# Revisión y puesta al día en patología pleural

F. Rodríguez Panadero.

Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## CONSIDERACIONES GENERALES

Las enfermedades de la pleura pueden cursar sin derrame –como en el caso del neumotórax y en los engrosamientos/masas pleurales– pero en la mayoría de las ocasiones aparece un aumento de la cantidad de líquido que fisiológicamente hay en el espacio pleural, y que conduce al derrame pleural clínicamente detectable. La afectación pleural se puede sospechar por la presencia de *dolor de tipo pleurítico* (que se intensifica con la inspiración profunda), lo cual suele ocurrir en derrames pleurales incipientes o cuando coexisten con mesotelioma, pero hay ocasiones en que el derrame puede pasar clínicamente desapercibido, y constituir un hallazgo en una radiografía de tórax realizada por otros motivos. Si el derrame es suficientemente grande (mayor de 1/3 del hemitórax) suele acompañarse de cierto grado de disnea.

Salvo en presencia de coagulopatía grave no corregible o de una patología asociada claramente con trasudados (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica), en cuyo caso habría que tratar la causa y observar la evolución antes de proceder a ulteriores estudios del derrame, la punción pleural está indicada en el estudio inicial de prácticamente todos los derrames pleurales.

El *aspecto del líquido* puede ser de gran ayuda para el manejo de derrames sospechosos de ser paraneumónicos complicados, y también en algunos casos especiales como el *quilotórax* (líquido pleural con aspecto lechoso o similar a un batido), cuyo hallazgo –en ausencia de traumatismo o intervención quirúrgica previa– estrecha las posibilidades diagnósticas sólo a algunas patologías como linfoma, linfangioleiomiomatosis o cirrosis hepática complicada.

La gran mayoría de derrames que plantean problemas diagnósticos son exudados, lo que implica que –a diferencia de los trasudados– la pleura está directamente afectada por el proceso patológico, y es este grupo de los exudados el que nos suele plantear problemas diagnósticos, especialmente cuando el líquido pleural es de aspecto serofibrinoso, sin otras especiales características organolépticas.

En todos los casos se debe hacer *recuento celular total y diferencial, así como estudio bioquímico* (proteínas totales, LDH, glucosa, pH, ADA), que nos pueden orientar hacia algún diagnóstico de presunción, siempre teniendo en cuenta el aspecto macroscópico del líquido pleural[1,2]. La *LDH* es de gran valor para deslindar trasudados que tienen proteínas en valores límite por el uso de diuréticos y podrían ser malinterpretados como exudados, y hay suficiente evidencia para asumir que en la mayoría de los casos no se requiere su determinación simultánea en suero. El *pH del líquido pleural* entra habitualmente en los algoritmos de manejo de los derrames pleurales paraneumónicos complicados[3]; no obstante, su papel en este campo se ha de encuadrar siempre en el contexto del cuadro clínico que presente el paciente.

Los trasudados presentan pH oscilando entre 7,45 y 7,55, con la excepción del urinotórax –rara patología ocasionada por reflujo de orina desde la cápsula renal hacia el espacio pleural en presencia de uropatía obstructiva severa–, en que el pH es ácido. Por el contrario, la gran mayoría de los exudados presentan pH entre 7,30 y 7,45. La presencia de un pH pleural bajo (<7,20) se asocia a un espectro relativamente estrecho de patologías (empiema, pleuritis reumatoide, algunos derrames tuberculosos muy agudos y derrames neoplásicos muy agresivos), y en los derrames malignos con pH bajo se obtiene citología positiva con mayor frecuencia que en los que lo tienen normal. Es importante insistir en que la determinación del pH se haga correctamente: la muestra de líquido pleural debe obtenerse y transportarse bajo estrictas condiciones anaerobias, y el pH debe medirse empleando un analizador de gases (el uso de un simple pH-metro

Recibido: 5 de marzo de 2010. Aceptado: 7 de abril de 2010.

Dr. Francisco Rodríguez Panadero.
frpanad@ono.com

o tiras reactivas no garantiza la suficiente precisión y pueden obtenerse resultados falsamente elevados, por la pérdida de $CO_2$). Si el líquido pleural es francamente purulento no se debe solicitar medición de pH por el riesgo de provocar averías en el instrumental de laboratorio.

La conjunción de pH y glucosa bajas en derrames malignos indica siempre la existencia de marcado engrosamiento pleural, con bloqueo del paso de sustancias entre la cavidad pleural y la sangre[4,5]. Siempre se ha de enviar una muestra de líquido para *estudio citopatológico*. El rendimiento de la citología puede mejorarse centrifugando 30-50 ml de líquido y se incluye luego el botón celular en bloque de parafina, para su posterior procesamiento como si se tratase de una biopsia.

Dependiendo de la *sospecha diagnóstica* y de las *características organolépticas del líquido*, se deben realizar algunas investigaciones especiales: así, si el líquido tiene olor fétido se debe solicitar estudio de anaerobios, y si huele a orina se debe sospechar *urinotórax*, en cuyo caso es necesario determinar creatinina en sangre y en líquido pleural (cociente pleura/sangre >1).

El *aspecto del líquido* tiene gran valor para decidir sobre las investigaciones a realizar: si es turbio conviene centrifugar (2.000-2.500 revoluciones/minuto, 10-15 minutos) y observar el sobrenadante. Si continúa siendo uniformemente turbio hay que pensar en *quilotórax*, y entonces es de gran ayuda la determinación de *colesterol y triglicéridos en el líquido* (se confirma quilotórax cuando los triglicéridos superan los 110 mg/dl). Si el sobrenadante presenta turbidez irregular y se observan detritus tras centrifugar se trata probablemente de un empiema, en cuyo caso hay que solicitar tinción de Gram urgente y cultivo para aerobios y anaerobios.

Si el aspecto del líquido es *hemorrágico* hay que pensar en la posibilidad de neoplasia, derrame asociado a patología del asbesto, síndrome post-pericardiotomía, infarto pulmonar o traumatismo, y también conviene centrifugar y medir el hematocrito en estos casos. Normalmente –e incluso en derrames neoplásicos muy hemorrágicos– el hematocrito es inferior a 5%. Cuando supera el 20% se trata ya de un hemotórax, y hay que pensar en sangrado activo en la cavidad pleural, con la correspondiente necesidad de adoptar medidas diagnósticas y terapéuticas urgentes.

Ante la *sospecha clínica de pancreatitis* hay que solicitar *amilasa en el líquido pleural*, y lo habitual es que persista elevada en la pleura durante más tiempo que en la sangre. No obstante, la amilasa pleural elevada no es patognomónica de pancreatitis, y –aunque en nuestra experiencia es un hecho infrecuente– puede verse en algunos derrames neoplásicos[6].

La presencia de amilasa elevada en el líquido pleural (isoenzima de tipo salival), es un marcador de perforación esofágica. El derrame pleural asociado a perforación esofágica suele infectarse con facilidad, y requiere drenaje precoz.

## DERRAMES PLEURALES TUBERCULOSOS

La tuberculosis pleural se da en el 5% de los pacientes infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, aunque algún artículo publicado habla incluso de hasta el 30% de estos pacientes[7]. La tuberculosis pleural se da sobre todo en pacientes jóvenes, y su manifestación clínica más frecuente es el síndrome febril agudo, junto a tos no productiva inicialmente y dolor pleurítico. Suele asociarse pérdida de peso, sudoración de predominio nocturno, escalofríos, disnea, astenia y anorexia.

Los derrames pleurales secundarios a infección tuberculosa se producen por una reacción de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. Estos antígenos entran en el espacio pleural tras la ruptura de un foco subpleural generalmente microscópico, suelen ser unilaterales y de escasa a moderada cuantía. Las imágenes de tomografía computada (TC) son más sensibles que la radiografía simple de tórax para detectar afectación parenquimatosa asociada al derrame pleural y también para cuantificar el derrame, ver las características radiológicas del líquido (loculaciones, engrosamientos pleurales, calcificación, co-existencia de linfadenopatías, etc) y para objetivar posibles complicaciones. Otra técnica de imagen útil es la *ecografía torácica* donde se pueden observar bandas de fibrina, tabicaciones, engrosamientos pleurales y, más raramente, nódulos pleurales[8,9].

El diagnóstico definitivo de pleuritis tuberculosa se basa en la *demostración del bacilo tuberculoso* en esputo o cualquier otra muestra biológica, o en el tejido pleural obtenido mediante biopsia. En algunos estudios se aconseja la realización del *esputo inducido* en todos los pacientes con derrame pleural sospechoso de origen tuberculoso, dada la alta rentabilidad observada por algunos autores[10,11], aunque la demora en conseguir resultados sigue siendo problemática[12], y las técnicas de biología molecular pueden mejorar el rendimiento del esputo cuando se sospecha tuberculosis[13,14].

El desarrollo de nuevas pruebas para optimizar el diagnóstico de tuberculosis en general tiene también aplicación en la pleuritis tuberculosa, y –además de

basarse en técnicas de amplificación del ADN bacilar– en muchos casos detectan la producción de interferon gamma por los linfocitos T tras ser estimulados por el bacilo tuberculoso o algunos de sus sub-productos[15,16,17,18,19,20].

En la actualidad se dispone de al menos dos kits comerciales para diagnosticar tuberculosis latente usando muestras de sangre periférica: el ELISpot (TSPOT. TB) y el QuantiFERON-TB Gold. Estas pruebas, que se conocen colectivamente como determinaciones de la liberación de interferón gamma (IGRA), detectan la infección tuberculosa latente midiendo la liberación del interferón gamma como respuesta a los antígenos presentes en *Mycobacterium tuberculosis*, pero no en la vacuna con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas. Ambos tests se han mostrado superiores al de la tuberculina en cuanto a especificidad para detectar tuberculosis latente, y el ELISpot presenta una sensibilidad algo mayor que el QuantiFERON-TB Gold, mientras que éste es algo superior en cuanto a especificidad[21,22].

En el momento actual se recomienda usar estos tests conjuntamente con el de tuberculina (porque así aumentaría la sensibilidad diagnóstica), pero tienen especial valor para confirmar los resultados de ésta, y para reemplazarla cuando sus resultados puedan ser conflictivos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, y también en niños. Cuando se comparan tests relacionados con producción de interferón-gamma y técnicas basadas en PCR, parece que aquéllos muestran un rendimiento diagnóstico superior en algún estudio[23], pero es probable que el continuo desarrollo y perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular agilice y mejore el rendimiento diagnóstico de la tuberculosis[24].

El test de tuberculina es de uso rutinario en la mayoría de protocolos diagnósticos de tuberculosis, y en España se recomienda usar el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina (PPD-RT23), a dosis de 2 UT en 0,1 ml[25]. Su principal problema radica en que la mayoría de las proteínas presentes en el PPD no son específicas de *M. tuberculosis*, sino que también forman parte de otras micobacterias.

El test de tuberculina puede ser inicialmente negativo, pero suele virar a positivo si se repite seis u ocho semanas después[26]. La aparición de falsos negativos es debida a varios mecanismos:

a) Anergia secundaria a inmunosupresión o malnutrición.
b) Infección reciente.
c) Supresión de los linfocitos T en sangre periférica y en la piel por células mononucleares circulantes que frenan la producción de linfocitos inducida por antígenos y la producción de interleukina-2.
d) Secuestro de los linfocitos T reactivos en el espacio pleural.

El derrame pleural tuberculoso tiene características de exudado en prácticamente el 100% de los casos, y habitualmente es rico en proteínas, con predominio linfocitario (aunque *la presencia de células mesoteliales no excluye el diagnóstico,* como en ocasiones se ha dicho). No obstante, estos datos son sólo orientativos y tienen escaso valor para el manejo de los pacientes en la práctica clínica. En los primeros días puede observarse un predominio de neutrófilos, que posteriormente vira a predominio linfocitario. Se ha observado que, tras inyectar BCG en el espacio pleural, aparece inicialmente una proliferación de neutrófilos y posteriormente cambia a predominio linfocítico, que persiste en el tiempo[27]. También se ha visto que en pacientes con tuberculosis pleural la proporción de linfocitos T es mayor en líquido pleural que en sangre, y se debe a un enriquecimiento selectivo de linfocitos *T helper (CD 4+ CDw 29+)* por proliferación local en el espacio pleural, con producción de interferon gamma cuando se estimulan durante la infección tuberculosa activa.

El rendimiento de la *baciloscopia directa en el líquido* es muy bajo[28] (generalmente inferior al 10%), pero puede mejorarse considerablemente con la ayuda de técnicas basadas en PCR[29,30].

La positividad del cultivo para *M.tuberculosis* varía ampliamente, dependiendo de la prevalencia de la enfermedad en esa región en concreto, y también de la incidencia de empiemas tuberculosos, que son raros en la actualidad[31]. En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la *baciloscopia directa* puede ser positiva en más del 20% de los casos. En cuanto al cultivo del líquido en estos pacientes, el rendimiento es muy variable, si bien la mayoría de las series publicadas muestran una positividad superior al 30%[32]. El cultivo del tejido pleural obtenido por biopsia puede variar entre el 40 y el 80%, y este porcentaje suele aumentar tras la realización de una segunda biopsia.

La investigación de medios de cultivo que proporcionen un mejor rendimiento y más rápido (como el BACTEC 460 o el BACTEC MGIT 960 TB) es uno de los retos con los que actualmente se enfrenta la tuberculosis en general, y la pleural en particular[33,34]. Las

técnicas de autofluorescencia también pueden ser de ayuda para el diagnóstico[35].

**Determinación de marcadores de tuberculosis en el líquido pleural**

• *Adenosindeaminasa (ADA)*. Esta enzima tiene un importante papel en la diferenciación de las células linfoides y es más abundante en linfocitos, principalmente linfocitos T activos, y su determinación se ha mostrado muy útil en países donde la prevalencia de tuberculosis es elevada[36], pero su valor parece muy limitado en aquellos otros con prevalencia baja[37]. Aunque se ha de establecer un punto de corte específico para cada laboratorio, generalmente se consideran valores de 40-45 U/l como límite inferior para el derrame tuberculoso, mientras que cifras superiores a 70 U/l son –en ausencia de empiema– prácticamente diagnósticas. Hay que tener en cuenta que hay derrames pleurales linfocitarios con ADA elevado en otras patologías no tuberculosas, tales como artritis reumatoide, carcinoma broncoalveolar, mesotelioma y empiemas no tuberculosos. No obstante, se hace necesario en todo caso contar con un cultivo negativo para *M. tuberculosis* antes de afirmar que nos hallamos ante un falso positivo de ADA, ya que en ocasiones coexiste tumor pleural e infección tuberculosa (especialmente en mesoteliomas, según nuestra experiencia). Una vez excluidos los empiemas, en un metaanálisis se encontró sensibilidad del 99% y especificidad del 93% para el ADA[38], pero en otro metaanálisis sobre 40 estudios publicados entre 1966 y 1999 se observaron sensibilidades y especificidades muy variables[39]. El test parece ser menos útil en pacientes inmunodeprimidos[40], y en estos casos sería preferible determinar los niveles de interferón gamma en líquido pleural.

Dentro de la molécula de ADA se han encontrado dos subtipos[41]: ADA1, que se encuentra en todas las células, con alta actividad en linfocitos y monocitos, y ADA2, que predomina en monocitos y macrófagos, y es más específico del derrame tuberculoso. Esta diferenciación se basa en su afinidad selectiva por deoxiadenosina como sustrato. Un derrame pleural con niveles elevados de ADA y proporción de ADA1/ADA total menor de 0,45 hace el diagnóstico de tuberculosis altamente probable[42].

• *Interferón gamma en líquido pleural.* Producido por linfocitos T, es capaz de activar los macrófagos, y participa en la formación de los granulomas. De acuerdo con un estudio prospectivo sobre 595 pacientes con derrame pleural, Villena et al encontraron una sensibilidad y especificidad del 98% para un punto de corte de 3,7 UI/ml[43], sin que el estado inmunológico del paciente tuviera influencia en los resultados.

• *Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico de tuberculosis pleural.* La detección de secuencias de DNA específicas para *M. tuberculosis* apareció al principio como una técnica muy prometedora para el diagnóstico de una enfermedad habitualmente pauci-bacilar como es la tuberculosis de la pleura, pero varios estudios han encontrado una amplia dispersión de valores cuando se aplica al líquido pleural, con una sensibilidad que oscila entre el 61 y el 94%[44,45,46,47]. Un estudio relativamente reciente concluye que –incluso en áreas de alta prevalencia– ni la PCR ni el ADA deben considerarse aisladamente como tests suficientemente fiables para el diagnóstico definitivo de tuberculosis en el líquido pleural[48].

• Otro test que se ha encontrado elevado en pleuritis tuberculosas es la *lisozima*, una proteína bacteriolítica[49]. Se ha observado que niveles en líquido pleural/suero >1,2 pueden ser útiles para diferenciar derrames tuberculosos de los originados por otras patologías.

Para quienes estén particularmente interesados en el estudio de marcadores de tuberculosis en el líquido pleural, recomiendo una (relativamente) reciente revisión publicada sobre el tema[50], y también una revisión monográfica realizada en el Reino Unido sobre tests para el diagnóstico rápido de la tuberculosis[51].

**Biopsia pleural en sospecha de pleuritis tuberculosa**

La obtención de tejido pleural es esencial cuando se sospecha neoplasia o tuberculosis (dado el bajo rendimiento del estudio microbiológico en el líquido pleural). Mientras que en tuberculosis es relativamente fácil conseguir muestras suficientes con la aguja de biopsia ciega (por la difusión que las lesiones presentan en la pleura parietal), no ocurre siempre lo mismo con los derrames malignos, por lo que en este caso la pleuroscopia es netamente superior.

En líneas generales, en países con prevalencia media y alta de tuberculosis es aconsejable la realización de biopsia pleural percutánea con aguja para el estudio de derrames pleurales de más de dos semanas de evolución[52] –especialmente en pacientes jóvenes– y reservaríamos la toracoscopia para los mayores de 40 años, grupo de edad donde la neoplasia es más probable. Es necesario enviar siempre tejido de biopsia no sólo para estudio histológico, sino también para cultivo de micobacterias.

**Tratamiento de la pleuritis tuberculosa**

La pleuritis tuberculosa tiende a resolverse espontáneamente, pero en los años 50 se observó que hasta el 65% de aquellos pacientes con tuberculosis pleural que no se trataron desarrollaron tuberculosis pulmonar en los siguientes 5 años[53].

No hay diferencia entre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y el de la pleuritis tuberculosa. Se utilizan cuatro fármacos: isoniazida (5 mg/kg/d, 300 mg/d), rifampicina (10 mg/kg/d, 600 mg/d), pirazinamida (5 mg/kg/d, 100 mg/d) y etambutol (15-10 mg/kg/d, 800-1600 mg/d) en la fase inicial del tratamiento (2 meses) cuando la duración prevista del mismo vaya a ser de 6 meses. El tratamiento en pacientes no tratados previamente debería consistir en 2 meses con esos cuatro fármacos, pudiendo suspenderse el etambutol durante la fase inicial si se confirma la sensibilidad del microorganismo a los otros tres fármacos utilizados. Posteriormente, el tratamiento debe continuarse con dos fármacos –preferiblemente isoniazida y rifampicina– durante al menos 4 meses más.

En cuanto a la *evolución*, los pacientes con tuberculosis pleural en tratamiento suelen presentar una mejoría sintomática en las dos primeras semanas del inicio del tratamiento, con resolución del derrame entre las seis semanas y los cuatro meses desde el inicio del mismo, si bien en algunos casos puede observarse un aumento del líquido pleural en las primeras semanas, con buena evolución posterior sin llegar a suspender el tratamiento. Se ha observado persistencia de engrosamiento pleural 12 meses después del inicio del tratamiento en un considerable número de casos[54], y en un estudio prospectivo se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa en el líquido pleural de los pacientes que desarrollaron marcado engrosamiento, en comparación con los que no lo presentaron (83 vs 115 mg/dl, respectivamente). En este mismo estudio, y tras análisis multivariante, se encontró relación significativa del engrosamiento pleural residual con la duración de los síntomas, la presencia de multiloculación y el engrosamiento de la grasa subpleural[55]. En este aspecto, y teniendo en cuenta su acción antiinflamatoria, se podría especular que el tratamiento con *corticoides* podría acortar el tiempo de resolución del derrame pleural y mejorar el engrosamiento residual. Sin embargo, varios estudios han mostrado que –si bien la resolución de la sintomatología es más rápida– no hay diferencias significativas respecto a la presencia de engrosamientos pleurales o adherencias a largo plazo, y tampoco varió la función pulmonar significativamente entre pacientes con o sin corticoides[56,57].

## DERRAMES PLEURALES PARANEUMÓNICOS COMPLICADOS/EMPIEMAS

El derrame pleural asociado a neumonías (tanto de origen extrahospitalario como en pacientes hospitalizados) es frecuente en el curso evolutivo de estas infecciones. Ocurre en alrededor del 20-40% de los casos[58], más frecuentemente en la población mayor de 65 años. Su presencia incrementa la morbi-mortalidad de estos pacientes[59].

Podemos definir el *derrame paraneumónico* (DPN) como la acumulación de líquido pleural asociada a una infección pulmonar ipsilateral (ya sea neumonía, absceso pulmonar o sobreinfección de bronquiectasias)[60]. El derrame paraneumónico se convierte en *complicado* cuando es necesario un procedimiento invasivo para su resolución o cuando existen gérmenes en el cultivo del líquido pleural, y debemos sospechar su existencia cuando en el curso de una neumonía aparece o se intensifica el dolor pleurítico tras una mejoría inicial, cuando reaparece la fiebre tras una aparente buena respuesta, cuando aumenta el derrame pleural tras adecuado tratamiento antibiótico, o cuando aparecen signos de loculación y/o engrosamiento marcado de la pleura parietal.

En el desarrollo de los derrames paraneumónicos existen tres fases clínicamente relevantes y que constituyen un espectro continuo:

*a)* *Fase aguda o exudativa en los DPN:* se produce una acumulación de líquido estéril en el espacio pleural procedente del espacio intersticio-alveolar y de la pleura visceral, debido al aumento de permeabilidad de sus capilares. El líquido pleural en esta fase es claro, con recuento bajo de leucocitos (<10.000/µl), LDH baja (<1.000 UI/l) y valores normales de glucosa (>60 mg/dl) y de pH (>7,30).

*b)* *Fase fibrinopurulenta o de transición:* esta fase puede desarrollarse muy rápidamente (en pocas horas) en pacientes que no están recibiendo antibióticos o si éstos no son los adecuados. Se caracteriza por el depósito de fibrina cubriendo las hojas visceral y parietal de la pleura, con formación de tabiques y membranas. Se produce la acumulación en el líquido pleural de gran cantidad de polimorfonucleares, bacterias y detritus celulares, procedentes del parénquima pulmonar a la pleura. En esta fase existe una elevada actividad metabólica y citolítica, lo que se traduce en bajos valores de glucosa

(<40 mg/dl) y de pH (<7,20) y elevados valores de LDH (>1.000 UI/l).

c) *Fase crónica u organizativa:* en esta fase se deposita gran cantidad de colágeno y fibrina, procedentes de la proliferación de fibroblastos, y esto puede llegar a provocar un marcado engrosamiento pleural (fibrotórax o pulmón atrapado), con importante compromiso de la función pulmonar. La evolución posterior puede variar notablemente, desde la persistencia de deterioro en la función pulmonar hasta el desarrollo de formas crónicas de empiema, con alto riesgo de complicaciones como fístula broncopleural, absceso pulmonar o *empiema necessitatis* (en el que el líquido atrapado forma una fístula hacia el exterior a través de la pared torácica).

La *radiografía simple de tórax* sugiere la presencia de un derrame paraneumónico cuando se observa una condensación pulmonar con signos de derrame pleural ipsilateral. La *radiografía lateral de tórax con rayos horizontales* puede confirmar la presencia de líquido pleural no sospechada en la proyección postero-anterior en bipedestación.

Es altamente recomendable el empleo rutinario de la *ecografía torácica* en pacientes con sospecha de infección pleural, ya que es inocua, sencilla de realizar y particularmente útil para determinar la naturaleza de opacidades pleurales localizadas o difusas; es, además, más sensible que la radiografía en decúbito lateral para identificar derrames pequeños o loculados[61]; también tiene gran valor como guía para la toracocentesis y para la colocación de tubos de drenaje, aumentando la tasa de éxito y disminuyendo el riesgo de complicaciones de estos procedimientos. Las tabicaciones o loculaciones dentro de una colección pleural se aprecian mejor con la ecografía que con la TC. Sin embargo, colecciones en espacios interlobares o en situación paramediastínica pueden no detectarse con la ecografía y ser visibles únicamente con la TC.

El pH es el parámetro que mejor identifica el derrame paraneumónico complicado (evidencia A), de acuerdo con el metaanálisis publicado por Heffner y colaboradores en 1995[62]. No hay que olvidar que en caso de loculación el valor del pH puede variar entre las diferentes cámaras pleurales, y que también existen otros procesos que pueden cursar con acidosis en el líquido pleural, como los derrames pleurales malignos, tuberculosos y los asociados a artritis reumatoide o lupus. Es también aconsejable realizar hemocultivos seriados, especialmente en pacientes con fiebre elevada, así como determinar el antígeno de neumococo en orina.

**Manejo de los derrames paraneumónicos complicados**

Existen diferentes opciones, que incluyen la simple observación, toracocentesis terapéutica, tubo de toracostomía, instilación intrapleural de fibrinolíticos, toracoscopia, toracotomía y procedimientos de drenaje abierto. Es importante no retrasar el drenaje cuando se observa el primer signo de complicación, puesto que un derrame libre –y en principio fácil de drenar– puede locularse en pocas horas y dificultar el drenaje[63].

El American College of Chest Physicians presentó hace algunos años un consenso –basado en la evidencia– sobre el pronóstico y el tratamiento de los derrames paraneumónicos, teniendo en cuenta las características anatomo-morfológicas del derrame, la bacteriología y la bioquímica del líquido pleural[64]. Las características anatomo-morfológicas del derrame se basan en su tamaño aparente en la radiografía de tórax, en si está libre o loculado y en si la pleura parietal está engrosada. Si la tinción de Gram o el cultivo del líquido pleural son positivos hay que colocar drenaje sin demora.

La bioquímica del derrame se basa en el pH del líquido pleural, y un pH<7,20 indica la necesidad de colocar drenaje. Si no está disponible la determinación del pH con técnica adecuada, la glucosa del líquido pleural –con un punto de corte de 60 mg/dl– puede ser una buena alternativa, aunque tiene menos poder predictivo que la determinación del pH.

Basándose en los criterios expuestos más arriba, se consideran varias categorías en el derrame paraneumónico:

*Categoría 1*: se trata de un derrame pequeño (<10 mm de espesor) y libre. No suele requerir toracocentesis y la bacteriología y bioquímica del líquido son por consiguiente desconocidas. El riesgo de mala evolución con un derrame de categoría 1 es muy bajo.

*Categoría 2*: se trata de un derrame de tamaño moderado (>10 mm de espesor pero ocupando menos de medio hemitórax) y libre. La tinción de Gram y el cultivo son negativos y el pH es >7,20. Si no se dispone de pH pleural, la glucosa debe ser mayor de 60 mg/dl. El riesgo de una mala evolución es bajo en esta categoría.

*Categoría 3*: el derrame cumple al menos uno de los siguientes criterios:

1. Ocupa más de medio hemitórax, está loculado, o asociado con un engrosamiento de la pleura parietal.
2. La tinción de Gram o el cultivo son positivos.

3. El pH del LP es inferior a 7,20 o la glucosa inferior a 60 mg/dl.
4. El riesgo de una mala evolución con un derrame de categoría 3 es moderado.

*Categoría 4:* se caracteriza por líquido pleural purulento, y el riesgo de mala evolución es alto en estos casos.

En el tratamiento de los derrames paraneumónicos complicados y empiemas existen dos pilares fundamentales: por un lado el adecuado tratamiento antibiótico, y por otro el manejo del derrame pleural. La aplicación de tratamiento antibiótico guarda una muy estrecha relación con el de la infección pulmonar subyacente, y aquí nos centraremos en el manejo del propio derrame pleural complicado.

Los derrames de categoría 1 pueden *mantenerse en observación* sin necesidad de toracocentesis, puesto que el riesgo de complicaciones es remoto[65]. En todos los otros casos se requiere al menos una toracocentesis para analizar el líquido pleural y categorizar correctamente el derrame. La toracocentesis terapéutica guiada por ecografía constituye una opción poco agresiva para el manejo de derrames que abarcan menos de medio hemitórax, en ausencia de empiema y si el pH es superior a 7,20. La toracocentesis puede servir para diagnóstico y, si el líquido no se reproduce, como tratamiento definitivo. Si el derrame recidiva, y dependiendo de las características del líquido obtenido, se habrá de colocar un tubo de drenaje[66]. No existen estudios controlados comparando la eficacia de la toracocentesis terapeútica con el tubo de toracostomía de pequeño calibre en casos de derrame paraneumónico si no está loculado.

Se ha de colocar siempre tubo de drenaje en presencia de pus o en derrames paraneumónicos complicados (pH<7,20 y/o glucosa <60 mg/dl, loculados, con engrosamiento de pleura parietal o con bacteriología positiva), y también en los derrames que ocupan más de medio hemitórax.

El drenaje debe colocarse en la porción más declive del espacio pleural, a ser posible guiado por ecografía para facilitar la inserción, especialmente en caso de engrosamiento de pleura parietal, adherencias o loculaciones. Tras una breve espera debe conectarse a un sistema de aspiración (-20 cm $H_2O$) bajo sello de agua.

*¿Qué tamaño de tubo debemos emplear?* Clásicamente se prefería utilizar tubos torácicos de mayor calibre (28-32 F) por la creencia de que tubos más pequeños se obstruirían por el espesor del líquido purulento. En los últimos años se han empezado a usar catéteres *pigtail* de menor calibre (8-14 F), colocados bajo guía ecográfica, con buenos resultados en los diferentes estudios realizados. La ventaja de estos tubos pequeños reside en que son más cómodos para el paciente y más sencillos de colocar. Para evitar su obstrucción (complicación que ocurre en el 10-50% de los casos según algunos autores) se recomienda hacer lavados periódicos con suero fisiológico estéril (20-30 ml, 3-4 veces al día).

No hay estudios controlados que comparen la eficacia de los tubos de tórax tradicionales frente a los catéteres más finos (8-14 F) por lo que no hay consenso sobre la elección óptima.

La eficacia del drenaje pleural debe ser valorada dentro de las 24 horas siguientes a su colocación, en las que el paciente debe mejorar desde el punto de vista clínico y radiológico. Si esta mejoría no se produce, si el drenaje es ineficaz o el antibiótico inadecuado, si persiste la fiebre 24-48 horas tras la colocación del drenaje, el débito es escaso o si la imagen radiográfica no ha mejorado, debería plantearse realizar una prueba de imagen (ecografía o TC) para descartar tabicación del derrame, formación de una capa fibrosa sobre la pleura visceral que impida la expansión del pulmón subyacente, obstrucción del tubo por líquido, fibrina o sangre, o que el drenaje esté acodado o incorrectamente colocado.

La retirada del tubo se efectuará cuando por ecografía o radiología se demuestre la resolución completa del derrame pleural y el débito a través del mismo sea inferior a 50 ml en las últimas 24 horas.

En algunos pacientes, por la configuración de la colección pleural (septos o tabiques), es necesario colocar más de un tubo de drenaje a diversos niveles. Un tubo torácico que deja de funcionar debe retirarse sin demora porque puede convertirse en una vía de sobreinfección del espacio pleural.

**Instilación de fibrinolíticos en los derrames paraneumónicos complicados/empiemas**

Si tenemos en cuenta los resultados de la revisión Cochrane publicada en 2004, en la que se comparaba el tratamiento fibrinolítico intrapleural con el tratamiento conservador en el derrame paraneumónico complicado en adultos[67], así como el primer metaanálisis sobre todos los estudios randomizados de fibrinolíticos frente a placebo -realizado por Tokuda y colaboradores en 2006[68]– no existe suficiente evidencia para recomendar los fibrinolíticos de forma rutinaria, aunque (debido a la heterogeneidad de los estudios analizados) determinados pacientes seleccionados sí que podrían beneficiarse de este tratamiento.

Tampoco existe consenso sobre la dosis, frecuencia, o duración de la instilación de los fibrinolíticos. Los dos agentes más empleados son la estreptocinasa y la urocinasa. En estudios comparativos se ha visto que ambas son igualmente efectivas, aunque muchos autores –entre los que nos encontramos– recomiendan el empleo de urocinasa (a pesar de su coste ligeramente superior), dado que tiene menos reacciones alérgicas[69]. Con ninguna de ellas se ha observado repercusión sobre la coagulación sanguínea sistémica, y la principal contraindicación de su empleo sería la existencia de fístula broncopleural.

La dosis de estreptocinasa es de 250.000 UI/día mientras que la dosis habitual de urocinasa es de 100.000 UI/día, pudiendo aumentarse al doble en caso de necesidad. Ambas se administran a través del tubo de drenaje diluidas en 50-100 ml de suero fisiológico; tras la administración se clampa el tubo durante 2-4 horas, recomendando al paciente la realización de cambios posturales durante este periodo; pasado este tiempo se desclampa y se conecta a aspiración hasta la administración de la siguiente dosis. La mayoría de los autores recomiendan realizar tratamientos de 3 días y en caso de mala evolución parece razonable –aunque no está claramente establecido– plantear la opción quirúrgica.

Otras drogas como la deoxirribonucleasa intrapleural, la estreptodornasa y el activador tisular del plasminógeno se encuentran actualmente en fase de investigación clínica. Estas sustancias podrían disminuir la viscosidad del líquido pleural y –por sí solas o en combinación con los fibrinolíticos– promover el drenaje del líquido y evitar la formación de loculaciones. Habrá que esperar los resultados del estudio MIST2, ensayo multicéntrico que se está realizando en el Reino Unido, en el que pacientes con derrame paraneumónico complicado son randomizados a suero salino, tPA, DNasa, o tPA más DNasa. En este estudio se plantea la hipótesis de que tPA y DNasa puedan actuar sinérgicamente (la DNasa reduciendo la viscosidad y el fibrinolítico rompiendo las loculaciones).

**Tratamiento quirúrgico de los derrames paraneumónicos complicados**

El punto de corte para definir fracaso del tratamiento con tubo de drenaje torácico y fibrinolíticos intrapleurales es cambiante, pero generalmente se acepta que el tratamiento quirúrgico (toracoscopia o cirugía abierta) está indicado en caso de persistencia de fiebre, leucocitosis y cantidad significativa de líquido pleural después de 5-8 días de tratamiento. Las diferentes opciones quirúrgicas incluyen la cirugía videotoracoscópica, la decorticación por cirugía abierta (toracotomía) y los procedimientos de drenaje abierto.

La *cirugía videotoracoscópica* para desbridamiento es altamente efectiva (86-91%) cuando fracasa el drenaje con o sin fibrinolíticos o cuando el derrame es grande y está multiloculado[70]. Con la toracoscopia se pueden romper las loculaciones, drenar completamente el espacio pleural y colocar el tubo torácico en una localización óptima[71]. Además nos permite inspeccionar las superficies pleurales con el objeto de determinar si son necesarias más intervenciones (decorticación).

La *decorticación* implica la eliminación de todo el tejido fibroso sobre las hojas visceral y parietal y la evacuación de todos los restos y todo el pus del espacio pleural[72]. Elimina la infección pleural y permite la expansión del pulmón subyacente. Es una intervención de cirugía mayor que normalmente requiere una toracotomía completa y que, por tanto, no puede aplicarse en pacientes muy debilitados o con deterioro importante de la función pulmonar. En pacientes con infección en fase aguda la decorticación debería considerarse sólo para controlar la infección pleural y no para eliminar el engrosamiento pleural, ya que tal engrosamiento suele resolverse espontáneamente después de varios meses. Habrá que considerar la decorticación definitiva si después de 6 meses la pleura continúa engrosada y/o la función pulmonar se ha deteriorado significativamente.

Los procedimientos de *drenaje abierto* se reservan para aquellos pacientes muy debilitados que no pueden someterse a toracoscopia o toracotomía, y están orientados a conseguir el drenaje crónico del espacio pleural. Con el más simple de estos procedimientos se resecan parcialmente entre una y tres de las costillas situadas sobre la parte más declive de la cavidad empiematosa, insertando posteriormente varios tubos de gran calibre en dicha cavidad, tubos que posteriormente serán irrigados a diario con una solución antiséptica. Otro procedimiento, más complicado, reviste la superficie entre el espacio pleural y la pared torácica con un colgajo de músculo y piel, tras la resección de dos o más costillas. La ventaja de este procedimiento (denominado técnica de Eloesser) radica en la formación de una abertura revestida de piel que permite el drenaje sin tubos[73].

## DERRAMES PLEURALES MALIGNOS

Por su ubicación -revistiendo la pared torácica, diafragma, pulmón y estructuras mediastínicas– la pleura se encuentra en una encrucijada que la predispone a ser afectada por problemas patológicos de las estructuras vecinas. Por otro lado, el origen mesodérmico proporciona a las células mesoteliales, que constituyen el revestimiento más interno de la cavidad pleural, unas especiales características histológicas y funcionales, que condicionan notablemente el comportamiento de los tumores que la afectan. En tercer lugar, es conveniente destacar la particular predisposición de la pleura para reaccionar ante cualquier agresión mediante producción de derrame[74].

En condiciones fisiológicas existe una delgada capa de líquido entre las dos hojas pleurales, lo que permite un adecuado acoplamiento mecánico entre la pared torácica y el pulmón. Para que este acoplamiento sea efectivo es necesario que el volumen de líquido sea mínimo, y que se contrarresten adecuadamente los mecanismos que tienden a aumentarlo en la cavidad pleural (fuerzas de retracción elástica de pulmón y pared torácica, y presión coloidosmótica dentro de la cavidad), y esto se consigue mediante el juego de presiones hidrostáticas que actúan sobre los capilares submesoteliales, el drenaje linfático (sobre todo en la pleura parietal), y la actividad de la célula mesotelial. Hay neoplasias con mayor predilección por la pleura que otras (pulmón, mama, ovario, estómago), y ello está relacionado con la capacidad de las células neoplásicas de implantarse en la superficie pleural[75], sobre todo a través de receptores CD44+, y el bloqueo de estos receptores podría tener aplicación en el futuro para el control de los procesos metastáticos en la pleura. En todo caso, en el desarrollo de los derrames malignos hay implicados muchos factores, incluyendo el bloqueo linfático, el aumento de permeabilidad pleural, y otros. Un mecanismo especialmente importante es la *angiogénesis*, que permite el desarrollo de implantes en la superficie pleural a través de la producción de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) por las células neoplásicas[76].

El derrame neoplásico es responsable de más de un tercio de todos los exudados[77], y su frecuencia parece ir aumentando en todas las series, pero es importante tener en cuenta que la afectación tumoral de la pleura puede cursar sin derrame pleural (lo que ocurrió en casi la mitad de los casos de una serie necrópsica estudiada por nosotros)[78]. Este hecho es particularmente relevante cuando ocurre en pacientes con cáncer de pulmón que en principio es aparentemente resecable, y en el que se puede encontrar una diseminación pleural metastásica sin derrame en el momento de la toracotomía, o si se explora la cavidad mediante toracoscopia previa a la toracotomía.

Aproximadamente un tercio de los derrames pleurales malignos están relacionados con el cáncer de pulmón, y el cáncer de mama suele ser el segundo en frecuencia en la mayoría de las series.

### Mesotelioma

Es un tumor derivado de la capa mesotelial de la serosa pleural (o peritoneal). El mesotelioma localizado es de etiología desconocida y puede ser benigno o maligno, a diferencia del difuso, que siempre es maligno y que se consideraba un hallazgo excepcional hasta la mitad del siglo XX. Su incidencia en países de la Unión Europea es aproximadamente de 1,5 casos por 100.000 habitantes cada cinco años, con un pico de presentación en personas entre 50 y 70 años de edad. A diferencia de lo que ocurre en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos, donde la afectación peritoneal es más frecuente que la pleural e incide de forma similar en ambos sexos, en España (según los escasos datos de que disponemos) la afectación pleural es al menos cuatro veces más frecuente que la peritoneal, y afecta a hombres casi cinco veces más que a mujeres. Según algunos estudios epidemiológicos, no se espera que caiga la incidencia de mesotelioma en Europa antes de 15 ó 20 años, a pesar de que el uso del asbesto (o amianto) –con el que está estrechamente relacionado, según se explica más adelante– ha sido prohibido ya en todos los países de la Unión Europea.

A partir de los trabajos de Wagner en Sudáfrica (1959-60), se considera al mesotelioma como un tumor relacionado con la exposición a asbesto, sobre todo a los anfíboles. El asbesto, también conocido como amianto, incluye a un grupo de minerales metamórficos fibrosos que fundamentalmente están constituidos por silicatos. Actualmente está prohibido su uso en más de 100 países de todo el mundo, pero ha sido utilizado ampliamente hasta la década de los 90 como aislante en materiales de construcción, industria naval, automóvil o textil, y aún sigue siendo usado ampliamente en países subdesarrollados. Existen varios tipos de asbesto: *crisotilo* (o asbesto blanco) que es el más utilizado y por ello conlleva mayor riesgo de exposición; *crocidolita* (o asbesto azul) que es el más carcinogénico, y otros como *amosita* (o asbesto ma-

rrón), *actinolita*, *tremolita* o *antofilita*, que son menos comunes.

Las fibras de amianto son microscópicas, no se disuelven en agua y son transportadas por el aire con gran facilidad. Las fibras más grandes se depositan en las vías aéreas superiores y se eliminan por el sistema mucociliar. Las de menor diámetro avanzan hasta llegar a los bronquiolos respiratorios, y desde allí pueden alcanzar la cavidad pleural. Las fibras cortas (<5 µm) tienen una actividad biológica menor que las fibras más largas, y cuando estas últimas alcanzan los alveolos provocan mayores alteraciones, por su peor aclaramiento[79]. El daño se produce por la respuesta inflamatoria local desencadenada por el asbesto y la producción de radicales libres de $O_2$ provocada por impurezas, especialmente partículas de hierro. Algunas fibras (como el crisotilo) son capaces de disolverse lentamente en el organismo, mientras que otras permanecen en la pleura por tiempo indefinido (crocidolita).

El riesgo de mesotelioma es proporcional a la densidad de las fibras de amianto en el aire inspirado, a la duración de la exposición y al cubo del tiempo transcurrido desde la primera exposición al asbesto, de modo que en general han de transcurrir más de 15 años para que se desarrolle clínicamente el tumor.

Existen diversas patologías relacionadas con exposición prolongada al asbesto, como la presencia de placas pleurales, fibrosis pleural difusa, derrame pleural benigno, asbestosis, carcinoma broncogénico y mesotelioma maligno (más frecuentemente con ubicación pleural, aunque también puede ser pericárdico o peritoneal)[80]. Tanto la exposición laboral como la ambiental y doméstica al asbesto pueden provocar problemas pleurales.

Desde 1935 se conocen los primeros trabajos que relacionan la exposición al asbesto y cáncer de pulmón, y desde 1960 se relacionan los mesoteliomas con la exposición al asbesto. La exposición a amianto multiplica por siete el riesgo de un fumador de contraer un carcinoma broncogénico de células no pequeñas[81].

En la práctica clínica no se consigue demostrar claramente el antecedente de exposición a amianto en casi un tercio de los casos, y esto podría deberse a exposición ambiental inadvertida –como ha estado ocurriendo durante muchos años con la *erionita* y otros anfíboles en Turquía, o la *tremolita* en Córcega y Chipre– y también es posible que en ocasiones los pacientes olviden una antigua exposición laboral, dado que en la mayoría de los casos han transcurrido más de 30 años entre esa exposición y la manifestación clínica del tumor. En algunos estudios se ha estudiado la asociación de mesotelioma con el *SV40*, virus que contaminó algunos lotes de vacuna antipoliomielítica en el pasado, y que es capaz de inducir transformaciones neoplásicas en las células mesoteliales[82]. También se están estudiando algunas alteraciones genéticas, que podrían predisponer a algunos sujetos más que a otros para padecer mesotelioma[83,84].

### *Diagnóstico del mesotelioma pleural*

El mesotelioma localizado puede ser benigno o maligno, suele ser asintomático durante largo tiempo, cursa sin derrame pleural y generalmente se descubre en un estudio radiográfico realizado por otros motivos. En cuanto al difuso, es siempre maligno, y puede acompañarse o no de derrame pleural que en principio no presenta características especiales. El dato clínico más frecuente en el mesotelioma maligno es la presencia de dolor torácico, sin clara relación con los movimientos respiratorios, y que suele ser discreto al principio, pero persistente y lentamente progresivo hasta convertirse en el principal problema clínico de estos pacientes.

En los estadios clínicos iniciales no se aprecian engrosamientos pleurales en la radiografía de tórax, si bien puede haberse observado durante años la presencia de placas pleurales relacionadas con la exposición a asbesto. Estas placas son relativamente finas, con frecuente calcificación y visibles sobre todo en el diafragma y en la mitad inferior de la pleura costal. Hay que sospechar el desarrollo de un mesotelioma si se observa cambio en el grosor o en la forma de las placas pleurales, o si aparece dolor con las características descritas más arriba[85]. En cambio, la simple presencia de derrame pleural en pacientes con antecedentes de exposición a asbesto no confirma ni descarta el diagnóstico de mesotelioma, ya que puede tratarse de una pleuritis asbestósica benigna. Con el transcurso del tiempo, la cavidad pleural en el mesotelioma puede llegar a obliterarse, desaparecer el derrame pleural y ser sustituido por un engrosamiento pleural sólido festoneado y difuso. Así pues, el aspecto macroscópico típico del mesotelioma evolucionado es el de un marcado engrosamiento que fija las dos pleuras y "acoraza" al pulmón, extendiéndose circunferencialmente por toda la cavidad pleural y pericardio, con un espesor de varios centímetros y penetrando en el parénquima pulmonar, sobre todo a través de las cisuras. La resonancia magnética nuclear se ha mostrado superior a la TC en detectar la invasión de la pared torácica o el

diafragma, y es similar a la TC en cuanto a la valoración de la afectación del mediastino. En fases relativamente precoces se pueden ver en la TC nodulaciones que afectan inicialmente a la pleura costal y que más tarde se extienden a la visceral, haciéndose progresivamente más confluentes. Esta extensión del proceso a la pleura visceral, así como la invasión del pulmón, del diafragma o del mediastino empeora seriamente el pronóstico de estos pacientes. En la práctica clínica no es excepcional la coexistencia de placas pleurales benignas con nódulos o engrosamientos malignos.

Desde el punto de vista histológico el mesotelioma ha sido clásicamente dividido en tres formas: epitelial, fibroso (o sarcomatoso) y mixto. En realidad, parece que todos los mesoteliomas son mixtos en mayor o menor grado: en material procedente de autopsia (actualmente poco frecuente ante el auge de las técnicas endoscópicas) o de toracotomía predominan los mesoteliomas de tipo mixto, mientras que en el material obtenido por técnicas biópsicas predominan los epiteliales. Esto es debido a que en biopsias pequeñas el componente fibroso es mucho más difícil de valorar.

Para un diagnóstico de certeza de mesotelioma es muy problemática la citología, y se requiere el estudio histológico mediante *biopsia pleural*. Ésta debe ser suficientemente amplia, dadas las dificultades que la histología de este tumor entraña, sobre todo por las grandes semejanzas existentes entre el mesotelioma maligno de variedad epitelial y el adenocarcinoma pleural metastásico.

### *Técnicas de apoyo en el diagnóstico de mesotelioma*

El diagnóstico histológico de mesotelioma es difícil, requiriéndose siempre descartar metástasis o infiltración pleural por un tumor pulmonar, siendo imprescindible valorar los antecedentes del paciente (sobre todo laborales), conjuntamente con la radiología y la imagen endoscópica. Si bien el estudio histológico puede ser muy sugestivo –especialmente si la tinción con PAS y posterior digestión con diastasa es negativa (a diferencia de los adenocarcinomas metastásicos, en los que con frecuencia es positiva)– es habitual en la actualidad hacer *estudio inmunohistoquímico*, que mostrará negatividad para antígeno carcinoembrionario (CEA) y positividad para queratinas, calretinina y vimentina en el mesotelioma[86,87,88]. No obstante, los resultados inmunohistoquímicos son orientativos, pero no definitivos[89], y en casos de especial dificultad diagnóstica se recomienda aplicar *microscopia electrónica* (que detectará la existencia de abundantes microvellosidades largas y finas –características del mesotelio– en las células tumorales). La conjunción de la clínica, hallazgos macroscópicos (toracoscopia), histología y técnicas de apoyo permite el diagnóstico de mesotelioma en la gran mayoría de los casos.

La *citología del líquido pleural* es especialmente confusa en el mesotelioma, por la dificultad que entraña diferenciar células mesoteliales reactivas y células mesoteliales realmente malignas, así como por la ya mencionada semejanza entre el mesotelioma epitelial maligno y el adenocarcinoma. La inclusión en parafina del "botón celular" (resultante de la centrifugación del líquido pleural) mejora mucho el rendimiento de la técnica.

La *biopsia pleural con aguja* suele también plantear problemas diagnósticos difíciles en el mesotelioma, por el pequeño tamaño de las muestras obtenidas; actualmente se considera que las biopsias adecuadas se han de tomar mediante toracoscopia o toracotomía; la primera de estas técnicas es menos agresiva y costosa, y puede realizarse con anestesia local en la gran mayoría de los casos. Hay sin embargo ocasiones en que el mesotelioma cursa con muy poco derrame o con sólo engrosamiento pleural sin derrame, y en ese caso cabe plantearse la *punción-biopsia percutánea de las masas pleurales, guiada por TC o ecografía*[90].

### *Utilidad de biomarcadores en el seguimiento de la población expuesta a asbesto*

Como ya se ha comentado más arriba, el diagnóstico de mesotelioma pleural maligno resulta tardío y complejo por su largo período de latencia desde la exposición al asbesto (oscilando entre los 20 y los 40 años), y por las dificultades para diferenciar mesotelioma y adenocarcinoma metastásico. A la espera de conseguir la identificación de genotipos de elevado riesgo, se ha propuesto un fenotipo marcador de riesgo de mesotelioma pleural maligno en la población expuesta a asbesto, y que presentaría las siguientes características: exposición ocupacional precoz, sexo masculino, presencia de una segunda neoplasia y antecedente familiar en primer grado de cáncer. De aquí la importancia de poder obtener un marcador biológico que pudiera ayudarnos para cribaje, diagnóstico y como posible predictor del pronóstico de esta neoplasia en personas con exposición conocida al amianto. Aunque se han intentado encontrar sustancias que cumplieran este requisito (ácido hialurónico, ferritina, antígeno polipeptídico tisular, citoqueratinas, H-Caldesmina) ninguna parece alcanzar utilidad clínica, y en los últimos años se están investigando otros marcadores

séricos que podrían ser útiles, como osteopontina y mesotelina[91].

### *Osteopontina sérica*

Es una glicoproteína que está sobreexpresada en varios tumores (pulmón, ovario, mama, melanoma o próstata) y que tiene funciones de interacción células-matriz extracelular. Se une a una molécula de adhesión (integrina) y está regulada por proteínas que actúan como señales en diversas vías de la carcinogénesis inducida por asbesto. Se ha investigado la presencia de osteopontina para determinar los niveles en tres tipos de poblaciones: un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar no maligna relacionada con el asbesto, otro grupo de sujetos sin exposición y un último grupo de pacientes con mesotelioma pleural[92]. Los niveles de osteopontina en sangre no mostraron diferencias significativas entre individuos con exposición al asbesto respecto a los no expuestos, pero en cambio fueron más altos en el grupo con mesotelioma pleural que en el grupo con exposición al asbesto sin mesotelioma. En estudios posteriores (Grigoriu y colaboradores)[93], se observó que los niveles de osteopontina sérica son significativamente más elevados en pacientes con mesotelioma pleural maligno que en sujetos sanos expuestos a asbesto, por lo que resultaría útil para diferenciar entre estos dos grupos. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre los niveles séricos de osteopontina entre pacientes con mesotelioma y los que presentan metástasis pleurales de carcinomas, ni con lesiones pleurales benignas relacionadas con exposición a asbesto, y de aquí la limitación de este marcador por su baja especificidad cuando se compara con la mesotelina. Por otro lado, en algunas afecciones benignas (como enfermedades coronarias, neumopatía intersticial y otras enfermedades pulmonares benignas) se han detectado niveles elevados de osteopontina en suero, por lo que su sensibilidad en el diagnóstico real de mesotelioma es baja[94].

### *Mesotelina*

La mesotelina es una glicoproteína de 40 kDa anclada en la superficie celular y que parece tener un papel en la adhesión, reconocimiento y señalización celular. Se sintetiza en forma de precursor como una proteína de 69 kDa y forma dos proteínas: una soluble en sangre, que es el factor potenciador del megacariocito (porción N-terminal) y otra unida a la membrana celular que es la mesotelina (porción C-terminal). La mesotelina es expresada por células mesoteliales normales y por células de tumores como el mesotelioma pleural maligno, tumores pancreáticos, ováricos y pulmonares[95]. El procesamiento postranscripcional y postranslacional del gen que codifica la mesotelina produce cuatro productos: factor potenciador del megacariocito, variante de mesotelina 1, variante de mesotelina 2 y proteínas solubles relacionadas con la mesotelina (SMRP). Se ha observado un aumento en la concentración de SRPM en suero de pacientes con mesotelioma, por lo que se piensa que podría ser un marcador de mesotelioma válido para diagnóstico, e incluso para seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Inicialmente la mesotelina fue utilizada como marcador inmunohistoquímico de mesotelioma en muestras de biopsia, comprobando que se expresaba en el 100% de mesoteliomas epiteliales y en el 39% de adenocarcinomas, sin hacerlo en los mesoteliomas sarcomatosos[96]. En un estudio de Robinson y colaboradores se incluyeron 44 pacientes con mesotelioma pleural maligno y otro grupo de 160 pacientes con distintas enfermedades pulmonares, encontrando buena sensibilidad (84%) y especificidad (casi 100%) para el diagnóstico de mesotelioma[97]. Los mesoteliomas tenían mayor concentración que el resto de patologías pleurales, incluyendo otras neoplasias, y también se observó que los niveles de SMRP sérica se encuentran más elevados en los pacientes con mayor volumen tumoral. Estos resultados han sido confirmados por otros autores en estudios posteriores[98], lo que refuerza el valor diagnóstico de la mesotelina. Actualmente se está llevando a cabo en nuestro país un estudio multicéntrico que incluye a más de 1.000 pacientes divididos en cuatro grupos: sanos sin exposición a amianto, sanos expuestos a amianto, pacientes con mesotelioma pleural maligno y un cuarto grupo de pacientes con otras patologías relacionadas con amianto. Hasta ahora no se han observado en este estudio diferencias significativas en los niveles de mesotelina sérica de individuos sanos expuestos y pacientes con otras patologías relacionadas con el amianto, pero sí entre mesotelioma y sujetos sanos expuestos, y –de acuerdo con estos resultados preliminares– niveles de SMRP superiores a 0,55 nmol/L alcanzan 72% de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de mesotelioma de estirpe epitelial[99]. Por el contrario, el valor de la mesotelina para detectar precozmente mesotelioma en poblaciones expuestas a amianto es muy controvertido y no está todavía bien definido[100].

Respecto a la posible utilidad de los niveles de mesotelina como marcador pronóstico en el meso-

telioma existen varios estudios al respecto, tanto en suero como en líquido pleural, y los niveles tienen una relación paralela, siendo mucho más altos en el líquido pleural. Creaney y colaboradores analizaron la supervivencia de un grupo de mesoteliomas en función de los niveles de SMRP en líquido pleural, y no observaron diferencias significativas en la supervivencia[101]. Grigoriu y colaboradores determinan en un estudio posterior que la concentración de mesotelina en suero en el momento del diagnóstico del mesotelioma es un factor pronóstico independiente del tipo histológico, y tiene mayor valor predictivo que la estadificación radiológica[102]. No obstante, hay trabajos con muy diferentes diseños a este respecto, y los puntos de corte de la concentración de SMRP a partir de la cual se hace el análisis de supervivencia no son uniformes.

### *Tratamiento del mesotelioma pleural*

Sólo en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando el tumor está confinado a la pleura costal y/o diafragmática, puede plantearse el tratamiento quirúrgico radical mediante pleurectomía, pero esta situación es excepcional porque el diagnóstico suele establecerse de forma tardía. Así pues, las medidas terapéuticas son en general paliativas y básicamente consisten en el control del dolor, que acaba convirtiéndose en el síntoma obsesivo y dominante en estos pacientes. Ni la quimioterapia ni la radioterapia aisladas se han acreditado como suficientemente resolutivas, y sólo se aconseja aplicar radioterapia local sobre la zona en la que se ha introducido el drenaje, aguja o trócar de biopsia, por la tendencia del mesotelioma a invadir el trayecto de entrada en la pleura. Tampoco han mostrado suficiente eficacia la inmunoterapia intrapleural con interferón gamma o con interleucina-2, que requieren que el tumor se encuentre en fase poco avanzada, lo cual no es habitual en la práctica clínica[103].

Cuando se plantea el tratamiento radical de un mesotelioma en fases relativamente precoces se requiere la combinación de una cirugía muy agresiva, con pleuroneumectomía, resección parcial de pericardio, diafragma y a veces también de parte de la pared torácica, y todo ello asociado a radioterapia y quimioterapia ("terapia multimodal"), y con este planteamiento agresivo se han descrito aceptables resultados en algunas series seleccionadas de pacientes[104,105,106]. No obstante, antes de plantear el tratamiento quirúrgico del mesotelioma es necesario hacer un cuidadoso estudio de extensión tumoral, preferentemente combinando tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) y tomografía de emisión de positrones (PET)[107,108], ya que frecuentemente se produce infiltración tumoral asintomática en estructuras infradiafragmáticas, y a veces es también muy útil la evaluación mediante resonancia magnética nuclear, que detecta con precisión la invasión de partes blandas subyacentes al tumor.

El pronóstico del mesotelioma pleural es muy variable, pero no son excepcionales los pacientes con más de 5 años de supervivencia tras el diagnóstico, sin haberse sometido a ningún tratamiento radical. Ello es mucho más frecuente en los mesoteliomas epitelialiales, ya que los de tipo sarcomatoso tienen peor pronóstico. Otros factores con valor predictivo favorable son la edad del paciente (mejor pronóstico en pacientes más jóvenes), el sexo femenino, la ausencia de pérdida de peso, de trombocitosis, o un mejor estado clínico en el momento del diagnóstico. En los últimos años se está concediendo también valor como marcador pronóstico a la PET, que parece incluso superar a la tipificación histológica en este aspecto[109].

Recientemente se ha planteado la *terapia génica* para intentar controlar el mesotelioma maligno[110], pero este tipo de tratamiento –que podría ser muy esperanzador para el futuro– adolece aún de importantes problemas, tanto técnicos (vía de administración del tratamiento génico) como de eficiencia antitumoral en casos que –como el mesotelioma– presentan abundante masa tumoral en la que es difícil penetrar con profundidad.

## Otros tumores primarios de la pleura

Pueden ser benignos o malignos, y generalmente se originan en capas submesoteliales[111]. Entre los benignos (menos frecuentes que los malignos), destacan el tumor fibroso solitario (denominado en otro tiempo mesotelioma benigno, pero que no siempre procede de la capa mesotelial), los lipomas, el tumor adenomatoide, y los quistes mesoteliales. En el grupo de baja malignidad se encuentran los tumores pleurales de tipo desmoide. Por último, en el grupo de comportamiento más agresivo, pueden aparecer blastomas de origen pleural, o diversas variedades de sarcoma.

## Tumores secundarios de la pleura

La afección neoplásica de la pleura puede producirse directamente por contigüidad a partir de un tumor originado en un órgano vecino (pulmón, mama, mediastino, pared torácica), pero lo más frecuente es que se trate de metástasis pleurales hematógenas[78]. Salvo

contadas excepciones, las células tumorales llegarían por vía sanguínea al pulmón, desde el cual embolizarían a la pleura visceral y después se extenderían a la cavidad pleural, con siembra secundaria en la pleura parietal.

La gran mayoría de las neoplasias pleurales metastásicas se ponen de manifiesto por la presencia de un derrame pleural, que con frecuencia se inicia de modo asintomático, y provoca disnea cuando ocupa una proporción significativa de la cavidad pleural. Esta disnea suele ser más marcada cuando el paciente se coloca en decúbito contralateral al derrame, y se alivia cuando se evacua el líquido. Si no se observa un alivio significativo con la toracocentesis hay que sospechar que la disnea se debe predominantemente a otra causa distinta del derrame, y hay que descartar sobre todo la presencia de linfangitis carcinomatosa en el pulmón subyacente. La tos también puede ser un síntoma frecuente en el derrame pleural maligno, y se suele aliviar con la evacuación del líquido. No obstante, hay que ser especialmente cauteloso con estos pacientes tosedores, ya que pueden presentar complicaciones cuando se hace toracocentesis muy rápida o cuando se les evacuan grandes cantidades de líquido. Hay que suspender la toracocentesis tan pronto como aparece tos, sobre todo por el riesgo de provocar neumotórax. El dolor torácico no es una manifestación especialmente llamativa en el derrame pleural maligno, con la excepción ya mencionada del mesotelioma.

Las metástasis pleurales pueden constituir un hallazgo casual en la toracotomía, toracoscopia o necropsia cuando no se acompañan de derrame pleural, puesto que no siempre provocan dolor ni otros síntomas específicos. Cuando cursan con derrame, el líquido pleural puede tener aspecto serofibrinoso o serohemorrágico, y sin características bioquímicas especiales. El diagnóstico se establece a través de citología o biopsia pleural (mediante aguja o por toracoscopia). La citología proporciona el diagnóstico en algo más de la mitad de los casos, y la biopsia depende en gran medida de la técnica que se emplee, ya que la biopsia con aguja es ciega y sólo es capaz de acceder a la pleura parietal, mientras que la toracoscopia permite tomar muestras de todas las zonas sospechosas bajo control visual, lo que llega a incrementar el rendimiento diagnóstico hasta el 95%[112].

Si no se dispone de tejido neoplásico obtenido por biopsia, el diagnóstico de certeza de neoplasia en líquido pleural se obtiene únicamente a través del hallazgo de citología positiva, pero el rendimiento de la citología varía considerablemente según el tipo de tumor pleural (menos de un 20% en linfomas, y alrededor de 80% en carcinomas metastásicos de mama u ovario, en nuestra experiencia), y se incrementa en más de un 10% cuando se realiza un segundo estudio citológico. Por el contrario, no parece que sea rentable repetirla por tercera vez, y en ese caso es preferible pasar a alguna técnica biópsica, y en la mayoría de las guías de práctica clínica recientes se recomienda la adición de algún procedimiento encaminado a obtener tejido pleural cuando se va a realizar una segunda toracocentesis por falta de diagnóstico tras la primera[113,114].

En consonancia con los hallazgos de Sahn y colaboradores[115], nosotros encontramos que los derrames malignos con pH bajo presentan mayor positividad de la citología que los que lo tienen normal, y ello se explica por la existencia de un marcado engrosamiento tumoral de la pleura, el cual provoca un bloqueo en la transferencia de glucosa y de iones ácidos. Según nuestra experiencia, la citología puede llegar a ser positiva hasta en el 90% de los derrames que cursan con pH inferior a 7,30 y glucosa inferior a 60 mg/dl, mientras que la positividad alcanza sólo al 50% en los casos con glucosa y pH superiores a dichas concentraciones[116].

La *citometría de flujo* y otras técnicas relacionadas con la biología molecular pueden jugar un papel importante en el estudio de derrames pleurales sospechosos de malignidad[117,118], especialmente cuando se sospecha linfoma, que puede presentar derrames linfocitarios sin anomalías citológicas ostensibles[119,120].

Con los avances en las técnicas de imagen algunos autores prefieren la *punción-biopsia guiada por TC,* que podría reemplazar a la aguja de biopsia convencional en más de dos tercios de los casos[121].

### *Marcadores tumorales en el líquido pleural*

Aunque no tienen valor diagnóstico definitivo, pueden ser de ayuda para seleccionar las investigaciones a realizar en determinados pacientes, especialmente si se plantea realizar técnicas invasivas, las cuales podrían estar indicadas cuando la citología es negativa y los marcadores son claramente positivos. En un estudio sobre 416 pacientes, Porcel y colaboradores encontraron que un panel de varios marcadores en el líquido pleural (CEA, CA 125, CA 15-3, y CYFRA 21-1) alcanzó una sensibilidad del 54%, y la combinación de estos marcadores con citología obtuvo un 69% de sensibilidad. Más de un tercio de los derrames pleurales malignos con citología negativa presentaron al menos un marcador positivo en este estudio[122].

## TRATAMIENTO DE LOS DERRAMES PLEURALES RECIDIVANTES

Aunque la mayoría de los pacientes con derrame pleural maligno presentan enfermedad avanzada y mal pronóstico, algunos de ellos pueden alcanzar supervivencias marcadamente prolongadas (nosotros tenemos algún caso con más de 10 años tras diagnóstico toracoscópico y pleurodesis) y podrían incluso beneficiarse de nuevos tratamientos oncológicos que actualmente están en desarrollo.

### Pleurodesis

El derrame neoplásico es subsidiario únicamente de tratamiento paliativo, y actualmente sólo en algunos casos (mama, linfoma, cáncer de pulmón de células pequeñas) puede ser útil la quimioterapia para controlar su recidiva. Aunque hay algunos pacientes en los que se produce una sínfisis pleural espontánea, en la gran mayoría de las ocasiones se requiere pleurodesis para impedir la reacumulación del líquido tras su evacuación.

En la gran mayoría de los pacientes con derrame pleural maligno se debe realizar *toracocentesis evacuadora*, con objeto de determinar su efectividad para controlar la sintomatología y la tendencia a la recidiva del derrame[123]. Esta maniobra es especialmente importante en los casos con *derrame pleural masivo y desplazamiento contralateral del mediastino*, que constituyen los candidatos más claros para la realización de pleurodesis.

Si la disnea no se alivia con la toracocentesis hay que descartar –además de linfangitis carcinomatosa– la presencia de atelectasia subyacente, afectación de la vía aérea proximal o embolismo pulmonar.

Si el derrame es pequeño (menos de un tercio del hemitórax) y la citología es positiva, la mejor opción sería aplicar quimioterapia si se conoce el tumor primario y es sensible a ese tratamiento (mama, ovario, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma, etc.) y observar la evolución del derrame pleural. Cuando la citología es negativa y/o el primario es desconocido, se recomienda acudir a la toracoscopia, puesto que aúna un alto rendimiento diagnóstico –con toma de especímenes suficientemente grandes para la realización de técnicas especiales (inmunohistoquímica y otras)– y la aplicación de talco pulverizado al finalizar el procedimiento. Según nuestra experiencia, en cerca de dos tercios de los pacientes con derrame pleural maligno se requerirá pleurodesis más pronto o más tarde. En presencia de un derrame grande y recidivante, la mejor opción es la pleurodesis con talco, que se debe plantear lo más tempranamente posible, para evitar el desarrollo de un pulmón atrapado, el cual podría provocar problemas en la reexpansión pulmonar y el fallo de la pleurodesis. Cuando el derrame es relativamente pequeño (menos de un tercio del hemitórax), uno se pregunta si este paciente en particular va a necesitar alguna vez la realización de pleurodesis. La respuesta sería obvia si el derrame sigue siendo estable y se tolera bien, pero en una proporción indefinida de casos progresaría a un derrame más grande, con el consiguiente deterioro del estado general del paciente. La demora podría conducir al desarrollo de un pulmón atrapado, dificultando cualquier intento de pleurodesis posterior.

Según un estudio previo de nuestro grupo, las determinaciones seriadas del pH y el dímero-D en líquido pleural serían de ayuda para predecir qué pacientes requerirían con más probabilidad la realización de pleurodesis: así, los pacientes que acabaron requiriendo pleurodesis presentaron un descenso progresivo del pH pleural en determinaciones seriadas, y los niveles de dímero-D fueron aumentando progresivamente en el líquido pleural, mientras que este perfil no se observó en el grupo de pacientes que nunca requirieron pleurodesis[124].

Antes de cualquier intento de pleurodesis es necesario asegurarse de que el pulmón es capaz de reexpandirse: si el pulmón no se reexpande completamente tras la evacuación completa del líquido hay que sospechar obstrucción bronquial proximal, o existencia de pulmón atrapado por tumor o fibrina. Está indicada la realización de broncoscopia si se sospecha obstrucción bronquial, con eventual aplicación de láser y colocación de stent. Hay ocasiones en que no se pueden evaluar las posibilidades de recanalización del árbol bronquial, y en esos casos puede ser muy útil la *broncoscopia virtual* elaborada a partir de imágenes obtenidas con TC de alta resolución.

La existencia de un *pulmón atrapado* por tumor o fibrina se puede sospechar en los hallazgos de TC (especialmente si se hace con contraste), y también puede ser muy útil la medición de la presión pleural durante la toracocentesis. Una presión inicial muy negativa (-10 cmH2O o incluso más baja) es sugestiva de pulmón atrapado[125], y éste es prácticamente seguro si se alcanzan los -20 cm H2O tras haber extraído los primeros 500 ml de líquido pleural[126]. No obstante, estas determinaciones son algo laboriosas (aunque es de esperar que el desarrollo de nuevos dispositivos

las faciliten), y también hay que saber que el perfil de cada paciente puede ser diferente[127].

La presencia de pH y glucosa bajos en el líquido pleural se ha asociado con corta supervivencia y malos resultados de la pleurodesis especialmente cuando el pH es inferior a 7,20 y la glucosa es menor de 60 mg/l[5]. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que estos límites son habitualmente más bajos en el mesotelioma, debido al bloqueo pleural que suele producirse en estos pacientes, aunque su supervivencia suele ser más larga que en carcinomas pleurales metastásicos[128,129].

***Pleurodesis con talco.*** Se han usado diversos agentes irritantes para provocar sínfisis pleural, pero los más destacados son el talco (aplicado como talco seco en pulverización mediante toracoscopia o en suspensión a través del tubo de drenaje), la tetraciclina y la doxiclina[130,131,132,133]. En la mayoría de los estudios realizados el talco se ha mostrado superior a los demás agentes, con aproximadamente un 90% de éxitos en el control de los derrames pleurales recidivantes[134,135,136]. Desde hace algunos años existe una marcada controversia sobre la posibilidad de provocar fallo respiratorio agudo con la aplicación intrapleural de talco, y parece que éste se asocia a la diseminación sistémica de las partículas[137,138]. No está claro si la forma de administración (en suspensión salina a través del drenaje o pulverizado a través del toracoscopio) juega un papel importante en la aparición de complicaciones, pero lo que sí parece claro es que la *calidad del talco y el tamaño de las partículas* son importantes para la seguridad de la pleurodesis[139,140,141,142,143]. Cuando se insufla talco a través del toracoscopio se debe evacuar previamente todo el líquido pleural, para conseguir una distribución más homogénea en la cavidad pleural, y 5 g son suficientes para conseguir este objetivo, el cual resulta más difícil de alcanzar cuando se aplica talco en suspensión, ya que por su falta de solubilidad forma grumos y se distribuye más irregularmente en la pleura, provocando multiloculaciones con frecuencia.

No se debe esperar demasiado para indicar la pleurodesis en un derrame maligno si muestra tendencia a la recidiva, porque inevitablemente se desarrolla un marcado engrosamiento de la pleura visceral y parietal, lo que hace más difícil conseguir una sínfisis completa.

Nosotros abogamos por realizar pleurodesis con talco mediante toracoscopia si el paciente reúne las siguientes condiciones:

a) Fallo o no disponibilidad de tratamientos alternativos (pensamos que inicialmente hay que intentarlos en neoplasias de mama, ovario, carcinomas microcíticos de pulmón y linfomas, dejando la pleurodesis como opción alternativa).
b) Disnea que se alivia tras toracocentesis evacuadora, y con rápida recidiva del derrame.
c) Ausencia de "pulmón atrapado" (pleura visceral engrosada por tumor o fibrosis), el cual se puede descartar razonablemente mediante TC, por la ausencia de presiones pleurales muy negativas o cuando el pH del líquido es superior a 7,30.

## Alternativas a la pleurodesis

Si fracasa un primer intento de pleurodesis, se pueden plantear varias opciones:

*a)* *Segundo intento de pleurodesis.* Si previamente se había aplicado talco pulverizado en dosis y procedimiento adecuados (4 g como mínimo para derrames malignos, y con suficiente dispersión del agente pulverizado en la cavidad pleural), nuestra experiencia nos indica que un segundo intento de pleurodesis también suele fracasar. Por el contrario, si se había usado otro agente sinfisante o se había aplicado talco en suspensión a través del drenaje, optaríamos por recomendar talco pulverizado mediante toracoscopia *(poudrage).*

*b)* *Colocación de catéter pleural de larga duración.* Es en la actualidad la técnica de elección si se desestima hacer un segundo intento de pleurodesis, si hay datos suficientes para pensar en la presencia de un "pulmón atrapado" por tumor o fibrosis, o si la expectativa de vida del paciente es baja (inferior a tres meses)[144,145,146].

*c)* *Toracocentesis repetidas.* Se debe plantear esta opción únicamente en el caso de pacientes con muy mal estado general, que no sean candidatos a pleurodesis ni a colocación de un catéter intrapleural tunelizado. Tanto si se opta por esta última técnica como si se hacen toracocentesis repetidas hay que tener muy en cuenta la depleción de proteínas que provocan (entre 30 y 50 g por cada litro de líquido pleural extraido), agravando aún más el estado hipoproteico que estos pacientes suelen presentar.

## Tratamiento de derrames pleurales en situaciones especiales

### *Quilotórax*

El tratamiento varía según se trate de un quilotórax o un seudoquilotórax; en este último (que suele cursar con niveles altos de colesterol y bajos de triglicéridos) debe tratarse la enfermedad de base, y sólo en raras ocasiones se requiere drenaje pleural. Por el contrario, en el quilotórax es necesario adoptar varias medidas

especiales, como colocación de drenaje, instauración de nutrición parenteral para reducir la producción de linfa intestinal y disminuir así el flujo a través del conducto torácico, y un tratamiento oncológico adecuado (radioterapia sobre las adenopatías o quimioterapia) en caso de que la etiología sea neoplásica. También debe considerarse la realización de pleurodesis asociada a todo lo anterior, especialmente en los casos de etiología maligna.

***Derrames pleurales asociados con patologías extrapleurales***

*Insuficiencia cardíaca.* Por lo general estos derrames se acompañan de cardiomegalia, no suelen provocar otra sintomatología que la propia de la insuficiencia cardiaca y se controlan con el tratamiento cardiotónico y diurético. Cuando el derrame no desaparece tras este tratamiento, puede elevarse la tasa de proteínas ligeramente por encima del límite entre trasudado y exudado (3 g/dl). Si tras el tratamiento persiste un derrame con proteínas y LDH altas, hay que plantearse ulteriores procedimientos diagnósticos para descartar neoplasia asociada. En los últimos años se ha encontrado que los niveles de *péptido natriurético* (conocido como *NT-proBNP* en inglés) tienen un gran valor discriminante –tanto en líquido pleural como en sangre– para afirmar o excluir el origen cardíaco de derrames pleurales de origen incierto[147].

*Patología renal*

a) *En el síndrome nefrótico* el tratamiento se debe orientar en primer lugar a reponer las pérdidas proteicas. El derrame se ha de evacuar sólo cuando provoque problemas respiratorios graves. En ocasiones puede ser necesaria la realización de pleurodesis, pero hay que ser cauto con la pauta de aspiración en este caso, pues el descenso de la presión oncótica predispone al edema pulmonar por reexpansión.
b) *Derrame pleural asociado a diálisis peritoneal.* Habitualmente se trata de derrames pequeños y bilaterales, pero en ocasiones son masivos, localizados en el lado derecho y secundarios a la formación de fístulas transdiafragmáticas. En la toracocentesis se obtiene un líquido pleural con las mismas características que el de la diálisis. El tratamiento consiste en el cambio de diálisis peritoneal a hemodiálisis, y ocasionalmente podría ser eficaz –según nuestra experiencia– la realización de pleurodesis con doxiciclina.
c) *Urinotórax.* Es secundario a la obstrucción del sistema nefroexcretor con hidronefrosis secundaria, que puede evacuar en el espacio pleural homolateral a través de las vías linfáticas o por formación de fístulas transdiafragmáticas. El líquido pleural tiene características de trasudado, huele a orina y la relación entre la creatinina pleural y plasmática es superior a 1. El pH puede ser muy ácido, como el de la orina, pero no es excepcional que sea intermedio entre el de ésta y el sanguíneo, probablemente por la rápida reabsorción de hidrogeniones durante el paso transdiafragmático. El tratamiento es la resolución de la obstrucción de las vías urinarias.

*Patología digestiva*

a) *Cirrosis hepática.* Aproximadamente un 10% de pacientes con cirrosis hepática y ascitis presentan derrame pleural, generalmente en el lado derecho. En la gran mayoría de ocasiones se produce por el paso del líquido ascítico a la cavidad pleural a través de defectos de continuidad en el diafragma. Aunque las características del líquido son las de un trasudado, similares a las del líquido ascítico no complicado, no es excepcional que tenga aspecto serohemorrágico a causa de los trastornos de la coagulación que presentan los pacientes cirróticos. El tratamiento del hidrotórax hepático es el de la ascitis que lo provoca y sólo en situaciones con problemas respiratorios se debe evacuar. En algún caso se ha observado respuesta eficaz al *octreotido* (análogo sintético de la somatostatina)[148].
b) *Patología pancreática.* El tratamiento es el de la pancreatitis subyacente, pero hay que colocar un tubo de drenaje pleural si el derrame es hemorrágico, para preservar el tejido pulmonar de la agresión por las enzimas proteolíticas que suele contener el líquido en estos casos. En algún caso se ha conseguido controlar el derrame pleural asociado a pancreatitis mediante el uso de *octreotido*.

## NEUMOTÓRAX

El principal problema en el manejo del neumotórax –primario o secundario– radica en la alta tasa de recidiva si no se aplica ninguna técnica sinfisante, y no hay consenso respecto al tratamiento del neumotórax, especialmente en el primer episodio, pero sí en la necesidad de tratarlo cuando recidiva. Las principales opciones que se plantean en el tratamiento del neumotórax recidivante son la pleurodesis (usando doxiciclina, tetraciclina o talco en suspensión a través del tubo de drenaje, o bien talco seco pulverizado mediante toracoscopia), o bullectomía y abrasión pleural mediante cirugía torácica video-asistida (CTVA,

conocida como VATS por su acrónimo en inglés) o toracotomía.

Almind et al compararon prospectivamente drenaje solo o drenaje con tetraciclinas o talco *(slurry),* y encontraron un índice de recidivas del 36, 13 y 8%, respectivamente, después de un seguimiento medio de 4,6 años[149]. Alfageme et al encontraron en otro estudio una tasa de 9% de recidivas usando tetraciclinas, frente a un 35% en pacientes con sólo drenaje[150]. En otro estudio multicéntrico (prospectivo y randomizado) que incluyó 108 pacientes, Tschopp et al observaron sólo un 5% de recidivas a los cinco años tras aplicar pleurodesis con talco mediante toracoscopia, mientras que la tasa subió a un 34% en los pacientes tratados con sólo drenaje pleural[151].

Con el desarrollo de la cirugía torácica video-asistida se ha consolidado esta técnica como la de primera elección para el tratamiento del neumotórax recidivante (o primer episodio en pacientes de alto riesgo), y habitualmente se realiza con resección de *blebs*[152,153]. No obstante, hay algunas objeciones a la simple resección de *blebs* o bullas si no se asocia con alguna maniobra orientada a producir pleurodesis, y Hurtgen et al encontraron un 10,2% de recidivas cuando sólo se hizo resección de *blebs* en una serie de 1.365 procedimientos[154]. Por otro lado, Janssen y colaboradores demostraron que no había diferencias significativas en los hallazgos toracoscópicos entre el primer episodio de neumotórax y los casos de recidiva, concluyendo que la presencia de *blebs* o bullas no predecía las recidivas[155]. Según estudios más recientes, parece que en muchos casos se podría producir fuga aérea en zonas más amplias que los propios *blebs* o bullas[156,157] y por ello algunos autores propugnan la aplicación de talco para controlar las recidivas, se haga o no resección de *blebs*[158,159].

Aunque se ha comprobado que las alteraciones funcionales provocadas por el talco a largo plazo son leves[160,161], muchos grupos plantean objeciones a su aplicación en pacientes jóvenes, que en el futuro podrían requerir una toracotomía por alguna causa[162,163]. La controversia es especialmente relevante en pacientes con fibrosis quística y neumotórax, en los que un eventual trasplante de pulmón podría complicarse considerablemente por las firmes adherencias que provoca el talco. En estos casos se recomienda adoptar una actitud lo más conservadora posible, acudiendo a la bullectomía y pleurodesis apical con talco sólo si el drenaje no consigue controlar la fuga aérea[164,165].

## PERSPECTIVAS DE FUTURO EN PATOLOGÍA PLEURAL

Aunque se han esbozado muchas expectativas en varias secciones de este artículo, creo que convendría mencionar específicamente aquí algunas investigaciones que pudieran conducir a cambios significativos en el manejo de la patología pleural en el futuro, especialmente en lo referente al derrame pleural maligno:

– **Tratamientos orientados a disminuir la permeabilidad pleural.** Teniendo en cuenta que este factor contribuye significativamente a la formación y persistencia del derrame pleural maligno, hay ya en marcha investigaciones que implican la inhibición del factor de endotelio vascular (VEGF) para tratar estos derrames, con resultados prometedores[166].
– **Control de la angiogénesis en el manejo de los derrames pleurales malignos.** En relación con los mecanismos implicados en la pleurodesis con talco, se está subrayando recientemente el papel antiangiogénico que puede jugar este agente para controlar los derrames malignos y frenar la evolución de las neoplasias pleurales[167,168].

## AGRADECIMIENTOS

El autor desea manifestar su agradecimiento expreso a los doctores Myriam Aguilar Pérez, Manuel Alejandro Muñoz Moya y María Isabel Asensio Cruz por la ayuda que proporcionaron para la elaboración de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F et al. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumol 2006; 42,7: 349-372.
2. Froudarakis ME: Diagnostic work-up of pleural effusions. Respiration 2008; 75: 4-13.
3. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. Thorax 2003; 58 Suppl 2: ii18-ii28.
4. Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. Am Rev Respir Dis 1985; 131,5: 737-741.
5. 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, 3: 663-667.
6. 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, 2: 228-232.

7. Ferrer J. Pleural tuberculosis. Eur Respir J 1997; 10: 942–947.
8. Alchan O, Demirkazik FB, Ozmen MN, Balkanci F, Ozkara S, Cöplü L, et al. Tuberculous pleural effusions: ultrasonic diagnosis. J Clin Ultrasound 1992; 20: 461–465.
9. Marcun R, Sustic A. Sonographic evaluation of unexplained pleural exudate: a prospective case series. Wien Klin Wochenschr 2009; 121,9-10: 334-338.
10. Conde MB, Loivos AC, Rezenda VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL et al. Yield of sputum induction in diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723–725.
11. Parimon T, Spitters CE, Muangman N, Euathrongchit J, Oren E, Narita M. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients. Chest 2008; 134,3: 589-594.
12. Menzies D. Sputum induction: simpler, cheaper, and safer--but is it better? Am J Respir Crit Care Med 2003; 167,5: 676-677.
13. Kox LFF, Jansen HM, Kuijper S, Kolk AHJ. Multiplex PCR assay for immediate identification of the infecting species in patients with mycobacterial disease. J Clin Microbiol 1997; 35,6: 1492-1498.
14. Hatta M, Sultan AR, Tandirogang N, Masjudi, Yadi. Detection and identification of mycobacteria in sputum from suspected tuberculosis patients. BMC Res Notes 2010; 3,1: 72-90.
15. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. Chest 2007; 131, 6: 1898-1906.
16. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007; 146,5: 340-354.
17. Lalvani A, Millington KA. T-cell interferon-gamma release assays: can we do better? Eur Respir J 2008; 32, 6: 1428-1430.
18. Casas I, Latorre I, Esteve M, Ruiz-Manzano J, Rodriguez D, Prat C et al. Evaluation of interferon-gamma release assays in the diagnosis of recent tuberculosis infection in health care workers. PLoS One 2009; 4,8: e6686.
19. Lalvani A, Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. Br Med Bull 2010; 93: 69-84.
20. Lalvani A, Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009. doi: 10.1016/j.eimc.2009.05.012.
21. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative Performance of Tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-GOLD in tube assay, and T-Spot.TB Test in contact investigations for tuberculosis. Chest 2009; 135: 1010-1018.
22. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection; an update. Ann Intern Med 2008; 149: 177-184.
23. Chou CH, Hsu HL, Lee LN, Hsueh PR, Luh KT. Comparison of 2 interferon-gamma assays and Roche Cobas Amplicor Mycobacterium tuberculosis assay for rapid diagnosis of tuberculosis among patients with suspected tuberculosis in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2009; 42, 3: 251-257.
24. Helb D, Jones M, Story E, Boehme C, Wallace E, Ho K. et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. J Clin Microbiol 2010; 48, 1: 229-237.
25. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. Arch Bronconeumol 2008; 44,10: 551-66.
26. Valdes L, Alvarez S, San Jose E, Penela P, Valle JM, Garcia-Pazos JM et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-2021.
27. 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: 1514–1521.
28. Salazar-Lezama M, Quiroz-Rosales H, Bañales-Mendez JL, Sanchez-Guzman M, Villarreal-Velarde H, Baez-Saldaña R et al. Diagnostic methods of primary tuberculous pleural effusion in a region with high prevalence of tuberculosis. A study in mexican population. Rev Invest Clin 1997; 49: 453-456.
29. Scherer LC, Sperhacke RD, Ruffino-Netto A, Rossetti ML, Vater C, Klatser P et al. Cost-effectiveness analysis of PCR for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. BMC Infect Dis 2009; 9: 216 doi: 10.1186/1471-2334-9-216.
30. Richardson ET, SamsonD, Banaei N. Rapid Identification of Mycobacterium tuberculosis and nontuberculous mycobacteria by multiplex, real-time PCR. J Clin Microbiol 2009; 47,5: 1497-1502.
31. Morehead RS. Tuberculosis of the pleura. South Med J 1998; 91(7): 630-636.
32. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculosis pleural effusions. Chest 1987; 91: 106–109.
33. Huang TS, Chen CS, Lee SS, Huang WK, Liu YC. Comparison of the BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460TB systems for detection of mycobacteria in clinical specimens. Ann Clin Lab Sci 2001; 31, 3: 279-283.
34. Rodrigues C, Shenai S, Sadani M, Sukhadia N, Jani M, Ajbani K et al. Evaluation of the bactec MGIT 960 TB system for recovery and identification of Mycobacterium tuberculosis complex in a high through put tertiary

care centre. Indian J Med Microbiol. 2009; 27,3: 217-221.
35. Patino S, Alamo L, Cimino M, Casart Y, Bartoli F, Garcia MJ et al. Autofluorescence of mycobacteria as a tool for the detection of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol 2008; 46,10: 3296-3302.
36. Valdes L, San Jose E, Alvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. Chest 1993; 103: 458-465.
37. Maartens G, Bateman E. Tuberculous pleural effusions: Increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. Thorax; 1991: 46: 96-99.
38. Ena J, Valls V, Perez de Oteyza C, Enriquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. Estudio metaanalítico. Med Clin (Barc) 1990; 95: 333-335.
39. Goto M, Noguchi Y, Koyama H, Hira K, Shimbo T, Fukui T. Diagnostic value of adenosine deaminase in tuberculosis pleural effusion: a meta-analysis. Ann Clin Biochem 2003; 40: 374–381.
40. Hsu WH, Chiang CD, Huang PL. Diagnostic value of pleural adenosine deaminase in tuberculous effusions of immunocompromised hosts. J Formos Med Assoc. 1993 Jul; 92,7: 668-670.
41. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Retief JH, and Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. Chest 1994; 106: 33-37.
42. Gakis C. ADA1 and ADA2: diagnostic and biological role. Eur Respir J 1996; 9: 632-633.
43. Villena V, Lopez-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J et al. Interferon gamma levels in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Am J Med 2003; 115(5): 365-370.
44. Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, Farga MA, Gimeno C, Garcia de Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152,6: 1977-1981.
45. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galan A, Lopez Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. Clin Infect Dis 1998; 26: 212-221.
46. Liu KT, Su WJ, Perng RP. Clinical utility of polymerase chain reaction for diagnosis of smear-negative pleural tuberculosis. J Chin Med Assoc 2007; 70,4: 148-151.
47. Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2004; 4: 6.
48. Lima DM, Colares JK, da Fonseca BA. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. Chest 2003; 124,3: 909-914.
49. Fontan Bueso J, Verea Hernando H, Garcia-Buela JP, Dominguez Juncal L, Martin Egaña MT, Montero Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusion. Chest 1988; 93: 303-307.
50. Trajman A, Pai M, Dheda K, van Zyl Smit R, Zwerling AA, Joshi R, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? Eur Respir J 2008; 31: 1098-1106.
51. Dinnes J, Deeks J, Kunst H, Gibson A, Cummins E, Waugh N et al. A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection. Health Technol Assess. 2007; 11,3: 1-196.
52. Diacon AH, Van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: A direct comparative study. Eur Respir J 2003; 22: 589-591.
53. Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. Am Rev Tuberc 1955; 71: 616-635.
54. Barbas CS, Cukier 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: 1264-1267.
55. Kwon JS, Cha SI, Jeon KN, Kim YJ, Kim EJ, Chang-Ho Kim et al. Factors influencing residual pleural opacity in tuberculous pleural effusion. J Korean Med Sci 2008; 23: 616-620.
56. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 1988; 94: 1256-1259.
57. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy. Cochrane Database System Review. 2000 (2): CD001876.
58. Heffner JE, McDonald J, Barbieri C, Klein J. Management of parapneumonic effusions. An analysis of physician practice patterns. Arch Surg 1995; 130: 433-438.
59. Hasley PB, Albaum MN, Li Y-H, 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: 2206-2212.
60. Light RW. Parapneumonic effusions and empyema. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 75-80.

61. Tsai TH, Yang PC: Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease. Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 282-290.
62. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1700-1708.
63. Sahn SA, Light RW. The sun should never set on a parapneumonic effusion. Chest 1989; 95: 945-7.
64. 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: 1158-1171.
65. Storm HKR, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia: thoracocentesis regimen versus tube drainage. Thorax 1992; 47: 821-824.
66. Shankar S, Gulati M, Kang M, Gupta S, Suri S. Image-guided percutaneous drainage of thoracic empyema: Can sonography predict the outcome? Eur J Radiol 2000; 10: 495-499.
67. Cameron R, Davies HR. Tratamiento fibrinolítico intrapleural versus tratamiento conservador para los derrames paraneumónicos y el empiema (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
68. Tokuda Y, Matsushima D, Stein GH, Miyagi S. Intrapleural Fibrinolytic Agents for Empyema and Complicated Parapneumonic Effusions. Chest 2006; 129: 783-790.
69. Moulton JS, Benkert RE, Weisiger KH, Chambers JA. Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. Chest 1995; 108: 1252-1259.
70. 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: 319-323.
71. Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. Advanced techniques in medical thoracoscopy. Eur Respir J 2006: 28: 1051-1059.
72. Thurer RJ. Decortication in thoracic empyema: indications and surgical technique. Chest Surg Clin N Am 1996; 6: 461-490.
73. Deslauriers J, Jacques LF, Gregoire J. Role of Eloesser flapand thoracoplasty in the third millennium. Chest Surg Clin N Am 2002; 12: 605-623.
74. Rodríguez-Panadero F, Antony VB. Fisiopatología pleural. En: Fisiología y Biología Respiratorias. Eds. P. Casan Clará, F. García Río, J. Gea Guiral. Majadahonda (Madrid) Ergon 2007: 557-566.
75. Hott JW, Yu L, Godbey SW, Hola KA, Antony VB. The role of the mesothelial cell in pleural metastasis: Breast carcinoma cell proliferation in response to a pleural mesothelial cell derived growth factor. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: A44.
76. Yano S, Shinohara H, Herbst RS, Kuniyasu H, Bucana CD, Ellis LM, Fidler IJ. Production of experimental malignant pleural effusions is dependent on invasion of the pleura and expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor by human lung cancer cells. Am J Pathol 2000; 157,6: 1893-1903.
77. 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: 21-26.
78. Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions. Frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. Eur Resp J 1989; 2: 366-369.
79. Riganti C, Aldieri E, Bergandi L, Tomatis M, Fenoglio I, Costamagna C et al. Long and short fiber amosite asbestos alters at a different extent the redox metabolism in human lung epithelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 2003; 193: 106-115.
80. Mossman BT, Kamp DW, Weitzman SA. Mechanisms of carcinogenesis and clinical features of asbestos-associated cancers. Cancer Invest 1996; 14: 466-480.
81. Pass HI, Volgelzang N, Hahn S, Carbone M. Malignant pleural mesothelioma. Curr Probl Cancer 2004; 28: 93-174.
82. Arrington AS, Lednicky JA, Butel JS. Molecular characterization of SV40 DNA in multiple samples from a human mesothelioma. Anticancer Res 2000; 20,2A: 879-884.
83. Brody AR. Asbestos and lung disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 42,2: 131-132.
84. Heintz NH, Janssen-Heininger YM, Mossman BT. Asbestos, lung cancers, and mesotheliomas: from molecular approaches to targeting tumor survival pathways. Am J Respir Cell Mol Biol 2010; 42,2: 133-139.
85. Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: A review. J Occup Med Toxicol 2008; 3: 20. doi: 10.1186/1745-6673-3-20.
86. Butnor KJ, Sporn TA, Ordoñez NG. Recommendations for the reporting of pleural mesothelioma. Human Pathol 2007; 38,11: 1587-1589.
87. Factor RE, Dal Cin P, Fletcher JA, Cibas ES. Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization as adjuncts to cytology in the diagnosis of malignant mesothelioma. Cancer Cytopathol 2009; 25; 117,4: 247-53.
88. Flores-Staino C, Darai-Ramqvist E, Dobra K, Hjerpe A. Adaptation of a commercial fluorescent in situ hybridization test to the diagnosis of malignant cells in effusions. Lung Cancer 2009; 68,1: 39-43.

89. Robinson BW, Musk AW, Lake RA. Malignant Mesothelioma. Lancet 2005; 366: 397-408.
90. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361.9366: 1326-1330.
91. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. N Engl J Med 2005; 353: 1591-1603.
92. Pass HI, Lott D, Leonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. N Engl J Med. 2005; 353: 1564-1573.
93. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, Chahine B, Letourneux M, Lebailly P et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. Clin Cancer Res 2007; 13: 2928-2935.
94. Creaney J, Yeoman D, Demelker Y, Segal A, Musk AW, Skates SJ et al. Comparison of osteopontin, megakaryocyte potentiating factor, and mesothelin proteins as markers in the serum of patients with malignant mesothelioma. Journal of Thoracic Oncology 2008; 3(8): 851-857.
95. Ordóñez NG . Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. Mod Pathol 2003; 16(3): 192–197.
96. Ordónez NG. Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. Am J Surg Pathol 2003; 27: 1418-1428.
97. Robinson BWS, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. Lancet 2003; 362: 1612-1616.
98. Scherpereel A, Grigoriu B, Conti M, Gey T, Gregoire M, Copin MC et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1155-1160.
99. Rodríguez Portal JA, Rodríguez Becerra E, Rodríguez Rodríguez D, Alfageme Michavila I, Quero Martínez A, Diego Roza C et al. Serum levels of soluble mesothelin-related peptides in malignant and nonmalignant asbestos-related pleural disease: Relation with past asbestos exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18,2: 646-650.
100. Park EK, Sandrini A, Yates DH, Creaney J, Robinson BW, Thomas PS et al. Soluble mesothelin-related protein in an asbestos-exposed population: the dust diseases board cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178(8): 832-837.
101. Creaney J, Yerman D, Naumoff LK, Hof M, Segal A, Musk AW et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. Thorax 2007; 62: 569-576.
102. Grigoriu BD, Chahine B, Zerimech F, Grégoire M, Balduyck M, Copin MC et al. Serum mesothelin has a higher diagnostic utility than hyaluronic acid in malignant mesothelioma. Clinical Biochemistry 2009; 42 (10-11): 1046-1050.
103. Tsao AS, Mehran R, Roth JA. Neoadjuvant and intrapleural therapies for malignant pleural mesothelioma. Clin Lung Cancer 2009; 10,1: 36-41.
104. 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 Torac Cardiovasc Surg 1999; 117,1: 54-63.
105. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Diffuse malignant mesothelioma of the pleural space and its management. Oncology 2002; 16(7): 907-913.
106. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 2010; 35: 479-495.
107. Gerbaudo VH, Sugarbaker DJ, Britz-Cunningham S, Di Carli MF, Mauceri C, Treves ST. Assessment of malignant pleural mesothelioma with (18)F-FDG dual-head gamma-camera coincidence imaging: comparison with histopathology. J Nucl Med 2002; 43,9: 1144-1149.
108. Otsuka H, Terazawa K, Morita N, Otomi Y, Yamashita K, Nishitani H. Is FDG-PET/CT useful for managing malignant pleural mesothelioma? J Med Invest 2009; 56, 1-2: 16-20.
109. Gerbaudo VH, Britz-Cunningham S, Sugarbaker DJ, Treves ST. Metabolic significance of the pattern, intensity and kinetics of 18F-FDG uptake in malignant pleural mesothelioma. Thorax 2003; 58,12: 1077-1082.
110. Tada Y, Takiguchi Y, Hiroshima K, Shimada H, Ueyama T, Nakamura M et al. Gene therapy for malignant pleural mesothelioma: present and future. Oncol Res 2008; 17,6: 239-246.
111. Granville L, Laga AC, Allen TC. Review and update of uncommon primary pleural tumors. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 1428-1443.
112. Loddenkemper R, Grosser H, Gabler A, Mai J, Preussler H, Brandt HJ. 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): 114.

113. Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J et al. Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001; 18: 402-419.
114. Antunes G, Neville E, Duffy J, Ali N. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. Thorax 2003; 58 Suppl 2: ii29-ii38.
115. Sahn SA, Good Jr. JT. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Ann Intern Med 1988; 108,3: 345-349.
116. Rodriguez Panadero F. Effusions from malignancy. En: Light RW, Lee YCG Eds. Textbook of pleural diseases. 2nd edition. Londres 2008, Arnold.
117. Ceyhan BB, Demiralp E, Celikel T. Analysis of pleural effusions using flow cytometry. Respiration 1996; 63,1: 17-24.
118. Mohanty SK, Dey P. Serous effusions: diagnosis of malignancy beyond cytomorphology. An analytic review. Postgrad Med J 2003; 79: 569–574.
119. Kayser K, Blum S, Beyer M, Haroske G, Kunze KD, Meyer W. Routine DNA cytometry of benign and malignant pleural effusions by means of the remote quantitation server Euroquant: a prospective study. J Clin Pathol 2000; 53: 760-764.
120. Sahn SA, Heffner JE. Pleural fluid analysis. En Light RW, Lee YCG, Eds. Textbook of pleural diseases. London 2003, Arnold: 191-209.
121. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ. Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361.9366: 1326-1330.
122. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Perez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (Carcinoembryonic antigen, Cancer antigen 125, Carbohidrate antigen 15-3, and Cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest 2004; 126: 1757-1763.
123. Musani AI. Treatment options for malignant pleural effusion. Curr Opin Pulm Med 2009; 15,4: 380-387.
124. Romero Romero B, Diaz-Cañaveral L, Laserna E, Martin Juan J, Rodríguez-Panadero F, Castillo J. The need for chemical pleurodesis in patients with malignant pleural effusion is associated to decline of pH and high levels of D-dimer in serial pleural fluid samples. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163, 5: A903.
125. Light RW, Jenkinson SG, Minh V, George RB. Observations on pleural pressure as fluid is withdrawn during thoracentesis. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 799-804.
126. 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: 768-774.
127. Villena V, Lopez-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: 1534-1538.
128. Rodriguez-Panadero F, Del Rey Pérez JJ. Survival of malignant pleural mesotheliomas as compared to metastatic carcinomas. Eur Respir Rev 1993; 3, 11: 208-210.
129. Romero Romero B, Sánchez Gutiérrez C, Hernández Martínez A, Martín Juan J, Castillo J, Rodriguez-Panadero F. Mesotheliomas have a lower pleural pH and longer survival than metastatic carcinomas, and similar outcome of talc pleurodesis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165,8: A33.
130. Seaton KG, Patz EF Jr, Goodman PC. Palliative treatment of malignant pleural effusions: value of small-bore catheter thoracostomy and doxycycline sclerotherapy. Am J Roentgenol 1995; 164: 589-591.
131. Porcel JM, Salud A, Nabal M, Vives M, Esquerda A, Rodriguez-Panadero F. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions. Support.Care Cancer 2006; 14,5: 475-478.
132. Pulsiripunya C, Youngchaiyud 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.
133. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105, 4: 743-747.
134. Walker-Renard P, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 1994; 120: 56-64.
135. Rodriguez-Panadero F. Current trends in pleurodesis. Curr Opin Pulm Med 1997; 3: 319-325.
136. Tschopp JM, Schnyder JM, Astoul P, Noppen M, Froudarakis M, Bolliger CT et al. Pleurodesis by talc poudrage under simple medical thoracoscopy: an international opinion. Thorax 2009; 64,3: 273-274.
137. Light RW. Talc for pleurodesis? Chest. 2002; 122: 1506-1508.
138. Werebe EC, Pazetti R, Milanez de Campos JR, Fernandez PP, Capelozzi VL, Jatene FB et al. Systemic distribution of talc after intrapleural administration in rats. Chest 1999; 115 190-193.
139. Fraticelli A, Robaglia-Schlupp A, Helene Riera H, Monjanel-Mouterde S, Cau P, Astoul P. Distribution

of calibrated talc after intrapleural administration : an experimental study in rats. Chest 2002; 122: 1737-1741.
140. Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveira A, Light RW. Talc preparation used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. Chest 2001; 119: 1901-1905.
141. Ferrer J, Montes JF, Villarino MA, Light RW, García-Valero J. Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. Chest 2002; 122: 1018-1027.
142. Maskell NA, Lee YC, Gleeson FV, Hedley EL, Pengelly G, Davies RJ. Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 377-382.
143. Janssen J P, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodriguez-Panadero F et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. Lancet 2007; 369: 1535-1539.
144. Tremblay A, Michaud G. Single-center experience with 250 tunnelled pleural catheter insertions for malignant pleural effusion. Chest 2006; 129, 2: 362-368.
145. Cases E, Seijo L, Disdier C, Lorenzo MJ, Cordovilla R, Sanchis F et al. Use of indwelling pleural catheter in the outpatient management of recurrent malignant pleural effusion. Arch Bronconeumol 2009; 45, 12: 591-596.
146. Schneider T, Reimer P, Storz K, Klopp M, Pfannschmidt J, Dienemann H et al. Recurrent pleural effusion: who benefits from a tunneled pleural catheter? Thorac Cardiovasc Surg 2009; 57, 1: 42-46.
147. Porcel JM. The use of probrain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions resulting from heart failure. Current Opin Pulm Med 2005; 11,4: 329-333.
148. Barreales M, Saenz-Lopez S, Igarzabal A, Munoz-Yague T, Casis B, Alonso-Navas F et al. Refractory hepatic hydrothorax: successful treatment with octreotide. Rev Esp Enferm Dig. 2005; 97,11: 830-835.
149. Almind M, Lange P, Viskum K. Spontaneous pneumothorax: comparison of simple drainage, talc pleurodesis, and tetracycline pleurodesis. Thorax 1989; 44: 627-630.
150. Alfageme I, Moreno L, Huertas C, Vargas A, Hernandez J, Beiztegui A. Spontaneous pneumothorax. Long-term results with tetracycline pleurodesis. Chest 1994; 106: 347-350.
151. Tschopp JM, Boutin C, Astoul P, Janssen JP, Grandin S, Bolliger CT et al. Talcage by medical thoracoscopy for primary spontaneous pneumothorax is more cost-effective than drainage: a randomised study. Eur Respir J 2002; 20,4: 1003-1009.
152. Rivas de Andres JJ, Freixinet Gilart J, Rodriguez,de Castro F. Estudio multicéntrico español de Cirugía Toracoscópica. Arch Bronconeumol 2002; 38,2: 60-63.
153. Rivas de Andrés JJ, Jiménez López MF, Molins López-Rodó L, Pérez Trullén A, Torres Lanzas J. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del neumotórax espontáneo. Arch Bronconeumol 2008; 44,8: 437-448.
154. Hurtgen M, Linder A, Friedel G, Toomes H. Video-assisted thoracoscopic pleurodesis. A survey conducted by the German Society for Thoracic Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 1996; 44: 199-203.
155. Janssen JP, Schramel FMNH, Sutedja TG, Cuesta MA, Oosterhuis WP, Ostmus PE. Videothoracoscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. Chest 1995; 108: 330-334.
156. Noppen M, Baumann MH. Pathogenesis and treatment of primary spontaneous pneumothorax: an overview. Respiration 2003; 70,4: 431-438.
157. Noppen M, Dekeukeleire T, Hanon S, Stratakos G, Amjadi K, Madsen P et al. Fluorescein-enhanced autofluorescence thoracoscopy in patients with primary spontaneous pneumothorax and normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 26-30.
158. Tschopp JM, Brutsche M, Frey JG. Treatment of complicated spontaneous pneumothorax by simple talc pleurodesis under thoracoscopy and local anaesthesia. Thorax 1997; 52: 329-332.
159. Noppen M, Meysman M, d'Haese J, Monsieur I, Verhaeghe W, Schlesser M et al. Comparison of video-assisted thoracoscopic talcage for recurrent primary versus persistent secondary spontaneous pneumothorax. Eur Respir J 1997; 10,2: 412-426.
160. Viskum K, Lange P, Mortensen J. Long term sequelae after talc pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Pneumologie 1989; 43,2: 105-106.
161. Gyorik S, Erni S, Studler U, Hodek-Wuerz R, Tamm M, Chhajed PN. Long-term follow-up of thoracoscopic talc pleurodesis for primary spontaneous pneumothorax. Eur Respir J 2007; 29,4: 757-760.
162. Berger R. Pleurodesis for spontaneous pneumothorax. Will the procedure of choice please stand up? Chest 1994; 106: 992-994.
163. Hunt I, Barber B, Southon R, Treasure T. Is talc pleurodesis safe for young patients following primary spontaneous pneumothorax? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007; 6,1: 117-120.
164. Stringel G, Amin NS, Dozor AJ. Video-assisted thoracoscopy in the management of recurrent spontaneous pneumothorax in the pediatric population. JSLS 1999; 3: 113-116.

165. Noppen M, Dhondt E, Mahler T, Malfroot A, Dab I, Vincken W. Successful management of recurrent pneumothorax in cystic fibrosis by localized apical thoracoscopic talc poudrage. Chest 1994; 106: 262-264.
166. Ribeiro SC, Vargas FS, Antonangelo L, Marchi E, Genofre EH, Acencio MM et al. Monoclonal anti-vascular endothelial growth factor antibody reduces fluid volume in an experimental model of inflammatory pleural effusion. Respirology 2009; 14,8: 1188-1193.
167. Nasreen N, Mohammed KA, Brown S, Su Y, Sriram PS, Moudgil B et al. Talc mediates angiostasis in malignant pleural effusions via endostatin induction. Eur Respir J 2007; 29,4: 761-769.
168. Suzuki Y, Sakai K, Ueki J, Xu Q, Nakamura T, Shimada H et al. Inhibition of Met/HGF receptor and angiogenesis by NK4 leads to suppression of tumor growth and migration in malignant pleural mesothelioma. Int J Cancer 2010, Jan 26. [Epub ahead of print]