

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

ENFOQUE ETIOLÓGICO DEL DERRAME PLEURAL

ETIOLOGIC APPROACH TO PLEURAL EFFUSION

José G. Bustillo Pereira

(Recibido feb 3, 2012. / Aceptado jun. 4, 2013)

RESUMEN

En este artículo se propone una guía de práctica clínica para orientar al profesional de las áreas de radiología invasiva, laboratorio clínico y de patología, terapia respiratoria, medicina general, medicina familiar, medicina interna, cuidado intensivo y neumología en la búsqueda de las causas del derrame pleural en personas de 15 o más años.

Palabras Clave: enfoque etiológico, biomarcadores, derrame pleural, guía de práctica clínica.

ABSTRACT

This article presents a clinical practice guideline aims to guide the professional areas of invasive radiology, clinical laboratory and pathology, respiratory therapy, general medicine, family practice, internal medicine, intensive care and pulmonology in finding the causes of pleural effusion in people between 15 years old and older.

Keywords: etiological approach, biomarkers, pleural effusion, clinical practice guideline.

1. METODOLOGIA

1.1. ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

JOSE G. BUSTILLO PEREIRA

1.2. POBLACIÓN OBJETO DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Personas e 15 o más años con derrame pleural.

1.3. POBLACIÓN USUARIA DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

- Radiología invasiva
- Laboratorio Clínico y de Patología
- Terapeutas Respiratorias
- Médicos Generales y Médicos Residentes
- Médicos Especialistas en Medicina Familiar
- Médicos Especialistas en Medicina Interna
- Médicos especialistas en Cuidado Intensivo
- Médicos Neumólogos.

1.4. OBJETO DE LAS RECOMENDACIONES CLÍNICAS

Orientar al profesional en la búsqueda de las causas del derrame pleural

1.5. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

Las presentes recomendaciones fueron sometidas a un proceso de adaptación, ajustado a los recursos humanos y disponibilidades técnicas de la Clínica Hospital Juan N Corpas, y están basadas en las siguientes guías y lecturas complementarias:

1. Hooper C, Lee G, Maskell N on behalf of the BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65(supp2):4-17

Como lecturas complementarias se incluyeron

2. Puchalski J. Pleural Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 2013;34, Number 1.
3. Lapworth R, Tarn AC. Commentary on the British Thoracic Society guidelines for the investigation of unilateral pleural effusion in adults. *Ann Clin Biochem* 2006;43:17-22

4. Sahn SA, Evaluation of the Patient with Pleural Effusion *Rev Colomb Neumol* 2008;20(3):133-146. ACCP-Traducción: Alvaro Morales

4. Light RW. Pleural Effusion. *N Engl J Med* 2002;346:1971-1977

Las presentes recomendaciones han sido también difundidas para su conocimiento, corrección y aprobación, en los laboratorios Clínico y de Patología y entre los médicos asistenciales y en formación de los servicios de Urgencia, Radiología invasiva, UCI y Medicina Interna de nuestra Institución.

1.6. PROCESO DE ELABORACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

- Preparación del proceso de adaptación
- Definición del objetivo central de la guía
- Búsqueda de documentación (guías adaptables)
- Evaluación de guías adaptables
- Selección de guías para adaptar
- Realización de documento de trabajo
- Revisión de documento de trabajo
- Elaboración de documento final.

1.7. FINANCIACIÓN

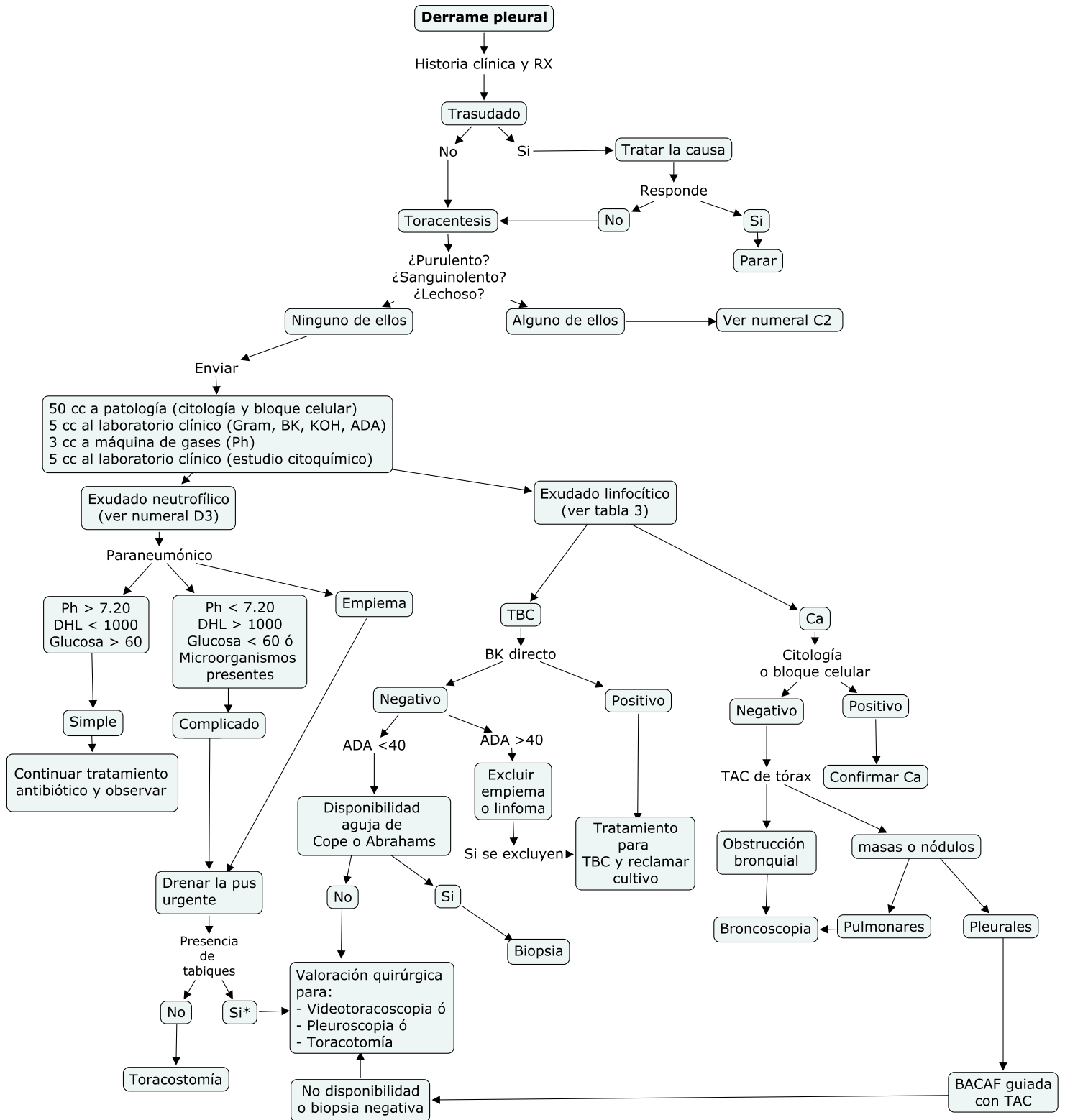
Esta recomendación ha sido elaborada sin financiación externa o aportes diferentes al trabajo individual y a lo dispuesto por la Clínica Hospital Juan N Corpas en tiempo contractual, recursos instrumentales, y logísticos para su desarrollo, difusión e implementación. La Fundación Universitaria Juan N. Corpas facilitó su sistema bibliotecario y de recursos informáticos Virtuales (bases de datos).

1.8. DECLARACIÓN DE CONFLICTOS

En ninguna de las etapas de producción de estas recomendaciones, el autor o la CJNC, han suscrito o contraído compromiso o conflicto de interés alguno con agentes o entidades relacionadas con industria productora, distribuidora o representante de los insumos para la realización de pruebas de apoyo, diagnóstico, ni farmacéutica o de elementos que apoyan las intervenciones terapéuticas.

Vigencia de las actuales recomendaciones: Dos años.

*MD. Neumólogo. Jefe de Medicina Interna Clínica Hospital Juan N. Corpas. **MD. Especialista Medicina Familiar Integral. Magister en Salud Pública. Director Departamento de Medicina Comunitaria. Docente Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas. Correspondencia: José G. Bustillo P. E-mail: jose.bustillo@juancorpas.edu.co



* En casos especiales, se puede considerar el uso de trombolíticos

2.Recomendaciones

A.Definición.

En condiciones normales el espacio pleural contiene 0.1-0.2 ml de líquido por kilo de peso corporal; su acúmulo anormal se conoce como derrame pleural y puede obedecer a ⁽¹⁾:

1. Incremento de la presión capilar hidrostática (falla cardíaca).
2. Disminución de la presión coloidosmótica (cualquier causa de hipoproteinemia como síndrome nefrótico o cirrosis).
3. Alteración en el drenaje linfático (compromiso de ganglios mediastinales).
4. Alteración de la permeabilidad vascular (Neoplasias, TB, TEP)
5. Aumento de la presión negativa intrapleural, es decir, más negativa (atelectasia)

B.Diagnóstico

El diagnóstico de derrame se hace con ayuda clínica e imagenológica.

a. Ayuda clínica. La percusión y auscultación como métodos diagnósticos guardan utilidad solo para grandes derrames, pero dependen mucho de la práctica del examinador, quien difícilmente podrá distinguir entre derrame, atelectasia, hemidiafragma elevado o engrosamiento pleural; igual dificultad para su detección presentarán los pequeños derrames o los que se encuentran tabicados.

b. Ayuda imagenológica. La radiografía simple del tórax es el método diagnóstico más solicitado para poner de manifiesto un derrame, el cual tiene diversas maneras de presentarse:

1. Como líquido libre en la cavidad pleural. Se manifiesta con una opacidad de concavidad superior (menisco), con borramiento del ángulo costofrénico en una radiografía PA y borramiento del ángulo posterior en una proyección lateral izquierda; en el primer caso son necesarios 200cc mientras que en el segundo son suficientes 50cc ⁽²⁾. Fig 1.

2. Derrame subpulmonar. En estos casos la cúpula del hemidiafragma ocupa una posición más peri-

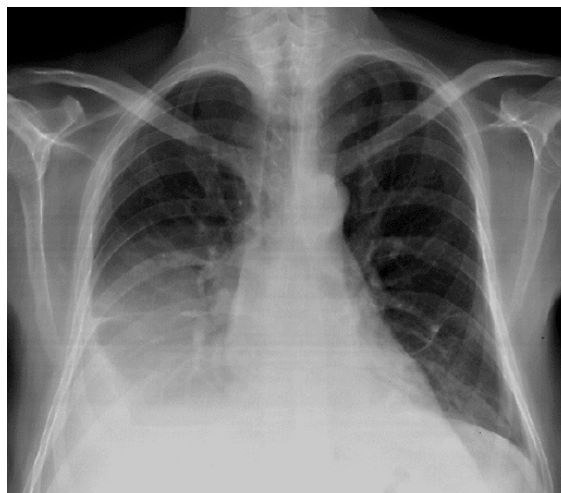


Fig.1

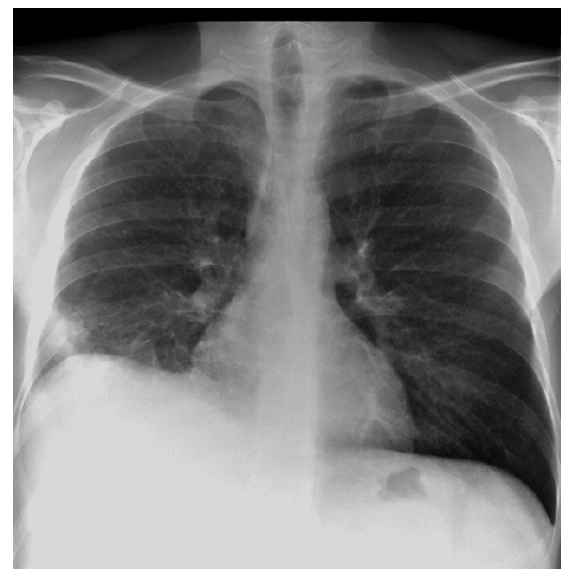


Fig.2

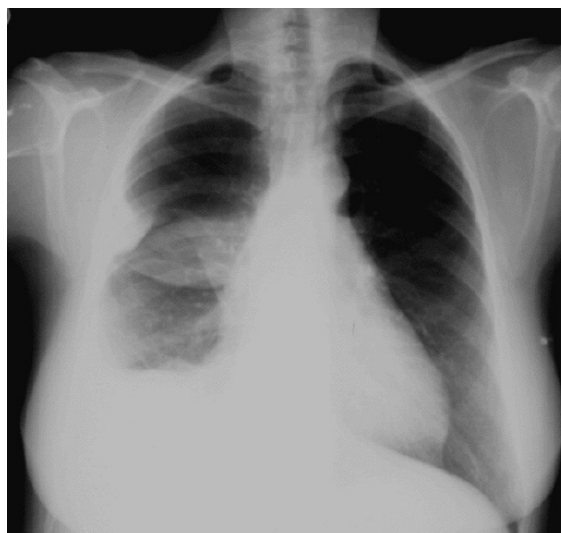


Fig.3

férica y el ángulo costofrénico no muestra la profundidad normal. Semeja una elevación diafragmática. Fig 2.

3. Intracisural. Se localiza entre las cisuras, donde adopta una forma ovalada, que como en el caso de la falla cardíaca, puede desaparecer rápidamente con el uso de diuréticos, lo cual le ha valido el nombre de Tumor Fantasma. Fig 3

4. Tabicado. Consiste en el atrapamiento del líquido entre las adherencias de las dos hojas pleurales; su configuración semeja el abdomen de una mujer embarazada ó el de la letra “D” invertida y puede observarse en el empiema tabicado. Fig 4

5. Disminución de la radiolucidez de todo un hemitórax, como se observa en grandes derrames de localización posterior en pacientes de UCI con radiografías en proyección AP. Fig 5.

6. Derrame masivo. Ocupa todo el hemitórax, con desplazamiento contralateral del mediastino, si esto último no ocurre debe sospecharse lesión maligna que obstruye la luz bronquial, infiltración tumoral linfática de mediastino con “congelamiento mediastinal”, o atrapamiento pulmonar por mesotelioma. Fig 6

Cuando existen dudas, p. ej: escasa cantidad, derrame Vs paquipleura ó atelectasia, se puede recurrir a la ultrasonografía ó ecografía, como método diagnóstico.

La TAC no hace parte rutinaria del estudio negrillal de un derrame, acudiendo a ella solo en las situaciones que más adelante comentaremos.

C.Enfoque etiológico.

El análisis del líquido pleural es el examen más útil para diferenciar posibles causas y orientar la investigación. Por eso, ante su detección clínica o imagenológica (>10mm de engrosamiento por ultrasonido o por radiografía de tórax en decúbito lateral), ⁽³⁾⁽⁴⁾ se impone el estudio citoquímico mediante toracentesis, a menos que existan razones derivadas de la historia o del examen físico, que apunten hacia un trasudado: hipoproteinemia de cualquier causa (cirrosis, síndrome nefrótico) o



Fig.4

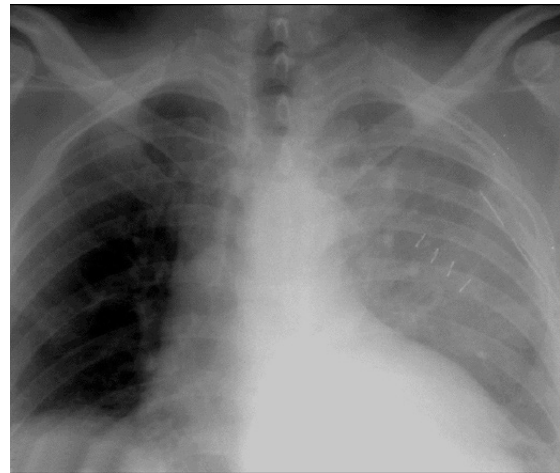


Fig.5

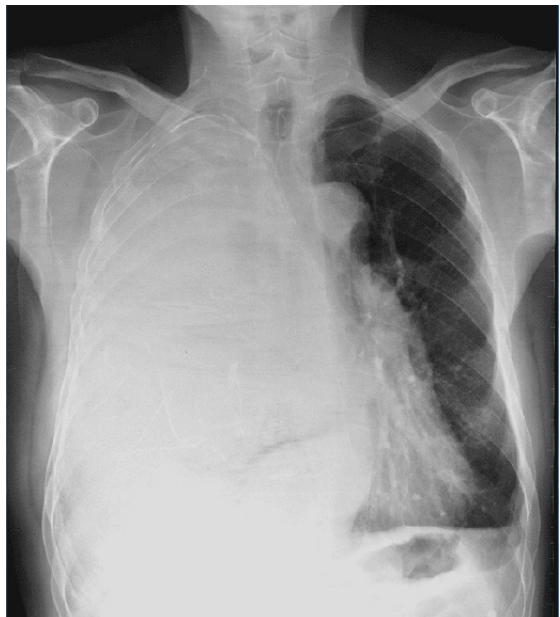


Fig.6

falla cardíaca izquierda; esta última circunstancia solo ameritará estudio en caso de que el derrame sea unilateral, o bilateral de predominio izquierdo, coexista con fiebre o dolor torácico,⁽⁵⁾ o no responda a la terapia ⁽⁶⁾.

Debido a que las causas más frecuentes de derrame tipo exudado son las infecciones, neoplasias y TEP ⁽⁷⁾, el flujograma presentado para su estudio en esta revisión, hace énfasis en estas patologías. Las tablas 1, 2 y 3, complementan el resto de alternativas etiológicas.

C1. Obtención del líquido.

Se prefiere que la toracentesis se realice bajo ecografía, lo cual aumenta la posibilidad de éxito, permite estimar mejor la cantidad de líquido ⁽⁸⁾, reduce el riesgo de puncionar órganos vecinos y disminuye la posibilidad de neumotórax ⁽⁹⁾; además, facilita el diagnóstico y la toma de muestra en casos difíciles (derrame loculado ó localización posterior del mismo); ayuda también en la detección de tabiques en el interior del líquido (con una sensibilidad mayor que la TAC), hallazgo que de por sí apunta hacia una etiología neoplásica o infecciosa del derrame ⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Se recomienda emplear una aguja 21G y una jeringa de 50cc, escogiendo para la punción la región lateral torácica, lo cual disminuye el trauma de vasos intercostales.

C2. Estudio del líquido. Una vez obtenido, el líquido puede presentar una de las siguientes apariencias:

a. Purulento. Por simples medidas de seguridad se debe evitar olerlo y simplemente enviarlo a laboratorio para coloración de Gram y cultivo para gérmenes comunes. Puede enviarse también líquido en una botella utilizando sangre como medio de cultivo, para detección de aerobios y anaerobios (si la sospecha lo amerita y si existe el recurso), situación que aumenta la precisión diagnóstica ⁽¹²⁾.

b. Hemorrágico. Se recomienda medir el hematocrito de todos los líquidos hemorrágicos con el fin de diferenciar el derrame hemorrágico del hemotórax, ya que su etiología y tratamiento son muy diferentes. Un hematocrito por debajo del 25% del

periférico habla de derrame hemorrágico (neoplasias, tuberculosis, uremia e infartos pulmonares). Un hematocrito entre 25-50% del periférico define al hemotórax (hemoneumotórax, trauma -catéteres centrales, toracentesis, biopsia pleural-; neoplasias, sobreanticoagulación, ruptura vascular -dissección aórtica o malformación arterio venosa-; endometriosis, infarto pulmonar y anormalidades hematológicas como hemofilia).

En presencia de hemotórax se hace mandatoria la valoración inmediata por cirugía con el fin de realizar toracostomía en caso de estabilidad hemodinámica del paciente.

La realización de pruebas de coagulación, citología, Bk directo y cultivo, ecocardiograma con burbujas y TAC contrastado, ayudan a esclarecer la etiología del hemotórax. Las muestras con marcada hemólisis post centrifugación son inapropiadas para exámenes bioquímicos posteriores.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

c. Lechoso, cremoso ó serosanguinolento. Si después de centrifugar, el sobrenadante es claro, debe pensarse en empiema, de lo contrario, se debe sospechar quilotórax, el cual se confirmará si los triglicéridos del líquido son mayores de 110mgs/dL, lo contrario, obliga a pensar en pseudoquilotórax o en empiema.⁽¹⁵⁾

d. Cualquier otra apariencia. El líquido debe enviarse tanto a laboratorio como a patología, con las siguientes especificaciones:

1. Al laboratorio. Se enviarán 10cc en tubo estéril y con 1cc de heparina para evitar la coagulación de la muestra, debiéndose especificar así:

a. Estudio citoquímico (5ml) (Celularidad total, diferenciación celular y cuantificación de proteínas, DHL y glucosa). Al mismo tiempo se realizará medición de DHL, proteínas totales y glucosa, en sangre, con el fin de aplicar los criterios de Light. La solicitud de Amilasa, triglicéridos y creatinina no es rutinaria y queda sujeta a la sospecha de pancreatitis o ruptura esofágica; quilotórax y urinotórax, respectivamente.

b. Estudio microbiológico (5ml). Coloración para hongos (KOH), coloración y cultivo para tuberculosis (Bk directo y cultivo para BK).

c. Biomarcadores. Cuantificación rutinaria de Adenosín Deaminasa (ADA) para estudio de tuberculosis; de NT-pro BNP para estudio de falla cardíaca, y marcadores tumorales, a juicio del clínico.

2. A la máquina de gases arteriales. Si el líquido no es purulento y la sospecha es de derrame paraneumónico, enviar 3ml en una jeringa sin heparina, xilocaina ni aire, para la medición de pH, antes de una hora. ^(16,17)

3. A patología. Se enviarán mínimo 50ml para:

a. Estudio Citológico.

b. Realización de Bloque Celular. Si la sospecha de neoplasia es alta, debe enviarse la mayor cantidad posible a patología, mínimo 50cc de líquido, **sin heparina** para realización de bloque celular. ^(18,19)

La muestra para citología debería ser enviada tan pronto como sea posible; si se prevee demora puede refrigerarse a 4 grados C hasta por 14 días.

D. Interpretación de los resultados.

El estudio del líquido permite:

1. Establecer la apariencia.
2. Diferenciar entre Trasudados y Exudados
3. Clasificar el líquido como neutrofílico o linfocítico
4. Confirmar o excluir la presencia de empiema
5. Confirmar neoplasia (Citología-biomarcadores), falla cardíaca ó TBC
6. Estudiar entre otros, la posibilidad de pancreatitis, quilotórax o urinotórax.

D1. Establecer la apariencia. Quedó revisada en el aparte C2

D2. Diferenciar entre Trasudados y Exudados

Criterios de Light. El primer paso en la evaluación de un derrame es determinar si corresponde a trasudado o exudado. En el contexto de unas proteínas séricas normales, un nivel de proteínas en el líquido >3.0 gms/lit se considera Exudado, mientras que por debajo de esta cifra es considerado Transudado. Se requiere utilizar criterios de Light más estrictos si la concentración de proteínas del líquido está entre 2.5 y 3.5 gms/lit o si las proteínas séricas son anormales ^(20,21). Según

Light, el líquido pleural es un exudado si llena uno o más de los siguientes criterios:

Proteínas del líquido pleural/Proteínas séricas >0.5

DHL del líquido pleural/DHL sérica >0.6

DHL del líquido pleural >2/3 del límite superior del valor normal de la DHL sérica.

Los criterios de Light clasifican en forma equivocada, un 25% de trasudados como exudados, sobre todo en quienes tienen hemotórax o en quienes tienen falla cardíaca y han recibido diuréticos. Si un paciente en quien clínicamente se sospecha un trasudado pero los criterios apuntan hacia un exudado por un margen muy pequeño (relación de proteínas entre 0.5 y 0.65 ó relación de DHL entre 0.6 y 1), debe establecerse entonces la relación Proteína del suero/Proteína del líquido ó también la relación Albúmina del suero/Albúmina del líquido. Un resultado de 3.1gm/dL para la primera o de 1.2gm/dL para la segunda, hablan a favor de Trasudado. Un valor de NT-pro BNP >1.300 pg/mL en suero o en líquido pleural, también habla en favor de Trasudado ^(22,23,24,25)

Tabla 1
<p>Causas de transudado</p> <p>Causas muy comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> < Falla ventricular izquierda < Cirrosis hepática <p>Causas menos comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> < Hipoalbuminemia < Diálisis peritoneal < Hipotiroidismo < Síndrome nefrótico < Estenosis mitral <p>Causas raras</p> <ul style="list-style-type: none"> < Pericarditis constrictiva < Síndrome de Meigs < Un 10% de los derrames malignos pueden ser trasudados < Recordar que detrás de un trasudado puede esconderse ocasionalmente un TEP

Tabla 2

Causas de exudado

Causas comunes

- < Neoplasias
- < Derrame paraneumónico
- < Tuberculosis

Causas menos comunes

- < Embolismo pulmonar
- < Artritis reumatoidea y otras pleuritis autoinmunes
- < Asbestosis benigna
- < Pancreatitis
- < Post infarto miocárdico
- < Post cirugía de Puente coronario

Causas raras

- < Síndrome de uñas amarillas y otros desórdenes linfáticos como linfangioleiomiomatosis
- < Infecciones micóticas
- < Drogas (Amiodarona, beta bloqueadores, metotrexate, fenitoina, nitrofurantoína) El website <http://www.pneumotox.com/> proporciona una lista mucho más completa

Glucosa, DHL.

Glucosa. En ausencia de patología pleural la glucosa difunde libremente a través de la membrana pleural de modo que su concentración en el líquido es equivalente a la de la sangre ⁽²⁶⁾

La glucosa del líquido menor de 60 mgs puede indicar: tuberculosis, neoplasia, pleuritis reumatoidea o derrame paraneumónico complicado ^(27,28,29)

Aunque las cifras de glucosa generalmente son bajas en presencia de infección pleural y además se correlacionan con los valores del pH del líquido, se constituyen en un indicador significativamente menos exacto que el pH para decidir toracostomía cerrada ⁽³⁰⁾

Para la medición de glucosa se recomienda enviar la muestra en tubo oxalatado.

DHL. El nivel de DHL en el líquido pleural se correlaciona con el grado de inflamación pleural y debería ser medido cada vez que se realice una tora-

centesis cuando la causa no ha sido determinada; si el nivel incrementa con repetidas toracentesis en aquellos pacientes en quienes la causa no se ha establecido, quiere decir que el grado de inflamación está incrementando; si el nivel disminuye, indicará lo contrario. ⁽³⁾

D3. Clasificar el líquido como neutrofílico o linfocítico

Diferenciación celular. La mayoría de los exudados mostrará más de 1000 células nucleadas por uL mientras que los transudados tendrán pocos cientos de células por uL. Conteos celulares mayores de 50.000/uL hablan básicamente de paraneumónicos complicados. Los exudados crónicos (neoplasias y TBC) cursan con recuentos celulares <5000/uL

Predominio de polimorfonucleares (> 50% de las células). Refleja proceso agudo y puede observarse en derrame paraneumónico, aunque también puede estar presente en embolismo, fase inicial de la tuberculosis (10%), asbestosis benigna y pancreatitis ⁽³³⁾

Predominio de linfocitos (>50%). Apunta hacia un proceso crónico, más concretamente tuberculosis o malignidad ⁽³⁴⁾ aunque puede también observarse en falla cardíaca. Un conteo >80% puede observarse en TBC, linfoma, cirugía de puente coronario, sarcoidosis, artritis reumatoidea y quilotórax ⁽³⁵⁾

Tabla 3

Causas de derrame linfocítico

- < Malignidad (incluyendo adenocarcinoma metastásico y mesotelioma)
- < Tuberculosis
- < Linfoma
- < Falla cardíaca
- < Post cirugía de Puente coronario
- < Derrame reumatoideo
- < Quilotórax
- < Pleuritis urémica
- < Sarcoidosis
- < Síndrome de uñas amarillas

Un predominio de linfocitos grosso modo es sugestivo de tuberculosis o de neoplasia, caso en el cual se puede esperar el resultado de la colocación para Bk o el resultado de la ADA. Si estas pruebas son negativas para tuberculosis y el examen citológico no mostró neoplasia, se impone entonces una biopsia pleural transtorácica con aguja o bajo toracoscopia, ya que el resultado del cultivo para Bk tarda 4 semanas en ser informado. La biopsia obtenida debe ser dividida y enviada en solución salina al laboratorio, para cultivo de Bk⁽³⁶⁾ y embebida en formol a patología, para el estudio correspondiente.

Predominio de eosinófilos (>10%). Puede ser causada por algunas drogas, asbestosis benigna, síndrome de Churg-Strauss, o puede indicar simplemente presencia de sangre o aire en el espacio pleural, como puede suceder en las toracentesis repetidas^(37,38). También ha sido descrita en derrame paraneumónico, neoplasias, linfoma infarto pulmonar y enfermedad parasitaria^(39,40)

D4.Confirmar o excluir la presencia de empiema.

Medición del pH del líquido pleural. Las células activas metabólicamente son capaces de disminuir el pH del líquido por debajo de 7.3 como sucede en los derrames paraneumónicos complicados, empiemas, tumores malignos, tuberculosis, ruptura esofágica y pleuritis por lupus o por artritis reumatoidea.⁽⁴¹⁾ La acidosis del líquido pleural refleja un incremento en ácido láctico y producción de dióxido de carbono debido a una actividad metabólica localmente incrementada, así como una caída en el flujo de iones hidrógeno a través de una membrana pleural anormal⁽⁴²⁾. El principal valor del pH es en la diferenciación del derrame paraneumónico simple del empiema, ya que el primero cursa con pH mayor de 7.2 y no amerita toracostomía, mientras que el segundo presenta pH por debajo de esa cifra y debe ser drenado con tubo.^(43,44,45) Debe tenerse precaución en los derrames paraneumónicos loculados ya que el pH de un tabique no necesariamente es igual al de su vecino⁽⁴⁶⁾. Un pH en este mismo rango pero en el contexto de una neoplasia, indica un pronóstico muy pobre y una pleurodesis poco efectiva.⁽⁴⁷⁾⁽³⁾ Debe recordarse que la lidocaína utilizada durante la obtención de la muestra puede disminuir su pH

mientras que el contacto de la jeringa con el aire puede aumentarlo⁽⁴⁸⁾. La muestra debe ser analizada antes de una hora.

D5.Confirmar neoplasia, tuberculosis o falla cardíaca

Citología y Biomarcadores tumorales.

Citología. Su sensibilidad diagnóstica guarda relación con la experiencia del examinador y con la clase de neoplasia, siendo mayor para el adenocarcinoma (70%) y menor para escamocelulares (20%) y mesotelioma (10%)^(49,50).

El envío de más de 2 especímenes de líquido pleural tomados en diferentes ocasiones no aumenta mucho el rendimiento diagnóstico⁽⁵¹⁾; este en cambio se incrementa cuando se realiza, tanto estudio de extendido como de bloque celular, el cual resulta de centrifugar mínimo 50cc de líquido pleural sin heparina, a 3000 rpm, decantando posteriormente el sobrenadante y fijando el bloque obtenido con formol al 10% durante un mínimo de 4 horas^(52,53)

Ya que en estos casos una biopsia pleural a ciegas con aguja, agrega poco en término de rendimiento al análisis citológico, se recomienda la toracoscopia como examen de escogencia^(3,33,54) La BACAF guiada con TAC podría ser una alternativa ante la sospecha de compromiso pleural metastásico si existe experticia del médico, fácil acceso a la lesión y muy bajo riesgo de neumotórax.

Una vez confirmado el tumor se puede realizar inmunocitoquímica al líquido o al bloque, para efectos de diferenciación celular⁽⁵⁵⁾, situación particularmente útil ante la duda entre adenocarcinoma metastásico y mesotelioma, aunque siempre que sea posible, debe obtenerse muestra tisular para confirmación diagnóstica. Ante la sospecha de linfoma, se puede remitir muestra para citometría de flujo, aunque la inmunocitoquímica puede ser utilizada si dicho examen no está disponible.⁽⁵⁶⁾

Ante la sospecha de derrame secundario a mesotelioma, debe marcarse el sitio de la toracentesis con tinta china, con el fin de poder practicar radioterapia preventiva de invasión tumoral de la pared torácica si el caso lo ameritara.

La tabla 4 indica la manera de informar el resultado

de la citología así como su interpretación.

Biomarcadores.

Aunque los criterios de Light son muy sensibles para identificar exudados, cerca de un 30% de los derrames causados por falla cardíaca y cerca de un 20% de aquellos causados por cirrosis, son equivocadamente clasificados como exudados; esto, asociado al hecho de que dichos criterios no especifican la causa del exudado, ha conducido a la búsqueda de biomarcadores específicos en el líquido pleural, que permitan aclarar si el exudado es debido a neoplasia, infección o a falla cardíaca con administración previa de diuréticos ⁽⁵⁷⁾

Biomarcadores tumorales. El valor de los marcadores tumorales en líquido pleural, para diagnóstico de malignidad, sigue siendo limitado debido a que se requiere posterior examen patológico. En aquellos pacientes con derrame de causa indeterminada y citología negativa, un incremento de Mesotelina o de Fibulina-3 en el líquido, favorece fuertemente, aunque no de forma definitiva, el diagnóstico de mesotelioma. La sensibilidad de la prueba según algunos estudios varía de 48-84% y su especificidad, de 70-100% ^(65,66), con algunos falsos negativos. Se han reconocido también resultados positivos en adenocarcinoma broncogénico, carcinoma pancreático metastásico, linfoma y carcinoma de ovario ^(67,68,69) Por otro lado, la inmunocitoquímica sigue mostrando utilidad en el diagnóstico de mesotelioma y en su diferenciación con células mesoteliales reactivas y con adenocarcinoma metastásico. ⁽⁷⁰⁾

Biomarcadores de Tuberculosis

Adenosín Deminasa (ADA) y Gama Interferón.

Debido a la baja concentración de bacilos, la pleuresía asociada con tuberculosis primaria presenta una comprobación bacteriológica no superior a 50% aun con el cultivo, además de que su resultado exige de mucho tiempo. La biopsia pleural con aguja puede mostrar granulomas en aproximadamente 80% de los casos pero es invasiva y su rendimiento y complicaciones dependen de la habilidad del operador ⁽⁵⁸⁾. Por todo lo anterior, la disponibilidad de ADA y de Gama interferón se constituyen en importantes ayudas diagnósticas. Los antígenos del bacilo en el espacio pleural

desencadenan una intensa respuesta inmune caracterizada inicialmente por neutrófilos y subsecuentemente por macrófagos y linfocitos T, estos últimos liberan enzimas del tipo adenosín deaminasa (ADA), además de citoquinas proinflamatorias como gama-interferón. Existen dos formas moleculares de ADA: ADA1 y ADA2; la primera se encuentra en muchas células, mientras que la segunda es producida principalmente por monocitos/macrófagos y es responsable por la mayoría del incremento de la ADA en la pleuresía tuberculosa. ⁽⁵⁸⁾ El punto de corte más ampliamente aceptado para ADA en líquido pleural es 40U/L. Una tercera parte de los derrames paraneumónicos y un 70% de losempiemas pueden también mostrar niveles de ADA superior a los anotados, pero el cuadro clínico, la apariencia del líquido y el predominio de neutrófilos, permiten diferenciarlo de la tuberculosis. Niveles pleurales de ADA extremadamente altos (>250U/L) deben despertar la sospecha de empiema o de linfoma, más que de tuberculosis ^(59,60). En países donde la prevalencia de tuberculosis como causa de derrame es alta o moderada, la ADA es usada rutinariamente para diagnóstico de tuberculosis pleural, mientras que en países donde la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo de esta prueba puede ser tan bajo como 7%, aún así, su valor predictivo negativo permanece alto (99.9%), razón por la cual la ADA puede ser usada para excluir la enfermedad.

Gama interferón es una citoquina liberada por los linfocitos T-CD4 activados, que incrementa la actividad micobactericida de los macrófagos. Existen dos métodos para su medición en líquido pleural: ELISA e IGRA. Estudios que han comparado directamente Gama interferón por técnica de ELISA, contra ADA en derrame tuberculoso, han mostrado una exactitud ligeramente más alta pero no significativa, de la primera ⁽⁶¹⁾, sin embargo, como existe poca diferencia entre las dos en cuanto a rendimiento y como la ADA es más barata y simple en ejecución, esta última sigue considerándose la prueba preferida ⁽⁵⁸⁾. Por otro lado, la complejidad, el alto costo y el número inaceptable de falsos positivos y falsos negativos, no soporta el uso regular de IGRAs ⁽⁶²⁾.

Biomarcadores de Falla Cardíaca (FC). La FC es la principal causa de derrame, correspondien-

do el 80% de ellos a trasudados, sin embargo, en pacientes con derrame secundario a FC y que están recibiendo diuréticos o presentan derrame hemorrágico, el líquido puede ser clasificado erróneamente como exudado por los criterios de Light⁽⁶³⁾. En estos casos se puede recurrir a la dosificación de Péptido Natriurético en sangre o en líquido pleural, al igual que cuando es preciso diferenciar trasudados cardíacos de aquellos que no lo son. Los péptidos natriuréticos son neurohormonas secretadas por los cardiomiocitos como respuesta al estiramiento y al aumento de presión de las cámaras cardíacas. De los tres péptidos natriuréticos cerebrales hasta ahora disponibles (BNP, MR-proANP y NT-proBNP), se recomienda la selección del último de ellos en líquido pleural o en suero, aunque la medición en sangre puede ser suficiente⁽⁶⁴⁾. Niveles entre 450-1800 pg/mL (los puntos de corte dependen de la edad e incrementan con la misma) indican probabilidad de FC

Biomarcadores de infección pleural.

Ninguno de los biomarcadores para infección pleural informados hasta ahora han mostrado más efectividad que el pH del líquido pleural en predecir derrame pleural complicado.

Pruebas para amplificación del ácido nucleico del MT en líquido pleural.

No gozan hasta el momento de mucho atractivo, ya que además de su alto costo presentan una baja y variable sensibilidad.

D6.Considerar la posibilidad de pancreatitis, quilotórax o urinotórax.

Amilasa. Generalmente se cuantifica su cifra total ya que la medición de sus isoenzimas -salivar o pancreática-, generalmente no está disponible en los laboratorios. Se habla de elevación cuando la relación amilasa pleural/amilasa suero, es superior a la unidad. Puede solicitarse ante sospecha de pancreatitis aguda, seudoquistes pancreáticos o ruptura esofágica, pero debe aclararse que su elevación no es específica de estas entidades ya que un 10-14% de las neoplasias, especialmente adenocarcinoma, pueden elevarla.^(31,32)

Triglicéridos, creatinina y células LE. Se solicitarán solo si se tiene la sospecha de quilotórax-seu-

do quilotórax o de urinotórax, respectivamente⁽³¹⁾. La presencia de ANAS y Células LE está descrita en los derrames de las conectivopatías pero su solicitud no vale la pena ya que solo reflejan su elevación en plasma.

Uso de la TAC.

Si la aspiración y estudio del derrame no fue diagnóstica, el próximo paso es la realización de una TAC con contraste, previa al drenaje del líquido pleural, con el propósito de observar mejor la pleura y sus contornos (engrosamientos y nódulos)⁽⁷¹⁾. La TAC puede ser útil en distinguir engrosamientos pleurales benignos de aquellos malignos. Burbujas en el interior del líquido hablan a favor de tabiques, aunque la TAC no distingue las características internas del líquido con la misma sensibilidad del ultrasonido⁽⁷²⁾. A favor de malignidad se encuentra el engrosamiento nodular de la pleura, el engrosamiento de la pleura mediastinal, el engrosamiento de la pleura parietal mayor de 1cm y el engrosamiento pleural circunferencial, con una sensibilidad respectiva de 51%, 36%, 56% y 41%^(73,74)

En el contexto de un derrame paraneumónico, la ausencia de engrosamiento pleural es una característica importante ya que los empiemas lo muestran en 86-100% de los casos⁽⁷⁵⁾. La TAC permite también descubrir enfermedad endobronquial y placas pleurales, así como evaluación del mediastino; bajo su guía se puede además realizar biopsia pleural más segura, en presencia de líquido pleural. Otra indicación de la TAC la constituye la presencia de una infección pleural complicada cuando el tubo de drenaje inicial no fue exitoso y se está considerando cirugía.

Investigaciones Invasivas

Biopsia Pleural.

Es el procedimiento de elección y el último paso, cuando todos los anteriores no han conducido al diagnóstico.

Puede realizarse con las agujas de Cope o de Abrahams, ya sea en forma ciega, ó dirigida por imágenes. La última forma tiene más seguridad y rendimiento diagnóstico. Las complicaciones incluyen neumotórax, reacción vasovagal y hematoma. La hemorragia catastrófica rara vez ocurre^(76,77).

Una revisión de casi 3000 casos de biopsias pleurales a ciego y con aguja de Abrahams, mostró un porcentaje diagnóstico de solo 57% para malignidad ⁽⁷⁸⁾ Un rendimiento diagnóstico mucho más alto ante la sospecha de malignidad, tiene la biopsia realizada con aguja cortante guiada por imagen (TAC), sobre un área focal de pleura anormal detectada previamente por TAC con contraste ⁽⁷⁹⁾. Ante la sospecha de tuberculosis y en los sitios donde esta enfermedad es frecuente, se prefiere la biopsia a ciegas con aguja de Abrahams o de Cope, como procedimiento de primera escogencia, debido a su costo-efectividad y razonable alta sensibilidad.

Toracoscopia.

En manos de personal entrenado, la toracoscopia con anestesia local es el examen de escogencia para aquellos exudados donde la toracentesis no ha sido diagnóstica y existe la sospecha de malignidad. Esto obedece a las relativamente bajas complicaciones del procedimiento (empiema, hemorragia y neumonía ocurren en solo 2.3%) y a las altas tasas de éxito (80-90%) que se alcanzan con la pleurodesis en caso de que ella sea necesaria. El rendimiento diagnóstico para malignidad, que se alcanza con este procedimiento, es de 92.6% ^(80,81), siendo también mucho más alto que el alcanzado con la biopsia a ciegas, en los casos de pleuritis tuberculosa.

Video toracoscopia asistida.

A diferencia del anterior, debe ser realizado por un cirujano de tórax y con anestesia general. Tiene también alta sensibilidad para diagnóstico de malignidad (95%) y de tuberculosis, con bajo porcentaje de complicaciones (enfisema subcutáneo, arritmia cardíaca y embolismo aéreo ocurrieron en menos de 1% de una serie revisada ⁽⁸²⁾, con ningún episodio de muerte. La ventaja sobre la toracoscopia es que le permite al cirujano durante el mismo tiempo quirúrgico, acceder a otras opciones si es necesario.

Broncoscopia.

Se reserva solo para pacientes con historia de hemoptisis, posible cuerpo extraño, pulmón atrapado con sospecha de masa proximal, sospecha de tuberculosis o aquellos con imágenes que sugieren masa o pérdida de volumen.

Su práctica se recomienda después de la evacuación del líquido para evitar compresión extrínseca de la vía aérea por el líquido.

Un 15-30% de los derrame quedan sin explicación etiológica a pesar de todos los exámenes solicitados.

La segunda parte de este artículo, a publicarse en el próximo número, hará relación a las manifestaciones más descollantes de los principales grupos de derrames y a su tratamiento.

Tabla 4 Informe de la citología del líquido pleural

Informe	Interpretación
Inadecuado	No hay células mesoteliales o solo presencia de células degeneradas
No se ven células malignas	Adecuada muestra sin evidencia de malignidad (no excluye malignidad)
Células atípicas	Puede ser de origen inflamatorio o maligno. Envío de otra muestra puede ser útil
Sospecha de malignidad	Ocasionales células con características malignas pero no definitivamente malignas
Malignidad	Presencia inequívoca de células malignas, lo cual requiere tipificación con inmunocitoquímica

BIBLIOGRAFIA

1. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*, 1997;10: 219–25
2. Blackmore CC, Black WC, Dallas RV, Crow HC. Pleural fluid volume estimation: a chest radiograph prediction rule. *Acad Radiol*, 1996; 3: 103–9
3. Light RW. Pleural Effusion. *N Engl J Med* 2002;346:1971-1977
4. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133: 1124-6
5. Scheurich JW, Keuer SP, Graham DY. Pleural effusion: comparison of clinical judgment and Light's criteria in determining the cause. *South Med J*, 1989; 82: 1487–91
6. Armstrong P, Wilson AG, Dee P, et al. Imaging of diseases of the chest. 3rd edn, New York: Mosby, 2001. (4)
7. Puchalski J. Pleural Disease Clinics In *Chest Medicine* 2013;34(1)
8. Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, Dorffner R, Hormann MF, Grabenwoger F. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology*, 1994; 191: 681–4
9. O'Moore PV, Mueller PR, Simeone JF, et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. *AJR Am J Roentgenol*, 1987;149: 1–5
10. Kearney SE, Davies CWH, Davies RJO. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000;55:542-7
11. Gorg CH, Restrepo I, Schwerek WB. Sonography of malignant pleural effusion. *Eur Radiol* 1997;7:1195-8
12. Ferrer A, Osset J, Alegre J, et al. Prospective clinical and microbiological study of pleural effusions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:237-1.
13. Ali HA, Lippmann M, Mundathaje U, et al. Spontaneous hemothorax. *Chest* 2008;134:1056-65.
14. Azfar H, Lippmann M. Spontaneous Hemothorax: A Comprehensive Review. *Chest* 2008;134(5):1056-1065
15. Sahn S. Pleural fluid analysis: narrowing the differential diagnosis. *Semin Respir Med* 1987;9:22-9.
16. Lesho EP, Roth BJ (1997) Is pH paper an acceptable, low-cost alternative to the blood gas analyzer for determining pleural fluid pH? *Chest* 112: 1291–2
17. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:483-90
18. Bustillo JG, Ojeda P. Derrame Pleural: Características clínicas y citológicas. *Rev Colomb Neumol* 2002;14 (3): 205-221
19. Swiderek J, Morcos S, Donthiredy V, et al. Prospective study to determine the volumen of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010;137:68
20. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC, Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*, 1972; 77: 507–13
21. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. Primary Study Investigators. *Chest*, 1997; 111: 970–80
22. Light RW. The Light Criteria. The Beginning and Why they are Useful 40 Years Later. In: Jonathan Puchalski. *Pleural Disease. Clinics In Chest Medicine* 2013; 34 Number 1: 21-26
23. Sbinto RA, Light RW. effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1990;88,230-4.
24. Romero-Candiera S, Fernandez C, Martin C, et al. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001;110:681-6.
25. Gotsman I, Fridlender Z, Meirovitz A, et al. The evaluation of pleural effusions in patients with heart failure. *Am J Med* 2001;111:375-8
26. Hooper C, Lee G, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010;65 (Suppl 2):ii4eii17.
27. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, DeLeo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions a meta analysis. *Am J Respir Crit care Med* 1995;151:1700-8. (Erratum, *Am J Respir Crit care Med* 1995;152:823)
28. Light RW, Ball WC Jr. Glucose and amylase in pleural effusions. *JAMA* 1973;225:257-9
29. Rodriguez Panadero F, Lopez Mejias J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions: diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 663-7
30. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700-03
31. Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184e234. (4).
32. Joseph J, Viney S, Beck P, et al. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase c isoenzyme analysis. *Chest* 1992;102:1455-9
33. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural transudates and differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973;132:854-60
34. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1967;66,972.82
35. Light RW, Erozan YS, Ball WC, Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*, 1973; 132: 854–60
36. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. *Arch Intern Med*, 1970; 126: 269–71

37. Spriggs AI, Roddington MM. The cytology of effusions: pleural, pericardial, and peritoneal and of cerebrospinal fluid. 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1968
38. Adelinon M, Albelda SM, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med* 1984;77:915-20
39. Wysenbeek AJ, Lahav M, Aelion JA, et al. Eosinophilic pleural effusion: a review of 36 cases. *Respiration* 1985;48:73e6
40. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 1999;15:166e9. (3)
41. Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH. *Chest* 1980;78:55e9.
42. Potts DE, Taryle A, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978;138:1378-80.
43. Lesho EP, Roth BJ (1997) Is pH paper an acceptable, low-cost alternative to the blood gas analyzer for determining pleural fluid pH? *Chest* 112: 1291-2
44. Leung AN, Muller NL, Miller RR (1990) CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*, 154: 487-92
45. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, et al. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1700-8
46. Maskell NA, Gleeson FV, Darby M, et al. Diagnostically significant variations in pleural fluid pH in loculated parapneumonic effusions. *Chest* 2004;126:2022-4
47. Sahn SA, Good JTJ. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9
48. Rahman NM, Mishra EK, Davies HE, et al. Clinically important factors influencing the diagnostic measurement of pleural fluid pH and glucose. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:483-90
49. Abouzgheib W, Bartter T, Dagher H, et al. A prospective study of the volume of pleural fluid required for accurate diagnosis of malignant pleural effusion. *Chest* 2009;135:999e1001
50. Swiderek J, Marcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010;137:68e73
51. Garcia L. The value of multiple fluid specimens in the cytological diagnosis of malignancy. *Mod Pathol* 1994;7:665-8
52. Bustillo JG, Ojeda P. Derrame Pleural: Características clínicas y citológicas. *Rev Colomb Neumol* 2002;14(3):205-221
53. Dekker A, Bupp PA. Cytology of serous effusions. An investigation into the usefulness of cell blocks versus smears. *Am J Clin Pathol* 1978;70:855-60
54. PrakashUBS, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:158-64
55. Chandra A, Cross P, Denton K, et al. The BSCC code of practice: exfoliative cytopathology (excluding gynaecological cytopathology). *Cytopathology* 2009;20:211-33
56. Denton K, Giles T, Smith P, et al. Tissue pathways for exfoliative cytology and fine needle aspiration cytology. London: Royal College of Pathologists, 2009. (4).
57. Porcel JM. Pleural Fluid Biomarkers: Beyond the Light Criteria. In: Puchalski J. Pleural Disease. *Clinics In Chest Medicine* 2013;34:27-37
58. PorcelJM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009;187:263-70
59. PorcelJM, Esquerda A, Bielsa. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:419-23
60. Liang QL, Shi HZ, Wang K, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis *Respir Med* 2008;102:744-54
61. Kalantri Y, Hemvani N, Chitnis DS. Evaluation of real time polymerase chain reaction, interferon-gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for the efficient diagnosis of pleura tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2011;15:226-31
62. Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon-g for the diagnosis of the pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 2009;34:118-26
63. Kramer M. High amylase levels in neoplasm related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989;110:567-9.
64. Branca P, Rodriguez M, Rogers JT, et al. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med* 2001;161:228e32.
65. Sherpereel A, Grigoriu B, Conti M, et al. Soluble mesothelin-related peptides in the diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1155-60
66. Davies HE, Sadler RS, Bielsa S, et al. The clinical impact and reliability of pleural fluid mesothelin in undiagnosed pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:437-44
67. Creaney J, Yeoman D, Naumoff L, et al. Soluble mesothelin in effusions: a useful tool for the diagnosis of malignant mesothelioma. *Thorax* 2007;62:569-76
68. Cristaudo A, Foddìs R, Vivaldi A, et al. Clinical significance of serum mesothelin in patients with mesothelioma and lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:5076-81
69. Hassan R, Remaley A, Sampson M, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumour marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:447-53
70. Porcel JM. Pleural Fluid Biomarkers. Beyond the Light Criteria. In: Puchalski J. Pleural Disease. *Clinics IN Chest Medicine* 2013;34(1):27-37

71. Traill ZC, Davies RJO, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions. Clin Radiol 2001;56:193-6
72. Kearney SE, Davies CWH, Davies RJO. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. Clin Radiol 2000;55:542-7
73. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol 1989;154:487-92
74. Leung AN, Muller NL, Miller RR (1990) CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol, 154: 487-92
75. Rahman NM, Chapman SJ, Davies RJ. Pleural effusion: a structured approach to care. British Medical Bulletin 2005;72:31-4731-47.
76. Maskell NA, Butland RJ (2003) BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. Thorax, 58 (Suppl 2):118-27
77. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJ (2003) Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. Lancet, 361: 1326-30
78. Tomlinson JR. Invasive procedures in the diagnosis of pleural disease. Semin Respir Med 1987;9:30-60
79. Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO. Standard pleural biopsy versus CT guided cutting-needle biopsy for the diagnosis of malignant disease in pleural effusions:a randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1326-31
80. Blanc FX, Atassi K, Bignon J, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. Chest 2002;121:1677-83
81. Janssen JP, Ramlal S. The long term follow up of exudative pleural effusion after nondiagnostic thoracoscopy. J Bronchol 2004;11:169-74.
82. Viskum K, Enk B. Complications of thoracoscopy. Poumon Coeur 1981;37:25-8.

SOLICITUD DE SUSCRIPCIÓN REVISTA MÉDICA CUARZO REC VOLUMEN 19-2013

Nombre: _____	
Dirección: _____	Ciudad: _____
Especialidad: _____	E-mail: _____
País: _____	

VALOR SUSCRIPCIÓN

Año 2.013 \$50.000 <input type="checkbox"/>
Pago incluido <input type="checkbox"/>

Años 2.013 - 2.014 \$80.000 <input type="checkbox"/>
Pago incluido <input type="checkbox"/>

Autorizo cargar a mi tarjeta de crédito. <input type="checkbox"/>
Tarjeta No. _____
Vencimiento tarjeta _____ No. de cuotas _____
Código de seguridad _____ No. de aprobación _____

Cheque <input type="checkbox"/> No. de Cheque _____
Banco _____
A nombre de la Fundación Universitaria Juan N. Corpas
Consignación Nacional <input type="checkbox"/>
Banco de Bogotá cuenta de recaudo Empresarial No. 044010908 a favor de: Fundación Universitaria Juan N. Corpas

_____ Firma

c.c. _____ de _____