paré PD, Fraser RS, Genereux GP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax 3ª edición, Editorial Panamericana; 1992. p. 2543-5.
5. Lyche KD, Jensen WA, Kirsch CM, Yenokida GG, Maltz GS, Knauer CM. Pleuropulmonary manifestations of hepatic amebiasis. *West J Med* 1990; 153: 275-8.
6. Winterbauer RH. Derrames pleurales no neoplásicos. En: Fishman AP, ed. *Tratado de Neumología*. 2ª edición. Doyma; 1991. p. 1993-4.
7. Ondrejka P, Faller J, Siket F, Toth G, Sugar I, Forgacs B et al. Isolated massive pleural effusion caused by pancreatico-pleural fistula. *Gastroenterol* 2000; 38: 583-5.
8. Schwartz ID, Olson LC. Left pleural effusion: masking subphrenic abscess caused by Salmonella enteritidis serotype Heidelberg. *Clin Pediatr* 1989; 28: 266-7.
9. Daskalogiannaki M, Prossopoulos P, Raissaki M, Tsardi M, Gourtsoyannis N. Malignant peritoneal mesothelioma presenting with respiratory symptoms. *Eur Radiol* 2000; 10: 814-6.

Síndrome de hiperestimulación ovárica

1. Remohi J, Romero JL, Pellicer A, Simón C, Navarro J. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 1999. p. 97-114.
2. Golan A, Ron-El R, Herman A et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430-40.
3. Serge Roden, Karine Juvin, Jean Paul Homason and Dominique Israel-Biet. An uncommon etiology of isolated pleural effusion. *Chest* 2000; 118: 256-8.
4. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril* 1992; 58: 249-61.
5. Rabau E, Serr DM, David A, Mashiach S, Lunenfeld B. Human Menopausal gonadotro-

- pins for anovulation and sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 92-8.
6. Schenker JG, Weinstein D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-68.
  7. Elchalal U, Schenker J. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: views and ideas. *Hum Reprod* 1997; 12: 1129-37.
  8. Berg PA, Navot D. Ovarian hyperstimulation syndrome: a review of pathophysiology. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9: 429-38.
  9. Ludwig M, Bauer O, Lopens A, Jelkmann W, Diedrich K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor can not predict de course of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13: 30-2.
  10. Delbaere A, Bergmann PJ, Englert Y. Features of the renin-angiotensin system in ascites and pleural effusion during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 241-4.
  11. Moohan JM, Curcio K, Leoni M, Healy D, Hurley V. Low intraovarian vascular resistance: a marker for severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 728-32.
  12. Loret de Mola JR, Arredondo-Soberon F, Randle CP, Tureck RT, Friedlander MA. Markedly elevated cytokines in pleural effusion during the ovarian Hyperstimulation syndrome: trasudate or ascities. *Fertil Steril* 1997; 67: 780-2.
  13. Abramov Y, Schenker JG, Lewin A, Friedler S, Nisman B, Barak V. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 1381-6.
  14. Johnson RF, Loo RV. Hepatic hydrothorax: studies to determine the source of the fluid and report of thirteen cases. *Ann Intern Med* 1964; 61: 385.
  15. Grefberg N, Danielson BG, Benson L, Pitkanen P. Right-side hydrothorax complicating peritoneal dialysis. *Nephron* 1983; 34: 130-4.
  16. Daniel Y, Yaron Y, Oren M, Peyser MR, Lesing JB. Ovarian hyperstimulation syndrome manifests as acute unilateral hydrothorax. *Hum Reprod* 1995; 10: 1684-5.
  17. Abramov Y, Elchalal U, Schenker J. Pulmonary manifestations of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril* 1999; 71: 645-51.
  18. Man A, Schwarz Y, Greif J. Pleural effusion as presenting symptom of ovarian hyperstimulation syndrome. *Eur Respi J* 1997; 10: 2425-6.
  19. Moggi Zafferani V, Nicolau Pastrie F, Romero Plaza A, Ramis Bisellach P. El síndrome de hiperestimulación ovárica como causa de derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 192-3.
  20. Thomas Gregory W, Phillip E. Patton. Isolated pleural effusion in severe ovarian hyperstimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1468-71.
  21. Tulandi T, Meines RA, Arronet GH. Ovarian hyperstimulation syndrome following ovulation induction with hMG. *Int J Fertil* 1984; 29: 113-7.
  22. Navot D, Relou A, Birkenfel A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 210-5.
  23. Bryce RL, Rickert RH, Saunders DM. Ultrasound in gonadotropin therapy: a better predictor of ovarian hyperstimulation. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1981; 21: 237-41.
  24. Remohí J, Bellver J. Síndrome de hiperestimulación ovárica. Técnicas de reproducción asistida nº 3. Actualizaciones de la Sociedad Española de Fertilidad. 2001.
  25. Van de Vrie W, Baggen MGA, Visser W, Derkx FHM, Morrel B, Ouwendijk RJTh. High renin and prorenin in plasma and pleural exudates of a patient with the ovarian hyperstimulation syndrome. *Netherlands Journal of Medicine* 1997; 51: 232-6.
  26. Rinaldi ML, Spirtos NJ. Chest tube drainage of pleural effusion correcting abdominal ascites in a patient with severe ovarian hyperstimulation syndrome: a case report. *Fertil Steril* 1995; 63: 1114-7.



# NEUMOTÓRAX Y HEMOTÓRAX

Yat-Wah Pun

## NEUMOTÓRAX

### DEFINICIÓN

El efecto devastador de las heridas penetrantes (neumotórax abierto) era bien conocido en la antigüedad, pero el significado y la fisiopatología del neumotórax (N) en la patología respiratoria son desconocidos hasta época muy reciente. Boerhaave descubrió en 1724 que, en los pacientes con rotura espontánea de esófago, había gran acumulación de aire intrapleural. Combulsier notó en 1747 que la disminución de la función pulmonar se debe a la compresión pulmonar por la presencia de aire intrapleural. En 1803, Itard reconoció esta enfermedad como una entidad patológica distinta y acuñó el término “neumotórax”. En 1819, Laennec describió las manifestaciones clínicas de esta enfermedad. El descubrimiento de los rayos X en 1895 por Röntgen y la publicación de un trabajo sobre empiema en 1918 por Graham facilitaron el diagnóstico y comprensión del N. En 1932, Kjaergaard señaló que la rotura de bullas pulmonares es la causa más frecuente de N espontáneo, en lugar de la tuberculosis, en individuos aparentemente sanos. En las décadas siguientes, el reposo en cama durante semanas fue sustituido poco a poco por el drenaje intratorácico con tubo como tratamiento más habitual del N espontáneo (NE).

El Neumotórax (del griego: Πνεῦμα = aire, θώραξ = tórax) se define como la presencia de aire en el espacio pleural. Esto causa un mayor o menor colapso del pulmón y la correspondiente repercusión en la mecánica respiratoria y hemodinámica del paciente.

Se puede clasificar el N según: la etiología (espontáneo, adquirido), la presentación clínica (simple, complicado), la magnitud del

mismo (marginal, moderado, masivo) o los hallazgos macroscópicos de las lesiones en cirugía (Vanderschueren estadio I-IV). En la literatura médica se suele dividir el N en: espontáneo (NE) y adquirido (Tabla 1). El NE es el que surge repentinamente sin intervenir ningún agente externo. Puede presentarse en individuos sanos sin enfermedades pulmonares conocidas (NE primario), o en pacientes con enfermedades torácicas clínicas o radiológicamente evidentes (NE secundario). Se denomina N adquirido cuando la entrada de aire está provocada bien por traumatismo torácico, con o sin herida penetrante, bien de forma iatrogénica como consecuencia de algún procedimiento diagnóstico o terapéutico.

El N se denomina abierto cuando la herida abierta de la pared torácica permite la entrada y la salida del aire de la cavidad pleural con los movimientos respiratorios. El N a tensión o hipertensivo ocurre cuando la herida pulmonar o parietal provoca un flujo de aire unidireccional de forma valvular hacia el espacio pleural y la acumulación continua del aire intrapleural crea una presión superior a la atmos-

TABLA 1. **Clasificación del neumotórax**

Espontáneo
Primario
Secundario
Adquirido
Iatrogénico
Procedimientos médicos
Barotrauma
Traumático
Contusión torácica
Herida penetrante

férica y desplaza el mediastino al hemitórax contralateral. El N por barotrauma se presenta como complicación en pacientes que requieren ventilación mecánica. El N terapéutico o artificial, ahora en desuso, se utilizaba en la primera mitad del siglo pasado como medio de colapsoterapia en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar.

En ocasiones, el N puede asociarse con derrame pleural y, según la naturaleza del líquido pleural, se le denomina: hidroneumotórax cuando se acompaña de líquido seroso, pio-neumotórax cuando existe pus pleural o hemo-neumotórax cuando el líquido es hemorrágico.

### EPIDEMIOLOGÍA

Existen pocos datos sobre la epidemiología del N. La fuente frecuentemente citada en la literatura procede de los datos recogidos del municipio de Olmsted de los EE.UU.<sup>(1)</sup>, en que se informó una incidencia de 7,4/100.000 para hombres y 1,2/100.000 para mujeres en el NE primario y de 6,3/100.000 para hombres y 2/100.000 para mujeres en el NE secundario. La relación de incidencias entre hombres y mujeres, ajustada a la edad en NE primario, fue de 6,2:1. Un reciente estudio en Inglaterra<sup>(2)</sup> reveló que las incidencias anuales de consulta por NE (primario y secundario) fueron 24/100.000 para hombres y 9,8/100.000 para mujeres, mientras que las de ingreso hospitalario por este mismo motivo fueron 16,7/100.000 y 5,8/100.000 para hombres y mujeres, respectivamente. Se publicaron unas cifras similares de un municipio de Estocolmo de Suecia<sup>(3)</sup>. Dado que muchos casos de NE primario leve pueden tener pocos síntomas y pasar inadvertidos, la incidencia real puede ser aún mayor.

En un Servicio de Cirugía Torácica de un hospital general del área sanitaria de Madrid, el NE puede llegar a ocupar un 17 % de los ingresos anuales y un 36 % de los ingresos por urgencias<sup>(4)</sup>.

La incidencia de NE primario ha experimentado un claro incremento a lo largo de los años<sup>(1,3)</sup>. En un estudio de Islandia<sup>(5)</sup>, se comu-

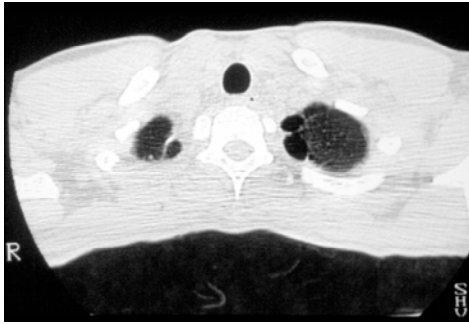
nicó un alarmante aumento de incidencia anual de 0,1 a 4 por 100.000 habitantes durante el período 1950 a 1974. Bense relacionó este hallazgo con el crecimiento del hábito de tabaquismo<sup>(6)</sup> y demostró que el fumar aumenta 22 veces el riesgo de padecer NE en hombres y 9 veces en mujeres y que la relación dosis-enfermedad es estadísticamente significativa<sup>(7)</sup>.

### ETIOPATOGENIA

En estado fisiológico, la pleura visceral y la parietal están separadas por una lámina fina (10-27 micras) de líquido, y el espacio pleural es casi virtual. La presión intrapleural es subatmosférica durante todo el ciclo respiratorio normal y es el resultado de las fuerzas elásticas opuestas del pulmón y de la pared torácica que tienden a separar las dos superficies pleurales. Esta presión negativa se mantiene por la reabsorción neta y constante del líquido pleural a través de los capilares. La presión intraalveolar, relativamente positiva en comparación con la interpleural, sostiene el pulmón en expansión total durante la respiración. La introducción incidental de aire en este espacio hace perder la presión negativa intrapleural y el pulmón se colapsa por su propia fuerza retráctil, hasta llegar a un nuevo punto de equilibrio entre la presión intraalveolar y la intrapleural. La fuente más común de este aire es el propio pulmón, como consecuencia de una laceración de la pleura visceral. También puede proceder de la atmósfera por una herida en la pared torácica o a través de la rotura de algún órgano mediastínico como el esófago, la tráquea y los bronquios principales. Más raramente, el acúmulo de aire se debe a la presencia de gérmenes productores de gas en la cavidad pleural.

### Neumotórax espontáneo primario

En el NE primario, aunque los pacientes están aparentemente sanos, la causa de la enfermedad se debe generalmente a la rotura de pequeñas bullas subpleurales en el vértice pulmonar. Se encuentran bullas ipsilaterales en un



**FIGURA 1.** Lesiones bulosas contralaterales.

46-52 % de los casos estudiados con la tomografía axial computarizada (TAC)<sup>(7,8)</sup> y en un 69-77 % mediante la toracoscopia<sup>(9,10)</sup>. Las lesiones bulosas contralaterales son también comunes, 54 % en TAC<sup>(11)</sup> (Fig. 1) y 93 % en cirugía bilateral<sup>(12)</sup>. Comparado con el grupo de control, estos pacientes tienen más frecuentemente otros tipos de lesiones, como el enfisema subpleural o centrilobulillar<sup>(13)</sup>. Incluso cuando no se detectan lesiones macroscópicas durante la videotoracoscopia, el estudio histológico del vértice pulmonar extirpado demuestra siempre lesiones enfisematosas o bullas subpleurales<sup>(14)</sup>.

El mecanismo de formación de las bullas y los factores que precipitan su rotura no son bien conocidos. El que muchos de los pacientes con NE primario sean altos y delgados hace pensar que la mayor presión negativa intrapleural en el vértice resulta de una sobredistensión alveolar y la formación de bullas en esta zona<sup>(15)</sup>. Otra teoría es que la relativamente baja perfusión en el vértice pulmonar de estos pacientes produce una lesión isquémica y formación de bullas subpleurales<sup>(16)</sup>. Los estudios recientes sobre enfisema pulmonar aportan datos sobre la hipótesis del desequilibrio proteasas-antiproteasas inducido por el exceso de estrés oxidativo y la participación de leucocitos y macrófagos. El exceso de proteasas causa un daño irreversible de la matriz pulmonar y la formación de enfisema y bullas pulmonares. Los efectos nocivos conocidos del humo de tabaco y la alta proporción de fumadores entre los pacientes con NE primario potencian

esta hipótesis. Algunos autores relacionan el patrón de conducta tipo A<sup>(17)</sup> y factor genético, HLA haplotipo A2B40<sup>(18)</sup>, con la patogenia.

Se postulaba que tanto el ejercicio físico como los cambios climatológicos podían provocar la aparición de NE primario. Sin embargo, la influencia de los cambios de presión atmosférica aún no está claramente demostrada<sup>(19)</sup> y el ejercicio físico en sí debe jugar un papel poco significativo ya que en dos grandes series sólo un 9 % de NE ocurre durante su práctica<sup>(15)</sup>.

### Neumotórax espontáneo secundario

El NE puede ser secundario a múltiples enfermedades pulmonares y extrapulmonares (Tabla 2), y suele ocurrir como complicación tardía de enfermedades pulmonares destructivas (necrosis, fibrosis o cavitación) u obstructivas. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la causa más frecuente y la probabilidad de NE es mayor cuanto más avanzada es la enfermedad por lo que la aparición de N tiene seria repercusión clínica en estos pacientes que poseen una reserva cardiorrespiratoria ya muy limitada.

El N se presenta en un 2-6 % de pacientes infectados por HIV, y en la mayoría de ellos se asocia con neumonía por *P. carinii*<sup>(20)</sup>. Las infecciones pulmonares cavitadas (tuberculosis, neumonía necrotizante por estafilococo) tienen también propensión a causar N. Un 10 % de los pacientes con fibrosis quística, un 25 % de los de histiocitosis de células de Langerhans y hasta un 80 % de los de linfangioleiomiomatosis<sup>(21)</sup> pueden complicarse con N en el curso de la enfermedad. La necrosis del tumor pulmonar, tanto primario como metastásico, con apertura a la cavidad pleural, puede dar origen a N. El N catamenial se produce dentro de 48 a 72 horas después del comienzo de la menstruación en mujeres que tienen antecedente de endometriosis pélvica.

### Neumotórax adquirido

Muchos actos médicos pueden tener como complicación el N. La toracocentesis, la biop-

**TABLA 2. Causas más frecuentes del neumotórax secundario**

*Enfermedad de vía aérea*

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (enfisema difuso o bullosa)  
Fibrosis quística  
Asma

*Infección*

Tuberculosis pulmonar  
Neumonía por *Pneumocystis carinii*  
Neumonías necrotizantes  
Micosis  
Infección pleural

*Enfermedad intersticial pulmonar*

Fibrosis pulmonar idiopática  
Sarcoidosis  
Histiocitosis de células de Langerhans  
Linfangioleiomiomatosis  
Esclerosis tuberosa

*Enfermedad del tejido conectivo*

Artritis reumatoide  
Miositis inflamatorias  
Síndrome de Marfan

*Neoplasia*

Carcinoma broncogénico  
Metástasis (sarcoma)

*Endometriosis (neumotórax catamenial)*

sia pleural, la biopsia pulmonar transbronquial por fibrobroncoscopia, la punción pulmonar transparietal, la colocación de marcapasos o de vías venosas centrales son los ejemplos más frecuentes. La incidencia del N iatrogénico depende de la experiencia de cada centro y del protocolo diagnóstico y terapéutico que adopte. La rotura del esófago, tanto espontánea (síndrome de Boerhaave), como instrumental (esofagoscopia) o traumática, casi siempre se convierte en mediastinitis y progresa hacia pnoneumotórax. La rotura de las vías respiratorias altas también puede conducir a N, pero los signos más llamativos sue-

len ser enfisema subcutáneo y neumomediastino.

Las heridas penetrantes de la pared torácica, tanto por arma blanca como por arma de fuego, producen N por lesionar el pulmón y/o crear una comunicación entre el espacio pleural y la atmósfera exterior. Se asocian frecuentemente con lesiones de otros órganos torácicos y con N complicado (N a tensión, hemonemotórax o N abierto). Las contusiones torácicas suelen causar N por fracturas costales y la consecuente laceración pulmonar. Las contusiones por impacto de alta energía (accidente de tráfico, caída de altura) pueden provocar N secundario a una rotura del pulmón o de los órganos mediastínicos por el mecanismo de compresión o desaceleración.

El barotrauma es una complicación común de la ventilación mecánica a presión positiva que produce una sobreexpansión pulmonar y la rotura de alvéolos y, como consecuencia, el enfisema intersticial, las bullas subpleurales, el neumomediastino, el enfisema subcutáneo y el N. El N ocurre en un 3-5%<sup>(22)</sup> y está relacionado con las lesiones pulmonares coexistentes y el nivel de la alta presión de las vías aéreas, medidas por la presión máxima inspiratoria (PIP) y la presión positiva espiratoria final (PEEP)<sup>(23)</sup>. Con frecuencia se complica con N a tensión y fístula broncopleural persistente.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia del aire en el espacio pleural reduce los volúmenes pulmonares ventilatorios y la distensibilidad pulmonar, provocando un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión pulmonar. La repercusión clínica del N depende de la presión y de la cantidad de aire acumulado, pero también de la reserva funcional del propio individuo. El N traumático produce además síntomas relacionados con otras lesiones del mismo traumatismo.

El NE primario suele aparecer en jóvenes altos y delgados, entre 20 y 30 años de edad, y es mucho más frecuente en hombres. En menos de un 10% de los casos es asintomático y entre los sintomáticos el 80% ocurre

cuando el paciente está en reposo o desarrollando una actividad normal. Generalmente el paciente se queja de dolor pleurítico y/o disnea aguda de forma repentina. El dolor puede ser leve o severo en el comienzo y continúa como dolor pesado que se acentúa con los movimientos respiratorios. Si el N es pequeño, el dolor puede ser el único síntoma y desaparece unas horas más tarde. Muchos de estos pacientes no acuden a la consulta médica o acuden sólo tardíamente. En caso de N masivo o a tensión, la presentación clínica es más acusada. Otros síntomas, como tos irritativa, ortopnea y hemoptisis son menos frecuentes.

La exploración física de los pacientes con un N mínimo puede ser normal. El signo más común es la taquicardia. En el N moderado o en el masivo, se pueden detectar la disminución de movimiento del hemitórax afectado, el aumento de resonancia en percusión y la disminución tanto del murmullo vesicular como de la transmisión de la voz en auscultación. En caso de N a tensión se puede observar la presencia de cianosis, hipotensión y taquicardia mayor de 135 latidos por minuto. La gasometría arterial suele ser normal en el N pequeño pero en los de más del 25 % se observa hipoxemia y aumento del gradiente de oxígeno alvéolo-arterial<sup>(24)</sup>. En el N hipertensivo, son frecuentes una hipoxemia severa y alcalosis respiratoria. Las alteraciones en el electrocardiograma son raras, aunque, en el N masivo izquierdo, la presencia de aire puede ocasionar una disminución del complejo QRS y de onda R y una inversión de onda T que hacen confundirlo con un infarto de miocardio de la pared anterior.

Los síntomas y signos en pacientes con enfermedades pulmonares asociadas son mucho más llamativos. Un N pequeño en pacientes con EPOC grave puede causar disnea, hipercapnia e hipoxemia severa, e incluso hipotensión y fracaso cardio-respiratorio. La exploración física es poco reveladora debido a la enfermedad de base. Ante un paciente con EPOC y la aparición de dolor torácico unilateral y aumento de disnea sin una apa-



FIGURA 2. Línea de pleura visceral en Rx Tórax.

rente causa, se debe pensar en la posibilidad de N y buscar la confirmación radiológica. En el N traumático, el enfisema subcutáneo y la herida soplante (el aire entra y sale por la herida con los movimientos respiratorios) son los signos físicos más característicos.

## DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas suelen sugerir el diagnóstico de N al médico que está alerta. El diagnóstico se confirma al identificar la línea de la pleura visceral en la radiografía postero-anterior del tórax (Fig. 2). En caso de duda o de N pequeño apical, la radiografía en espiración forzada o en decúbito lateral puede ayudar al diagnóstico. Con cierta frecuencia el N se acompaña de un pequeño derrame pleural seroso con eosinofilia, como consecuencia de irritación pleural por el aire. Un derrame mayor puede significar un hemo-neumotórax en caso de N traumático o NE primario y un probable pneumotórax en caso de NE secundario. En el N hipertensivo, se observa en la radiografía un colapso total del pulmón del lado afectado y el desplazamiento contralateral del mediastino. En pacientes con NE secundario o en traumatismos, se pueden encontrar otras lesiones parietales, pulmonares o mediastínicas asociadas, cuya identificación es importante para plantear el diagnóstico diferencial y el tratamiento. Algunas veces en el enfisema bulloso, la diferenciación entre una gran bulla y un N puede ser muy difícil. Por regla

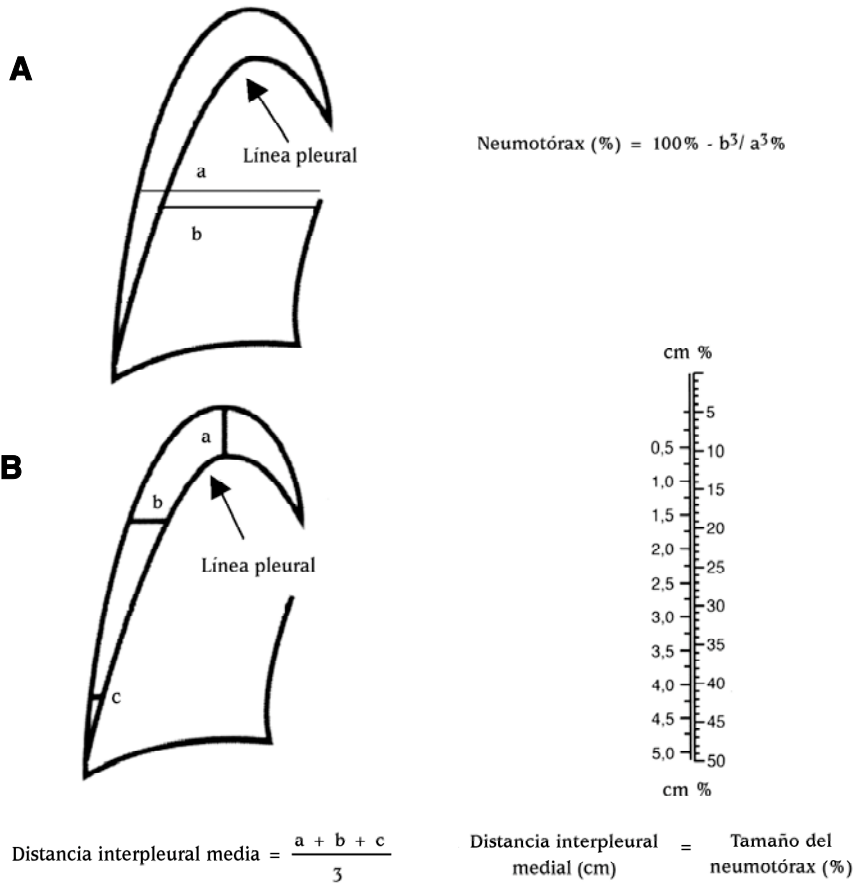


FIGURA 3. Métodos de cuantificación del tamaño de neumotórax [A] Light, 1993, y B) Rhea, 1982].

general, la línea pleural en el N es convexa hacia la pared costal, al contrario que la línea de bulla, que es cóncava. Cuando el diagnóstico no es seguro, se puede recurrir a la TAC que, aunque es raramente necesaria en el diagnóstico del N, aporta informaciones adicionales sobre el parénquima pulmonar y el mediastino.

### Cuantificación del tamaño de neumotórax

Se puede clasificar el N según el grado de colapso del pulmón o, más habitualmente de forma inversa, según el volumen del aire acumulado. Se conoce como N pequeño o marginal cuando el tamaño es menor del 20 %,

moderado de 20 al 40 % y masivo mayor del 40 %<sup>(25)</sup>. Esta clasificación es útil especialmente para el NE, ya que en muchas pautas de tratamiento la actitud terapéutica depende del tamaño del N. El *shunt* anatómico<sup>(24)</sup> y, en cierta forma, la clínica del paciente también están en proporción con el grado de colapso del pulmón. Hasta ahora no existe consenso universal en el método de cuantificar el tamaño. El estudio de consenso de los EE.UU.<sup>(26)</sup> utiliza la denominación de N pequeño cuando la distancia entre el ápex pulmonar y la cúpula torácica es menor de 3 cm, mientras que en el protocolo de tratamiento de NE de la Sociedad Torácica Británica (*BTS, British Thoracic*

*Society*)<sup>27)</sup>, denomina N pequeño cuando el pulmón está rodeado de un pequeño borde de aire. La estimación del tamaño del N por la simple observación de la radiografía de tórax tiende a subvalorarlo ya que el volumen es proporcional al cubo del diámetro. Una forma sencilla de calcular el tamaño es restar del 100% el porcentaje que se obtiene dividiendo el diámetro al cubo del pulmón colapsado por el cubo del hemitórax afectado<sup>(28)</sup>. Rhea sugiere el uso de un nomograma después de haber calculado la distancia interpleural media del N en una radiografía postero-anterior simple<sup>(29)</sup> (Fig. 3). Ambos métodos ofrecen una fórmula útil y reproducible de cuantificar el N sólo si se asume que el pulmón adapta una conformación constante al colapsarse hacia el hilio, hecho que no siempre es la norma.

## TRATAMIENTO

Además de aliviar los síntomas y evitar las complicaciones, el tratamiento del N tiene dos objetivos principales: conseguir la reexpansión del pulmón y prevenir la recidiva. Hasta la fecha no existe un consenso universal sobre las pautas a seguir en las diferentes modalidades de tratamiento disponibles: reposo, oxigenoterapia, toracocentesis, drenaje con catéter fino, drenaje con tubo, pleurodesis, toracosopia, cirugía videotoroscópica y toracotomía. La elección del tipo de tratamiento depende de la etiología del N, el grado de colapso del pulmón, la sintomatología, la probabilidad de recidiva y la ocupación profesional del paciente. Recientemente la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) publicó en la serie de Recomendaciones SEPAR la tercera edición de Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del N<sup>(30)</sup>. Han introducido algunas modificaciones con respecto a las ediciones anteriores, sobre todo en el uso de aspiración continua desde los primeros momentos después de la colocación de tubo de drenaje, y en acortar el tiempo de drenaje con tubo de 7 a 2 días, para retirarlo en caso de resolución, o de 7 a 5 días para considerar la cirugía en caso de falta de respuesta.

Generalmente, reposo, aspiración y drenaje torácico solucionan el 80-90% de los casos del NE que aparece por primera vez. Sin embargo, un 30% (16-52%) de los NE primarios recidiva<sup>(31)</sup> y la mayoría de ellos en los siguientes 12 meses. El NE secundario tiene una tasa de recidiva similar. La actuación directa por cirugía sobre las lesiones causantes del N y la pleurodesis química o mecánica son los procedimientos que se emplean para los casos que no responden a los tratamientos anteriores y/o para prevenir las recidivas (Fig. 4).

## Reposo y observación

En los pacientes con un N pequeño y pocos síntomas, el reposo puede ser una opción de tratamiento<sup>(32)</sup>. Se estima que el 1,25% del aire intrapleural se absorbe cada 24 horas<sup>(33)</sup> y un N del 20% tardará más de dos semanas en resolverse con reposo sólo. El uso de oxígeno suplementario puede acelerar hasta cuatro veces la velocidad de absorción del N por incrementar el gradiente de presión parcial de N<sub>2</sub> entre el aire pleural y el intraalveolar<sup>(34)</sup>. El reposo como tratamiento se indica normalmente a los pacientes jóvenes con el NE primario y algunos iatrogénicos seleccionados. Es aconsejable reservar el reposo en domicilio sólo para el NE primario y, de cualquier forma, después del control de radiografías y observación hospitalaria de 12 a 24 horas para asegurar que no haya progresión del N y/o síntomas. El paciente debe tener fácil acceso al hospital para el seguimiento radiológico y estar bien informado de las posibles complicaciones de la enfermedad. En caso de falta de mejoría en una semana o de la progresión del N está indicado el drenaje torácico. Para los pacientes que están en observación hospitalaria, se recomienda el uso del oxígeno para acelerar el proceso de absorción del aire pleural.

## Toracocentesis

Como primera medida de urgencia, la toracocentesis con aguja sirve para descomprimir un N a tensión y evitar las complicaciones. En N moderados, se puede aspirar el aire por

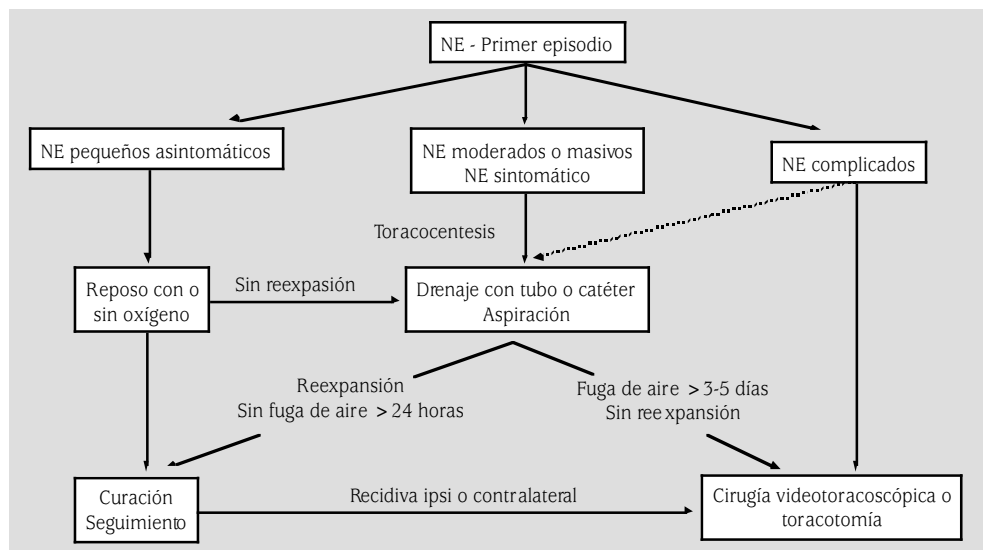


FIGURA 4. Algoritmo de tratamiento del neumotórax espontáneo.

toracocentesis mediante una jeringa conectada con una cánula o un catéter fino introducido al espacio pleural. La punción se realiza con anestesia local en el segundo espacio intercostal, línea claviclar media, o en el 4° o 5° espacio intercostal, línea axilar media. La simple aspiración de aire puede llegar a tener un 80 % de éxito en NE primario<sup>(35)</sup> y 75 % en N iatrogénico simple causado por punción de aguja<sup>(36)</sup>. La BTS preconiza este procedimiento en NE moderado/masivo y se reserva el drenaje con tubo para cuando fracase este método<sup>(27)</sup>.

#### Drenaje con tubos o catéteres de pequeño calibre

El drenaje convencional con tubo, de calibre 20 a 28 Fr. (graduación francesa), es el tratamiento más habitual del N y es la técnica de elección para el NE secundario, el N complicado con derrame y el N a tensión. El tubo se coloca en los mismos lugares de la toracocentesis antes mencionados y se conecta a un sistema de drenaje bajo agua (tipo Bülow). La aplicación de aspiración continua acelera la salida de aire y es útil cuando la fuga es grande, pero no siempre es necesaria para

solucionar el N<sup>(37)</sup>. Por el contrario, la reexpansión pulmonar brusca por una aspiración fuerte puede provocar dolor intenso, disnea, hipotensión y a veces incluso el edema unilateral del pulmón. Actualmente la SEPAR recomienda la aspiración continua de -15 a -25 cm H<sub>2</sub>O de presión en todo tipo de drenaje, de forma inmediata, o diferida unas horas más tarde si el N es mayor del 50 %<sup>(30)</sup>. Cuando el pulmón esté totalmente reexpandido y la fuga de aire cese o sea mínima, se puede sustituir el sistema de drenaje bajo agua con una válvula de flujo unidireccional, tipo Heimlich, lo que permitiría una mayor movilidad del paciente e incluso el tratamiento ambulatorio<sup>(38)</sup>. Normalmente la fuga de aire cesa en 48 a 72 horas y el tubo puede retirarse 24 horas más tarde si el pulmón se mantiene reexpandido. Muchos autores prefieren antes de retirar el tubo, pinzarlo durante unas horas y realizar un control radiográfico después para asegurarse que no existe ninguna fuga de aire no percibida<sup>(26)</sup>.

El drenaje con catéteres de pequeño calibre, de 7-14 Fr ha ganado mucha popularidad desde la introducción en 1970<sup>(39)</sup>. Los distintos modelos comercializados (Pleuro-cath, Neu-

mo-vent, etc.) tienen especiales diseños que facilitan la colocación. Se pueden emplear en NE primario o N adquirido simple, de cualquier tamaño, y consiguen un 85 % de resolución<sup>(40)</sup>. Tienen múltiples ventajas: fácil colocación, menor coste, menor dolor y mayor movilidad para el paciente y menos complicaciones<sup>(41,42)</sup>. Por su flexibilidad y pequeño calibre, estos catéteres son propensos a acodarse y obstruirse por fibrina o coágulo, por lo que no son adecuados para N con gran fuga de aire o N complicado con derrame. De la misma manera que el drenaje con tubo, el catéter de pequeño calibre puede conectarse al sistema bajo agua con o sin aspiración o a la válvula de Heimlich para pacientes ambulantes.

### Pleurodesis

Debido a la alta tendencia de recidiva de NE, muchos autores abogan por la pleurodesis o sínfisis pleural como método de prevención. Se puede conseguir la sínfisis instilando en el espacio pleural un agente esclerosante (pleurodesis química [PQ]) o friccionando directamente las superficies pleurales o con pleurorectomía (pleurodesis mecánica [PM]). La PQ es una técnica sencilla que se puede realizar sin cirugía mediante la introducción del agente a través del tubo de drenaje o por toracoscopia. De las muchas sustancias utilizadas para la pleurodesis en el NE: nitrato de plata<sup>(43)</sup>, quinacrina<sup>(44)</sup>, aceite de oliva<sup>(45)</sup>, dextrosa hipertónica<sup>(46)</sup>, bleomicina<sup>(47)</sup>, sangre autóloga<sup>(48)</sup>, colas biológicas<sup>(49)</sup>, tetraciclina<sup>(50,51)</sup> y talco<sup>(52,53)</sup>, sólo el talco y algunos derivados de la tetraciclina están actualmente en uso. La tetraciclina, no disponible actualmente, redujo del 41 al 25 % la tasa de recidiva de NE en un estudio prospectivo<sup>(50)</sup>. Los derivados, la doxiciclina y la minociclina, empleados en una dosis de 5 mg/kg, parecen tener resultados similares. El talco, silicomagnésico hidratado,  $Mg_5(OH)_2(Si_4O_{10})$ , es más eficaz que la tetraciclina en inducir la fibrosis y sínfisis pleural. En un estudio comparativo, la incidencia de recidiva es del 8 % en el grupo de pleurodesis por talco y del 13 % en el grupo por tetraciclina<sup>(52)</sup>.

Se puede inyectar el talco en forma de suspensión a la cavidad pleural a través del tubo de drenaje o pulverizarlo en forma de polvo seco a las superficies pleurales por toracoscopia o por toracotomía. Se recomienda una dosis de 2 gramos por tener la misma eficacia que dosis mayores<sup>(53)</sup>. Tanto la tetraciclina como el talco tienen efectos secundarios importantes, como la fiebre y el intenso dolor pleurítico, y el segundo esclerosante causa ocasionalmente neumonitis y síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>(54)</sup>. Aunque la pleurodesis con talco no parece tener repercusión funcional pulmonar significativa a largo plazo<sup>(55)</sup>, el polvo no purificado puede estar contaminado de asbesto y someter al paciente al riesgo de mesotelioma.

La PQ se emplea habitualmente para el tratamiento del derrame maligno, pero su uso de rutina no está aconsejado en el NE (Recomendaciones SEPAR), ya que la intensa fibrosis que crea dificulta enormemente cualquier futura toracotomía de un paciente joven o de un paciente con NE secundario y probable candidato a un trasplante pulmonar. La indicación de la PQ debe ser individualizada y llevarse a cabo sólo cuando el pulmón está totalmente reexpandido con drenaje. La fuga continua de aire disminuye la posibilidad de éxito.

### Toracoscopia y cirugía videotoroscópica

España tiene amplia experiencia en la toracoscopia diagnóstica, que se realiza con un trocar y bajo anestesia local<sup>(56)</sup>. La toracoscopia permite la valoración directa de la cavidad pleural y la instilación de agentes esclerosantes para una PQ. Según los hallazgos toracoscópicos, Vanderschueren<sup>(57)</sup> clasifica el N en 4 estadios: 1, sin anomalía; 2, presencia de adherencias pleurales pero sin evidencias de bullas o *blebs* (colección de aire o ampolla subpleural); 3, pequeños *blebs* o bullas < 2 cm de diámetro; 4, múltiples bullas > 2 cm y *blebs* con o sin adherencias pleurales. Asumiendo que la existencia de bullas puede ser un factor de riesgo de recidiva, algunos autores se basan en estos hallazgos para tomar decisiones tera-

**TABLA 3. Técnicas utilizadas para el tratamiento de neumotórax en CVT**

*Sobre las bullas*

- Sello con adhesivos
- Electrocoagulación
- Clipping* (grabar con grabas hemostáticas)
- Looping* (ligadura con Endoloop)
- Endosutura
- Cauterización con laser
  - CO<sub>2</sub>, Nd:YAG
- Resección con endocortadora (*stapler*)

*Sínfisis pleural*

- Escarificación
  - Electrocoagulación, argón, laser
- Pleurodesis química
  - Cola biológica, tetraciclina, talco
- Pleurectomía parcial
- Abrasión pleural

péuticas: drenaje con tubo en estadios 1 y 2 y toracotomía en estadios 3 y 4<sup>(58)</sup>. Otros autores prefieren la PQ en los estadios inferiores y se reservan la toracotomía para bullas mayores de 2 cm<sup>(59,60)</sup>. A pesar de las interesantes observaciones, la toracosopia es una técnica sofisticada y no está disponible en todos los centros hospitalarios. Además, el hecho de que la mayor parte de los NE en el primer episodio responde a procedimientos mucho más sencillos, como la toracocentesis o el drenaje con catéter, hace que la toracosopia diagnóstica se emplee con poca frecuencia actualmente.

Con el desarrollo de la técnica vídeo-asistida en la década de los 90, la cirugía video-toroscópica (CVT) ha ganado mucha popularidad en el tratamiento quirúrgico del N. Es un procedimiento mínimamente invasivo y para su ejecución, se emplean 3-4 trócares y son necesarios la anestesia general y el colapso pulmonar ipsilateral mediante la intubación bronquial selectiva. Con la CVT se puede liberar el pulmón de las adherencias, tratar las bullas existentes y realizar la pleurodesis. Se

han publicado muchas técnicas para tratar la lesión pulmonar (Tabla 3)<sup>(61,62)</sup>, pero la resección con endocortadoras (*stapler*) es la que consigue los mejores resultados. La simple sutura, ligadura o destrucción con electrocoagulación o laser de las bullas necesitan materiales quirúrgicos consumibles mucho más económicos y son aplicables a bullas de tamaño pequeño. Normalmente la intervención se completa con una pleurodesis, bien por instilación de esclerosantes, por escarificación pleural con electrocoagulación o laser, por pleurectomía parcial, o bien por abrasión pleural con un fragmento de Márlex, una torunda de gasa o de estropajo plástico.

Muchos autores han confirmado la seguridad y la eficacia de la CVT<sup>(63-66)</sup>. La recidiva oscila entre un 4 y un 8% y es mayor que la de toracotomía (< 2%) debida generalmente a bullas no detectadas<sup>(67)</sup>. Las complicaciones postoperatorias ocurren en un 5 a un 12% de los casos y la mayoría consiste en fuga de aire prolongada, pero esta tasa puede subir hasta un 25% cuando se trata de NE secundarios<sup>(68)</sup>. La mayor desventaja de la CVT es la dificultad en localizar con exactitud el lugar de la fuga de aire. Cuando se comparan los resultados de la CVT con los de serie histórica de la toracotomía, algunos cirujanos encuentran ventajas en la primera por reducción del coste total, de la estancia hospitalaria y del dolor postquirúrgico<sup>(69,70)</sup>. Aunque los recientes estudios aleatorizados no pueden confirmar estas ventajas<sup>(71)</sup>, la CVT sigue siendo una alternativa válida a la toracotomía en el tratamiento del N.

### Toracotomía

La toracotomía es el último recurso en el tratamiento del N. Su alta capacidad resolutive y su baja tasa de recidiva (< 2%) sirven como el estándar de oro (*gold standard*) para comparar los resultados con otras modalidades de tratamiento. En el NE, está indicada cuando existen complicaciones, cuando fracasan otros tratamientos menos agresivos o cuando el riesgo o la probabilidad de recidiva son altos (Tabla 4). Cuando fracasa el drena-

**TABLA 4. Indicaciones quirúrgicas de NE (recomendaciones SEPAR)**

Hemoneumotórax
Neumotórax a tensión
NE bilateral simultáneo
NE recidivante
NE contralateral
Fuga de aire > 5 días
Sin reexpansión pulmonar
Bullas en radiografía
Profesiones de riesgo

je, el tiempo de espera para la cirugía es un punto de discrepancia. De todas formas, si la fuga de aire persiste durante más de dos días, continuar la aspiración por más tiempo influye poco en el resultado<sup>(72)</sup>. Los pacientes con profesiones de riesgo son: pilotos, marineros, camioneros, viajeros frecuentes, etc. En el N adquirido, se realiza la toracotomía en los complicados con empiema, hemorragia o fuga de aire masiva que no son controlables con el tubo de drenaje, y en los que están asociados con lesiones de otros órganos torácicos que necesitan resección o reparación quirúrgica. Por la toracotomía se identifican las lesiones pulmonares y el punto de fuga de aire, se realiza la resección de bullas y se efectúa la eventual abrasión pleural o pleurectomía. La toracotomía axilar amiotómica es la técnica más utilizada en el NE por la baja morbilidad y por ser cosméticamente más aceptable<sup>(73)</sup>. Otros abordajes, como la esternotomía media o la esternotomía transversal, se utilizan raramente para tratar lesiones bilaterales<sup>(74)</sup>.

## COMPLICACIONES

Las complicaciones del N son poco frecuentes pero, por la gravedad de las consecuencias, se debe prestar especial atención en su diagnóstico y tratamiento. Las principales

son el N a tensión, el N abierto, el hemoneumotórax, el pnoneumotórax, el N bilateral simultáneo, el edema pulmonar post-reexpansional, y el N crónico.

### Neumotórax a tensión

El N a tensión o hipertensivo puede ocurrir tanto en NE como en N traumáticos. La entrada continua de aire en la cavidad pleural por mecanismo valvular incrementa la presión intrapleural hasta niveles por encima de la atmosférica. Esta situación es más frecuente en pacientes con traumatismo o con ventilación pulmonar asistida. El colapso del pulmón y la compresión del mediastino disminuyen el gasto cardíaco y provocan el fracaso cardiorespiratorio. Se manifiesta clínicamente con taquicardia severa, cianosis, diaforesis profusa, disnea e hipotensión. Es necesaria la descompresión urgente por toracocentesis y drenaje con tubo.

### Neumotórax abierto

El N abierto se produce por heridas penetrantes de tórax. Si la apertura es lo suficientemente grande, el aire entra más fácilmente a la cavidad torácica por la herida que por la tráquea, lo que disminuye la ventilación efectiva del pulmón y causa hipoxemia y retención carbónica. La situación es potencialmente mortal para el paciente si no se corrige oportunamente. La herida soplante se reconoce fácilmente y se debe tratar con drenaje torácico y cierre de la herida.

### Hemoneumotórax

La causa más frecuente de hemoneumotórax es el traumatismo. La frecuencia de hemoneumotórax espontáneo en una serie de más de 2.500 casos de NE de una sola institución es de 2,3 %<sup>(75)</sup>. La hemorragia en el NE primario se debe normalmente al desgarramiento de bridas pleurales cuando se colapsa el pulmón. Las lesiones vascularizadas localizadas en la periferia del pulmón, por ejemplo, la metástasis de un hepatocarcinoma o una caverna tuberculosa, pueden originar el hemoneumo-

tórax. El hemotórax que acompaña a un N cataménial también es bien conocido<sup>(76)</sup>. El tratamiento inicial consiste en drenaje con tubo, que sirve para reexpandir el pulmón y cuantificar el sangrado. Generalmente, la pequeña hemorragia se detiene con la reexpansión pulmonar. En caso contrario, o cuando hay una gran acumulación de coágulos, está indicada la exploración quirúrgica.

### **Pionemotórax**

El pionemotórax suele manifestarse como complicación de una neumonía necrotizante o una rotura esofágica. El tratamiento con antibióticos adecuados y el drenaje con tubo son imprescindibles. La rotura esofágica precisa casi siempre la cirugía, pero un empiema tratado precoz y adecuadamente puede evitar una dolorosa toracotomía y la evolución a un fibrotórax.

### **Neumotórax espontáneo bilateral simultáneo**

El NE bilateral simultáneo no es raro. Aparece en un 4% de los pacientes en una gran serie<sup>(77)</sup>. Es más frecuente en pacientes con enfermedades pulmonares, especialmente las de origen mesenquimal, pero no en pacientes con enfisema bulloso. Se aconseja la cirugía bilateral para evitar la recidiva.

### **Edema pulmonar post-reexpansión**

Por mecanismo desconocido, la reexpansión rápida del pulmón colapsado puede causar edema pulmonar ipsilateral tanto en derrame pleural como en N. En casos graves, los pacientes necesitan intubación y ventilación mecánica. Muchos autores, incluida la SEPAR, no aconsejan aplicar aspiración al drenaje, al menos durante las primeras horas, en pacientes con N masivo.

### **Neumotórax crónico**

El N, asociado o no con fístula bronquial, puede persistir durante meses si no se soluciona a tiempo y se conoce como N crónico. La cámara pleural puede llenarse de líquido o infectarse y el pulmón se queda atrapado por fibrina y fibrosis. El tratamiento es quirúrgico

y se suele necesitar una decorticación para la reexpansión pulmonar.

### **HEMOTÓRAX**

La presencia de una pequeña cantidad de sangre (1-2 ml) puede dar origen a una apariencia hemática de un derrame pleural, pero se considera hemotórax (H) cuando el hematócrito del líquido pleural es al 50% del hematócrito de la sangre periférica del paciente<sup>(78)</sup>. La inmensa mayoría de los H se deben a traumatismos torácicos, penetrantes o no, y a lesiones yatrógenas. En muy raras ocasiones, el hemotórax se presenta espontáneamente y necesita diagnóstico y tratamiento diligente.

La contusión torácica en accidentes de tráfico es la causa más frecuente de H por traumatismo. Otras causas de contusión incluyen caídas de altura, aplastamientos y golpes directos que provocan fracturas costales, lesiones de los vasos intercostales y de los grandes vasos o del propio pulmón. Las heridas penetrantes por armas blancas o de fuego producen mayor o menor hemorragia y destrozos tisulares según el trayecto de la lesión y la naturaleza del proyectil o del arma. La hemorragia del parénquima pulmonar suele ser autolimitada debido a la baja presión de los vasos pulmonares y a la presencia de abundante tromboplastina. La rotura de los grandes vasos, causada generalmente por heridas penetrantes o por el efecto aceleración-desaceleración de los fuertes impactos, dará lugar a H masivo, *shock* y, a menudo, la muerte del paciente.

Los H iatrogénicos pueden ser postquirúrgicos, debido a cualquier tipo de cirugía torácica o abdominal superior, o consecuencia de cateterización vascular y de punción hepática, renal o torácica. Suelen ser de pequeño tamaño, pero pueden llegar a ser masivos si se asocian con alguna alteración de coagulación del paciente (Fig. 5).

Las causas del H espontáneo son diversas (Tabla 5), pero las más comunes son: hemo-neumotórax, enfermedades vasculares (aneurisma de aorta), trastornos de coagulación (tra-

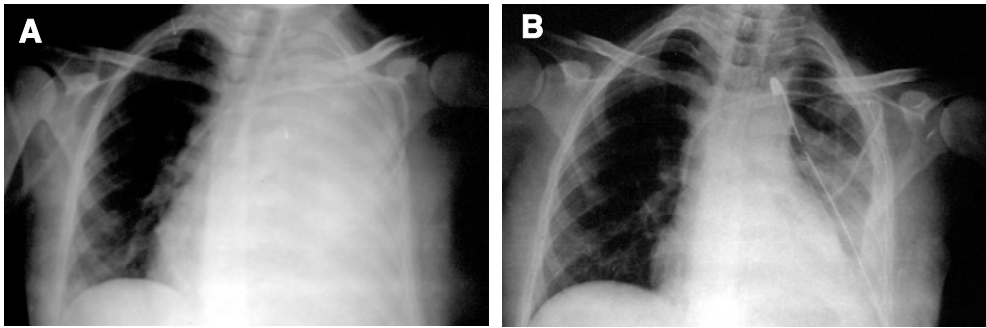


FIGURA 5. Hemotórax masivo con alteración de coagulación.

tamiento con anticoagulantes), procesos subdiafragmáticos (endometriosis) y lesiones costales (exóstosis)<sup>(79)</sup>. El H secundario a coagulopatías, a la rotura de aneurisma de aorta o de malformación arteriovenosa pulmonar tiene altas morbilidad y mortalidad y exige tratamiento urgente.

Un derrame pleural de 200-300 ml puede estar oculto en una radiografía postero-anterior de tórax y un litro de sangre en el espacio pleural puede pasar desapercibido al producir sólo un ligero aumento de densidad difusa en la radiografía en decúbito supino. Las radiografías laterales en bipedestación o en decúbito lateral son más sensibles para detectar los derrames pequeños. Cuando se sospechan lesiones mediastínicas o pulmonares, la TAC puede ofrecer informaciones valiosas que facilitan la toma de decisiones. El diagnóstico del H se hace por toracocentesis. Los tumores malignos y el tromboembolismo pulmonar pueden acompañarse de un derrame hemático que no suele ser un verdadero H. La medición de hematócrito es más útil que el recuento de hematíes en caso de líquido pleural hemorrágico.

El tratamiento depende de la etiología y del volumen de ocupación pleural. El H pequeño (< 300 ml) puede tratarse con toracocentesis y observación. En el resto, se debe colocar un tubo de drenaje para evacuar la sangre y los coágulos y para monitorizar la hemorragia. Se indica la toracotomía urgente en las siguientes situaciones: evacuación instantánea de más de un litro de sangre y persistencia de

#### TABLA 5. Causas del hemotórax espontáneo

Trastornos de coagulación
Terapia de anticoagulación
Coagulopatías: hemofilia
Neoplasias malignas: mesotelioma, metástasis
Enfermedades vasculares
Sistémicas: aneurisma
Pulmonares: fistula A-V
Traumatismo antiguo
Hemoneumotórax
Infecciones: tuberculosis
Procesos subdiafragmáticos: endometriosis
Exóstosis costal
Idiopáticas
Misceláneas: von Recklinghausen, Rendu-Osler-Weber, hematopoyesis extramedular

hemorragia, drenaje de sangre > 100 ml / hora durante 6-8 horas o > 200 ml / hora durante 2-4 horas, pacientes inestables que no responden a la restauración del volumen sanguíneo, y evidencias de lesiones viscerales intratorácicas. En caso de politraumatismo, se debe hacer una valoración global del paciente para establecer el orden de preferencia de tratamientos.

Después de la fase aguda, la persistencia de coágulos pleurales puede tratarse con la instilación intrapleural de fibrinolíticos (estreptokinasa 250.000 u. o urokinasa 100.000 u. en dosis diaria) o videotoracoscopia. Esta última ha sido propuesta por algunos autores incluso para valorar el H en pacientes hemodinámicamente estables que no tienen sospecha de lesiones de grandes vasos<sup>(60)</sup>. La evacuación precoz de coágulos con este procedimiento evita la cronificación del H y la necesidad de una futura toracotomía para la decorticación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Melton LJ 3rd, Hepper NG, Offord KP. Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted County, Minnesota: 1950 to 1974. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1379-82.
- Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000; 55: 666-71.
- Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; 92: 1009-12.
- Datos internos del Servicio de Admisión del Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, 2000 y 2001.
- Hallgrímsson JG. Spontaneous pneumothorax in Iceland with special reference to the idiopathic type: a clinical and epidemiological investigation. *Scan J thorac Cardiovasc Surg (Suppl.)* 1978; 21: 9-85.
- Bense L, Wiman LG. Time relation between sale of cigarettes and the incidence of spontaneous pneumothorax. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 362-4.
- Mitlehner W, Friedrich M, Dissmann W. Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Respiration* 1992; 59: 221-7.
- Jordan KG, Kwong JS, Flint J, Müller NL. Surgical treated pneumothorax: Radiologic and pathologic findings. *Chest* 1997; 111: 280-5.
- Rivas JJ, Torres J, De la Torre M, Toubes ME. Neumotórax. En: Caminero J, Fernández Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Madrid: Editores Médicos SA; 1998. p. 1721-37.
- Janssen JP, Schramel FM, Sutedja TG, Cuesta MA, Postmus PE. Videothoracoscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest* 1995; 108: 330-4.
- Sihoe AD, Yim AP, Lee TW, Wan S, Yuen EH, Wan IY et al. Can CT scanning be used to select patients with unilateral primary spontaneous pneumothorax for bilateral surgery? *Chest* 2000; 118: 380-3.
- Ikeda M, Uno A, Yamane Y, Hagiwara N. Median sternotomy with bilateral bullous resection for unilateral spontaneous pneumothorax, with special reference to operative indications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 615-20.
- Lesur O, Delorme N, Fromaget JM, Bernadac P, Polu JM. Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* 1990; 98: 341-7.
- Pun YW, Fernández L, Prieto J, Moreno R, Acevedo A. Hallazgos quirúrgicos y patológicos en neumotórax espontáneo en jóvenes aparentemente sanos. *Arch Bronconeumol* 1997; 33(Supl.): 65.
- Jenkinson SG. Pneumothorax. *Clin Chest Med* 1985; 6: 153-61.
- Withers JN, Fishback ME, Kiehl PV, Hannon JL. Spontaneous pneumothorax: suggested etiology and comparison of treatment methods. *Am J Surg* 1964; 108: 772-6.
- Martín Martín M, Cuesta Serrahima L, Rami Porta R, Soler Insa P, Mateu Navarro M. Estudio de personalidad de los pacientes con neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 424-8.
- Sharpe IK, Ahmad M, Braun W. Familial spontaneous pneumothorax and HLA antigens. *Chest* 1980; 78: 264-8.
- Smit HJ, Deville WL, Schramel FM, Schreurs JM, Sutedja TG, Postmus PE. Atmospheric pressure changes and outdoor temperature changes in relation to spontaneous pneumothorax. *Chest* 1999; 116: 676-81.
- Sepkowitz KA, Telzak EE, Gold JW, Bernard EM, Blum S, Carrow M et al. Pneumothorax in AIDS. *Ann Intern Med* 1991; 114: 455-9.
- Taylor JR, Ryu J, Colby TV, Raffin TA. Lymphangioleiomyomatosis. Clinical course in 32 patients. *N Engl J Med* 1990; 323: 1254-60.
- Zwillich CW, Pierson DJ, Creagh CE, Sutton FD, Schatz E, Petty TL. Complications of assisted ventilation. A prospective study of 354 consecutive episodes. *Am J Med* 1974; 57: 161-70.
- Petersen GW, Baier H. Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit Care Med* 1983; 11: 67-9.
- Norris RM, Jones JG, Bishop JM. Respiratory gas exchange in patients with spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1968; 23: 427-33.

25. DeMeester TR, Lafontaine E. The pleura. En *Surgery of the Chest*. Ed. Sabiston DC, Spencer FC. Philadelphia: WB Saunders Co; 1990. p. 440-97.
26. Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J et al. Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001; 119: 590-602.
27. Miller AC, Harvey JE. Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *BMJ* 1993; 307: 114-6.
28. Light RW. Management of spontaneous pneumothorax. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 245-8.
29. Rhea JT, DeLuca SA, Greene RE. Determining the size of pneumothorax in the upright patient. *Radiology* 1982; 144: 733-6.
30. Rivas JJ, Canalis E, Molins L, Pac J, Torres A, Torres J. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento del neumotórax. SEPAR. Ediciones Doyma. Barcelona. 2002.
31. Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1372-9.
32. Strading P, Poole G. Conservative management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1966; 21: 145-9.
33. Kircher LT Jr, Swartzel RL. Spontaneous pneumothorax and its treatment. *JAMA* 1954; 155: 24-9.
34. Northfied TC. Oxygen therapy for spontaneous pneumothorax. *BMJ* 1971; 4: 86-8.
35. Harvey JE, Prescott RJ. Simple aspiration versus intercostal tube drainage for spontaneous pneumothorax in patients with normal lungs. *BMJ* 1994; 309: 1338-9.
36. Delius RE, Obeid FN, Horst HM, Sorensen VJ, Fath JJ, Bivins BA. Catheter aspiration for simple pneumothorax. Experience with 114 patients. *Arch Surg* 1989; 124: 833-6.
37. So SY, Yu DY. Catheter drainage of spontaneous pneumothorax: suction or no suction, early or late removal? *Thorax* 1982; 37: 46-8.
38. Ponn RB, Silverman HJ, Ferderico JA. Outpatient chest tube management. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1437-40.
39. Sargent EN, Turner AF. Emergency treatment of pneumothorax. A simple catheter technique for use in the radiology department. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 109: 531-5.
40. Martin T, Fontana G, Olak J, Ferguson M. Use of pleural catheter for the management of simple pneumothorax. *Chest* 1996; 110: 1169-72.
41. Conces DJ Jr, Tarver RD, Gray WC, Percy EA. Treatment of pneumothoraces utilizing small caliber chest tubes. *Chest* 1988; 94: 55-7.
42. Varela G, Arroyo A, Larrú E, Díaz-Hellín V, Gámez P. Tratamiento del neumotórax con drenaje fino sin sello de agua. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 185-7.
43. Wied U, Halkier E, Hoeier-Madsen K, Plucnar B, Rasmussen E, Sparup J. Tetracycline versus silver nitrate pleurodesis in spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 591-3.
44. Larriue AJ, Tyers GF, Williams EH, O'Neill MJ, Derrick JR. Intrapleural instillation of quina-crine for treatment of recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1979; 28: 146-50.
45. Ofoegbu RO. Pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Experience with intrapleural olive oil in high risk patients. *Am J Surg* 1980; 140: 679-81.
46. van den Brande P, Staelens I. Chemical pleurodesis in primary spontaneous pneumothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 180-2.
47. Hnatiuk OW, Dillard TA, Oster CN. Bleomycin sclerotherapy for bilateral pneumothoraces in a patient with AIDS. *Ann Intern Med* 1990; 113: 988-90.
48. Robinson CL. Autologous blood pleurodesis in recurrent and chronic spontaneous pneumothorax. *Can J Surg* 1987; 30: 428-9.
49. Kinoshita T, Miyoshi S, Katoh M, Yoshimasu T, Juri M, Maebeysa S et al. Intrapleural administration of a large amount of diluted fibrin glue for intractable pneumothorax. *Chest* 2000; 117: 790-5.
50. Light RW, O'Hara VS, Moritz TE, McElhinney AJ, Butz R, Haakenson CM et al. Intrapleural tetracycline for the prevention of recurrent spontaneous pneumothorax. Results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *JAMA* 1990; 264: 2224-30.
51. Alfageme I, Moreno L, Huertas C, Vargas A, Hernández J, Beitzegui A. Spontaneous pneumothorax. Long-term results with tetracycline pleurodesis. *Chest* 1994; 106: 347-50.
52. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis and tetracycline pleurodesis. *Thorax* 1989; 44: 627-30.
53. Milánez JR, Vargas FS, Filomeno LT, Fernández A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrent pneumothorax. *Chest* 1994; 106: 1162-5.

54. Sahn SA, Light RW. Talc should / should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2023-6.
55. Lange P, Mortensen J, Groth S. Lung function 22-35 years after treatment of idiopathic spontaneous pneumothorax with talc poudrage or simple drainage. *Thorax* 1988; 43: 559-61.
56. Cantó A. Toracoscopia diagnóstica. *Arch Bronconeumol* 1976; 12: 24-7.
57. Vanderschueren RG. The role of thoracoscopy in the evaluation and management of pneumothorax. *Lung* 1990; 168(Suppl): 1122-5.
58. Torres J, Rivas JJ. La toracoscopia en el neumotórax espontáneo. *Arch Bronconeumol* 1986; 22: 75-8.
59. Boutin C, Astoul P, Rey F, Mathur PN. Thoracoscopy in the diagnosis and treatment of spontaneous pneumothorax. *Clin Chest Med* 1995; 16: 497-503.
60. Van de Brekel JA, Duurkens VA, Vanderschueren RG. Results of thoracoscopy and pleurodesis with talc poudrage and thoracotomy. *Chest* 1993; 103: 345-7.
61. Takeno Y. Thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 688-90.
62. Yim APC, Liu HP. Video assisted thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 236-40.
63. Inderbitzi RG, Leiser A, Furrer M, Althaus U. Three years' experience in video-assisted thoracic surgery (VATS) for spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1410-5.
64. Bertrand PC, Regnard JF, Spaggiari L, Levi JF, Magdeleinat P, Guibert L et al. Immediate and long-term results after surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax by VATS. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1641-5.
65. Freixinet J, Canalis E, Rivas JJ, Rodríguez de Castro F, Torres J, Gimferrer JM et al. Surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax with video-assisted thoracic surgery. *Eur Respir J* 1997; 10: 409-11.
66. González F, Moreno N, Peña E, León P, Palencia N, Orusco E, Folqué E. Seguimiento a corto y largo plazo del neumotórax espontáneo tratado por videotoracoscopia. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 494-7.
67. Naunheim KS, Mack MJ, Hazelrigg SR, Ferguson MK, Ferson PF, Boley TM, Landreneau RJ. Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1198-203.
68. Passlick B, Born C, Haussinger K, Thetter O. Efficiency of video-assisted thoracic surgery for primary and secondary spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 324-7.
69. Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 372-6.
70. Jiménez R, García F, Arenas C, Girón JC, Congregado M, Loscertales J. Comparative retrospective study of surgical treatment of spontaneous pneumothorax. Thoracotomy vs thoracoscopy. *Surg Endosc* 1997; 11: 919-22.
71. Massard G, Thomas P, Wihlm JM. Minimally invasive management for first and recurrent pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 592-9.
72. Schoenenberger RA, Haefeli WE, Weiss P, Ritz RF. Timing of invasive procedures in therapy for primary and secondary spontaneous pneumothorax. *Arch Surg* 1991; 126: 764-6.
73. Murray KD, Matheny RG, Howanitz EP, Myerowitz PD. A limited axillary thoracotomy as primary treatment for recurrent spontaneous pneumothorax. *Chest* 1993; 103: 137-42.
74. Neal JF, Vargas G, Smith DE, Akl BF, Edwards WS. Bilateral bleb excision through median sternotomy. *Am J Surg* 1979; 138: 794-7.
75. Teixidor J, Estrada G, Sole J, Astudillo J, Barbera J, Maestre JA, et al. Neumotórax espontáneo. A propósito de 2507 casos. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 131-5.
76. Ravindran P, Raj RJ, Parameswaran K. Concurrent catamenial hemothorax and hemothorax. *Chest* 1993; 103: 646-8.
77. Graf-Deuel E, Knoblauch A. Simultaneous bilateral spontaneous pneumothorax. *Chest* 1994; 105: 1142-6.
78. Light RW. Hemothorax. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990. p. 263-7.
79. Martínez FJ, Villanueva AG, Pickering R, Becker FS, Smith DR. Spontaneous hemothorax. Report of 6 cases and review of the literature. *Medicine* 1992; 71: 354-68.
80. Liu DW, Liu HP, Lin PJ, Chang CH. Video-assisted thoracic surgery in treatment of chest trauma. *J Trauma* 1997; 42: 670-4.

# PLEURODESIS MÉDICA Y QUIRÚRGICA

Nuria Mañes Bonet

## INTRODUCCIÓN

El término **pleurodesis** procede del griego, de **pleura** y **desis**, y se entiende por ello la unión permanente de las pleuras. Con la pleurodesis, se pretende alcanzar una sínfisis entre pleura parietal y visceral con el fin de prevenir el acúmulo de aire o líquido en el espacio pleural. Éste ocurre como consecuencia de enfermedades pleurales o pleuropulmonares, tales como empiema, procesos neumónicos, hemotórax, etc., pero también puede entrar a formar parte de tratamientos, en general paliativos, para la solución de distintas patologías, la más frecuentes el derrame pleural maligno (DPM)<sup>(1)</sup>.

La realización de la pleurodesis data de los inicios de la cirugía torácica<sup>(2)</sup>, y para conseguir dicho objetivo se han realizado distintas técnicas, tanto la instilación de productos a través de diversos sistemas de drenajes torácicos siendo el más frecuentemente utilizado el talco, como la realización de técnicas quirúrgicas, en general la abrasión pleural con gasas o compresas secas, aunque también el uso de distintos abrasores metálicos, cauterización de la pleura e incluso pleurectomías parciales.

Se realiza una revisión de los agentes pleurodésicos más frecuentemente utilizados, de las distintas técnicas de pleurodesis quirúrgica en uso, y una aproximación a las indicaciones de dichas técnicas.

## PLEURODESIS MÉDICA

Se considera tal la realizada mediante la instilación de distintos productos en la cavidad pleural, ya sea a través de drenajes o a través de toracoscopia.

Habitualmente se realiza en los DPM, como parte del tratamiento global de éstos, con objeto de evitar el reacúmulo de líquido pleural<sup>(1)</sup>, consiguiendo de este modo el descenso del

número de ingresos, descenso del costo sanitario y mejora de la calidad de vida de estos pacientes. También se realiza pleurodesis médica en el tratamiento de algunos neumotórax o en el tratamiento de derrames pleurales benignos persistentes y/o recidivantes a pesar de los tratamientos realizados.

El mejor agente pleurodésico considerado hasta hace muy poco tiempo ha sido el talco estéril libre de asbesto, dicho producto ha sido utilizado desde hace mucho tiempo<sup>(2)</sup>, siendo considerado el mejor agente pleurodésico, ya que reunía las características de ser económico, de fácil utilización y sin apenas efectos colaterales de importancia.

Aunque en los últimos años han surgido enfrentamientos respecto a la adecuación de seguir utilizando este producto<sup>(5,4)</sup>, sigue siendo éste el más utilizado y recomendado para su utilización intrapleural en los DPM, ya sea a través de toracoscopia en seco o drenaje torácico en suspensión<sup>(5-8)</sup>.

## Talco

Trisilicato magnésico hidratado<sup>(9)</sup>, suele contener gran cantidad de impurezas, a las que se le podría atribuir su efecto pirético, entre otras el asbesto, del cual debe ser liberado para su utilización médica por la relación de este último componente con el desarrollo del mesotelioma pleural. También se le han atribuido algunos efectos adversos, como el distrés respiratorio, habiendo sido relacionado con las distintas impurezas y variaciones del talco existente así como con el tamaño de las partículas<sup>(10)</sup>.

El talco es un producto de fácil disposición, que se puede obtener en múltiples laboratorios de suministros químicos; no suele venir preparado para su utilización clínica, en Euro-

pa se dispone del producto comercializado para su uso como talco en seco ya estéril y libre de asbesto con dos cánulas de distintos tamaños para su más fácil aplicación a través del trocar de toracoscopia, y últimamente se dispone también en seco con objeto de poderse suspender con suero fisiológico para su utilización en suspensión.

El talco no es estéril en sí, se ha estudiado y cultivado, apreciándose el crecimiento de gérmenes. Kennedy y cols.<sup>(11)</sup> cultivan seis muestras de talco diferentes, encontrando el crecimiento de distintos bacilos en todos ellos, y de estafilococo coagulasa negativo en dos de ellos. Tras la esterilización por cualquiera de los métodos que proponen, no se cultivan gérmenes. La esterilización se ha realizado por medio de calor seco a 132°C durante 6 horas, esterilización al gas con óxido de etileno (130°C durante 1'75 horas) o con radiación gamma durante 9'4 horas, de todas ellas, la más barata, y posiblemente sencilla es la esterilización con calor seco. Una vez estéril, se puede utilizar hasta un año después<sup>(11,12)</sup>.

Las formas de aplicación del talco más utilizadas son en seco a través de toracoscopia y en suspensión a través del tubo de drenaje. Habitualmente el talco se utiliza solo o suspendido en suero fisiológico, pero se ha descrito también su utilización yodándolo, en un intento de añadir al poder pleurodésico del talco el del yodo<sup>(13)</sup>. Xie y cols.<sup>(14)</sup> en un estudio experimental en conejos, no encuentran diferencias en la pleurodesis obtenida tras administrar talco simple o talco yodado.

El talco es el agente pleurodésico más estudiado hasta la actualidad. Existen varias hipótesis sobre su mecanismo de acción para producir pleurodesis, sea cual sea la forma de aplicación de éste, al contactar con la pleura, produce una activación de las células mesoteliales, y de las citoquinas con acúmulo de los macrófagos en el espacio pleural<sup>(15)</sup>, estimula los macrófagos, liberando interleucina 8, y la proteína 1 de quimioatracción de los macrófagos, y en presencia de la expresión de adhesión molecular en las células mesoteliales, pue-

den amplificar la respuesta inflamatoria<sup>(16)</sup>. Por otra parte, se ha demostrado también que en la pleurodesis eficaz se produce un descenso de la actividad fibrinolítica, y un aumento de la coagulación<sup>(17)</sup>. Se ha visto también que se asocia a un rápido y marcado ascenso del factor de crecimiento de los fibroblastos en el líquido pleural que es derivado de las células mesoteliales<sup>(18)</sup>.

Los efectos colaterales del talco más frecuentemente reflejados en la literatura son hipertermia, que habitualmente no supera los 38°C<sup>(12)</sup> y dolor que puede variar de leve a insoportable<sup>(12,19)</sup>, y que puede acompañarse de cierto grado de dificultad respiratoria, muchas veces ésta cede con el mismo tratamiento analgésico. Como complicaciones de éste la más frecuente es el empiema, que parece más relacionado con el tiempo de portar tubo de drenaje que con el talco en sí. El talco produce una sínfisis pleural, como consecuencia de un efecto inflamatorio en la pleura parietal y visceral, pero no se han descrito fibrosis pleurales que puedan comprometer la capacidad respiratoria del paciente<sup>(20)</sup>.

Últimamente, su uso está en controversia<sup>(5,4)</sup>, debido a la posible distribución sistémica de éste y del desarrollo del síndrome de distrés respiratorio del adulto, que puede tener consecuencias fatales. Su frecuencia es baja, del 1-5%, debiendo tener en cuenta que muchos estudios no presentan dicha complicación. Esta complicación pone en duda la inocuidad de este agente pleurodésico<sup>(21)</sup>, y ha hecho que se estén desarrollando distintos estudios encaminados a dar luz sobre su desarrollo. Ferrer y cols.<sup>(10)</sup> han estudiado diferentes preparados de talco, concluyendo que sus composiciones varían mucho entre los distintos países, así como también existe gran variación en el tamaño de las partículas de éste, encontrándose las partículas más grandes en el talco europeo que en el americano. Aunque no se conoce el mecanismo por el que se produce el problema, una hipótesis razonable es que se produzca una absorción sistémica del talco y el subsecuente desencadenante de los factores mediadores de la infla-

mación. Esta hipótesis ha sido apoyada por Rinaldo y cols.<sup>(22)</sup> al encontrar grandes cantidades de talco en el lavado bronquioalveolar de los pacientes que lo habían presentado, también se encontró en el lavado bronquioalveolar de los referidos por Milanez Campos y cols.<sup>(23)</sup>, incluso en el paciente que falleció se encontró talco en casi cada órgano de su cuerpo al realizar la autopsia, incluyendo ambos pulmones, cerebro, hígado, riñones, corazón y músculo esquelético. Si la neumonitis que se ha apreciado ocasionalmente es debida a la absorción sistémica del talco, el estudio de Ferrer y cols.<sup>(10)</sup>, puede proporcionar alguna luz en cuanto a la posible relación del distinto tamaño de las partículas y por tanto a la amplia diferencia de hallazgos de un centro a otro, de un país a otro. El talco de menor tamaño podría ser absorbido por los linfáticos. En las ovejas, el estoma de apertura de los linfáticos en la pleura varía de 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diámetro<sup>(24)</sup>, en los humanos es de 6,2  $\mu\text{m}$ <sup>(25)</sup>, y en estos casos podrían algunas partículas de talco (sobre todo en las preparaciones americanas, que son en general más pequeñas) adecuarse a tales estomas<sup>(10)</sup> y penetrar a su través. También se abre otra posibilidad, con el desencadenamiento de las citoquinas y el fenómeno inflamatorio, ya que las partículas más pequeñas tienen una superficie mayor de contacto, y se produciría una respuesta inflamatoria exagerada.

Las cantidades de talco utilizadas habitualmente oscilan entre 5 y 8 gramos<sup>(26, 27)</sup>.

La eficacia del talco (Tabla 1) está ampliamente demostrada tanto en su uso en seco como en suspensión; en el primer caso oscila entre el 82,1 y 100 %<sup>(26,28-32)</sup> tras una única instilación, en el segundo entre el 81,4 y 89 %<sup>(27,33-36)</sup>. Por otra parte, aunque es ampliamente extendido el concepto de que al aplicar un agente pleurodésico a través del drenaje torácico deben realizarse rotaciones del paciente para su mejor distribución, parece que ésta no influye en su poder sinfisante<sup>(34)</sup>. Como los resultados indican más arriba, es la pleurodesis con talco en seco a través de toracoscopia la que obtiene mejores resultados, parece,

TABLA 1. **Efecto pleurodésico del talco**

<i>Autor</i>	<i>Modo</i>	<i>Pleurodesis</i>
Marom EM	Suspensión	86 %
Mager HJ	Suspensión	85 %
Prevost A	Suspensión	81,4 %
Ong KC	Suspensión	89 %
Filippetti M	Seco/Suspensión	84 %
Cardillo G	Seco	92,7 %
Schulze M	Seco	94,3 %
De Campos JR	Seco	93,4 %
Diacon AH	Seco	83 %
Viallat JR	Seco	82,1 %
Mares DC	Seco	100 %

lógico pensar que se puede conocer la distribución del producto de forma inmediata y prever por tanto los resultados.

Debido a la alta eficacia de este producto se ha utilizado como sinfisante en otros procesos no pleurales, como hidrocele y linfocele<sup>(37,38)</sup>. Además, se ha utilizado también como sinfisante en neumotórax y en derrames pleurales benignos<sup>(29,39)</sup>.

### **Bleomicina**

Agente citostático utilizado con bastante frecuencia para la obtención de la sinfisis pleural en los DPM. Su utilización se basa no en la creación de sinfisis sino en la actuación sobre las células neoplásicas<sup>(40)</sup>. Tiene como inconveniente que se absorbe de forma sistémica<sup>(41)</sup>, pudiendo producir náuseas y vómitos, también puede producir hipertermia y dolor. La dosis más frecuentemente utilizada es de 60 UI diluidas en 50–100 cc de suero fisiológico en instilación única<sup>(30,36,42)</sup>.

La eficacia de la pleurodesis (Tabla 2) es menor que la del talco, y desciende a medida que pasa el tiempo, siendo el índice de recu-

**TABLA 2. Fracaso de la pleurodesis talco/bleomicina**

	30 días	90 días	180 días
Bleomicina	41 %	59 %	65 %
Talco	13	13	13
Diacon			

**TABLA 3. Costo de los agentes pleurodésicos en dólares**

5 g talco	0.30 \$
Esterilización calor 5 g talco	4.74 \$
500 mg Doxiciclina	86\$
60 UI Bleomicina	1140 \$

rencias hasta del 41 % a los 30 días, del 59 % a los 90 días y del 65 % a los 180 días<sup>(50,36)</sup>, siendo su costo mayor (Tabla 3).

### Clorhidrato de tetraciclina

Muy utilizado como agente pleurodésico hasta 1980, en que dejó de comercializarse. Se trata de un agente pleurodésico eficaz.

El principal efecto colateral es el intenso dolor torácico que produce. Se absorbe y puede producir alteraciones a nivel sistémico como fracaso hepático. La dosis utilizada es de 500 mg diluidos en 100 cc de suero fisiológico y a través de drenaje torácico. Se ha aplicado en los DPM y en algunos neumotórax.

Desde su desaparición del mercado se ha utilizado la *doxiciclina* en un intento de obtener resultados similares. Presenta problemas parecidos a la tetraciclina, y necesita habitualmente repetición de la instilación durante un periodo de una semana.

La dosis habitualmente utilizada es de 500 mg. Harrington y cols.<sup>(43)</sup> evalúan la instilación de 1 g de doxiciclina en pacientes diagnosticados de DPM y benigno y neumotórax, diluyéndolo en 50 cc de suero fisiológico. Los

resultados fueron tomados al mes, encontrando que en los que padecían neumotórax fue eficaz en un 67 %, en los DPM en otro 67 %. Se destaca que presentaron efectos adversos el 81 % de los pacientes, consistiendo estos en la mayoría de los casos en dolor y fiebre.

Emad y Rezaian<sup>(42)</sup> realizan un estudio aleatorizado de 60 pacientes con DPM utilizando bleomicina, tetraciclina (máximo 2 g) o ambos, con un seguimiento de 6 meses. Concluyen que la pleurodesis a partir del 4º mes era mucho mayor cuando se asociaban ambos agentes, siendo del 70 %, mientras que tras la administración de tetraciclina fue del 35 % y con la bleomicina del 25 %.

Pulsiripunya y cols.<sup>(44)</sup> estudian el uso de 500 mg de doxiciclina como esclerosante pleural en los DPM, los efectos colaterales han sido febrícula en el 30 % de los casos, dolor moderado a severo en el 60 % y tos con hemoptisis en el 3 %.

Wu, Teixeira y Light<sup>(45)</sup> comprobaron la asociación de hemotórax y alta tasa de mortalidad tras la inyección intrapleural de derivados de la tetraciclina en conejos, a pesar de que estas complicaciones no se habían publicado en humanos comprobaron que la inserción del drenaje torácico y abandono de las toracocentesis repetidas prevenía dicha complicación.

Mitchem y cols.<sup>(46)</sup> estudiaron en un modelo animal la administración del talco, doxiciclina o sangre autóloga. Respecto a la doxiciclina concluyeron que producía una pleurodesis eficaz pero conllevaba severos efectos locales; asimismo, producía cambios histológicos en el pulmón contralateral y elevación de las enzimas séricas, lo que sugiere efectos sistémicos indeseables.

Change y cols.<sup>(47)</sup> informan de un caso en que se produjo una quemadura química de la pleura tras la instilación de dosis alta de tetraciclina.

### Otros agentes pleurodésicos

Se han utilizado múltiples, entre otros *sangre autóloga*, ésta se ha utilizado fundamen-

talmente en neumotórax y en fugas aéreas persistentes postquirúrgicas; la cantidad de sangre utilizada ha variado desde 50 cc a 250 cc<sup>(48)</sup>. Se han realizado estudios experimentales comparándola con el talco y doxiciclina<sup>(46)</sup> en instilación intrapleural en conejos, comprobando que no ha producido pleurodesis, siendo sólo ligeramente superior a la inserción única de drenaje torácico; posiblemente el éxito de esta técnica haya sido el depósito sobre las fugas aéreas, y sellado mediante fibrina de éstas.

Blanco y cols.<sup>(49,50)</sup> realizan pleurodesis con sangre autóloga en 17 pacientes con neumotórax espontáneo, siendo eficaz en el 94 % de los casos de forma temprana, pero presentando recurrencias en el 29 % de éstos. Hay que hacer notar que la tasa de recurrencia que obtienen es similar a la considerada habitual tras el drenaje simple. Apoyaría estos resultados la teoría arriba mencionada<sup>(46)</sup> y la ausencia de efecto pleurodésico de la sangre.

En los últimos cinco años han surgido publicaciones sobre la realización de pleurodesis con otros productos como *Povidona yodada*<sup>(51)</sup>, *5 fluoruracilo* y *cisplatino*<sup>(52)</sup> en DPM, *pegamento de fibrina*<sup>(53)</sup> en fuga aérea persistente, *vincristina*<sup>(54)</sup>, *mitomicina*<sup>(55)</sup>, *paclitaxel*<sup>(56)</sup> y con talco<sup>(15,26-29,31-35)</sup> talco yodado<sup>(15)</sup>. También se han realizado estudios comparando la oxitetraciclina, *Corinebacterium parvum* y mostaza nitrogenada<sup>(57)</sup>, y el talco con la bleomicina<sup>(50,56)</sup>.

Al mismo tiempo se están publicando estudios que permanecen en experimentación animal con el factor de crecimiento beta, comparado con talco y bleomicina<sup>(58)</sup>, con el talco<sup>(59)</sup>, con la fibroelastina<sup>(60)</sup>, el hidróxido de aluminio<sup>(61)</sup>. También se ha comparado el uso del talco en conejos con el talco yodado<sup>(27)</sup>, no encontrando diferencias en el efecto pleurodésico de ambos. Se han seguido los estudios con el talco, desde el punto de vista pleurodésico<sup>(46)</sup> o de las complicaciones<sup>(62)</sup>, y comparándolo con el nitrato de plata<sup>(63)</sup>. En general, no se ha superado el efecto pleurodésico del hasta ahora ideal, el talco.

## PLEURODESIS QUIRÚRGICA

La que se realiza en quirófano bajo anestesia general, y que consiste en la irritación mecánica de la pleura parietal con objeto de producir un efecto inflamatorio y la adhesión de ambas pleuras.

Se realiza habitualmente como una de las fases del tratamiento quirúrgico del neumotórax espontáneo primario.

Se puede encontrar, incluido ocasionalmente como pleurodesis, la realización de pleurorectomía total o parcial en los neumotórax o DPM. Este tipo de intervención debe evitarse del término pleurodesis ya que, si bien se produce una desaparición del espacio pleural, no existe una adhesión de las pleuras al extirpar una.

La pleurodesis quirúrgica, mecánica o abrasión pleural, se realiza produciendo un raspado de la pleura (Fig 1), habitualmente con gasa seca<sup>(64)</sup>. El objeto es crear una inflamación mecánica estéril, que se aprecia por la aparición de un moteado petequial o incluso sangrado de la pleura parietal. Al producirse la expansión pulmonar, por el proceso de cicatrización normal se producirá la pleurodesis. Dicho tratamiento forma parte del tratamiento quirúrgico del neumotórax, ya sea realizado a través de toracotomía o videotoracoscopia. Otros<sup>(65)</sup>, tras la resección de bullas realizan pleurodesis química.

Se ha propuesto también<sup>(66)</sup> la sustitución de la abrasión pleural por la realización de pleurorectomías lineales o, como Maier y cols.<sup>(67)</sup> el uso de un cepillo eléctrico rotatorio a través del toracoscopio. En la serie que presentan, destaca que no se produjo sangrado postquirúrgico ni infección de la herida, y que la tasa de recurrencia fue del 2,1 % (1 paciente).

Sugarmann y cols.<sup>(68)</sup> proponen la inserción a través de toracoscopia de mallas absorbibles de polyglactin unido a la abrasión pleural, con objeto de producir adherencias adecuadas en el tratamiento del neumotórax, dicho estudio se ha realizado en experimentación animal.

Aunque no parecen existir complicaciones derivadas de la pleurodesis mecánica, ya que

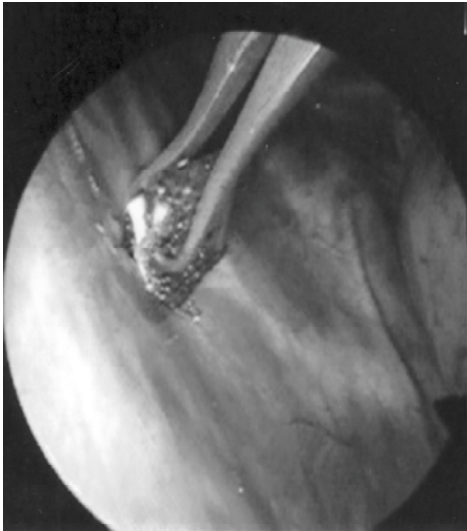


FIGURA 1. Abrasión pleural.

la incidencia de reintervenciones en el neumotórax por sangrado es despreciable, Endo y cols.<sup>(69)</sup> describen una serie de 12 pacientes con aspergilosis secundaria en tres de ellos al tratamiento del neumotórax, que atribuyen a la neovascularización producida en la pared torácica.

Respecto a los DPM no parece existir duda en la indicación de la realización de pleurodesis química o médica. Sin embargo, no se puede pasar por alto la sugerencia de Sahn<sup>(7)</sup> de la realización de pleurectomía parietal en aquellos pacientes con esperanza de vida de 6 meses y fallo de la pleurodesis química. A pesar de que Nasreen y cols.<sup>(70)</sup> describen la apoptosis en células tumorales malignas de mesotelioma tras la administración del talco intrapleural, no se debe olvidar, como dice Reeder<sup>(5)</sup>, que el tratamiento del DPM es paliativo, y por tanto se debe contar, no sólo con la situación general del paciente, sino con la opinión de éste, debiendo realizarse el tratamiento menos agresivo posible, sugiriendo como el más adecuados, el drenaje torácico y la pleurodesis con talco en suspensión.

Bernard y cols.<sup>(71)</sup> realizan un estudio sobre pacientes a los que se les efectuó decortica-

ción y pleurectomía frente a los que se les realizó pleurodesis, y concluyen que no deben realizarse las primeras en los DPM, ascendiendo las complicaciones al 34 %.

Se debe mencionar que el problema reside en aquellos pacientes con pulmones atrapados, en los que la pleurodesis no es eficaz. Pollak<sup>(72)</sup> sugiere la inserción de drenajes tunelizados durante largos periodos de tiempo, con buenos resultados. Más conocido es el uso de *shunts* pleuroperitoneales. Schulze y cols.<sup>(28)</sup> y Petrou y cols.<sup>(73)</sup>, los utilizan con buenos resultados, con alivio de los síntomas de los primeros en el 73 % y de los segundos en el 92 %, éste último presenta como complicación la obstrucción del *shunt* en el 12 %, que soluciona en la mayoría reemplazándolo.

Lan y cols.<sup>(74)</sup> estudian 65 pacientes con DPM sintomático; entre otros describen la elasticidad pleural (denominado así el descenso de la presión del líquido pleural en cm de H<sub>2</sub>O tras extraer 500 cc de líquido) como un buen parámetro indirecto del diagnóstico del pulmón encarcelado, estableciendo que cuando esta es superior a 19 cm de H<sub>2</sub>O la incidencia de pulmón atrapado es muy alta,  $p < 0.001$ . Rodríguez Panadero<sup>(75)</sup> sugiere además, el pH  $< 7.20$  como indicador del pulmón atrapado.

Finalmente, el diagnóstico de esta eventualidad se realiza durante la toracoscopia o tras la inserción del drenaje torácico, siendo en estos casos de difícil tratamiento. Como Viallat y Boutin<sup>(51)</sup> recomiendan, debería realizarse pleurodesis con talco a través de toracoscopia lo más prontamente posible para evitar esta eventualidad.

En síntesis, consideramos que: se debe separar el derrame pleural maligno del neumotórax y del maligno en el momento de tomar una decisión terapéutica.

El agente pleurodésico más utilizado en el DPM sigue siendo el talco, ya sea aplicado en suspensión a través de drenaje o en seco a través de toracoscopia. Se deben seguir estudiando otros agentes pleurodésicos que ofrezcan resultados similares al talco y com-

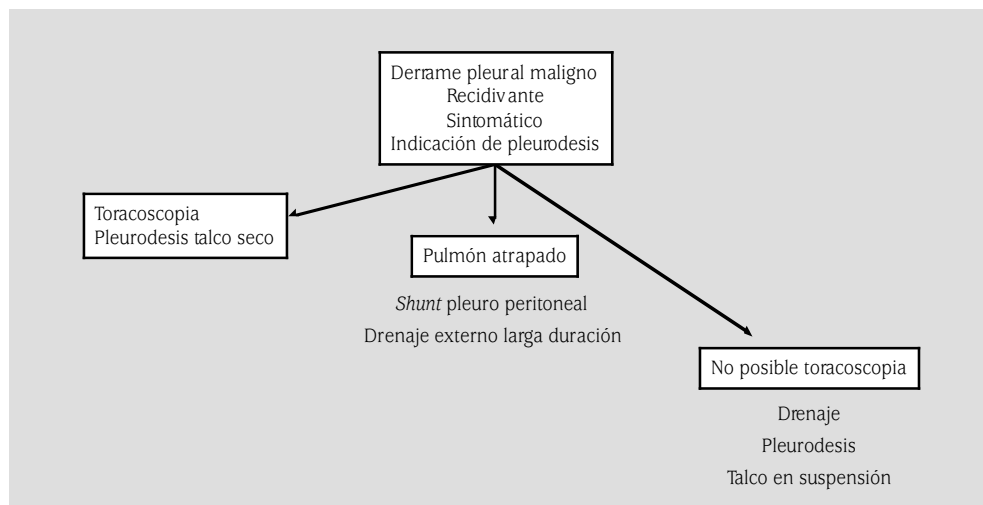


FIGURA 2. Algoritmo de actuación en derrame pleural maligno.

plicaciones iguales o inferiores a éste. El tratamiento del DPM debe ser la pleurodesis química, preferiblemente con talco y a través de toracoscopia. El tratamiento del pulmón atrapado en la enfermedad maligna, debe ser la inserción de catéteres por largo periodo de tiempo o las derivaciones pleuroperitoneales, nunca quirúrgico. El tratamiento del derrame pleural benigno sigue en controversia, pudiendo beneficiarse de algunos agentes pleurodésicos químicos. El tratamiento del neumotórax es la resección de bullas, unido o no a la pleurodesis quirúrgica actualmente el aceptado es la abrasión pleural (Fig. 2).

## BIBLIOGRAFÍA

- Bouros D, Froudarakis M, Siafakas NM. Pleurodesis. *Everything Flows*. *Chest* 2000; 118: 577-9.
- Bethune N. Pleural poudrage: New techniques for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935; 4: 251-61.
- Sahn SA. Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2023-4.
- Light RW. Talc should not be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (6): 2024-6.
- Reeder LB. Malignant Pleural Effusions. *Curr Treat Options Oncol* 2001; 2: 93-6.
- Brechot JM, Molina T, Jacoulet P. Secondary tumoral pleuresy. *Press Med* 2002; 31(12): 556-61.
- Sahn SA. Management of malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56(5): 394-9.
- Rodríguez-Panadero F. Malignant pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55(1): 17-9.
- Weissberg D. Talc pleurodesis: a controversial issue. *Poumon-Coeur* 1981; 37: 291-4.
- Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW. Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001; 119: 1901-5.
- Kennedy L, Vaughan LM, Steed LL, Sahn SA. Sterilization of talc for pleurodesis. Available techniques, efficacy, and cost analysis. *Chest* 1995; 107 (4): 1032-4.
- Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994; 120: 56-64.
- Thompson RL, Yau JC, Donnelly RF, Gowan DJ, Matzinger FR. Pleurodesis with iodized talc for malignant effusions using pigtail catheters. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 739-42.
- Xie C, McGovern JP, Wu W, Wang NS, Light RW. Comparisons of pleurodesis induced by talc with or without thymol iodide in rabbits. *Chest* 1998; 113(3): 795-9.

15. Van den Heuvel HM, Smith HJM, Barbierato SB, Hvenith CEG, Beelan RHJ, Postmus PE. Talc-induced inflammation in the pleural cavity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1419–23.
16. Nasreen N, Hartman DL, Mohammed KA, Antony VB. Talc-induced expression of C-C and CX-C chemokines and intercellular adhesion molecule-1 in mesothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 971–8.
17. Rodríguez-Panadero F, Segado A, Martínjuán J, Ayerbe R, Torres García I, Castillo J. Failure of talc pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 785–90.
18. Antony VB, Kamal MA, Godbel S, Loddenkemper RW. Talc induced pleurodesis: Role of basic fibroblast Growth factor (bFGF). *Eur Resp J* 1997; 10: 403s.
19. Manes N, Rodríguez-Panadero F, Bravo JL, Hernández H, Alix A. Talc pleurodesis. Prospective and randomized study. Clinical follow-up. *Chest* 2000; 118(4): 131s
20. Ukalev, Bone D, Hillerdal G, Cederlund K, Widstrom O, Larsen F. The impact of pleurodesis in malignant effusion on respiratory function. *Respir Med* 1999; 93: 898–902.
21. Brant A, Eaton T. Serious Complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001; 6: 181–5.
22. Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM. Adult respiratory distress Syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 523–6.
23. Milánez Campos JR, Werebe EC, Vargas FS, Gatieneau FR, Light RW. Respiratory failure due to insufflated talc. *Lancet* 1997; 349: 251–2.
24. Broaddus VC, Light RW (2000). Disorders of the pleura: General principles and diagnostic approach. En: Murray JF, Nabel JA eds. *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed, WB Saunders Philadelphia PA, 995–2012.
25. Li J. Ultrastructural study on the pleural stomata in human. *Funct Dev Morphol* 1993; 3: 277 – 80.
26. Cardillo G, Facciolo F, Carboné L, Regal M, Corzani F, Ricci A et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 302–5.
27. Prevost A, Costa B, Elamarti R, Nazeyrollas P, Mallet F, Yazbek G et al. Long-term effect and tolerance of talc slurry for control of malignant pleural effusions. *Oncol Resp* 2001; 8: 1327–31.
28. Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D. Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: Thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1809–912.
29. de Campos JR, Vargas FS, de Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB et al. Thoracoscopy talc poudrage: a 15-year experience. *Chest* 2001; 119: 801–6.
30. Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP et al. Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1445–9.
31. Viallat JR, Boutin C. Malignant pleural effusions: Recourse to early use of talc. *Rev Med Interne* 1998; 19(11): 811–8.
32. Mares DC, Mathur PN. Medical Thoracoscopic talc pleurodesis for chylothorax due to lymphoma: a case series. *Chest* 1998; 114(3): 731–5.
33. Marom EM, Erasmus JJ, Herndon JE 2nd, Zhang C, McAdams HP. Usefulness of imaging-guided catheter drainage and talc sclerotherapy in patients with metastatic gynecologic malignancies and symptomatic pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 197: 105–8.
34. Mager HJ, Maesen B, Verzijlbergen F, Schramel F. Distribution of talc suspension during treatment of malignant pleural effusion with talc pleurodesis. *Lung Cancer* 2002; 36: 77–81.
35. Filippetti M, Crucitti G, Vanni B, Della Giulia M, Foggi P, del Monte G. Treatment of Malignant pleural effusion by pleurodesis with talc. *Chir Ital* 2000; 52: 541–7.
36. Ong KG, Indumathi V, Raghuram J, Ong YY. A comparative study of pleurodesis using talc slurry and bleomycin in the management of malignant pleural effusions. *Respirology* 2000; 5: 99–103.
37. Yilmaz U, Ekmekcioglu O, Tatlisin A, Dimirci A. Does pleurodesis for pleural effusions give bright ideas about the agents for hydrocele sclerotherapy? *Int Urol Nephrol* 2000; 32: 98–102.
38. Teiche PE, Pauer W, Schmid N. Use of talcum in sclerotherapy of pelvic lymphoceles. *Tech Urol* 1999; 5: 52–3.
39. Mak SK, Nyunt K, Wong PN, Lo KY, Tong GM, Tai YP et al. Long-term follow-up of thoracoscopic pleurodesis for hydrothorax complica-

- ting peritoneal dialysis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 218–21.
40. DeMeester TR, Lafontaine E. The Pleura. En volumen I: *Surgery of the chest*. 4th ed. Wss Philadelphia: Saunders Company. 1983. p. 361–406.
  41. Light RW, Wang NS, Despars JA, Gruer SE, Sassoon C, Vargas FS. Comparison of mitoxantrone and tetracycline as pleural sclerosing agents in rabbits. *Lung* 1996; 174(6): 373–81.
  42. Emad A, Rezaian GR. Treatment of malignant pleural effusions with a combination of bleomycin or tetracycline alone versus a combination of bleomycin and tetracycline. *Cancer* 1996; 78: 2498–501.
  43. Harrington JD, Gora-Harper ML, Salley RK. Chemical pleurodesis with doxycycline 1 g. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 280–5.
  44. Pulsiripunya C, Yougchaiyud P, Pushpakom R, Maranetra N, Nana A, Charoenratanakul S. The efficacy of doxycycline as a pleural sclerosing agent in malignant pleural effusion: a prospective study. *Respirology* 1996; 1: 69–72.
  45. Wu W, Teixeira LR, Light RW. Doxyxyclyne pleurodesis in rabbits: comparison of results with and without chest tube. *Chest* 1998; 114: 563–8.
  46. Mitchem RE, Herndon BL, Fiorella RM, Molteni A, Battie CN, Reisz GR. Pleurodesis by autologous blood, doxycycline, and talc in a rabbit model. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4): 917–21.
  47. Chaugle H, Parchment C, Keenan DJ, Grotte GJ. Overdose of tetracycline for pleurodesis leading to chemical burns of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(4): 469–70.
  48. Rivas de Andrés JJ, Blanco S, de la Torre M. Postsurgical pleurodesis with autologous blood in patients with persistent air leak. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 270–2.
  49. Blanco Blanco I, Canto Argiz H, Carro del Camino F, Fuentes Vigil J, Sala Blanco J. Pleurodesis con sangre autóloga: Resultados iniciales en 14 casos. *Arch Bronconeumol* 1996; 32(5): 230–6.
  50. Blanco Blanco I, Sala Blanco J, Canto Argiz H, Carro del Camino F, Gorostidi Pérez J. Pleurodesis con sangre autóloga. Resultados de una serie de 17 casos con más de un año de seguimiento. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 406–10.
  51. Olivares-Torres CA, Laniado-Laborin R, Chávez-García C, León-Gastelum C, Reyes-Escamilla A, Light RW. Iodopovidone Pleurodesis for recurrent Pleural Effusions. *Chest* 2002; 122: 581–3.
  52. Shoji T, Tanaka F, Yanagihara K, Inui K, Wada H. Phase II study of repeated intrapleural chemotherapy using implantable access system for management of malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 121: 821–4.
  53. Kinoshita T, Miyoshi S, Katoh M, Yoshimasu T, Juri M, Maebeya S et al. Intrapleural administration of a large amount of diluted fibrin glue for intractable pneumothorax. *Chest* 2000; 117(3): 790–5.
  54. Vidyasagar MS, Ramanujam AS, Fernandes DJ, Koteswar Rao K, Jadhau GH, Hospet CS et al. Vincristine (vinca-alkaloid) as sclerosing agent for malignant pleural effusions. *Acta Oncol* 1999; 38(8): 1017–20.
  55. Cheng D, Chan YM, NG TY, Cheung AN, Ngan HY, Wong LC. Mitomycin chemotherapeutic pleurodesis to palliate malignant pleural effusions secondary to gynecological cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(5): 443–6.
  56. Perng RP, Chen YM, Wu MF, Chou KC, Lin WC, Liu JM et al. Phase II trial of intapleural paclitaxel injection for non-small-cell lung cancer patients with malignant pleural effusions. *Respir Med* 1998; 92(3): 473–9.
  57. Senyigit A, Bayram H, Babaygit C, Topcu F, Balci AE, Satici O. Comparison of the effectiveness of some pleural sclerosing agents used for control of effusions in malignant pleural mesothelioma: a review of 117 cases. *Respiration* 2000; 67(6): 623–9.
  58. Lee YC, Yasay JR, Johnson JE, Parker RE, Thompson PJ, Lane KB et al. Comparing transforming growth factor-beta2, talc and bleomycin as pleurodesing agents in sheep. *Respirology* 2002; 7(3): 209–16.
  59. Gary Lee YC, Teixeira LR, Devin CJ, Vaz MA, Vargas FS, Thompson PJ et al. Transforming growth factor-beta 2 induces pleurodesis significantly faster than talc. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 640–4.
  60. Lee YC, Mackerneker D, Devin CJ, Thompson PJ, Johnson JE, Lane KB et al. Comparing transforming growth factor beta-2 and fibronectin as pleurodesing agents. *Respirology* 2001; 6(4): 281–6.
  61. Albuquerque DA, Seidl VR, Santos VC, Oliveira-Neto JA, Capelozzi VL, Rocco PR et al. The effect of experimental pleurodesis caused by aluminium hydroxide on lung and chest wall mechanics. *Lung* 2001; 179(5): 293–303.

62. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, Fernández PP, Capelozzi VL, Jatene FB et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. *Chest* 1999; 116: 266.
63. Vargas FS, Teixeira LR, Antonagelo L, Vaz MA, Carmo AO, Marchi E et al. Experimental pleurodesis in rabbits induced by silver nitrate or talc: 1 year follow-up. *Chest* 2001; 119(5): 1516–20.
64. Casadio C, Rena O, Giobbe R, Rigoni R, Maggi G, Oliaro A. Stapler blebectomy and pleural abrasion by video-assisted thoracoscopy for spontaneous pneumothorax. *J Cardiovasc Surg* 2002; 43(2): 259–62.
65. Connolly SS, Hurson C, Lynch V. Thoracoscopic management of primary spontaneous pneumothorax. *Ir J Med Sci* 2002; 171(2): 71–2.
66. Kalaidzhiev G, Petrov D, Minchev TS, Chakurov V. The video-assisted thoracoscopic treatment of spontaneous pneumothorax—our experience with 42 patients. *Khirurgiia* 1999; 55(2): 25–9.
67. Maier A, Anegg U, Renner H, Tomaselli F, Fell B, Lunzer R et al. Four-year experience with pleural abrasion using a rotating brush during video-assisted thoracoscopy. *Surg Endosc* 2000; 14(1): 75–8.
68. Sugarmann WH, Widmann WD, Mysh D, Sartari R. Mesh insertion as an aid for pleurodesis. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37: 173–5.
69. Endo S, Sohara Y, Murauama F, Yamaguchi T, Hasegawa T, Fuse K. Late pleuropulmonary aspergillosis after the treatment of pneumothorax. Report of three cases. *Surg Today* 1999; 29(10): 1125–8.
70. Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galfy G, Antony VB. Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells in vitro. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 595–600.
71. Bernard A, de Dompure RB, Hagry O, Favre JP. Early and late mortality after pleurodesis for malignant pleural effusion. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(1): 213–7.
72. Pollak JS. Malignant pleural effusions: Treatment with tunneled long-term drainage catheters. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(4): 302–7.
73. Petrow M, Kaplan D, Goldstraw P. Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995; 75(3): 801–5.
74. Lan RS, Lo SK, Chuang ML, Yang CT, Tsao TC, Lee CH. Elastance of the pleural space: a predictor for the outcome of pleurodesis in patients with malignant pleural effusion. *Ann Intern Med* 1997; 126 (10): 768–74.
75. Rodriguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10(7): 1648–54.

# EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PACIENTE CON DERRAME PLEURAL

---

*M<sup>a</sup> Victoria Villena Garrido*

El diagnóstico diferencial de la patología pleural debe incluir, tal como se ha comentado en los capítulos anteriores, una amplia lista de etiologías. La indicación y valoración de los resultados de las pruebas diagnósticas, se debe realizar considerando las probabilidades clínicas (preprueba) de la presunción diagnóstica establecida, así como la rentabilidad diagnóstica de las pruebas realizadas en cada hospital. Es por ello, que aunque una pauta diagnóstica puede ser útil para orientar el estudio diagnóstico de estos pacientes, se debería realizar una adaptación de la misma de acuerdo con las características y disponibilidad de medios de cada Centro. Además, la elaboración de una pauta diagnóstica considera las características más frecuentes de los pacientes, pero su aplicación, que debe ser siempre individualizada, puede dar como resultado que las pruebas indicadas para la mayoría de los pacientes, no lo sean para aquellos con determinadas condiciones clínicas.

En la figura 1 se muestra la pauta diagnóstica utilizada en el Hospital Universitario 12 de Octubre para los pacientes con derrame pleural (DP)<sup>(1)</sup>.

## EXPLICACIÓN DEL ALGORITMO

1. *Sospecha clínica.* Por la anamnesis o exploración física se puede sospechar que existe DP, realizándose una radiografía de tórax, que confirma o sugiere la existencia del DP.

2. *Derrame pleural dudoso.* En los casos en que la radiografía de tórax no discrimina la presencia de DP de otras patologías, como el engrosamiento pleural, la elevación diafragmática, o la masa intrapleural o intra-pulmonar, la radiografía en decúbito lateral, la ecografía torácica, o la tomografía axial computarizada ayudarían al diagnóstico del DP.

3. *Evaluación clínica etiológica.* En ocasiones puede alcanzarse un diagnóstico de alta sospecha o de certeza con la evaluación clínica inicial. En pacientes con cardiomegalia y signos de insuficiencia cardiaca, o en casos de síndrome nefrótico, se puede establecer el diagnóstico sin necesidad de más estudios si el cuadro no se acompaña de fiebre, dolor torácico, o no presenta importante asimetría en la cuantía del DP en ambos hemitórax. También podrían incluirse los casos de hepatopatía, o los derrames pequeños después de cirugía torácica o abdominal o postparto. En ocasiones, en este punto están indicadas otras exploraciones que podrían ser diagnósticas (flebografía y gammagrafía pulmonar, ecografía abdominal, etc.).

4. *Toracocentesis diagnóstica.* En los casos en que el líquido pleural (LP) no sea muy abundante, se recomienda la realización antes de la toracocentesis, de una radiografía de tórax en decúbito lateral homolateral. Si la distancia entre el borde superior del DP y la pared torácica es mayor de 10 mm, con modificación sobre la radiografía en bipedestación,

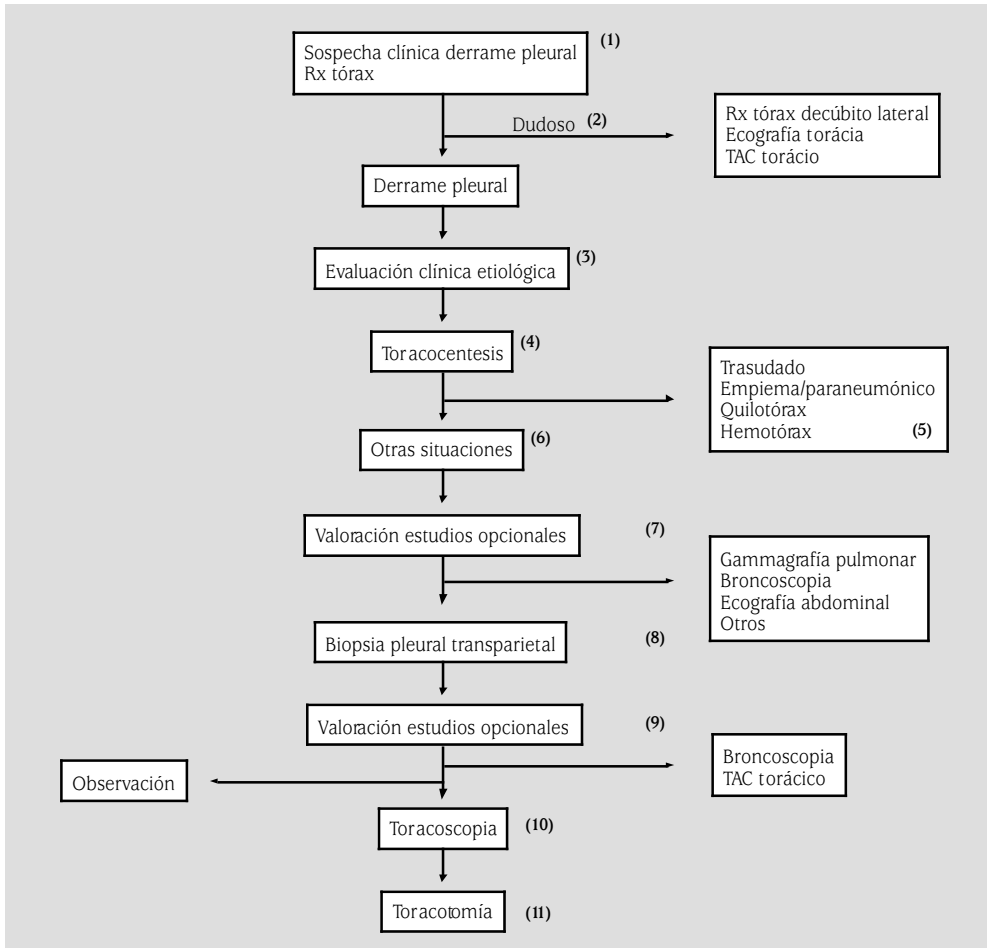


FIGURA 1.

se asegura la existencia de LP libre suficiente para realizar una toracocentesis. En los casos de DP encapsulado, sería aconsejable la guía del ultrasonido para la localización exacta, el conocimiento de la profundidad de la cámara y la valoración de tabiques internos. Las características del líquido pleural ofrece frecuentemente información importante para el diagnóstico<sup>(2)</sup>, tal como se ha comentado en el capítulo 2. En ocasiones, cuando la sospecha diagnóstica sea tuberculosis o neoplasia, se puede realizar conjuntamente la primera biopsia pleural transparietal; en estos casos el LP no debe ser purulento ni lechoso, el paciente

no debe presentar síntomas o antecedentes de alguna patología productora de trasudado, el derrame no debe ser bilateral y el pH del LP debería ser inferior a 7.45 (Villena. Datos no publicados).

5. *Trasudado, empiema/paraneumónico, quilotórax, hemotórax.* En estos casos, el diagnóstico no incluye la realización de biopsia pleural y precisan de un tratamiento específico. Los criterios de Light, descritos en el capítulo 2, o el gradiente de proteínas o albúmina<sup>(3)</sup> son los parámetros con mayor utilidad para la diferenciación de trasudado o exudado. En el DP purulento o el paraneumónico

complicado, el tratamiento incluye el drenaje pleural, tal como se refiere en el capítulo 5. El diagnóstico y manejo del quilotórax y hemotórax se refieren en los capítulos 9 y 11, respectivamente.

6. *Otras situaciones.* En los pacientes en que el DP no corresponde a las etiologías anteriores, la valoración del conjunto de datos que ofrece el estudio del material extraído por la toracocentesis puede ser de utilidad<sup>(4)</sup>. Tal como se indicó en el capítulo 2, la determinación del pH, glucosa<sup>(4)</sup>, proteínas, LDH, amilasa<sup>(5)</sup>, el estudio celular, incluyendo el número de hematíes y el recuento y fórmula leucocitario, microbiológico, o de marcadores de tumor<sup>(6)</sup> o tuberculosis<sup>(7,8)</sup>, y la citología del LP, incluyendo diversas técnicas de inmunocitoquímica o citometría de flujo pueden aportar una valiosa ayuda diagnóstica<sup>(9,10)</sup>.

7. *Valoración de estudios opcionales.* Dependiendo de la valoración clínica y de los hallazgos en la toracocentesis, se pueden indicar otros estudios. Si el paciente presenta hemoptisis o alteraciones radiológicas sugerentes de neoplasia pulmonar, se debe indicar una broncofibroscopia, o si tiene sintomatología abdominal una ecografía abdominal. Otros ejemplos son una gammagrafía pulmonar o estudios inmunológicos. Si estas pruebas no son concluyentes o no estaban indicadas, se debe efectuar una biopsia pleural transparietal con aguja.

8. *Biopsia pleural transparietal.* La descripción de la técnica, indicaciones, contraindicaciones y rentabilidad diagnóstica se describen en el capítulo 3. Si existen masas pleurales, se puede dirigir la biopsia mediante TAC o ecografía torácica. En algunos pacientes con sospecha elevada de tuberculosis, puede estar indicada la repetición de la técnica.

9. *Valoración estudios opcionales.* En los casos que permanezcan sin diagnóstico, y cuando no se hubiera realizado previamente por sospecha clínica o por los hallazgos de la toracocentesis, se efectuará TAC torácico, para la valoración del mediastino, parénquima pulmonar y considerar, si existen masas pleura-

les, su biopsia con control de TAC. Asimismo se realizará ecografía abdominal si existe predominio de polimorfonucleares en el recuento diferencial y broncoscopia si la cuantía del DP es mediana o grande.

10. *Toracoscopia.* Se debería valorar la relación riesgo/beneficio en estos pacientes. La rentabilidad diagnóstica es elevada, y las complicaciones escasas, aunque dependen del tipo de anestesia, características de los pacientes, y experiencia en la técnica<sup>(11)</sup>. En aquellos clínicamente estables, sin pérdida de peso, afebriles, con menos del 95 % de linfocitos en el LP y en que el DP ocupa menos de la mitad del hemitórax, la probabilidad de neoplasia o tuberculosis es muy pequeña<sup>(12)</sup>, por lo que se podría efectuar un seguimiento clínico<sup>(13)</sup> valorando la toracoscopia si el derrame no desaparece o produce sintomatología.

16. *Valoración toracotomía/observación.* Existen casos donde la toracoscopia no ha sido diagnóstica o no ha sido posible efectuarla por la inexistencia de una patente cámara pleural libre. En estos pacientes, se debería valorar la necesidad de recurrir a toracotomía diagnóstica en base a la edad, función respiratoria, sintomatología, enfermedades concomitantes y probabilidad preprueba de las diferentes posibilidades diagnósticas. Tanto en el punto anterior como en este, si se decide una pauta de observación, se debería repetir la intradermorreacción de Mantoux a las 6-8 semanas en caso de haber sido negativa la primera, ya que si persiste negativa, es improbable la etiología tuberculosa del derrame en sujetos inmunocompetentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villena Garrido V, Nieto Barbero A. Derrame pleural. En: Martín Escribano P, López Encuentra A (eds). Pautas de práctica clínica en Neumología (Algoritmos clínicos y procedimientos). Madrid: Idepsa; 1996. p. 58-67.
2. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: complications, patient experience and diagnostic value. Chest 1987; 91: 817-22.
3. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is

- it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest* 2002; 122: 1524-9.
4. Light RW. Pleural effusions. *N Engl J Med* 2002; 346: 1971-7.
  5. Villena V, Pérez V, Pozo F, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J et al. Amylase levels in pleural effusions. A consecutive unselected series of 841 patients. *Chest* 2002; 121: 470-4.
  6. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4. *Lung Cancer* 2003; 40: 289-94.
  7. Pérez-Rodríguez E, Pérez-Walton IJ, Sánchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubí J, Jiménez Castro D et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
  8. Villena V, López Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J, Martín Escribano P. Interferon Gamma Levels in Pleural Fluid for the Diagnosis of Tuberculosis. *Am J Med* 2003, en prensa.
  9. Motherby H, Pomjanski N, Kube M, Boros A, Heiden T, Tribukait B et al. Diagnostic DNA-flow- vs. -image-cytometry in effusion cytology. *Anal Cell Pathol* 2002; 24: 5-15.
  10. Fetsch PA, Simsir A, Brosky K, Abati A. Comparison of three commonly used cytologic preparations in effusion immunocytochemistry. *Diagn cytopathol* 2002; 26: 61-6.
  11. Harris RJ, Kavuru MS, Mehta AC et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural diseases. *Chest* 1995; 107: 845-52.
  12. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patients with nonspecific pleuritis. *Chest* 1988; 94: 603-8.
  13. Cohen M, Sahn S. Resolution of pleural effusions. *Chest* 2001; 119: 1547-62.

# PERSTECTIVAS FUTURAS EN PATOLOGÍA PLEURAL

---

*Esteban Pérez Rodríguez*

Las enfermedades que afectan a la pleura, implica a síndromes muy diversos. Esto justifica, su localización dispersa en muchos servicios clínicos y quirúrgicos, su frecuente falta de homogeneidad en la aproximación diagnóstica y terapéutica de los derrames pleurales y la escasa investigación realizada respecto a otras patologías del aparato respiratorio, cuando realmente la pleura y el espacio pleural, son de forma intrínseca, parte Sistema Respiratorio.

En los últimos 15 años, muchos neumólogos han creado grupos emergentes internacionales, que han protagonizado excelentes líneas de asistencia e investigación en esta patología, en las que nuestro país es una referencia destacada. Esto ha permitido que la patología pleural hoy, se encuentre en franco desarrollo y sea uno de los aspectos de la neumología actual más atractivos.

Con esta perspectiva, definir las líneas futuras por donde puede transcurrir en los próximos 5-10 años el desarrollo de la patología pleural, me permite ofrecer una impresión personal, basada en nuestra experiencia en este tema en los últimos 12 años y en muchas de las referencias ya citadas en cada uno de los capítulos de este volumen.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

### Aspectos generales

#### 1. *Obviar la dispersión de la patología pleural*

Los estudios de fluido y biopsias pleurales reclaman la necesidad de neumólogos exper-

tos que aglutinen el manejo de esta patología, para justificar una menor morbilidad técnica, un mayor rendimiento diagnóstico de las muestras, mejor manejo terapéutico, banco de datos y congelación de muestras (pleuroteca), crear líneas de investigación de progreso, seguimiento y cierres diagnósticos y obviar ingresos innecesarios,

#### 2. *La toracoscopia incrementará su indicación?*

Es una controversia y depende de la experiencia de cada grupo. Personalmente considero que la toracoscopia diagnóstica sufrirá restricciones en su indicación, por los progresos y alto rendimiento que está ofreciendo los estudios de fluido pleural y biopsias pleurales ciegas, con el apoyo de la biología molecular y su impacto en el análisis de muestras.

#### 3. *La biopsia pleural ciega se cuestiona?*

Obviar técnicas invasivas ante similar rendimiento, siempre será un objetivo eficiente. En la tuberculosis podrá obviarse (ADA, INFGamma,PCR). En patología maligna se cuestiona por su escasa aportación a la citología pleural y algunos colegas recomiendan la toracoscopia ante tal presunción diagnóstica. Sin embargo considero que la biopsia pleural ciega o cerrada: ofrece similar morbilidad que una toracocentesis, evita ingresos al ser estudios ambulatorios, obvia colocación de tubos endotorácicos necesarios tras toracoscopia y en ocasiones ésta se realiza con anestesia. En nuestra experiencia incrementa hasta un 17 %

el rendimiento de la citología, y un número de muestras superior a 3 incrementa el rendimiento hasta un 35%. La biopsia pleural ciega o cerrada, tiene limitaciones con los mesoteliomas. Pero la baja prevalencia de estos respecto a los carcinomas, el uso de la ME y los marcadores tumorales discriminantes (anticuerpos monoclonales) pueden corregir estas deficiencias.

#### 4. *Auge de la biología molecular*

Hasta ahora para el diagnóstico, se ha hecho énfasis en el reclutamiento del componente celular y su interpretación en el diagnóstico y tratamiento de las diversas enfermedades pleurales. Pero esto corresponde con un estadio tardío de interpretación en la enfermedad.

La célula protagonista de la agresión-respuesta en patología pleural es la célula mesotelial. Trabajos relacionados con la célula mesotelial y biología molecular, que aclaren aspectos patogénicos de la enfermedad, y con ello nuevas opciones terapéuticas con citoquinas, anticuerpos monoclonales, receptores de superficie y terapia génica son líneas de desarrollo en el próximo futuro, aplicables en la producción y control de fluido local de patología benigna y maligna.

### **Aspectos específicos relacionados con el diagnóstico de los derrames pleurales más prevalentes**

#### 1. *Trasudados/Exudados*

La identificación de un trasudado con frecuencia define un diagnóstico de presunción, y no de confirmación. Un derrame pleural por insuficiencia cardíaca que requiere toracocentesis diagnóstica, habitualmente presenta criterios de atípico y/o escasa respuesta diurética. El tratamiento diurético, es motivo de falsos exudados. La búsqueda de nuevos parámetros que no se alteren por dicho tratamiento o que identifique el diagnóstico, persisten como alternativas.

#### 2. *Paraneumónicos*

La definición de los diferentes grupos de severidad vienen marcados por el volumen del

derrame, pH, glucosa, LDH, identificación del germen, y loculación. Pero nuevas opciones relacionadas con técnicas de identificación antigénica, análisis de variables pronósticas continuas y no dicotómicas, significado de citoquinas protagonistas del proceso, balance procoagulantes/ fibrinolíticos, el uso de fibrinolíticos por criterios previos a la loculación (cuando, dosis y tiempo), anticuerpos monoclonales, agonistas de receptores de citoquinas y el drenaje y métodos de drenajes son aspectos en desarrollo.

#### 3. *Tuberculosis pleural*

Parece que podemos obviar la biopsia pleural ciega en el diagnóstico. El ADA pleural + linfocitos/neutrófilos > 0,75 + edad < 35 años + presunción pre-test de tuberculosis, ofrecen rendimientos de sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Los isoenzimas del ADA, el INF-gamma y la PCR son técnicas alternativas de alto rendimiento. Valorar estos rendimientos en series amplias de población HIV, precisan desarrollo. Solo dos series ratifican el rendimiento.

Respecto al tratamiento, permanecen algunas controversias. Se puede simplificar el tratamiento en número de drogas y tiempo? Se benefician del drenaje pleural a largo plazo? Los corticoides no son útiles, evidencia consistente?

#### 4. *Derrames malignos*

La citología y la biopsia pleural ciega han sido las técnicas diagnósticas convencionales. La citología es más rentable que la biopsia, pero su complementariedad ha sido confirmada por algunos autores entre ellos nosotros, especialmente si el número de muestras es de cuatro o más. La toracoscopia es defendida por otros, y consideramos que esto es una controversia que se debe definir en próximos trabajos. El uso de anticuerpos monoclonales en la identificación de marcadores tumorales son útiles en discriminar tipos histológicos pero no aportan incremento diagnóstico. Los marcadores de superficie CD5-15-23 son útiles en la identificación de procesos linfoproliferativos. La aportación de la biología molecular en el

análisis de telomerasa, otras modificaciones en el DNA, factores de crecimiento de angiogénesis y proteasas de producción local, pueden ser estudios complementarios útiles en el diagnóstico y en el manejo terapéutico del control local de la enfermedad, producción de fluido y extensión metastásica.

5. *Derrames paramalignos. Uso correcto del término?*

Paramaligno es aquel subyacente a una neoplasia broncogénica maligna, sin evidencia de malignidad pleural. Pero, otros han utilizado el mismo término, para aquellos derrames de etiología no definida, simultáneos con patología maligna de cualquier localización. En ambos casos la pleuroscopia puede ser necesaria, si se precisa progresar en el diagnóstico o en una precisión terapéutica.

6. *Derrames pleurales idiopáticos*

La alta prevalencia (15-20%) de derrames pleurales idiopáticos justifica la pleuroscopia?

En la actualidad el criterio utilizado viene siendo su práctica ante un derrame pleural idiopático persistente. Pero progresivamente, algunos grupos estamos objetivando criterios (edad, presunción pretest, componente celular, volumen de fluido, uni o bilateralidad, niveles de ADA y otros), que identifican un curso biológico benigno en los que la pleuroscopia podría ser evitada por falta de aporte diagnóstico y grado de invasividad. Desarrollar la búsqueda de éstos, son aspectos por definir.

7. *Derrames pleurales post-cirugía de Bypass*

Conocer los mecanismos patogénicos inmunológicos y no inmunológicos, la respuesta celular y citoquinas responsables, pudiesen ser criterios que identifiquen su diagnóstico, y permitieran su control en fase precoz.

### Aspectos técnicos

*Ecografía:* disponer de ecógrafo y aplicar su manejo en los derrames pleurales de escaso volumen o distribución atípica, será de uso rutinario, más que la Rx de tórax en decúbito.

### *Toracoscopia diagnóstica o pleuroscopia*

Sus indicaciones se verán restringidas a la búsqueda diagnóstica de los derrames pleurales idiopáticos persistentes, derrames paramalignos y a la estadificación del mesotelioma. Su realización podrá ser realizada por neumólogos expertos y en su defecto por cirujanos torácicos.

### *Toracoscopia terapéutica*

La pleurodesis mediante pulverización de talco, seguirá siendo la principal y más frecuente opción de la toracoscopia terapéutica. No obstante, el uso talco *slurry*, nitrato de plata, TGF-beta, reemplazarán al talco pulverizado, al ser aplicado con técnica menos invasiva y obtener similar eficacia, especialmente en perfiles de población seleccionada y de mayor riesgo.

### *Drenajes pleurales*

Muchas controversias se plantean al respecto. Indicaciones, volumen de drenaje/ tiempo, control de presión intrapleural necesario o no, tipos de drenajes. Respecto a las indicaciones, resulta obvio que compromisos respiratorios o hemodinámicos secundarios al volumen del derrame pleural seguirán siendo recomendados, salvo pulmón atrapado, afectación severa de pulmón contralateral y obstrucción bronquial central. Pero será necesario analizar la utilidad de los drenajes por toracocentesis (coincidentes con la toma de muestras para estudio), en la tuberculosis pleural, y derrames paraneumónicos cuando estos son significativos.

El volumen a drenar, para el que se ha definido como conveniente el uso de control de presión intrapleural, será cuestionado por criterios clínicos de tolerancia, criterios pretest de presencia de pulmón atrapado y limitación *a priori* de la cantidad de líquido a drenar. El drenaje coincidente con las maniobras de toracocentesis diagnóstica, será más frecuentemente usado, siempre que este no sea total y permita la opción de un segundo estudio. El drenaje pleural de los paraneumónicos complicados se realizará con más frecuencia a través de *pig-tail* asociado a fibrinolíticos locales.



# Índice de autores

---

**Arias Arias, Eva María**

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa. Madrid

**Chillón Martín, M<sup>a</sup> Jesús**

Servicio de Neumología. Hospital Central de la Defensa. Madrid

**de Granda Orive, José Ignacio**

Servicio de Neumología. Hospital Militar de la Defensa. Madrid

**de Miguel Díez, Javier**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**de Pablo Gafas, Alicia**

Servicio de Neumología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid

**Díaz Nuevo, Gema**

Servicio de Neumología. Hospital de La Zarzuela. Madrid

**García Pérez, Francisco Javier**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Gutiérrez Jiménez, Teodoro**

Servicio de Neumología. Hospital Militar Gómez-Ulla. Madrid

**Hernández Blasco, Luis**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Izquierdo Patrón, Mercedes**

Unidad de Neumología. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

**Jara Chinarro, Beatriz**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Getafe (Madrid)

**Jiménez Castro, David**

Servicio de Urgencias. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Mañes Bonet, Nuria**

Sección de Cirugía Torácica, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Santa Cruz de Tenerife)

**Melchor Íñiguez, Rosario**

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Mena Rodríguez, María Jesús**

Sección de Neumología. Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas (Ciudad Real)

**Muñoz Fernández, Alejandro**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Ortiz de Saracho y Bobo, Juan**

Unidad de Neumología. Hospital El Bierzo. Ponferrada (León)

**Pérez Rodríguez, Esteban**

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Pun, Yat-Wah**

Servicio de Cirugía de Tórax. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Rodríguez Panadero, Francisco**

Sección de Endoscopia Respiratoria. Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Romero Brufao, Susana**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Romero Candeira, Santiago**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

**Ruiz Martín, Juan José**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Salvatierra Velázquez, Ángel**

Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

**Sánchez Hernández, Ignacio M.**

Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara

**Ventura Álvarez, Antonio**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

**Villena Garrido, M<sup>a</sup> Victoria**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Yoldi Rodríguez, Margarita**

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)



# Índice de materia

---

- A**brasión pleural, 201  
Absceso esplénico, 171  
Absceso hepático, 169  
Absceso intraabdominal, 171  
Absceso subfrénico, 171  
ADA (adenosin-deaminasa), 28, 83  
ADA1 + ADA2, 85  
ADA1/ADA total, 85  
Afectación pleural secundaria a fármacos, 139  
Agentes antimicrobianos, 141  
Agentes quimioterápicos, 141  
Algoritmo de manejo diagnóstico, terapéutico, 75  
Amilasa, 26  
Amiloidosis, 59  
Amiodarona, 140  
ANA, 27, 126  
Análisis del líquido pleural, 70  
ANCA, 129  
Artritis reumatoide, 127  
    Anatomía patológica, 127  
    Clínica, 128  
    Diagnóstico, 128  
    Patogénesis y etiología, 127  
    Radiografía de tórax, 128  
    Tratamiento, 129  
Aspectos del líquido pleural, 22  
Atelectasia redonda, 137
- B**ACTEC (radiometric mycobacterial culture system), 83  
BACTEC y PCR, 83  
Biopsia pleural, 27, 36, 96  
    Complicaciones, 36  
    Indicaciones y contraindicaciones, 36  
    Rentabilidad diagnóstica, 37  
Bleomicina, 141, 199  
Bromocriptina, 139
- C**aracterísticas del líquido pleural, 166  
Carcinoma esofágico, 170  
Catéteres centrales, 58  
Cavidad pleural, 9  
Células de AR, 129  
Células mesoteliales, 10, 24  
Churg-Strauss, 130  
Circulación bronquial, 10  
Circulación sistémica, 10  
Cirrosis hepática, 169  
Cirugía torácica video-asistida (CTVA), 47  
    Complicaciones, 51  
    Contraindicaciones, 51  
    Contraindicaciones absolutas para realizar la CTVA, 50  
    Contraindicaciones relativas, 51  
    Indicaciones de la CTVA, 50  
    Instrumentación, 47  
    Principios técnicos, 48  
Cisuras, 10  
Citología del líquido pleural, 129  
Citología pleural, 27, 96  
Citometría de flujo, 28  
Clorhidrato de tetraciclina, 200  
Complicaciones SHO, 175
- Contrainmunolectroforesis (CIE), 25  
Creatinina, 27  
Criterios de Light, 23, 62  
Cuantificación neumotórax, 186  
Cultivo (aerobio y anaerobio), 25
- D**antroleno sódico, 140  
Decorticación, 74  
Denaje abierto, 75  
Derrame linfomatoso primario, 115  
Derrame paramaligno, 117  
    Aproximación diagnóstica, 117  
    Causas 118  
    Etiología e incidencia, 117  
Derrame pericárdico, 50  
Derrame pleural benigno, 135  
Derrame pleural exudativos o trasudativos, 59  
Derrame pleural maligno, 93  
    Clínica, 95  
    Datos de laboratorio, 95  
    Diagnóstico, 96  
    Etiología, 93  
    Incidencia-epidemiología, 93  
    Patogénesis, 94  
    Pronóstico, 98  
    Técnicas de imagen, 96  
    Tratamiento 98  
        Radioterapia mediastínica, 98  
        Algoritmo terapéutico, 99  
        Local paliativo, 99

Quimioterapia sistémica, 98  
 Tumores específicos, 101  
 Derrame pleural no filiado, 50  
 Derrame pleural paraneumónico, 67  
   Clínica, 68  
   Diagnóstico, 69  
   Diagnóstico diferencial, 72  
   Fase aguda o exudativa, 68  
   Fase fibrinopurulenta o de transición, 68  
   Fase crónica o de organización, 68  
   Técnicas de imagen, 69  
   Tratamiento, 72  
   Tratamiento antibiótico, 72  
 Derrame pleural postrasplante pulmonar, 151  
 Derrame pleural postrasplante hepático, 149  
 Derrame pleural trasudativo, 55  
 Derrames pleurales relacionados con enfermedades digestivas, 169  
 Derrames pleurales trasudativo, 56  
   Clasificación fisiopatológica, 56  
   Etiología, 56  
 Diagnóstico de presunción, 21  
 Diálisis peritoneal, 59  
 Disnea, manifestaciones clínicas 15  
 Dolor torácico, 16  
 Drenaje con tubos o catéteres de pequeño calibre, 188

Drenaje linfático, 11  
 Drenaje venoso, 10

**E**cografía torácica, 17, 69  
 Efectos biológicos del asbesto, 134  
 Embriología, 9  
 Empiema, 18, 67  
 Enfermedad de Behçet, 131  
 Enfermedad focal pleural, 19  
 Enfermedad mixta del tejido conectivo, 131  
 Enfermedad pleural difusa, 19  
 Enfermedad pleural por exposición al asbesto, 19  
 Enfermedades colágeno-vasculares, 125  
 Enfermedad de Hodgkin, 114  
 Eosinofilia pleural, 24  
 Esclerodermia, 131  
 Esofagoscopia, 170  
 Espacio o cavidad pleural, 10  
 Exploración física, 16

**F**actor reumatoide, 27, 128  
 Factores de riesgo SHO, 174  
 Falsos exudados, 62  
 Fármacos cardiovasculares, 140  
 Fármacos ergotamínicos, 139  
 Fármacos inductores del síndrome lúpico, 142  
 Fibrinolíticos intrapleurales, 73  
 Fibrobroncoscopia, 98  
 Fisiología pleural, 11

Fístulas pancreaticopleurales, 170  
 Formación y reabsorción del líquido pleural, 12

**G**lucosa pleural, 25  
 Gradiente de presión, 12  
 Gradiente de proteínas, 63  
 Granulocitos-macrófagos (GM-CSF), 141  
 Granulomatosis de Wegener, 129

**H**ematoma esplénico, 171  
 Hemotórax, 191  
 Hepatitis viral, 169  
 Hidralazina, 142  
 Hidrotórax hepático, 57

**I**ndicación de toracoscopia, 97  
 Indicaciones de toracocentesis, 21  
 Indicaciones quirúrgicas de NE, 190  
 Infarto esplénico, 171  
 Inmunocomplejos y complemento, 27  
 Inmunología, 27  
 Insuficiencia cardíaca congestiva, 55  
 Intensidad del SHO, 172  
   Crítico, 172  
   Leve, 172  
   Moderado, 172  
   Severo, 172  
 Interferón gamma, 85  
 Interferón- $\gamma$ , 28  
 Interleucina-2, 141

**L**DH pleural, 26  
LE, 27, 126  
Ligamento pulmonar, 10  
Linfadenopatía angioinmuno-  
blástica, 130  
Linfocitos, 24  
Linfocitos/neutrófilos, 84  
Linfomas, 113  
    Diagnóstico, 113  
Linfoma no Hodking  
Lípidos, 27  
Lisozima, 85  
Lupus eritematoso sistémi-  
co, 125  
    Anatomía patológica, 125  
    Clínica, 126  
    Datos de laboratorio, 126  
    Definición, 125  
    Diagnóstico, 126  
    Patogénesis y etiología,  
    125  
    Radiografía de tórax, 126  
    Tratamiento, 127

**M**alignidad, 60  
Marcadores tumorales, 98  
Mecanismo de acción, 139  
Mesiotelioma pleural, 19,  
103  
    Diagnóstico, 104  
    Estadificación, 104  
    Etiopatogenia, 103  
    Histología, 103  
    Manifestaciones clínicas  
    y radiológicas, 104  
    Pronóstico, 104  
    Tratamiento, 107  
Tratamiento, Cirugía, 107  
    Nuevos tratamientos,  
    108  
    Quimioterapia, 108  
    Radioterapia, 107

Tratamiento multimodal,  
109  
Tratamiento paliativo,  
110  
Mesodermo, 9  
Metástasis pleurales, 20  
Metisergida, 140  
Metotrexato, 141  
Minociclina/Tetraciclina, 142  
Minoxidil, 140  
Mitomicina, 141  
Mixedema, 60  
Modificadores de la res-  
puesta biológica, 141

**N**eoplasias abdominales,  
171  
Nervios intercostales y frénico,  
11  
Neumotórax, 18, 181  
    Adquirido, 184  
    Clasificación, 181  
    Complicaciones, 190  
    Epidemiología, 182  
    Espontáneo primario,  
    182  
    Espontáneo secundario,  
    184  
    Etiopatogenia, 182  
    Tratamiento, 186  
Neutrófilos, 24  
Nitrofurantoína, 141

**O**tros agentes pleurodési-  
cos, 200

**P**ancreatitis crónica, 170  
Paquipleuritis, 87, 136

Parámetros bioquímicos  
para identificar trasudados  
pleurales, 62  
Parámetros del fluido pleu-  
ral, 21  
Patología esplénica, 171  
Patología pancreática, 170  
Patología pleural relaciona-  
da con asbesto, 132  
PCR, (Polymerase chain  
reaction), 28, 83  
PET, 96  
PH pleural, 26  
Placas pleurales, 135  
Pleura parietal y visceral, 12  
Pleura parietal, 9, 10  
Pleura visceral, 9, 10  
Pleurectomía parietal, 202  
Pleurectomías lineales, 201  
Pleurodesis, 50, 188  
    Médica, 197  
    Quirúrgica, 201  
Pleurodesis, 50, 188  
Pleuroscopia, 39  
Post-cirugía abdominal, 154  
Postparto inmediato, 58  
Practolol, 140  
Presión intrapleural, 11, 12  
Presión negativa intrapleu-  
ral, 11  
Presiones hidrostática y  
oncótica, 12  
Procainamida, 142  
Productos y materiales, 133  
Pseudoquilotórax, 161  
    Diagnóstico, 161  
    Etiología, 161  
    Tratamiento, 161

**Q**uilotórax, 58, 157  
    Diagnóstico, 158  
    Etiología, 157

Fisiopatología, 157  
Tratamiento, 159

**R**adiografía tórax, 17, 96  
Radiología torácica, 113  
Recuento celular, 24  
Relajantes musculares, 140  
Rendimiento diagnóstico, 83  
Reposo y observación, 187  
Resonancia nuclear magnética (RNM), 18, 96  
Rotura esofágica, 170

**S**arcoidosis, 59  
Secundarios a patología hepatobiliar, 169  
Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), 172  
Síndrome de Sjögren, 130  
Síndrome nefrótico, 57  
Síndrome pulmonar por hantavirus, 60

**T**alco, 197  
Técnicas de imagen, 17

Técnicas evacuadoras, 100  
  Cirugía, 101  
Tipos de aguja, 37  
Tomografía axial computarizada (TAC), 17, 96  
Toracocentesis repetidas manuales, 100  
Toracocentesis terapéutica, 73  
Toracocentesis, 35, 187  
  Complicaciones, 35  
  Indicaciones y contraindicaciones, 35  
  Rentabilidad diagnóstica, 36  
  Técnica, 36  
Toracoscopía médica con finalidad terapéutica, 45  
Toracoscopía médica, 39  
  Indicaciones, 39  
Toracoscopía y biopsia a cielo abierto, 97  
Toracoscopía y cirugía videotoroscópica, 189  
Toracoscopía, 74  
  Entrenamiento 42  
  Técnica, 40  
Toracotomía, 190  
Tos, 16

Trasudados y exudados, 23  
Tratamiento del SHO, 175  
Tromboembolismo pulmonar (TEP), 165  
  Patogenia, 165  
  Tratamiento, 168  
Tuberculosis pleural, 79  
  Algoritmo diagnóstico-terapéutico, 86  
  Clínica, 81  
  Complicaciones, 87  
  Diagnóstico, 82  
  Incidencia y epidemiología, 79  
  Patogenia, 79  
  Presunción diagnóstica, 82  
  Radiología, 82  
  Tratamiento, 85  
Tubo de toracostomía, 73  
Tumores localizados, 19

**U**rinotórax, 58

**V**IH, 83