

CARRERA DE POSTGRADO DE CLÍNICA
MÉDICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO- UNR

HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO

“ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO
DIFERENCIAL DE EXUDADOS
PLEURALES A PREDOMINIO
MONONUCLEAR”



AUTORA: Dip, Pamela Romina
TUTORA: Lagrutta, Mariana
AÑO 2025

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABREVIATURAS	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
DISEÑO:.....	7
POBLACIÓN:	7
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	7
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	7
LUGAR Y PERÍODO DE TIEMPO:.....	7
FUENTE DE DATOS:	7
PROCEDIMIENTOS:	7
DEFINICIONES.....	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	10
CONSIDERACIONES ETICAS:	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN.....	23
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	32
CONCLUSIONES.....	33
AGRADECIMIENTOS	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

RESUMEN

Introducción: El derrame pleural (DP) es un motivo de consulta frecuente en la práctica del médico clínico. Existen múltiples causas de exudados pleurales linfocíticos siendo las más frecuentes el derrame pleural tuberculoso (DPT) y el derrame pleural maligno (DPM). Muchas veces el diagnóstico es difícil dado que los estudios realizados frecuentemente son negativos o no accesibles lo cual genera retrasos diagnósticos y necesidad de procedimientos invasivos.

Objetivos: Identificar las principales etiologías de DP linfocíticos en nuestro medio y la rentabilidad de los métodos diagnósticos utilizados. Analizar en la población de estudio características demográficas, clínicas, de laboratorio y radiográficas. Comparar las variables mencionadas en las dos principales causas de exudados linfocíticos, DPT y DPM.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, durante el período 2011-2023, que incluyó a 164 pacientes adultos con DP tipo exudado a predominio mononuclear con diagnóstico clínico definitivo tras realización de estudios microbiológicos, citología y/o biopsia pleural.

Resultados: Las principales causas fueron tuberculosis (TB) y malignidad (46% y 45% respectivamente). Los tumores más frecuentes fueron el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. En DPM la citología fue positiva en el 54% de los casos, la biopsia percutánea a ciegas (BCP) en el 44% y la combinación de ambos métodos permitió aumentar el rédito diagnóstico (72%). En DPT la positividad de los cultivos (esputo, líquido pleural y pleura) fue baja, la BCP tuvo una mayor sensibilidad (77%) y al utilizar todos los métodos se logró arribar al diagnóstico en el 93% de los pacientes. La edad media de la muestra fue de 45 +/- 16 años, la mayoría del sexo masculino (62%). Los DPM se asociaron en forma significativa a una mayor edad, al sexo femenino, a tabaquismo, cáncer, EPOC, HTA y DBT como comorbilidades; a su vez los pacientes presentaron mas disnea, mayor tiempo de evolución, RDW más elevado, mayor recuento de LDH pleural y séricas y DP hemorrágicos y/o con tamaños severos/masivos. Por otra parte, los DPT se asociaron en forma significativa a una menor edad, al sexo masculino; a líquidos pleurales con mayor recuento de elementos, células mononucleares, proteínas y ADA; mientras que los pacientes presentaron más dolor torácico, sudoración nocturna y fiebre como forma de presentación. En LP la relación LDH/ADA <20.1 y la proteína pleural >4.99 presentaron una sensibilidad y especificidad aceptables para diferenciar DPT vs DPM, no así los índices MNN/PMN y MNN/LEU. EL ADA pleural se realizó en 91 pacientes; 35.5 UI/L fue el mejor punto de corte para diferenciar tuberculosis de otras causas (S 94.7%, E 91.2%, AUC 0.951, p<0.001).

Conclusiones: La BCP en el DPT, dada la baja sensibilidad de los cultivos, demostró ser un método diagnóstico eficaz permitiendo arribar al diagnóstico en tres de cada cuatro pacientes. En DPM, fue diagnóstica en menos de la mitad de los casos, incluso menor a la citología, no obstante, la combinación de ambos métodos aumentó significativamente el rendimiento diagnóstico global, lo que resulta crucial en pacientes en estado clínico crítico que no son candidatos a procedimientos quirúrgicos mayores. Por otro lado, al comparar los DPT Y DPM, se lograron identificar diferencias significativas en las variables clínicas, radiológicas y analíticas de importancia para orientar el diagnóstico en nuestro medio y, de este modo, optimizar la indicación de procedimientos invasivos y evitar demoras diagnósticas.

Palabras claves: derrame pleural, tuberculosis pleural, derrame pleural maligno, ADA pleural.

ABREVIATURAS

- ADA: adenosin deaminasa.
BAAR: bacilo ácido alcohol resistente.
BCP: biopsia cerrada de pleura.
BFC: broncofibroscopia.
BP: biopsia de pleura.
BTS: British Thoracic Society.
CEA: antígeno carcinoembrionario.
DBT: diabetes.
DE: desvío estándar.
DP: derrame pleural.
DPPN: derrame pleural paraneumónico.
DPM: derrame pleural maligno.
DPnT: derrame pleural no tuberculoso.
DPT: derrame pleural tuberculoso.
DPnOT: derrame pleural no tuberculoso.
E: especificidad.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
GCN: granulomas con necrosis caseosa.
GSN: granulomas sin necrosis caseosa.
HIV-SIDA: Virus de la Inmunodeficiencia Humana- Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
HTA: hipertensión arterial.
IHQ: inmunohistoquímica.
IRC en HD: insuficiente renal crónico en hemodiálisis.
LP: líquido pleural.
mMRC: escala de disnea modificada.
MMN: monomorfonucleares.
MTB: Mycobacterium tuberculosis.
NR: no representativa.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PCR: proteína C reactiva.
PCR MTB: reacción en cadena de polimerasa de Mycobacterium tuberculosis.
PAS: Periodic Acid-Schiff.
PET-TC: tomografía por emisión de positrones- tomografía computada.
PMN: polimorfonucleares.
RDW: amplitud de distribución eritrocitaria.
RX: radiografía.
S: sensibilidad.
TB: tuberculosis.
TBC MDR: tuberculosis multidrogorresistente.
TC: tomografía computada.
TM: toracoscopia médica.
VATS: toracoscopia videoasistida.
VES: velocidad de eritrosedimentación.
VPN: valor predictivo negativo.
VPP: valor predictivo positivo.
ZN: Ziehl Neelsen.

INTRODUCCIÓN

El derrame pleural (DP), definido como la acumulación de líquido en el espacio pleural, es una de las patologías más frecuentes en la práctica diaria del médico clínico.⁽¹⁾ Puede indicar la presencia de una enfermedad pleural, pulmonar o extrapulmonar. Ocurre como resultado de un aumento de la formación de líquido pleural (LP) o de una reducción en su reabsorción. Afecta a más de 3000 personas por millón de habitantes cada año.⁽²⁾

Existen múltiples etiologías posibles por lo cual es fundamental adoptar un enfoque sistematizado, incorporando algoritmos diagnósticos en el manejo de estos pacientes. La distinción entre trasudados y exudados pleurales mediante la aplicación de los criterios de Light es el primer paso diagnóstico ante todo DP (relación proteínas pleurales/séricas > 0.5 y/o relación LDH pleural/sérica > 0.6 y/o LDH pleural > 2/3 del límite superior normal sérico).^(1, 3) Los trasudados pleurales se producen en enfermedades donde existe aumento de la presión hidrostática en los capilares pleurales o disminución de la presión osmótica sanguínea, como ocurre en la insuficiencia cardíaca, la cirrosis, el síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (4), la hipoalbuminemia, entre otras. Los exudados pleurales, en cambio, son consecuencia de procesos inflamatorios o neoplásicos que afectan directamente a la pleura, motivo por el cual estaría indicado obtener un diagnóstico de certeza para iniciar un tratamiento dirigido. Los criterios de Light son muy sensibles (98%) pero no tan específicos ya que en un 20-25% pueden existir falsos exudados, es decir DP que parecen cumplir criterios bioquímicos de exudado pero que en realidad son trasudados enmascarados por algún factor que altera los valores de las proteínas o la LDH en el LP.⁽⁵⁾

Por lo expuesto, ante la presencia de un exudado pleural, para una aproximación diagnóstica es importante definir el tipo de celularidad predominante pudiendo ser un DP neutrofílico, como es el caso del DP paraneumónico (DPPN) y el empiema, o un DP linfocítico, siendo las principales causas a descartar del mismo las neoplasias (mesotelioma, linfoma o metástasis), la tuberculosis (TB), enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, vasculitis) o, como ya se mencionó, la posibilidad de falsos exudados.⁽⁶⁻⁸⁾ Entre otras causas menos comunes de exudados a predominio linfocítico se pueden mencionar el embolismo pulmonar, la asbestosis, la beriliosis, la sarcoidosis, la pancreatitis, el infarto de miocardio, drogas e infecciones fúngicas. Finalmente, otro tipo de exudado poco frecuente es el eosinofílico, de significancia discutida al carecer de especificidad.⁽⁶⁾

Generalmente es posible arribar al diagnóstico a través de una historia clínica detallada, un examen físico minucioso, el análisis citofisicoquímico del LP, biomarcadores, cultivos microbiológicos y estudios por imágenes. No obstante, en ocasiones no es tan sencillo debido a que muchos de los hallazgos son inespecíficos o las pruebas realizadas de baja sensibilidad, por lo que son necesarios procedimientos invasivos a fin de poder obtener tejido pleural que permita realizar un diagnóstico de certeza mediante estudio histológico y cultivos. Contamos con distintas intervenciones que varían en complejidad y rédito diagnóstico; entre ellas la biopsia cerrada de pleura (BCP) percutánea a ciegas utilizando aguja de Abrams o de Cope, biopsias guiadas por imágenes (ecografía o tomografía) y procedimientos quirúrgicos como ser la toracoscopia videoasistida (VATS) o la toracotomía.⁽¹⁻⁵⁾

El diagnóstico de certeza del derrame pleural tuberculoso (DPT) es a través del aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido o en el tejido pleural, ya sea por baciloscopía directa, cultivo y/o por el hallazgo de granulomas con necrosis caseosa (GCN) en la pleura con bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).^(2, 9) Sin embargo, muchas veces el diagnóstico puede convertirse en un desafío dado que los cultivos frecuentemente son negativos y los granulomas pueden ser no necrotizantes (GSN) o una mezcla de ambos tipos.⁽¹⁰⁾ Por lo expuesto, en zonas de elevada incidencia, como nuestro país, se considera un diagnóstico probable la presencia de un exudado pleural linfocítico asociado a un valor elevado de ADA pleural por encima de 40 UI/L, justificando el tratamiento empírico en pacientes con alta probabilidad pretest.^(1, 5, 9) Aún así, falsos positivos y falsos negativos son posibles. Ante la negatividad de los cultivos, si bien la causa más frecuente de GCN en nuestro medio es la TB, ocasionalmente puede deberse a infecciones fúngicas como la histoplasmosis y la criptococosis; por lo que siempre se deben realizar tinciones especiales (Grocott, PAS). Del mismo modo, ante el hallazgo de GSN deben tenerse en cuenta otras enfermedades no infecciosas como ser la pleuritis reumatoidea, la beriliosis y la sarcoidosis.⁽¹¹⁻¹³⁾ Por lo tanto, el hallazgo histológico de granulomas en pleura no es patognomónico de ninguna enfermedad, es inespecífico, el diagnóstico final surge de un enfoque multidisciplinario mediante el análisis conjunto de la clínica del paciente, estudios por imágenes, exclusión de diagnósticos diferenciales y respuesta al tratamiento instaurado.⁽¹⁴⁾ En ausencia de un diagnóstico de certeza, dada la alta prevalencia de TBC en nuestro medio, se justifica la terapia antituberculosa empírica para pacientes con factores de riesgo y ausencia de un diagnóstico alternativo (diagnóstico de exclusión).

El derrame pleural maligno (DPM) se considera otro diagnóstico de importancia a considerar ante un DP a predominio mononuclear. En este caso, el diagnóstico de certeza se realiza al identificar células malignas en el líquido o tejido pleural mediante citología o biopsia de pleura. Nuevamente, encontramos la dificultad de que la citología y las biopsias percutáneas frecuentemente son negativas mientras que las biopsias quirúrgicas a menudo están contraindicadas. Si los métodos anteriores no son concluyentes, pero hay evidencia indirecta (como imágenes sugestivas o asociación con un tumor maligno conocido), se puede establecer un diagnóstico presuntivo pero no de certeza, ya que es posible que se trate de un DP paraneoplásico. En este caso el derrame pleural no es secundario a la infiltración de la pleura por células malignas sino que se produce por otros mecanismos como ser obstrucción linfática, trombosis venosa, hipoalbuminemia, alteración de la función cardíaca o inflamación pleural inespecífica; y, en general, si bien también es un indicador de enfermedad avanzada, el pronóstico suele ser más favorable si se trata la causa subyacente.⁽¹⁾

Sin embargo, existen situaciones especiales donde los estudios realizados son inconclusos y es necesario evitar métodos invasivos, especialmente en pacientes con comorbilidades o condiciones que aumentan el riesgo de complicaciones, así como también los costos y tiempos de hospitalización. En aquellos casos donde existen contraindicaciones para indicar biopsias pleurales (BP) o no están disponibles los recursos necesarios para llevarlas a cabo, el diagnóstico final suele ser clínico, basado en datos epidemiológicos y predictores de enfermedad. Dos escenarios frecuentes en la práctica diaria son el diagnóstico clínico de pleuresía tuberculosa tras presentar respuesta al tratamiento antibacilar empírico y los pacientes con sospecha de exudados de etiología neoplásica por presentar mejoría con la quimioterapia.

El desarrollo de herramientas y criterios clínicos basados en marcadores permitiría avanzar en el diagnóstico diferencial de los DP con mayor precisión. Disponer de estas alternativas facilitaría la identificación temprana de causas infecciosas, neoplásicas o inflamatorias sin exponer al paciente

a riesgos innecesarios. El enfoque no invasivo es una pieza clave en el manejo óptimo de los pacientes, ayudando a minimizar riesgos y a optimizar recursos en el diagnóstico de esta condición frecuente y a menudo compleja.

En este contexto, el propósito de este trabajo es evaluar las principales causas de DP linfocítico en nuestro medio, la rentabilidad de los métodos diagnósticos utilizados y evaluar las posibles asociaciones en las variables analizadas que puedan orientar a un diagnóstico clínico particular de los médicos tratantes y, de este modo, optimizar la indicación de procedimientos invasivos, disminuyendo los riesgos y costos asociados.

OBJETIVOS

PRIMARIO:

- Describir los casos de derrame pleural a predominio linfocítico estudiados en el Hospital Provincial del Centenario entre 2011 y 2023.

SECUNDARIOS:

- Identificar las principales etiologías de derrames pleurales linfocíticos en nuestro medio.
- Describir la rentabilidad de los métodos utilizados en el diagnóstico de los derrames pleurales linfocíticos en la población en estudio.
- Detallar las características demográficas, los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio de la población en estudio.
- Comparar las variables mencionadas en las dos principales causas de derrame pleural, tuberculosis y malignidad.
- Analizar el poder discriminativo de las proteínas y de los índices MNN/PMN, MNN/LEU y LDH/ADA en líquido pleural para diferenciar la pleuresía tuberculosa de pleuresías malignas en la población de estudio.
- Analizar el poder discriminativo del ADA pleural para el diagnóstico de pleuresía tuberculosa en la población de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO:

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico.

POBLACIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 16 años.
- Ambos sexos.
- Derrame pleural uni o bilateral.
- Exudado pleural de predominio linfocítico según Criterios de Light.
- Diagnóstico clínico tras estudio bioquímico, microbiológico y patológico del líquido pleural y/o biopsia pleural.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Historias clínicas incompletas.
- Datos incompletos del líquido pleural.
- Se excluyeron los casos en los que no se pudo llegar a un diagnóstico clínico confiable, por ejemplo derrames pleurales idiopáticos sin biopsias pleurales o casos con sospecha de etiología neoplásica sin confirmación de infiltración pleural por citología o biopsia pleural.

LUGAR Y PERÍODO DE TIEMPO:

Hospital Provincial del Centenario, de tercer nivel de complejidad, localizado en la Ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina, durante el período comprendido entre Enero/2011 y Diciembre/2023.

FUENTE DE DATOS:

Los pacientes se identificaron a partir de las epicrisis del Servicio de Clínica Médica y base de datos del Servicio de Neumonología. Posteriormente, la recolección de los resultados de los estudios realizados en cada caso fue a partir de los registros del Laboratorio Central, Microbiología, Diagnóstico por Imágenes, Anatomía Patológica e historias clínicas de internación y ambulatorias.

PROCEDIMIENTOS:

La metodología estándar implementada por los servicios de Clínica Médica, Neumonología y Cirugía ante un paciente que presenta un derrame pleural de etiología incierta incluye los siguientes los procedimientos:

- **Toracocentesis:** Todas las muestras de líquido pleural son enviadas inicialmente a laboratorio central para análisis citofísicoquímico. Luego, según la sospecha diagnóstica, se solicita ADA pleural, estudio microbiológico (examen directo y cultivo de gérmenes comunes y BAAR, PCR MTB) y/o anatomía patológica (citología).
- **Biopsias de pleura:** se realiza mediante BCP con Aguja de Abrams a ciegas (sin guía ecográfica), biopsia quirúrgica o punción percutánea guiada por tomografía. Las muestras enviadas a anatomía patológica con lesiones granulomatosas son coloreadas con tinción de ZN, Grocott y PAS, mientras que aquellas biopsias concluyentes de malignidad aptas (con suficiente volumen de tejido) se derivan para estudio inmunohistoquímico. Las

muestras enviadas a microbiología son coloreadas con tinción de ZN y se cultivan en medio sólido de Lowenstein Jensen, en algunos casos se realiza PCR MTB.

DEFINICIONES:

- **CRITERIOS DE LIGHT⁽¹⁾:**
 1. Relación proteínas del LP/proteínas séricas > 0.5.
 2. Relación LDH del LP/LDH sérica > 0.6.
 3. LDH del LP > 200 UI/L
- **EXUDADO PLEURAL:** presencia de al menos un criterio de Light.^(1, 3)
- **EXUDADO LINFOCÍTICO:** recuento de células MNN mayor o igual al 50% en líquido pleural.⁽¹⁵⁾
- **EOSINOFILIA PLEURAL:** recuento de eosinófilos mayor o igual al 10% en líquido pleural.^(1, 3)
- **ÍNDICE LP MNN/PMN:** recuento absoluto de células MNN en líquido pleural dividido el recuento absoluto de células PMN en líquido pleural.⁽¹⁾
- **ÍNDICE LP MNN/LEU:** recuento absoluto de células MNN en líquido pleural dividido el recuento absoluto de leucocitos en líquido pleural.⁽¹⁶⁾
- **ÍNDICE LP LDH/ADA:** valor absoluto de LDH en líquido pleural dividido el valor absoluto del ADA en líquido pleural.⁽¹⁷⁾
- **BIOPSIA DE PLEURA- RESULTADOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA:** ^(13, 14, 18-20) Se revisaron los informes de cada caso y según los datos del mismo se clasificaron de la siguiente manera (en caso de duda se revisaron conjuntamente con los patólogos);
 1. **GCN:** Pleuritis crónica granulomatosa con necrosis caseosa central.
 2. **GSN:** Pleuritis crónica granulomatosa sin necrosis caseosa central con células epiteloides o células gigantes multinucleadas tipo Langhans.
 3. **Derrame pleural maligno:** Tejido pleural infiltrado por células tumorales.
 4. **Empiema:** Inflamación fibrinopurulenta con infiltración de PMN, piocitos, colonias bacterianas y/o sectores de necrosis y abscedación.
 5. **Inespecífica:** Alteraciones inflamatorias inespecíficas (inflamación crónica inespecífica o hiperplasia mesotelial reactiva).
 6. **No representativa/Inadecuada:** BP sin tejido pleural.
- **CITOLOGÍA DEL LIQUIDO PLEURAL- RESULTADOS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA:** ⁽¹⁸⁾ Se revisaron los informes de cada caso y según los datos del mismo se clasificaron de la siguiente manera;
 1. **Negativa:** adecuada muestra sin evidencia de malignidad.
 2. **Positiva:** presencia de células con rasgos de malignidad.

- **DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS FINALES:**

DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO^(1, 6, 9, 21)

Al menos uno de los siguientes:

1. Biopsia pleural concluyente: pleuritis granulomatosa con necrosis caseosa central.
2. Tinción de ZN positiva en líquido pleural o material de biopsia.
3. Cultivo positivo del líquido pleural o del material de biopsia (medio de cultivo sólido de Löwenstein- Jensen).
4. PCR MTB (GenXpert) detectable en líquido pleural o material de biopsia.

También se incluyeron como casos PROBABLES de pleuresía tuberculosa a exudados pleurales linfocíticos asociados a al menos uno de los siguientes criterios:

1. Biopsia pleural con granulomas sin necrosis caseosa central y células epiteloides o células gigantes multinucleadas de Langhans.
2. Cultivo positivo para BAAR en esputo.
3. ADA en líquido pleural >40 UL.

*En todos los casos debía existir una sospecha clínica-epidemiológica elevada, descartándose diagnósticos diferenciales posibles y presentando resolución del cuadro clínico con el tratamiento antibacilar con seguimiento clínico de al menos 6 meses.

DERRAME PLEURAL MALIGNO^(1, 6)

Al menos uno de los siguientes:

1. Biopsia pleural infiltrada por células tumorales.
2. Citología en líquido pleural positiva para células malignas.

*Se excluyeron pacientes que, a pesar de tener una elevada sospecha clínica o un diagnóstico de certeza de malignidad extrapleural, no presentaban evidencia de compromiso pleural por citología o biopsia pleural

DERRAME PLEURAL PARANEUMONÓNICO/EMPIEMA: biopsia pleural con hallazgos compatibles con empiema (sin rasgos de atipia o malignidad) asociado a neumonía, bronquiectasias o absceso pulmonar y/o cultivo positivo para gérmenes comunes en líquido pleural.^(6, 18)

DERRAME PLEURAL IDIOPÁTICO/DE CAUSA DESCONOCIDA: derrame pleural sin diagnóstico tras realización de biopsia pleural, estudio del líquido pleural y otros exámenes complementarios en pacientes sin factores de riesgo ni sospecha clínica de infecciones y malignidad y con un seguimiento de al menos 12 meses.^(6, 22)

DERRAME PLEURAL SECUNDARIO: derrame pleural sin diagnóstico de certeza tras realización de biopsia pleural, estudio del líquido pleural y otros exámenes complementarios en pacientes con enfermedades que pueden manifestarse con derrame pleural en forma directa o indirecta (falsos exudados) y que no presentan factores de riesgo ni sospecha clínica para infecciones o enfermedad maligna. Se incluyeron en este grupo

pacientes con insuficiencia cardíaca, IRC en HD, cirrosis y enfermedades autoinmunes; con mejoría tras tratamientos dirigidos y un seguimiento de al menos 12 meses.^(6, 23)

- **ASPECTO DEL LÍQUIDO PLEURAL**⁽³⁾

Según el informe del análisis citofísicoquímico del líquido pleural registrado en la historia clínica del paciente, clasificado como:

1. Límpido
2. Opalescente
3. Serohemorrágico/hemático
4. Lechoso
5. Purulento

- **TAMAÑO DEL DERRAME PLEURAL**

Evaluado en radiografía de tórax (frente) según la revisión de las imágenes:

1. Leve: extensión menor o igual a un tercio del hemitórax.
2. Moderado: extensión menor o igual a dos tercios del hemitórax.
3. Severo: extensión mayor a dos tercios del hemitórax.
4. Masivo: ocupación total del hemitórax.

- **FOCO POSITIVO PARA TB**

Según lo recabado en las historias clínicas de los pacientes:

1. Familiar.
2. Institucional (cárcel, geriátricos, otros).
3. Comunitario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas y porcentajes. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresarán como medias ± desvío estándar o mediana y rangos intercuartílicos (percentil 25%-75%) según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente). Se reportarán además los valores mínimos y máximos.

Análisis inferencial: Las variables cuantitativas se compararán a través de la prueba T de Student o a través de Tests No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney), según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente). Las variables categóricas se compararán a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resulte aplicable. El riesgo se estimará utilizando la medida de Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La determinación de la sensibilidad y especificidad se realizará mediante el análisis de la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic). El valor de significación estadística fue establecido para un valor de $p < 0,05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La confidencialidad de los datos de los pacientes fue salvaguardada en todo momento. En ningún caso tuvieron acceso a los datos personal no autorizado para tal fin, y no fue ni será revelada ninguna información que sea susceptible de permitir la identificación de los pacientes.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se revisaron las historias clínicas de 299 pacientes estudiados por derrame pleural incluyéndose en la base de datos 164 pacientes con exudados linfocíticos que presentaban historias clínicas y estudios complementarios completos (radiografía de tórax, estudios microbiológicos, citología y/o biopsia pleural). Se excluyeron pacientes con DP con datos incompletos y aquellos en los cuales no fue posible llegar a un diagnóstico clínico definitivo.

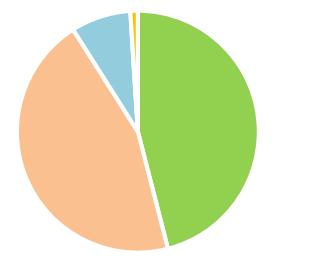
ETIOLOGÍAS

Las principales causas de los derrames pleurales fueron tuberculosis (75 pacientes, 46%), seguido por neoplasias (74 pacientes, 45%). Del resto, 13 pacientes (8%) se interpretaron secundarios a otras enfermedades y sólo en 2 casos se concluyó que la causa del DP era idiopática (ver Tabla 1/Gráfico 1).

TABLA 1. Causas de derrames pleurales linfocíticos (n: 164)

RESULTADO	n
Derrame pleural tuberculoso	75 (46%)
Diagnóstico de certeza	49
Diagnóstico probable	26
Derrame pleural maligno	74 (45%)
Metástasis cáncer de mama	17
Cáncer de pulmón	16
Mesotelioma	11
Metástasis de primario desconocido	7
Linfoma	6
Metástasis de cáncer de riñón	5
Metástasis de cáncer de estómago	2
Metástasis de cáncer de páncreas	2
Metástasis de cáncer de ovario	1
Metástasis de cáncer de endometrio	1
Metástasis de cáncer de cérvix	1
Metástasis de cáncer de tiroides	1
Metástasis de cáncer de colon	1
Metástasis de sarcoma	1
Leucemia	1
Derrame pleural secundario	13 (8%)
Insuficiencia renal en hemodiálisis	6
Insuficiencia cardíaca	3
Hidrotórax del cirrótico	3
Enfermedad autoinmune	1
Derrame pleural idiopático	2 (1%)
TOTAL	164 (100%)

Gráfico 1



■ DPT ■ DPM ■ DP SECUNDARIO ■ DPI

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Como se observa en la Tabla 2/Gráfico 2, en los 75 casos diagnosticados como **DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO** se analizaron 22 muestras de **esputo** con cultivo positivo en 8 pacientes (36.4%) y

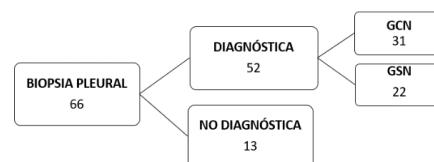
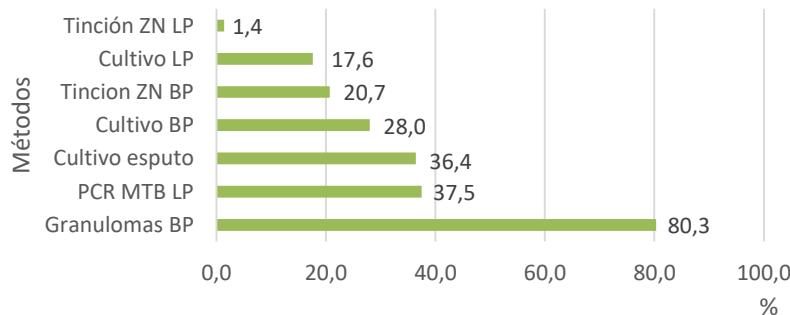
se enviaron 68 muestras de **líquido pleural** con baciloscopía directa positiva en 1 sólo caso (1.4%) y 12 cultivos positivos (17.6%). También se cultivaron 50 muestras de **tejido pleural** siendo positivas 14 (28%). Se solicitó PCR MTB (GenXpert) en líquido pleural 16 veces, siendo detectable en 6 pacientes (37.5%). Un solo paciente presentó resistencia a Isoniacida (5%, 1 de 30 casos con aislamiento de *M. tuberculosis*), siendo el resto sensible a fármacos de primera línea. Se realizaron 64 BCP a ciegas y sólo 4 **biopsias quirúrgicas** (2 de ellas por BCP inespecíficas). La BCP fue diagnóstica en 49 de 64 pacientes (76.56%). Teniendo en cuenta los 66 pacientes biopsiados, la **histopatología** mostró pleuritis crónica granulomatosa con necrosis caseosa central (**GCN**) en 31 biopsias (47%), pleuritis crónica granulomatosa sin necrosis caseosa (**GSN**) con células gigantes de Langhans en 22 casos (33.3%) y hallazgos inespecíficos en 13 pacientes (19.7%), (ver Figura 1). En 2 pacientes donde el diagnóstico fue por microbiología se halló pleuritis crónica con granulomas mal definidos e infiltrado inflamatorio crónico linfohistiocitario, considerándose a estas biopsias inespecíficas, no diagnósticas. La **tinción de Ziehl-Neelsen** (24) para detectar la presencia de *M. tuberculosis* fue positiva en 11 (20.7%) de 53 biopsias con inflamación granulomatosa, presentando en todos los casos GCN. Del total de pacientes, **49 pacientes** tuvieron **diagnóstico de certeza**. En la Tabla 3 se consideraron los casos en los que no se encontraron GCN en la biopsia pleural pero se rescató *M. tuberculosis* en los cultivos de BP/LP o bien PCR MTB positiva en LP, observando el aumento de la capacidad diagnóstica con la combinación de métodos (réido diagnóstico adicional a la biopsia pleural del estudio microbiológico). Lo mismo ocurre al considerar también al **diagnóstico probable** de pleuresía tuberculosa (**26 casos** adicionales), donde se incluyen pacientes diagnosticados por esputo positivo para MTB (n:3), GSN/ADA elevado (n:11), GSN (n:7) o ADA elevado (n:5), (réido diagnóstico acumulado al utilizar distintos criterios en forma adicional) (ver Tabla 4/Gráfico 3).

Tabla 2. Métodos utilizados para el diagnóstico de DPT y réido diagnóstico

Criterio	n (%)
Cultivo* esputo positivo	8/22 (36.4)
Tinción ZN líquido pleural positiva	1/68 (1.4%)
Cultivo* líquido pleural positivo	12/68 (17.6.0%)
PCR MTB líquido pleural positiva	6/16 (37.5%)
Tinción ZN biopsia pleural positiva	11/53 (20.7)
Cultivo* biopsia pleural positivo	14/50 (28.0)
Observación de granulomas en biopsia pleural	53/66 (80.3)

*cultivo en medio de Lowenstein Jensen

Gráfico 2. Métodos diagnósticos de DPT y réido diagnóstico



**Figura 1. DIAGRAMA DE FLUJO.
BIOPSIAS PLEURALES.**

GCN: granulomas con necrosis caseosa.
GSN: granulomas sin necrosis caseosa

Tabla 3. Diagnóstico de DPT de certeza (n:49).

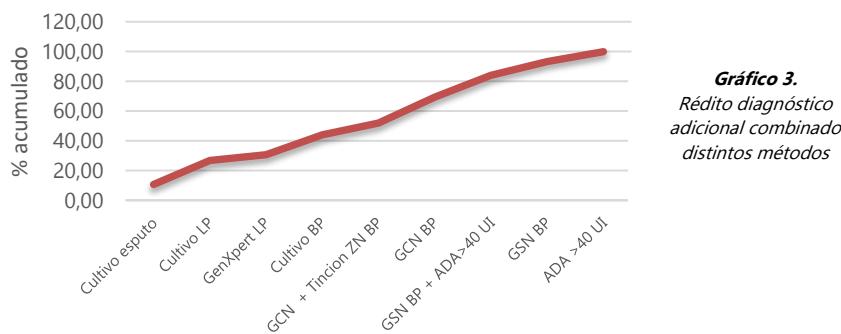
Rérito diagnóstico adicional a la biopsia pleural del estudio microbiológico

Métodos	n (%)	% acumulado
GCN en BP	31 (63.2)	63.2
Sin GCN en BP con cultivo positivo en BP	7 (14.3)	77.5
Sin GCN ni cultivo positivo en BP con cultivo positivo en LP	7 (14.3)	91.8
Sin GCN en BP ni cultivo positivo en BP/LP con GenXpert positivo en LP	4 (8.2)	100

Tabla 4. Diagnóstico de DPT (n:75).

Rérito diagnóstico acumulado al utilizar distintos criterios en forma adicional

Métodos	n (%)	% acumulado
Cultivo esputo	8 (10.7)	10.7
Diagnóstico adicional por Cultivo líquido pleural	12 (16.0)	26.7
Diagnóstico adicional por GenXpert líquido pleural	3 (4.0)	30.7
Diagnóstico adicional por Cultivo biopsia pleural	10 (13.3)	44
Diagnóstico adicional por GCN + tinción ZN en biopsia pleural	6 (8.0)	52
Diagnóstico adicional por GCN en biopsia pleural	13 (17.3)	69.3
Diagnóstico adicional por GSN en biopsia pleural + ADA > 40 UI	11 (14.7)	84
Diagnóstico adicional por GSN en biopsia pleural	7 (9.3)	93.3
Diagnóstico adicional por ADA > 40 UI aislada	5 (6.7)	100



En 74 pacientes el diagnóstico fue **DERRAME PLEURAL MALIGNO**. La metástasis de cáncer de mama y el cáncer de pulmón fueron las neoplasias más frecuentes, encontradas en el 22.97% y en el 21.62% respectivamente, seguidas en orden de frecuencia por mesotelioma (14.86%), metástasis de primario desconocido (9.45%), linfoma (8.10%) y otras metástasis (ver Tabla 1). En 71 pacientes se realizaron biopsias pleurales: BCP percutáneas a ciegas (n:61), quirúrgicas (n:22, 15 tras BCP negativas) y punciones pleurales guiadas por TC (n:5, incluyendo 2 tras BCP negativa). Se ingresaron muestras de LP para análisis citológico en 70 pacientes siendo positivas en 38 casos (54.25%). Del total de pacientes, 13 (17.6%) fueron diagnosticados por citología (3 no biopsiados y 10 con BCP negativas), 36 (48.6%) por biopsias pleurales y 25 (33.8%) por ambos métodos. Todas las biopsias pleurales quirúrgicas y bajo TC fueron diagnósticas. Respecto a la BCP fue diagnóstica en 27 de 61 pacientes (44.26%) y se ingresaron muestras de citología conjuntamente en todas los procedimientos. En la Tabla 5, se puede observar la correlación de la BCP con la citología destacando que en 17 pacientes (28%) donde la BCP fue negativa la citología permitió realizar un diagnóstico de malignidad, lo mismo a la inversa, en 11 pacientes donde la citología fue negativa la BCP fue positiva, aumentando el rérito diagnóstico global (72.13%). En 17 pacientes ambos métodos fueron negativos, realizándose el diagnóstico por biopsia quirúrgica o punción bajo TC.

Tabla 5. Correlación entre BCP y citología (n: 61)

CITOLOGÍA	BCP		
	<i>Positiva</i>	<i>Negativa</i>	<i>Total</i>
<i>Positiva</i>	16 (26%)	17 (28%)	33
<i>Negativa</i>	11 (18%)	17 (28%)	28
<i>Total</i>	27	34	61

En 15 pacientes se concluyó que la causa del derrame pleural era **IDIOPÁTICA (2) o SECUNDARIA (13)** a otras comorbilidades dado que en todos ellos los estudios microbiológicos, la citología y la biopsia pleural fueron negativos. Se aclara que los casos en donde quedaron dudas diagnósticas no se incluyeron, por lo que los dos DP clasificados como idiopáticos fueron aquellos en los que se descartaron otras etiologías en la metodología diagnóstica, incluyendo biopsias quirúrgicas.

CARACTERIZACIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Se evaluaron distintas variables demográficas, clínicas, de laboratorio e imageneológicas en todos los pacientes en general. Posteriormente en el análisis inferencial se compararon también las características de los derrames pleurales de origen tuberculoso y maligno por separado y en forma comparativa, dado que son las principales etiologías a considerar.

La **edad media** de los 164 pacientes evaluados fue 44.82 ± 15.76 años (rango 15-77 años), predominando el **sexo masculino** (102 casos, 62.2%). Como se puede ver en la **Tabla 6**, las principales **comorbilidades** fueron tabaquismo actual o pasado (40.2%), hipertensión arterial (26.8%), cáncer (26.8%) y diabetes (9.1%). Nueve pacientes tenían HIV (6 DPT, 1 DPI y 2 DPM). Los **síntomas** más frecuentes fueron disnea (78.7%), dolor torácico (57.3%), tos (53.7), fiebre (44.5%) y pérdida de peso (43.3%). El 43.9% de la población tuvo un **período de evolución** de los síntomas entre 30 a 90 días, mediana de 30 días (rango 7- 540 días).

Tabla 6 . Características demográficas de la población y sintomatología

	Cantidad de casos (n: 164)	Porcentaje (%)
Sexo		
Mujer	62	37.8
Varón	102	62.2
Antecedentes		
Tabaquismo	66	40.2
HTA	44	26.8
Cáncer	44	26.8
Foco TBC	29	17.6
Diabetes	15	9.1
EPOC	11	6.7
IRC en HD	10	6.1
ICC/CI	10	6
HIV	9	5.5
Cirrosis	4	2.4
LES	2	1.2

Síntomas			
Disnea	129		78.7
Dolor torácico	94		57.3
Tos	88		53.7
Fiebre	73		44.5
Pérdida de peso	71		43.3
Expectoración	32		19.5
Sudoración nocturna	32		19.5
Hemoptisis	5		3

En la **Tabla 7** se detallan los datos de laboratorio en sangre y líquido pleural. Los derrames pleurales tuvieron un recuento medio de elementos de 7800/mm³ con predominio linfocítico (valor mediana de MNN y de PMN de 82,5 y 10%, respectivamente); 4 casos (1.82%) presentaron eosinofilia pleural (3 DPM y 1 DPT) y 15 casos células atípicas (9.14%, todos con DPM). La mediana de pH del líquido pleural fue 7.35 (el más bajo 6.59 y el más alto 8.70). La mediana de LDH y de proteínas en suero y líquido pleural fue de 344 y 665 U/L; 7.39 y 4.77 mg/dL, respectivamente. La mediana en líquido pleural de glucosa fue de 0.83 mg/dl, el de colesterol de 77 mg/dl y el de triglicéridos de 38 mg/dl, habiendo 6 casos con niveles mayores a 110 mg/dl (quilotórax) con diagnóstico de TBC (3 casos), cáncer de mama (2 casos) y linfoma (1 caso). El aspecto macroscópico en la mayoría fue amarillo ospálescente (61.0%), siendo serohemático/hemático en 42 pacientes (25.6%), lechoso en 3 (1.8%) y en el resto amarillo límpido (11.6%). Las causas de DP hemorrágico/serohemorrágico fueron principalmente cáncer (n:34) seguido por TB (n:3), IRC (n:3), cirrosis (n:1) e idiopático (n:1). Las causas de DP de aspecto lechoso fueron linfoma (n:1) y TBC (n:2). El ADA se solicitó en 91 pacientes (57 casos con tuberculosis, 24 con malignidad y 10 con diagnósticos finales de insuficiencia renal, cirrosis o derrame pleural idiopático) con una mediana de 63 UI/l.

Respecto a la radiografía de tórax fue el estudio inicial en todos los pacientes. El 52.4% de los derrames pleurales fueron del lado derecho, el 41.5% del izquierdo y solo 6.1% bilateral. En un 64.7% de los casos con metástasis pleural de cáncer de mama hubo correlación entre la mama afectada y el lado del derrame pleural (11/17 pacientes). Respecto al tamaño 14.6% fueron leves, 56.7% moderados y 26.7% severos o masivos (47 pacientes); de estos últimos el 61.7% fue asociado a cáncer, el 29.8% a DPT y el 8.5% restante a cirrosis, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca. De los 11 casos de DP masivo 9 eran de etiología neoplásica, 1 secundario a DPT y otro por insuficiencia renal. Se solicitó TC de tórax 124 veces (75 %) pacientes, 71 de ellos con DPM (57.2%).

Tabla 7. Análisis de variables de laboratorio en sangre y líquido pleural

Parámetro	Mediana	RIC	Mínimo	Máximo	Sin Información
HTO %	37,60	33,00 - 41,00	15,00	53,10	1
HGB g/dl	12,30	10,60 - 14,00	4,30	11,70	1
RDW CV %	14,00	13,00 - 15,50	11,70	24,90	31
Leucocitos/mm ³	7800	6270-9700	2370	46400	1
Neutrofilos %	71	61-79	34	94	52
Eosinofilos %	2	0-3,7	0	13	52

Basofilos %	0	0-1	0	3	52
Linfocitos %	17	12,2-23,0	3	46	52
Monocitos %	8	7-11	0	20	52
Plaquetas/mm ³	312000	238000-407000	34000	816000	1
Albumina g/dl	3,60	3,20-4,10	1,50	4,70	12
Proteínas g/dl	7,39	6,80-7,90	4,17	9,90	16
LDH UI/L	344	270-431	125	20200	8
VSG mm/1°	60	32-89	2	150	22
PCR mg/dl	72	43-133	2	390	57
LP elementos/mm ³	1600	850-2979	50	9170	0
LP MNN %	82,5	70-90	9	99	0
LP PMN %	10	5-20	1	70	0
LP CEL %	0	0-10	0	90	0
LP Glucosa g/l	0,83	0,66-1,02	0,00	6,30	0
LP Proteínas g/l	4,77	4,02-5,36	1,39	7,54	0
LP Albúmina g/l	2,70	2,17-3,06	0,70	3,60	0
LP Colesterol mg/dl	77	61-99	20	246	14
LP TGD mg/dl	38	28-52	2	642	14
LP Colinesterasa UI/l	2799	1997-3585	42	5860	15
LP Amilasa UI/l	42	28-56	7	1155	14
LP LDH UI/l	665	392-1137	87	14226	0
LP ph	7,36	7,29-7,41	6,59	8,70	14
LP ADA UI/L	63	19-102	2	191	73
MNN/PMN	9,00	4-18	0,43	99	0
MNN/LEU	0,82	0,70-0,90	0,09	0,99	0
LDH p/s	1,88	1,07-3,26	0,22	38,14	8
PROT p/s	0,65	0,57-0,73	2	191	16
LDHp/ADAp	63	19-102	2	191	73

LP: Líquido pleural. Relación p/s: cociente entre los niveles pleurales y sanguíneos.

Análisis inferencial:

En la **Tabla 8** se realiza una comparación de las variables según diagnóstico de DPT o DPM encontrando las siguientes diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos:

- **Los derrames pleurales tuberculosos** se asociaron con una menor edad (mediana 32 vs 57, años), con el sexo masculino y con el antecedente de exposición a contactos con TBC (una cuarta parte de estos pacientes estaban privados de la libertad). Los pacientes presentaron

más dolor torácico, sudoración nocturna y fiebre como forma de presentación; la presencia de este último síntoma aumentó 19,37 veces el riesgo de tener TB. En sangre se hallaron valores más elevados de VES, PCR, de proteínas y de linfocitos/monocitos. Los líquidos pleurales presentaron mayor recuento de elementos, células MNN, proteínas, amilasa y niveles de ADA, mientras que la glucosa fue menor.

- En contraposición, los **derrames pleurales malignos** se asociaron con una mayor edad y con el sexo femenino. Los pacientes tuvieron más antecedentes de tabaquismo (OR 2.94 ; p 0.002), cáncer (OR 19.7; p <0,001), EPOC (OR 7.73; p 0.034), hipertensión arterial (OR 20.78; p <0,001) y diabetes (OR 11.56; p 0,004). Respecto a la sintomatología presentaron más disnea (OR 12.33, <0,001) y el tiempo de evolución fue más prolongado. En sangre se hallaron valores significativamente más elevados de RDW CV, leucocitos, neutrófilos y LDH, mientras que el líquido pleural presentó mayor proporción de PMN, células mesoteliales, presencia de células con rasgos atípicos y menor concentración de colinesterasa. El aspecto hemorrágico del líquido pleural y el tamaño severo/masivo aumentó la probabilidad de tener un DPM 20 y 2.8 veces, respectivamente. Los pacientes requirieron más tomografías y biopsias pleurales quirúrgicas.

Tabla 8. Comparación de variables entre DPT y DPM

Variable	DPT	DPM	p-asociada
Género; Hombre n(%)	54 (72)	35 (47)	0,002
Edad (años); mediana (RIC)	32 (22-43)	57 (51-60)	<0,001
Antecedente de tabaquismo; Si n(%)	19 (25,33)	37 (50,00)	0,002
Antecedente de HTA; Si n(%)	7 (9,33)	31 (41,89)	<0,001
Antecedente de cáncer; Si n(%)	4 (5,33)	39 (52,70)	<0,001
Foco TBC; Si n(%)	28 (37,33)	1 (1,35)	<0,001
Antecedente de diabetes; Si n(%)	1 (1,33)	10 (13,53)	0,004
Antecedente de EPOC; Si n(%)	1 (1,33)	7 (9,46)	0,034
Antecedente de IRC en HD; Si n(%)	2 (2,66)	1 (1,5)	1,000
Antecedente de ICC; Si n(%)	2 (2,66)	1 (1,35)	1,000
Antecedente de HIV; Si n(%)	6 (8,00)	2 (2,70)	0,276
Antecedente de cirrosis; Si n(%)	1 (1,33)	0 (0,00)	1,000
Tiempo de evolución (días); mediana (RIC)	21 (14-30)	30 (21-60)	<0,001
Disnea; Si n(%)	44 (58,67)	70 (94,59)	<0,001
Dolor torácico; Si n(%)	55 (77,33)	34 (45,95)	0,017
Pérdida de peso; Si n(%)	32 (42,67)	36 (48,65)	0,464
Tos; Si n(%)	44 (58,66)	38 (51,35)	0,369
Fiebre; Si n(%)	63 (84,00)	7 (9,46)	<0,001
Expectoración; Si n(%)	16 (21,33)	15 (20,27)	0,873
Sudoración nocturna; Si n(%)	23 (30,67)	9 (12,16)	0,006
Hemoptisis; Si n(%)	4 (5,33)	1 (1,35)	0,367
HTO (%); mediana (RIC)	38,40 (34,00-43,00)	37,60 (32,80-41,00)	0,310

" ESTUDIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EXUDADOS PLEURALES A PREDOMINIO MONONUCLEAR"

HGB (g/dL); mediana (RIC)	12,60 (11,10-14,00)	12,30 (10,60-14,05)	0,366
RDW CV (%) ; mediana (RIC)	13,40 (12,80-14,75)	14,30 (13,25-15,85)	0,026
Leucocitos (cel/mm3) ; mediana (RIC)	7200 (6000-7980)	9300 (7250-12190)	<0,001
Neutrofílos (%) ; mediana (RIC)	68 (59-75)	72 (65-82)	0,009
Eosinofilos (%); mediana (RIC)	2 (1-3)	1 (0-4)	0,062
Basofílos (%); mediana (RIC)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,712
Linfocitos (%) ; mediana (RIC)	19 (15-26)	15 (10-22)	0,023
Monocitos (%) ; mediana (RIC)	10 (7-13)	8 (6-10)	0,010
Plaquetas (cel/mm3); mediana (RIC)	343000 (260000-424000)	303000 (228500-391500)	0,140
Albumina (g/L); mediana (RIC)	3,7 (3,4-4,24)	3,58 (3,13-4,14)	0,204
Proteínas (g/L) ; mediana (RIC)	7,47 (7,02-8,20)	7,10 (6,36-7,60)	<0,001
LDH (UI/L) ; mediana (RIC)	318 (237-393)	381 (274-632)	0,001
VSG (mm/1°) ; mediana (RIC)	67 (48-89)	50 (23-88)	0,027
PCR (mg/dL) ; mediana (RIC)	98 (55-161)	63 (32-114)	0,022
LP Aspecto hemorrágico ; Si (%)	3 (4,00)	34 (45,94)	<0,001
LP MNN (%) ; mediana (RIC)	90 (80-95)	73 (59-84)	<0,001
LP PMN (%) ; mediana (RIC)	10 (5-15)	10 (5-20)	0,039
LP CEL (%) ; mediana (RIC)	0 (0-2)	7,5 (0-20,5)	<0,001
LP CEL atípicas ; Si (%)	0 (0-0)	0 (0-0)	<0,001
LP Glucosa (g/L) ; mediana (RIC)	0,75 (0,63-0,85)	0,96 (0,74-1,14)	<0,001
LP Proteínas (g/L) ; mediana (RIC)	5,26 (4,96-5,66)	4,33 (3,79-4,91)	<0,001
LP Albúmina (g/L); mediana (RIC)	2,80 (2,47-3,07)	2,66 (2,13-3,05)	0,183
LP Colesterol (mg/dL); mediana (RIC)	83 (63-100)	78 (69-103)	0,674
LP TGD (mg/dL); mediana (RIC)	42 (30-56)	38 (28-50)	0,376
LP Colinesterasa (UI/L) ; mediana (RIC)	3214 (2482-3982)	2621 (1753-3393)	0,006
LP Amilasa (UI/L) ; mediana (RIC)	45 (35-66)	35 (25-54)	0,007
LP LDH (UI/L); mediana (RIC)	702 (455-1192)	655 (366-1180)	0,344
LP ph; mediana (RIC)	7,36 (7,29-7,39)	7,36 (7,28-7,43)	0,277
LP elementos (cel/mm3) ; mediana (RIC)	2200 (1200-4200)	1520 (895-2271)	0,006
LP ADA (UI/L) ; mediana (RIC)	87 (61-124)	13 (7-23)	<0,001
LP MNN/PMN ; mediana (RIC)	9 (5-19)	6 (3,13-11,44)	0,001
LP MNN/LEU ; mediana (RIC)	0,90 (0,80-0,95)	0,74 (0,60-0,84)	<0,001
LDH p/s ; mediana (RIC)	2,38 (1,51-3,76)	1,40 (0,94-2,39)	<0,001
PROT p/s ; mediana (RIC)	0,69 (0,62-0,76)	0,63 (0,54-0,72)	0,014
LP LDH/ADA ; mediana (RIC)	9,98 (5,71-14,28)	64,4 (29,36-125,81)	<0,001
Rx – Localización			
Derecha	37 (49,33)	39 (52,70)	0,830
Izquierda	33 (44,00)	32 (43,24)	
Bilateral	5 (6,67)	3 (4,05)	
Rx – Tamaño			
Leve (<=1/3)	15 (20,00)	8 (10,81)	

Moderado (<=2/3)	46 (61,33)	37 (50,00)	
Severo (>=2/3) + Masivo	14 (18,67)	29 (39,19)	0,006
Tomografía; Si (%)	42 (56,00)	71 (95,95)	<0,001
Biopsia pleural; Si (%)	66 (88%)	71 (95,95)	0,075
Punción TC; Si (%)	1 (1,33)	5 (6,76)	0,116
BCP; Si (%)	64 (85,33)	61 (82,43)	0,630
Cirugía; Si (%)	4 (5,33)	22 (29,73)	<0,001

LP: Líquido pleural. Relación p/s: cociente entre los niveles pleurales y sanguíneos.

ÍNDICES LP LDH/ADA, LP MNN/PMN y LP MNN/LEU en DPT versus DPM.

La relación LP LDH/ADA fue menor en DPT de manera estadísticamente significativa (mediana DPT 9,98 vs DPM 64.4, p <0,001). Analizamos el poder discriminativo de esta relación mediante una curva ROC, encontrando un AUC de 0.889 (p<0.001); alcanzándose con un punto de corte ≤ 20.1 una sensibilidad del 83% y una especificidad del 91%.

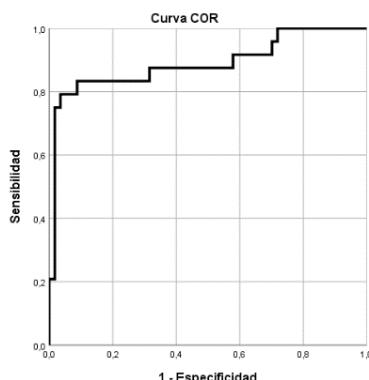


Gráfico 4. CURVA ROC.
Sensibilidad y
especificidad de
relación LP LDH/ADA.

De modo similar, los índices LP MNN/PMN y LP MNN/LEU en el grupo de DPT vs DPM fueron mayores en forma significativa (LP MNN/PMN mediana DPT 9 vs DPM 6, p 0,001; LP MNN/LEU mediana DPT 0,90 vs DPM 0,94, p <0,001). Sin embargo, al analizar un punto de corte óptimo con una sensibilidad aceptable se observa muy baja especificidad (LP MNN/PMN punto de corte ≥ 7.99 S 71% y E 61%; LP MNN/LEU punto de corte ≥ 0.85 S 71% y E 80%), con un AUC de 0.660 (p 0.001) y 0.792 (<0,001), respectivamente.

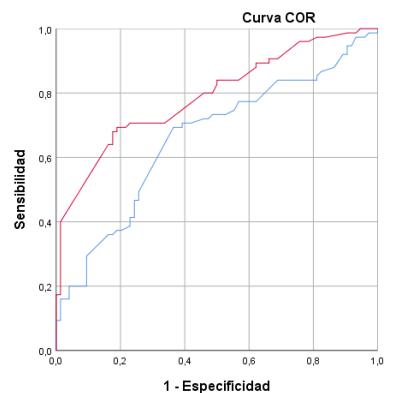


Gráfico 5. CURVA ROC.
Sensibilidad y
especificidad de los
índices MNN/PMN y
MNN/LEU.

Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

PROTEÍNA PLEURAL en DPT vs DPM

Al analizar los niveles de proteínas en líquido pleural hallamos niveles mayores en DPT de manera estadísticamente significativa (mediana DPT 5,26 vs DPM 4,33 p <0,001). Analizamos el poder discriminativo de esta relación mediante una curva ROC, encontrando un AUC de 0.798 (p<0.001); alcanzándose con un punto de corte $\geq 4,99$ una sensibilidad del 74.7% y una especificidad del 77%.

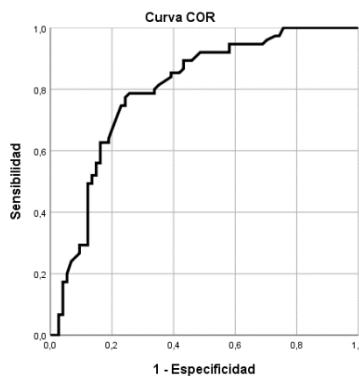


Gráfico 6. CURVA ROC.
Sensibilidad y
especificidad de la
proteína pleural para
diagnóstico de DPT.

ADA PLEURAL

Se solicitó ADA pleural en 91 pacientes. En la **Tabla 9** se puede observar las etiologías de los DP y su correlación con los niveles de ADA. Comparando los niveles de ADA en líquido pleural entre los pacientes con diagnóstico final de TB versus todos los otros diagnósticos, observamos que los pacientes con DPT tuvieron niveles significativamente más elevados: mediana DPT 87 UI/L (RIC 61 - 124) versus DPnT 14 UI/L (RIC 7,75-23), p <0,001. Si tomamos los puntos de corte de la literatura, observamos que la **sensibilidad y especificidad** del ADA para la detección de DPT fue del 85,9% y 91,1% con un punto de corte de 40 UI/L y del 79,6% y 91,1% con un punto de corte de 60 UI/L. No obstante, en este trabajo observamos en la curva ROC para discriminar DPT versus DPnT un AUC de 0.951 (p < 0.001) con el mejor punto de corte de 35.5 UI/L, alcanzando una sensibilidad de 94,7% y una especificidad de 91,2%. Lo mismo sucede al comparar DPT vs DPM, mediana DPT 87 UI/L (RIC 61- 124) versus DPM 13 UI/L (RIC 7-23), p <0,001. Al realizar la curva ROC hallamos un AUC de 0.947 (p<0.001); consiguiendo el mejor punto de corte con 30.5 UI/L con una sensibilidad de 96,5% y una especificidad de 91,7%.

Tabla 9. Etiología de derrames pleurales y correlación con ADA (n: 91)

Etiología	Casos solicitados	ADA U/L			
		<20	20-40	40-60	>60
Tuberculosis	57/75	0	8	6	43
Malignidad	24/74	17	5	0	2 (linfoma, mesotelioma)
Otros*	10/15	6	3	0	1 (IRC)

*cirrosis, insuficiencia renal crónica, idiopático

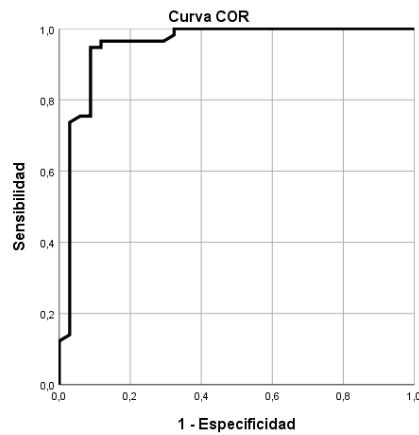


Gráfico 7. CURVA
ROC. Sensibilidad y
especificidad del
ADA pleural
(DPT vs DPnoT).

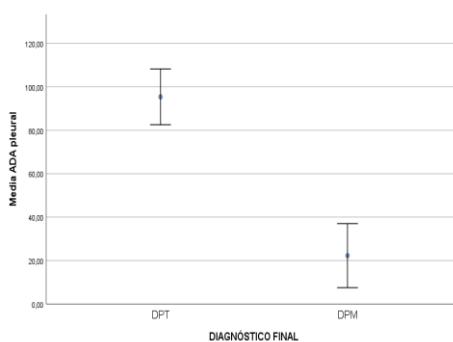


Gráfico 8. ADA pleural.
Comparación de
niveles medios en el
grupo de DPT vs DPM.

DISCUSIÓN

ETIOLOGÍAS

Respecto a las etiologías de los derrames pleurales linfocíticos, la tuberculosis y el cáncer fueron los principales diagnósticos en proporciones similares (46% vs 45%, respectivamente). En un estudio realizado en la ciudad de Rosario que incluyó a 100 pacientes con DP luego del DPPN (29%), la TB fue la segunda causa (19%) seguida de las neoplasias (18%), semejante a nuestros resultados.⁽²⁶⁾

No sorprende la cantidad de casos de *pleuresía tuberculosa*. En el 2022, según la OMS, fue la segunda causa de muerte en el mundo por un solo agente infeccioso después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y causó casi el doble de muertes que el VIH/SIDA.⁽²⁷⁾ Es la principal etiología de los DP en países en desarrollo donde su incidencia suele ser moderada-alta, superando al cáncer.^(28, 29) América Latina tiene una tasa de incidencia moderada (entre 10-100 casos/100000 habitantes). En Argentina, según datos del Boletín Epidemiológico Nacional publicado en el año 2024, en el 2023 se notificaron 14914 casos en el país y la mortalidad se mantiene estable en 733 casos en el 2022, con un aumento en el número de defunciones del 10,1% respecto a 2020. La tasa de incidencia global fue de 29.8 por 100.000 habitantes, en ascenso desde el año 2012, existiendo una gran variabilidad entre provincias (Salta 59.5, Buenos Aires 44, Santa Fe 22.3, San Luis 5.9).¹⁸ Un 11.4% de los casos fueron de localización extrapulmonar siendo la afectación pleural la más frecuente.⁽³⁰⁾ De esta manera, podemos dimensionar la magnitud del impacto sanitario, económico y social de esta enfermedad endémica en nuestro país.

Al analizar los tumores relacionados con *derrame pleural maligno* los más frecuentes fueron el cáncer de mama y el cáncer de pulmón, seguidos por el mesotelioma, el tumor primario desconocido y el linfoma. Esto coincide con la publicación de Porcel y col. donde el cáncer de pulmón y el de mama fueron responsables de casi la mitad de los DP estudiados en una cohorte de 3000 pacientes en España.⁽²¹⁾ Aunque el cáncer de pulmón suele ser la primer causa de DPM en la mayoría de las series, en base a datos provenientes de los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP) de nuestro país, el cáncer de mama es el de mayor incidencia (16.8% de todos los tumores malignos) y representa un tercio de los cánceres femeninos, con una tasa de 73 casos por cada 100.000 mujeres; mientras que el cáncer de pulmón es el tercero en frecuencia en ambos sexos (9.3% de todos los tumores malignos, 28 casos/100.000 hombres y 12 casos/100.000 mujeres).⁽³¹⁾

CRITERIOS Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Derrame pleural tuberculoso

En este trabajo se han incluido casos de DPT no sólo con diagnóstico de certeza sino también con diagnóstico probable. La dificultad para obtener un aislamiento de MTB o encontrar GCN típicos asociados a BAAR+ ha sido descripta en la mayoría de las series publicadas. A modo de ejemplo, en una publicación de Porcel y col.⁽²¹⁾, donde se incluyeron 275 pacientes con DPT, sólo 96 tuvieron una TB pleural demostrada.

En esta serie el esputo fue positivo en el 36.4% de las 22 veces que fue solicitado. La sensibilidad del esputo reportada oscila entre el 10 y el 30%, pudiéndose aumentar hasta un 55% con esputo inducido, dependiendo si hay afectación concomitante o no del parénquima pulmonar.⁽³²⁾ La baciloscopía directa del *líquido pleural* fue positiva en un solo caso y el cultivo en medio sólido en el 17,6%. Estos resultados son coincidentes con otros estudios publicados donde la microscopía del LP reveló BAAR en menos del 10%⁽³³⁻³⁵⁾ y donde los medios de cultivo sólidos tuvieron una baja sensibilidad que osciló entre el 7 y el 36%.^(34, 36) Los medios líquidos modernos tienen una sensibilidad superior (63% en una serie de 382 pacientes) pero no están disponibles en todas las instituciones.⁽²⁾ Los pacientes con infección por VIH tienen más probabilidades de tener un cultivo de LP positivo; sin embargo ocurrió en solo uno de los 6 pacientes que presentaban esta comorbilidad.^(2, 37, 38) La PCR MTB en LP tiene una S variable reportada menor al 60%.⁽³⁹⁾ En esta serie fue detectable en 6 de 16 casos solicitados (37.5%). De modo similar, en un metanálisis que incluyó 18 estudios, la S y la E del ensayo GeneXpert MTB/RIF en LP fueron del 46% y el 99%, respectivamente.⁽⁴⁰⁾ Respecto a la PCR en tejidos pleurales no se solicitó en ningún caso. En un trabajo publicado por Montenegro y col. de 43 biopsias de pleura con alta sospecha clínica de TBC, 72% resultaron positivas por PCR y 37% por tinción de ZN, pudiendo ser de utilidad ante la presencia de condiciones de inmunosupresión donde la lesión tuberculosa aparece como granulomas poco definidos, no caseosos y con un variado espectro histopatológico.⁽⁴¹⁾

Las *biopsias pleurales* se realizaron en la mayoría de los casos, siendo la BCP percutánea el método de elección ante la sospecha de esta etiología. La misma fue diagnóstica en el 76.56% (3 de cada 4 pacientes). En el caso de que la *pleuresía tuberculosa* sea el diagnóstico más probable la BCP tiene un valor indiscutible ya que presenta una elevada sensibilidad con un intervalo reportado que oscila entre 66 y 94% como puede verse en la Tabla 10. La tinción de ZN en la muestra fue positiva en el 20.7%, sin embargo, no contribuyó al diagnóstico porque la histopatología también evidenció GCN típicos. Mientras que una serie no halló tinción de ZN positiva en ninguna muestra, otras informaron tasas entre el 10 y 37%.^(28, 33-35, 42, 43) El rescate del BAAR en el cultivo de la biopsia fue del 28%, valor bajo en comparación con otros trabajos donde se informaron cifras de hasta un 70%;⁽³⁴⁾ lo que podría estar en relación a las pocas muestras enviadas para estudio, en promedio de 1 a 3. En un ensayo prospectivo realizado por Diacon y col. en un área de alta prevalencia de TBC donde se comparó la toracoscopia médica versus BCP con aguja de Abrams se halló que la combinación histología-cultivo tenía una sensibilidad del 100% versus 78%, respectivamente.⁽⁴⁴⁾ El rendimiento diagnóstico del estudio histopatológico y microbiológico del LP combinado con la BCP es alto y no difiere con la toracoscopia.^(36, 45) Esto fue la evidencia que sustentó la recomendación de la BTS para realizar esta instrumentación como primera elección en zonas de alta prevalencia de TBC.⁽⁶⁾ El principal hallazgo histológico de las biopsias pleurales fue GCN (47%) seguido por GSN (33.3%) y hallazgos inespecíficos en el 19.7%. Como ya se mencionó, el patrón característico de la pleuresía tuberculosa es la presencia de GCN, sin embargo los granulomas pueden ser no necrotizantes (GSN) o una mezcla de ambos tipos.⁽¹⁰⁾ En forma similar a este estudio, en un trabajo publicado en Chile en el 2020 se analizaron retrospectivamente 75 biopsias de pulmón, pleura y mediastino con granulomas, siendo la TB la principal causa; la GCN se halló en el 51.4% y fue exclusiva de este diagnóstico, mientras que el 35.1% presentó GSN y el 13.5% granulomas no necrotizantes; por otra parte de las 18 pleuras estudiadas sólo en 1 caso se diagnosticó sarcoidosis.⁽¹³⁾ En nuestro estudio no hubo en ningún caso diagnóstico de sarcoidosis dado que ningún paciente presentó clínica y/o imágenes compatibles y en todos los casos la respuesta al tratamiento antibacilar fue completa sin recidiva en controles posteriores. Consideramos que la sarcoidosis pleural es una entidad excepcional como causa de DP ya que, si bien en el 90% de los casos el compromiso pulmonar es

la principal manifestación de esta enfermedad, la asociación con derrame pleural es poco frecuente ocurriendo aproximadamente en el 1-3% de los casos y sólo se han reportado 70 casos en 44 publicaciones desde el año 1947.⁽⁴⁶⁾

Todos los métodos mencionados tuvieron un *rédito diagnóstico global* del 93,3%. (ver Tabla 4). Los resultados de este trabajo son semejantes a un estudio realizado por Valdés y col.⁽⁴²⁾ en 254 pacientes, donde la BCP sola tuvo un rendimiento de aproximadamente el 80% y cuando se agregó la tinción y el cultivo de BAAR aumentó a 91%; resultados similares reportaron Escudero Bueno⁽³³⁾ (86%) y Poe⁽³⁸⁾ (90%). Por lo expuesto, destacamos la importancia de combinar distintos métodos para aumentar la capacidad diagnóstica.

Respecto a la *sensibilidad antibiótica* solo un paciente (1/30 casos con aislamiento de MTB, 5%) presentó resistencia a la isoniacida. Según datos estadísticos de Argentina la probabilidad de pacientes nuevos de tener resistencia a drogas es de 1,67%. En el 2022 se registraron un total de 379 casos de TBC resistente (2.5% del total de casos notificados), el 33% fueron MDR y el 81.5% de los casos se concentraron en Buenos Aires, CABA y Santa Fe.⁽³⁰⁾ No se conocen datos locales respecto a patrones de resistencia en DPT pero un trabajo publicado en EEUU concluyó que los patrones de farmacorresistencia reflejan ampliamente los de la TBC pulmonar.⁽⁴⁷⁾

En la Tabla 10 a modo de resumen se citan los resultados de los principales trabajos publicados respecto a BCP y otros métodos diagnósticos de DPT. En este estudio y otros citados, de los métodos solicitados los que aportaron mayor utilidad son el análisis histológico de la BP y el cultivo de la misma. Si bien se puede observar que la PCR en líquido pleural tuvo elevada positividad (6/16 casos solicitada) los costos han limitado su indicación a casos particulares.

RÉDITO DIAGNÓSTICO EN DERRAME PLEURAL TUBERCULOSO (%)						
Estudios	Biopsia percutánea-AP	Biopsia-ZN	Biopsia-cultivo	LP-ZN	LP-cultivo	Rérito Global
Mungall y col. 1980 (n:8/55) ⁽⁴⁸⁾	88.0	-	-	-	-	-
Poe y col. 1984 (n: 83/211) ⁽³⁸⁾	90.0	-	70.0	-	20.0	90.0
Giménez y col. 1986 (n: 88) ⁽³⁴⁾	78.5	22.6	54.8	0.0	12.9	-
Escudero Bueno y col. 1990 (n: 107/414) ⁽³³⁾	77.6	0.0	39.2	0.0	13.0	86.0
Valdés y col. 1998 (n: 254) ⁽⁴²⁾	79.8	25.8	56.4	5.5	36.6	91.0
Jimenez y col. 2002 (n: 16/84) ⁽⁴⁹⁾	87.5	37.5	56.2	6.25	31.2	93.7
Diacon y col. 2003 (n: 42/51) ⁽⁴⁴⁾	66.0	-	48.0	-	7.0	79.0
Hira y col. 2011 (n: 19/25) ⁽⁵⁰⁾	94.0	10.5	15.7	-	-	-
Ruan y col. 2012 (n:149) ⁽³⁵⁾	74.0	-	-	-	63 .0*	-
Sahn y col. 2013 (n: 548) ⁽⁴³⁾	77.6	24.3	52.8	6.0	36.0	-
Pereyra y col. 2013 (n:113/575) ⁽⁵¹⁾	77.0	-	15.0	-	-	92.0
Solooki y col. 2013 (n:59/171) ⁽³⁶⁾	88.1	-	-	-	-	-
Porcel y col. 2013 (n:275/3000) ⁽²¹⁾	-	-	-	-	18.50	-
Estudio presente (n: 61/166)	76.56	20.7	28.0	1.4	17.6	93.3

*medio líquido de cultivo

Derrame pleural maligno

Se consideraron únicamente pacientes con diagnóstico de certeza de malignidad. Es necesario aclarar que nuestro trabajo no tuvo como objetivo evaluar prevalencia, ya que se descartaron los casos probables no confirmados ante la posibilidad de incluir derrames paraneoplásicos (falsos positivos) que pudieran alterar la interpretación de los resultados del análisis citofisicoquímico del LP. En este sentido, la dificultad para realizar un diagnóstico de certeza fue similar a otros trabajos publicados; citamos nuevamente a la serie de Porcel y col.⁽²¹⁾ donde en solo el 64% de los casos tuvieron un diagnóstico histopatológico confirmatorio del compromiso pleural maligno.

Ante la sospecha de malignidad los principales métodos diagnósticos utilizados fueron la *biopsia cerrada de pleura* y la *citología*, indicándose en general a la biopsia quirúrgica en segunda instancia (17 casos).

La *BCP* fue positiva en el 44% de los pacientes biopsiados (1 de cada 2 pacientes), similar a los resultados de Maskell⁽⁵²⁾ y Chakrabarti⁽⁵³⁾. El rédito diagnóstico para mesotelioma fue apenas menor (42.6%), dentro del intervalo reportado (21-81%). Hay que destacar un peor desempeño de la *BCP* en DPM en comparación con DPT dado que la infiltración neoplásica es a menudo irregular, motivo por el cual la toracoscopia médica junto con la VATS se consideran los métodos de referencia para la obtención de biopsias cuando hay sospecha de una etiología neoplásica.^(6, 54, 55) Como se puede observar en la Tabla 11, los estudios previos realizados sobre el desempeño de la *BCP* para el diagnóstico de malignidad, ya sea sola o comparada con métodos guiados por imagen o por toracoscopia, demuestran que la biopsia percutánea a ciegas utilizando las agujas de Cope o de Abrams permiten diagnosticar entre el 21% y 81% de los casos de neoplasias como causa del DP. Esta variabilidad en los resultados puede obedecer a la heterogeneidad de los trabajos en cuanto a áreas geográficas, diseño, número de pacientes incluidos, tipo de neoplasias más frecuentes, instrumental utilizado y número de biopsias y tomas realizadas. Cuando la BP es guiada por algún método de imagen, ya sea ultrasonido o TC, se obtiene un mayor rendimiento, con valores entre el 77% y 87%^(52, 56, 57) y si además existe engrosamiento pleural mayor de 1 cm se incrementa a un 95%, semejante a cuando la biopsia se obtiene por TM o quirúrgica⁽⁵⁴⁾. Esto es especialmente útil ante la sospecha de mesotelioma donde la sensibilidad de la biopsia a ciegas es menor que en otros tipos de neoplasias.⁽⁵⁸⁾ En nuestra serie las biopsias percutáneas se han realizado a ciegas en todos los casos, sin guía ecográfica.

Respecto a la *citología* fue positiva en un 54.25%, similar a otros resultados reportados entre un 50 y 72%.^(2, 6) Una segunda o tercera citología solo mejora el rendimiento en un 20 y 5%, respectivamente, y es mayor en adenocarcinoma que en mesotelioma o carcinoma escamoso cuya sensibilidad reportada es apenas del 25- 30%.^(2, 6, 7, 15) En este trabajo, al igual que en otras publicaciones, el rendimiento de la citología superó al de la *BCP*^(2, 49), sin embargo, en un 18% de los casos con citología negativa la *BCP* contribuyó al diagnóstico y la combinación citología/*BCP* permitió aumentar la capacidad diagnóstica a un 72%. El rédito diagnóstico depende de muchas variables como ser el volumen de líquido analizado, la preparación de la muestra, el tipo de tumor, la experiencia del patólogo y el instrumental que utiliza.⁽⁶⁾ Un estudio de 414 pacientes informó un rendimiento diagnóstico adicional de solo el 7% mediante biopsia con aguja de Abrams sobre el análisis citológico del LP, menor que en esta serie de casos, esto podría deberse a que el servicio de Anatomía Patológica no cuenta con una citocentrífuga especializada, pudiendo disminuir la sensibilidad de la citología.⁽⁵⁹⁾ No obstante, es importante enfatizar que si bien el estudio citológico es útil para el manejo clínico del paciente, se necesita material histológico para determinar con

precisión el origen y la estirpe tumoral con técnicas inmunohistoquímicas a fin de indicar el tratamiento oncológico adecuado.

Tabla 11	
BCP- RÉDITO DIAGNÓSTICO PARA MALIGNIDAD	
Estudios	%
Mungall y col. 1980 (n: 36/55) ⁽⁴⁸⁾	72.0
Poe y col. 1984 (n: 83/211) ⁽³⁸⁾	65.0
Edmondstone y col. 1990 (n: 20/28) ⁽⁶⁰⁾	60.0
Escudero Bueno y col. 1990 (n: 189/414) ⁽³³⁾	59.8
Maskell y col. 2003 (n: 17/24) ⁽⁵²⁾	47.0
Chakrabati y col. 2006 (n: 46/75) ⁽⁵³⁾	51.0
Pereyra y col. 2013 (n: 201/575) ⁽⁵¹⁾	59.2
Botana y col. 2013 (n: 20/67) ⁽⁵⁶⁾	60.0
Solooki y col. 2013 (n: 95/171) ⁽³⁶⁾	58.9
Baez-Saldaña y col. 2017 (n: 587/863) ⁽⁶¹⁾	77
Estudio presente (n: 69/166)	49.3
BCP- RÉDITO DIAGNÓSTICO PARA MESOTELIOMA (%)	
Estudios	%
Beauchamp y col. 1992 (n: 7/20) ⁴⁸	71
Boutin y col. 1993 (n: 145) ⁽⁵⁸⁾	21
Maskell y col. 2003 (n: 11/24) ⁽⁵²⁾	55
Chakrabati y col. 2006 (n: 13/75) ⁽⁵³⁾	31
Solooki y col. 2013 (n: 11/171) ⁽³⁶⁾	36.3
Baez-Saldaña y col. 2017 (n: 130/863) ⁽⁶¹⁾	81
Estudio presente (n: 7/166)	42.6

Tabla modificada de Baez-Saldaña y col.¹⁰

Derrame pleural idiopático

A pesar del algoritmo diagnóstico habitual no se puede establecer la causa del DP en aproximadamente un 20% de los casos⁽²²⁾; no obstante, en este trabajo solamente un 1% (2 pacientes) fue interpretado como DP de causa desconocida, debiendo aclarar que se descartaron casos de DP sin causa alguna aparente que no fueron biopsiados (por la posibilidad de falsos negativos). El hallazgo de una pleuritis inespecífica no es tranquilizador, sin embargo los estudios de seguimiento de DP idiopáticos han demostrado que solo un 5-8% serán diagnosticados de cáncer.⁽²⁾ Ferrer y col.⁽⁶²⁾ siguieron prospectivamente a 40 pacientes con derrames exudativos no diagnosticados; el 80% permaneció sin diagnosticar después de 62 meses, resolviendo espontáneamente en la mayoría de los casos.

Derrame pleural secundario

Se incluyeron únicamente 13 pacientes con biopsias pleurales negativas dado que los casos excluidos no contaban con estudios completos y el diagnóstico final en estos casos fue por criterio clínico sin biopsia pleural. La IRC en HD fue la principal causa en este grupo ya que nuestra institución cuenta con un servicio de hemodiálisis.

DIFERENCIAS EN LAS VARIABLES POBLACIONALES ANALIZADAS SEGÚN ETIOLOGÍA (DPT VS DPM)

Los DP en general suelen predominar en el sexo masculino y los de origen tuberculoso en pacientes más jóvenes comparados con los malignos.⁽²¹⁾ En concordancia con lo expuesto, se evidenció un predominio de DPT en varones (62.2%) con una edad media de 36,6 ± 13,75 años. Por otra parte, el DPM se asoció con el sexo femenino, siendo el cáncer de mama el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado, y con una edad mayor (54,5 ± 10,36 años). En relación a comorbilidades, los pacientes con HTA, DBT, EPOC, y fumadores tuvieron más riesgo de tener un DPM. La mayor prevalencia de HTA, DBT probablemente se asocie a la mayor edad de los pacientes con DPM. En un trabajo publicado por Rajawat y col. la edad mayor a 50 años, el sexo femenino y el antecedente de tabaquismo se asociaron con malignidad.⁽⁶³⁾ La historia de cáncer también sugirió fuertemente la presencia malignidad, especialmente en cáncer de mama, algo ya mencionado por Porcel y col.⁽⁶⁴⁾ La TBC es la causa más común de DP a predominio linfocítico en pacientes con infección por HIV; aquí no se encontró una asociación a destacar ya que hubo pocos pacientes incluidos, pero 4 de los 6 casos tuvieron etiología tuberculosa.^(2, 9)

En la *anamnesis* existen datos que pueden orientar a la etiología. La presencia de fiebre, dolor torácico tipo pleurítico y sudoración nocturna se asoció en forma significativa a DPT, mientras que los pacientes con DPM tuvieron más disnea y el tiempo de evolución de los síntomas fue más prolongado. Resultados similares fueron reportados por Groot⁽⁶⁵⁾, Marel⁽⁶⁶⁾ y Porcel.^(67, 68)

Ninguno de los *hallazgos bioquímicos* es específico pero existen algunas características que nos permiten inclinar hacia un diagnóstico en particular.

- La presencia de un LP de aspecto hemorrágico aumentó la probabilidad de malignidad en nuestra serie (OR=20; <0,001); el 25.6% de los pacientes tuvieron DP hemáticos o serohemáticos y de éstos el 81% fueron de origen neoplásico. Esto supera a lo publicado por Villena et. donde la causa más frecuente de DP serohemático fue el cáncer en un 47% de los casos.⁽⁶⁹⁾
- Asimismo, los DPM presentaron en sangre más leucocitosis, neutrófilos, LDH y valores elevados de RDW, así como también líquidos pleurales con mayor porcentaje de PMN, células mesoteliales, presencia de células con rasgos atípicos y menor concentración de colinesterasa. Varios estudios han encontrado que los pacientes con DPM tienden a tener niveles más altos de LDH sérica en comparación con aquellos con DP benignos.^(66, 70, 71) De hecho, la relación entre la LDH sérica y el ADA pleural (conocida como "cociente de cáncer") se ha propuesto como una herramienta útil para distinguir entre DPM y no malignos; siendo un punto de corte ≥20 altamente predictivo de malignidad en pacientes con exudados pleurales (S 98%, E 94%, OR 32.6).⁽⁷⁰⁾ Sin embargo, como se analizará luego, se optó por utilizar la LDH pleural para calcular este índice basándonos en publicaciones previas, ya que lo consideramos más práctico que depender de una determinación sérica. Un metaanálisis concluyó que el RDW es un marcador de mal pronóstico en pacientes con cáncer.⁽⁷²⁾ Rezaeifar y col. analizaron la utilidad de esta determinación en el estudio del DP encontrando niveles más elevados en exudados secundarios a etiología neoplásica (en 35 pacientes con DPM el 83% presentaban RDW ≥14.9%).⁽⁷³⁾ Koma y col.⁽²⁷⁾ informaron una asociación entre valores de RDW más altos con estadios clínicos más avanzados de cáncer y un peor pronóstico en comparación con valores de RDW más bajos.⁽⁷⁴⁾ Respecto a la relación de malignidad con niveles bajos de colinesterasa sérica existe un estudio publicado

por García Pachón y col.⁽⁷⁵⁾ que halló que una relación entre la colinesterasa pleural y la colinesterasa sérica ≤ 0.42 en DP linfocíticos era indicador de malignidad (S 56%, E 90%), mientras que una relación ≥ 0.45 era indicadora de DPT (S 97%, E 51%), no habiendo otra publicación al respecto que valide nuestro hallazgo.

- Los DPT presentaron en sangre más linfomonocitosis, proteínas y reactantes de fase aguda elevados (VES y PCR), mientras que los líquidos pleurales presentaron mayor recuento de elementos, MMN, proteínas, amilasa y menor de concentración glucosa. La VES es un marcador indirecto de inflamación activa, en la pleuresía tuberculosa suele estar marcadamente elevada con valores frecuentemente superiores a 50 mm/h, reflejando la intensa respuesta inflamatoria, mientras que en DPM puede estar moderadamente elevada, o incluso ser normal, dependiendo del tipo de tumor y de la respuesta inflamatoria asociada, con valores típicamente entre 20-50 mm/h y asociándose con estadios más avanzados.⁽⁷⁶⁾ Valores más elevados de PCR en DPT vs DPM también se reportaron.⁽⁷⁰⁾ Se encontró una asociación significativa de DPT con linfocitosis en LP, como así también mayor recuento de elementos, resultados similares fueron hallados por Deleanu y col.⁽⁷⁷⁾ Un predominio de linfocitos está presente en el 60 a 90% de los casos de DPT dependiendo del momento de la toracocentesis, ya que el líquido recolectado en los primeros días puede exhibir un predominio transitorio de neutrófilos. Múltiples estudios han comparado directamente los niveles de proteína entre DPT y DPM, demostrando niveles más altos en relación a la etiología tuberculosa con significancia estadística.^(43, 67, 68, 78, 79) Del mismo modo se han reportado niveles más bajos de glucosa en líquido pleural.^(67, 68) Respecto a la amilasa pleural, no existe evidencia publicada que respalde que los DPT presenten valores de amilasa pleural más elevados, por el contrario, niveles elevados se han asociado a neoplasia pleural maligna (especialmente adenocarcinoma). Aproximadamente el 10% de los DPM tienen niveles elevados de amilasa en LP, sin embargo, la verdadera utilidad de este parámetro es ante la sospecha de patología pancreática (pancreatitis aguda, pseudoquist) o rotura esofágica, dada la baja especificidad para malignidad no se recomienda de rutina.^(6, 80)
- Respecto a la literatura local, existe un trabajo publicado en la Argentina por Gonzalez y col. en el año 2019 que incluyó 82 pacientes, 47 con DPT y 35 con DPM, con el objetivo de desarrollar un score de utilidad para diferenciar ambas etiologías, en donde se encontró también una diferencia significativa en relación a la edad (DPT 37.6 años vs DPM 61.9 años) pero no así en el sexo. En líquido pleural, los pacientes con DPT presentaron valores de ph y glucosa más bajos con niveles de proteína, LDH y elementos más elevados en forma significativa. De modo similar, en este trabajo los pacientes con TB presentaron mayor recuento de elementos, niveles más altos de proteínas y menor concentración de glucosa en forma significativa.⁽⁸¹⁾
- Hasta un 5-8% de los derrames pleurales exudativos son eosinofílicos pero su significancia diagnóstica y pronóstica es controversial.⁽²⁾ Clásicamente se ha asociado a enfermedades benignas y autolimitadas (neumotórax, hemotórax, asbestosis, fármacos, toracocentesis previas, infecciones parasitarias).⁽¹⁵⁾ En el estudio de Adelman y col.⁽⁸²⁾ aproximadamente el 40% de los DP idiopáticos eran eosinofílicos y la eosinofilia fue excepcional en el DPT (afectando a menos del 2% de los casos) concluyendo, de este modo, en que la presencia de este tipo de derrame alejaba la posibilidad de malignidad o TBC subyacente. Similarmente, Sevgiye y col. en una serie de 60 pacientes, diagnosticaron causas benignas en un 43.3%, idiopáticas en un 20% y malignas en un 36.7% de los casos, sugiriendo que la eosinofilia pleural en una toracocentesis inicial no es un hallazgo útil.⁽⁸³⁾ En esta serie sólo

4 pacientes tuvieron eosinofilia pleural (2.44%); de ellos 3 fueron secundarios a DPM y 1 por DPT. El paciente con DPT fue diagnosticado por cultivo del LP y había tenido antecedente de toracocentesis previas. Resultados similares fueron publicados por Reechaipichitkul donde las principales causas de DP con predominio de eosinófilos fueron cáncer (46%), idiopática (22%) y TBC (10%).⁽⁸⁴⁾ En relación a los *estudios por imágenes* solicitados, considerando las radiografías de tórax, en esta serie predominaron los DP moderados (56.7%) y la presencia de un DP severo o masivo se asoció en forma significativa a malignidad (61.7%). Esto supera resultados reportados por Porcel⁽²¹⁾ y Jimenez⁽⁴⁹⁾ donde el 58% de los DP severos/masivos y el 53% de los DP masivos fueron asociados a esta patología, respectivamente. Como hemos visto, la metástasis de cáncer de mama fue el tumor más frecuente, encontrando una correlación entre la mama afectada y el lado del DP en un 64.7%; similar a lo reportado por Goldsmith⁽⁴⁾ quien revisó las autopsias de 365 pacientes con cáncer de mama diseminado encontrando que el 46% tenían DP y en un 58% estaba afectado el mismo lado que la mama comprometida; en otra serie se hallaron DP ipsilaterales en un 70%.⁽¹⁾ En la TC de tórax las características sugerentes de malignidad incluyen cualquier lesión pleural ≥ 1 cm ya sea nódulos, masas o engrosamiento (especialmente parietal circunferencial y mediastinal), nódulos/masas pulmonares, metástasis hepáticas, masas abdominales y la ausencia de loculaciones pleurales, derrame pericárdico o cardiomegalia.⁽⁸⁵⁾ En un estudio retrospectivo de 211 pacientes con DPM, 144 tenían TAC con signos de malignidad previo a la realización de la toracoscopia diagnóstica (S 68.2%), con valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) del 80% y 65%.⁽⁸⁶⁾ Se realizó TC en 124 pacientes, 57% con DPM, con hallazgos sugestivos de malignidad en la mayoría de ellos; resultándonos útil a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas, como elegir qué pacientes debían ser evaluados con biopsias invasivas, evitando procedimientos innecesarios.

ÍNDICES LDH/ADA, MNN/PMN y MNN/LEU (DPT vs DPM)

En LP los niveles de LDH y ADA se elevan tanto en el DPT como en el DPPN y DPM. Sin embargo, la LDH tiende a elevarse proporcionalmente más en los DPPN y DPM y, de manera similar, el ADA tiende a ser más alto en el DPT. Se ha propuesto que la relación LDH/ADA es significativamente menor en la TB que en DP no tuberculosos (DPnT) y que puede ser útil para diferenciar el DPT de otras causas, principalmente cuando los valores de linfocitos no están disponibles.^(2, 17) En esta serie hubo una diferencia significativa al comparar DPT vs DPM, hallándose con un punto de corte ≤ 20.1 una S 80% y E 89%. Este resultado se asemeja al publicado por Beukes y col. en una cohorte de 228 pacientes (DPT 6.20 vs DPnT 34.3, $p < 0.001$), donde un punto de corte de ≤ 12.5 tuvo el mejor diagnóstico general (S: 86% y E: 88%) y ≤ 10 una mejor especificidad (S: 78% y E: 90%).⁽¹⁷⁾ Otro estudio publicado por Wang y col. donde compararon la relación LDH/ADA en el grupo de DPT versus DPPN, encontró un resultado similar (10,88 frente a 66,91; $p < 0,001$) con un alto valor predictivo al utilizar un punto de corte de 16,20.⁽⁸⁷⁾

El Índice linfocitos/neutrófilos en LP ha demostrado ser indicativo de pleuresía tuberculosa, sin embargo, en esta serie no se pudo estimar dado que en el informe citofisicoquímico inicial emitido por el laboratorio central se detalla únicamente el porcentaje de células MNN y PMN.^(88, 89) Un estudio retrospectivo publicado en China en el 2021 demostró que la relación MNN/LEU también puede utilizarse para diagnosticar DPT. Se halló que fue significativamente mayor en DPT vs DPnT ([95,9% vs 77,8%, $p < 0,001$]) y que un punto de corte de 93.7% tenía una S de 64% y una E del 79%; en nuestro trabajo también encontramos una diferencia significativa (DPT 0.86 vs DPM 0.70, $p < 0.000$).⁽¹⁶⁾ Del mismo modo, una relación MNN/PMN elevada puede ser indicativa de TB pleural en un contexto

clínico adecuado.⁽¹⁾ Al comparar este índice en nuestra población encontramos una diferencia significativa (DPT 21,33 ± 27,65 vs DPM 9,90 ± 12,45, p 0.001).

PROTEÍNAS EN LÍQUIDO PLEURAL (DPT vs DPM)

Respecto a los niveles de proteínas en líquido pleural hallamos que un punto de corte ≥ 4,99 se relacionó con una S del 74.7% y una E del 77% para el diagnóstico de DPT. Esto se compara con publicaciones previas de otros autores como Porcel⁽⁶⁷⁾ (punto de corte >5: S 74% y E 80%) y Neves⁽²⁵⁾ (punto de corte >4,1: S 86% y E 56%).

ADA PLEURAL

El desarrollo de biomarcadores y tecnologías moleculares puede ser valioso como herramienta diagnóstica y así reducir la necesidad de BP invasivas. Existen marcadores tumorales que pueden elevarse pero no son específicos, lo cual hace su uso limitado (CEA, CA125, CA15-3, mesotelina, entre otros).^(2, 6, 7) Distinta es la situación ante la sospecha de pleuresía tuberculosa donde el ADA pleural surgió como un biomarcador útil. Se ha reportado un amplio rango de valores de corte (35–60 U/L); 40 U/L tiene una S del 88-91% y una E del 96-97% en zonas de alta prevalencia.^(2, 9, 44) En un trabajo publicado en España por Porcel en 2100 pacientes con DPT un ADA >35 U/L arrojó una S del 93% y una E del 90%.⁽⁹⁰⁾ En poblaciones con baja prevalencia el VPN sigue siendo alto a pesar de que el VPP disminuye; Jimenez y col. reportaron que el 97-98% de los DP linfocíticos sin TBC tienen valores <40 U/L lo que justifica la búsqueda de diagnósticos alternativos.^(91, 92) Entre las causas de falsos negativos se incluyen el DPT temprano, el tabaquismo y el envejecimiento, mientras que dentro de los falsos positivos se pueden mencionar los DP secundarios a artritis reumatoide, DPM (particularmente linfomas) y DPPN.^(2, 6) En este trabajo se analizaron distintos puntos de corte para diferenciar DPT de otras etiologías encontrándose para 35.5 UI/L una S: 94.7% y E: 91.1%; para 40 UI/L una S: 85.9% y E: 91.1%; y para 60 UI/L una S 79.6%, E 91.1%, valores similares a los reportes previos. Además, un punto de corte de 40 UI/L aplicado a pacientes con DP no tuberculoso permitió excluir TBC en el 91%, dentro de los falsos positivos encontrados un paciente con linfoma y otro con IRC donde se descartó TBC por biopsia quirúrgica. Los niveles elevados de IFN-γ son también un biomarcador sensible y específico para el diagnóstico de DPT pero incapaces de distinguir entre la infección latente y la enfermedad activa.⁽⁷⁾ Un metaanálisis informó que IFN-γ >131.3 pg/mL tenía una S y E del 89% y el 97%, respectivamente; sin embargo no se utiliza en nuestro hospital debido a su alto coste.⁽⁹³⁾ Una gran limitación de estos marcadores es que no proporcionan información acerca de la sensibilidad del *Mycobacterium tuberculosis* a las drogas antibacilares, sumado a la posibilidad de falsos positivos. Las técnicas moleculares tienen elevada especificidad (>95%) y permiten conocer patrones de resistencia antibiótica en forma rápida, no obstante, son técnicas costosas y su sensibilidad varía por lo cual su uso no está estandarizado en la práctica asistencial.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Dentro de las limitaciones de este trabajo se pueden mencionar:

- Su **diseño retrospectivo**, ya que muchos datos recolectados dependen de la calidad de los registros médicos y la falta de documentación uniforme puede limitar la obtención de información relevante.
- La inclusión de un **único centro hospitalario**, con lo cual los hallazgos podrían no ser aplicables a poblaciones o regiones con diferentes características epidemiológicas.
- La **exclusión** de pacientes con elevada sospecha de derrame pleural maligno sin confirmación citológica o histológica del compromiso pleural dada la posibilidad de que sean derrames pleurales paraneoplásicos (falsos positivos); lo cual podría representar un subdiagnóstico de la etiología neoplásica (sesgo de selección). Del mismo modo, pacientes con elevada sospecha de derrames pleurales idiopáticos o secundarios en quienes las biopsias pleurales no fueron realizadas.

Dentro de las fortalezas se destaca:

- La **duración** del estudio, lo que permitió incluir una cantidad considerable de casos y garantizar una mayor representación temporal de las prácticas clínicas y variaciones epidemiológicas.
- Un **tamaño muestral** adecuado con suficiente poder estadístico para detectar diferencias significativas entre las dos principales causas de derrame pleural halladas (maligno y tuberculoso), aplicables a la práctica médica.
- La inclusión de pacientes con **diagnósticos de certeza** en casi la totalidad de la población estudiada, lo que asegura una alta validez y confiabilidad en la clasificación de los grupos estudiados.
- La **relevancia epidemiológica**, ya que el estudio aborda patologías de alta prevalencia e impacto clínico, contribuyendo al conocimiento local y por ende a las tomas de decisiones.
- Los resultados del estudio pueden ser utilizados como referencia para **futuros estudios prospectivos** que evalúen la validez de los hallazgos y exploren estrategias diagnósticas o terapéuticas, así como también la posibilidad de realizar **scores diagnósticos** que incluyan múltiples variables mejorando la precisión diagnóstica y la indicación de estudios invasivos.

CONCLUSIONES

En este estudio, las principales etiologías de los derrames pleurales linfocíticos fueron la tuberculosis y las neoplasias, con una prevalencia destacada de cáncer de mama y cáncer de pulmón.

En el derrame pleural tuberculoso, la biopsia cerrada de pleura (BCP) demostró ser el método diagnóstico más eficaz, permitiendo alcanzar el diagnóstico en tres de cada cuatro pacientes. Aunque los estudios microbiológicos presentaron una baja sensibilidad, resaltamos la importancia de combinar distintos métodos para optimizar el rendimiento diagnóstico en una patología que sigue representando un desafío clínico. Si bien la determinación ADA en líquido pleural mostró una alta sensibilidad y especificidad con un punto de corte de 35.5 UI/L para diferenciar DPT de otras causas (muy similar a los valores de corte de la bibliografía), la incapacidad para evaluar la sensibilidad a los fármacos antituberculosos, junto con el bajo rendimiento de los cultivos y demora de los mismos, la creciente prevalencia de cepas resistentes y los riesgos del tratamiento empírico, refuerzan el valor de la biopsia pleural como herramienta valiosa en el contexto de una enfermedad endémica en nuestro país.

En el derrame pleural maligno, la BCP fue útil en menos de la mitad de los casos mientras que la citología del líquido pleural resultó ser más redituable. No obstante, la combinación de ambos métodos aumentó significativamente el rendimiento diagnóstico global, lo que resulta crucial en pacientes en estado clínico crítico que no son candidatos a procedimientos quirúrgicos mayores. Sin embargo, dado el valor de la caracterización histopatológica mediante técnicas inmunohistoquímicas e inmunomarcadores, la biopsia quirúrgica sigue siendo el gold estándar en aquellos pacientes que pueden ser candidatos a tratamiento y no presentan contraindicaciones para su realización.

Pudimos identificar variables asociadas a las etiologías más frecuentes. Conocer estas asociaciones nos permite orientar el diagnóstico y, de este modo, optimizar la indicación de procedimientos invasivos y evitar demoras en los tratamientos. En este sentido, hallamos que la pleuresía tuberculosa se asoció significativamente con el sexo masculino, menor edad y antecedente de exposición a un foco de tuberculosis. Clínicamente, los pacientes presentaron con mayor frecuencia dolor torácico, sudoración nocturna y fiebre. En cuanto a los estudios analíticos, mostraron valores más elevados de VES y un líquido pleural con mayor recuento de elementos, predominio de MNN y niveles más altos de ADA. Por otro lado, los pacientes con derrame pleural maligno fueron de mayor edad, predominantemente mujeres y presentaron más comorbilidades. La disnea fue el síntoma principal, con un tiempo de evolución más prolongado. Se observaron niveles más elevados de RDW y LDH en sangre, así como un mayor porcentaje de células en el líquido pleural. Además, la presencia de un aspecto hemorrágico y tamaño severo o masivo se asociaron de manera significativa con esta etiología.

El reconocimiento de patrones diferenciales no solo permite mejorar la aproximación diagnóstica inicial, sino que también sienta las bases para futuras investigaciones que podrían desarrollar scores diagnósticos basados en múltiples variables. La implementación de estos modelos podría mejorar la precisión diagnóstica y guiar de manera más eficiente la indicación de estudios invasivos

o no invasivos, contribuyendo así a una mejor toma de decisiones clínicas y a un manejo más racional de los recursos disponibles.

AGRADECIMIENTOS

A Jana, por motivarme a ser mi mejor versión.

A mi compañero, por mapaternar juntos y alentarme a pesar del cansancio.

A mi familia, por confiar en mí incondicionalmente y por haberme dado la oportunidad de estudiar sin mas preocupaciones.

A mis amigas, por ser fuente de inspiración y contención continuas.

A mi tutora, por su paciencia, tiempo y profesionalismo.

A la universidad pública, por haberme dado las herramientas para ser la médica que hoy en día soy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Light RW. *Pleural Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013..
2. Porcel JM, Azzopardi M, Koegelenberg CF, Maldonado F, Rahman NM, Lee YC. The diagnosis of pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(6):801-15.
3. Porcel Pérez JM. ABC del líquido pleural. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2010;11(2):77-82.
4. Goldsmith HS BH. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967;94:483-88.
5. Li C, Kazzaz FI, Scoon JM, Estrada-Y-Martin RM, Cherian SV. Lymphocyte predominant exudative pleural effusions: a narrative review. *Shanghai Chest*. 2022;6:5-.
6. C Hooper YCGL, N Maskell at el. . Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65:41-53.
7. Mishra EK, Davies RJ. Advances in the investigation and treatment of pleural effusions. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4(1):123-33.
8. Villena Garrido FSyc. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:349-72.
9. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. *J Thorac Dis*. 2015;7(6):981-91.
10. Sanjay Mukhopadhyay MAAG, MD. Granulomatous Lung Disease. An Approach to the Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134.
11. Chopra A. Tuberculous pleural effusion. In: UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024 Oct. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tuberculous-pleural-effusion/>
12. Mukhopadhyay S, Farver CF, Vaszar LT, Dempsey OJ, Popper HH, Mani H, et al. Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries. *J Clin Pathol*. 2012;65(1):51-7.
13. Bello A F, Arancibia H F, Corvalán S F, Valenzuela C H, Fernández F C, Chandía B S. Diagnóstico diferencial en pacientes con granulomas en biopsias de pulmón, pleura y/o ganglios mediastínicos del Instituto Nacional del Tórax. *Rev Chil Enferm Respir*. 2020;36(1):18-25.
14. Ohshima S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: clues and pitfalls: Number 4 in the Series "Pathology for the clinician" Edited by Peter Dorfmuller and Alberto Cavazza. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170012.
15. Light RW EY, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid: their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*. 1973;132:854-60.
16. Lei X, Wang J, Yang Z. Diagnostic Accuracy of Pleural Effusion Mononuclear Cells/Leukocyte Ratio in Tuberculous Pleurisy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:639061.
17. Beukes A, Shaw JA, Diacon AH, Irusen EM, Koegelenberg CFN. The Utility of Pleural Fluid Lactate Dehydrogenase to Adenosine Deaminase Ratio in Pleural Tuberculosis. *Respiration*. 2021;100(1):59-63.
18. Cotran. Ry. Patología estructural y funcional. Edicion O, editor2010.
19. Wick KOLMR. Practical pulmonary pathology: A diagnostic approach Third Edition ed2017.
20. Philip Hasleton DBF. Spencer's Pathology of the Lung. Sixth Edition ed2013.
21. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(5):161-5.
22. Venekamp LN, Velkeniers B, Noppen M. Does 'idiopathic pleuritis' exist? Natural history of non-specific pleuritis diagnosed after thoracoscopy. *Respiration*. 2005;72(1):74-8.

23. Álvarez-Sala Jose Luis PCC, Felipe Rodríguez de Castro Felipe, Rodríguez Hermosa Juan Luis, Villena Garrido Victoria. Neumonología clínica. 2da Edicion. ed2014.
24. Gorelik O, Izakian S, Barchel D, Almoznino-Sarafian D, Tzur I, Swarka M, et al. Changes in Red Cell Distribution Width During Hospitalization for Community-Acquired Pneumonia: Clinical Characteristics and Prognostic Significance. *Lung*. 2016;194(6):985-95.
25. Neves DD DR, da Cunha AJ, Preza PC. What is the probability of a patient presenting a pleural effusion due to tuberculosis? . *Braz J Infect Dis*. 2004;8:311-8.
26. Virga E. Etiología del derrame pleural en pacientes internados en un Hospital de segundo nivel. [Available from: http://www.clinica-unr.com.ar/Posgrado/trabajos-graduados/eliana_virga.pdf.
27. 2023. WHOWGtr. <OMS reporte TBC 2023.pdf>. 2023.
28. Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. *J Thorac Dis*. 2016;8(7):E486-94.
29. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15(3):451-8.
30. Nación MdSdI. Boletín Ministerio de Salud n° 7- TBC y Lepra. 2024.
31. Argentina. MdSdIR. Estadísticas e Incidencia. 2020 [Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>.
32. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):723-5.
33. Bueno CE CM, Castro BC, Martin LM, Ramos SR, Panizo AG. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. . *Arch Intern Med*. 1990;150:1190-4.
34. Giménez. L. Pleuritis tuberculosa: crítica de las técnicas de estudio. *Arch Bronconeumol* 1986;22:160-165.
35. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax*. 2012;67(9):822-7.
36. Mehrdad Solooki MM. Approach to undiagnosed exudative pleural effusion: the diagnostic yield of blind pleural biopsy. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2): 642-647.
37. Von Groote-Bidlingmaier F, Koegelenberg CF, Bolliger CT, Chung PK, Rautenbach C, Wasserman E, et al. The yield of different pleural fluid volumes for Mycobacterium tuberculosis culture. *Thorax*. 2013;68(3):290-1.
38. Poe R IR. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. *Ann Intern Med*. 1984;144(2):325-8.
39. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. *Clin Chest Med*. 2013;34(1):27-37.
40. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, Dendukuri N, Pai M, Steingart KR. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(2):435-46.
41. Montenegro S DC. Eficacia del diagnóstico diferencial de tuberculosis mediante reacción de polimerasa en cadena en lesiones granulomatosas de tejidos fijados en formalina e incluidos en parafina. . *Rev Chilena Infectol* 2014;31:676-81.
42. Valdes L AD, San Jose E, et al. Tuberculous pleurisy: A study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998;158:2017-21.
43. Sahn SA, Huggins JT, San Jose ME, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(6):787-93.
44. 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. *European Respiratory Journal*. 2003;22(4):589-91.

45. MH. B. Closed needle biopsy of the pleura is a valuable diagnostic procedure. *J Bronchol* 1998;5:327-231.
46. Chopra A, Foulke L, Judson MA. Sarcoidosis associated pleural effusion: Clinical aspects. *Respir Med*. 2022;191:106723.
47. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest*. 2007;131(4):1125-32.
48. Mungall I.P.F CPN, Cooke N.T, Roach T. C. Multiple pleural biopsy with the Abrams needle. *Thorax*. 1980;35:600-2.
49. Jimenez D, Perez-Rodriguez E, Diaz G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med*. 2002;96(1):14-7.
50. Hira HS, Ranjan R. Role of percutaneous closed needle pleural biopsy among patients of undiagnosed exudative pleural effusion. *Lung India*. 2011;28(2):101-4.
51. MF P. Role of blind closed pleural biopsy in the management of pleural exudates. *Respir J*. 2013;20:362-6.
52. 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):1326-30.
53. Chakrabarti B RI, Sheard J, et al. The role of the Abrams percutaneous pleural biopsy in the investigation of exudative pleural effusions. *Chest*. 2006;129:1549-55.
54. Haridas N, K PS, T PR, P TJ, Chetambath R. Medical Thoracoscopy vs Closed Pleural Biopsy in Pleural Effusions: A Randomized Controlled Study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(5):MC01-4.
55. Koegelenberg CF, Diacon AH. Pleural controversy: close needle pleural biopsy or thoracoscopy-which first? *Respirology*. 2011;16(5):738-46.
56. Botana-Rial M, Leiro-Fernandez V, Represas-Represas C, Gonzalez-Pineiro A, Tilve-Gomez A, Fernandez-Villar A. Thoracic ultrasound-assisted selection for pleural biopsy with Abrams needle. *Respir Care*. 2013;58(11):1949-54.
57. Adams RF GF. Percutaneous image-guided cutting-needle biopsy of the pleura in the presence of a suspected malignant effusion. *Radiology*. 2001;219:510-4.
58. Boutin C RF. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. *Cancer*. 1993;72:389-93.
59. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985;60(3):158-64.
60. WM E. Investigation of pleural effusion: comparison between fibrooptic thoracoscopy, needle biopsy and cytology. *Respir Med* 1990;84.
61. Baez-Saldana R, Rumbo-Nava U, Escobar-Rojas A, Castillo-Gonzalez P, Leon-Duenas S, Aguirre-Perez T, et al. Accuracy of closed pleural biopsy in the diagnosis of malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):424-30.
62. Ferrer JS, Munoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest*. 1996;109(6):1508-13.
63. Rajawat GS, Batra S, Takhar RP, Rathi L, Bhandari C, Gupta ML. Diagnostic yield and safety of closed needle pleural biopsy in exudative pleural effusion. *Avicenna J Med*. 2017;7(3):121-4.
64. Porcel J LR. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. *American Family Physician*. 2006;73.
65. De Groot M WG. Thoracoscopy in undiagnosed pleural effusions. *S Afr Med J*. 1988;88:706-11.
66. Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest*. 1995;107(6):1598-603.

67. Porcel JMV, Manuel. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit*. 2003;9.
68. Porcel JM, Aleman C, Bielsa S, Sarrapio J, Fernandez de Sevilla T, Esquerda A. A decision tree for differentiating tuberculous from malignant pleural effusions. *Respir Med*. 2008;102(8):1159-64.
69. V. Villena AL-E, R. García Luján. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest*. 2004;125:156-9.
70. Verma A, Abisheganaden J, Light RW. Identifying Malignant Pleural Effusion by A Cancer Ratio (Serum LDH: Pleural Fluid ADA Ratio). *Lung*. 2016;194(1):147-53.
71. Bhaskar Kakarla VK. Utility of Cancer ratio (serum LDH: pleural fluid ADA) for predicting malignancy in patients with exudative pleural effusion. *Journal of Cardio- Thoracic Medicine* 2021;9(817-823).
72. Linhui Hu ML, Yangyang Ding. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:16027-35.
73. Parisa Rezaeifar 1 MN-V, Masoud Nazemiyeh 1, Amir Dorraji 1, Akbar Sharifi 1. Clinical Utility of Red Cell Distribution Width in Patients with Pleural Effusion. *Tanaffos*. 2020;19(364-370).
74. Koma Y, Onishi A, Matsuoka H, Oda N, Yokota N, Matsumoto Y, et al. Increased red blood cell distribution width associates with cancer stage and prognosis in patients with lung cancer. *PLoS One*. 2013;8(11):e80240.
75. E García Pachón 1 IPN. The diagnostic usefulness of cholinesterase in pleural exudates. *Rev Clin Esp*. 1997;197:402-5.
76. Romero M. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integral*. 2002;39:325-9.
77. Deleanu O, Oprea C, Pocora D, Postolache P, Mihaltan F. The Role of Cytology and Biopsy in Malignant and Tuberculosis Pleural Effusions in a Romanian Population. *Chest*. 2014;146(4).
78. Santos AP, Ribeiro-Alves M, Correa R, Lopes I, Silva MA, Mafort TT, et al. Hyporexia and cellular/biochemical characteristics of pleural fluid as predictive variables on a model for pleural tuberculosis diagnosis. *J Bras Pneumol*. 2021;48(2):e20210245.
79. Saiphoklang N. KAaNA. Differences in clinical manifestations and pleural fluid characteristics between tuberculous and malignant pleural effusions. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2015;Vol 46 496-503.
80. Branca P. RM. Routine measurement of pleural fluid amylase is not indicated. *Arch Intern Med*. 2001;161.
81. Gonzalez A, Fielli M, Ceccato A, Luna C. Score for Differentiating Pleural Tuberculosis from Malignant Effusion. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(3).
82. Adelman M AS, Gottlieb J, Haponik EF. Diagnostic utility of pleural fluid eosinophilia. *Am J Med*. 1984;77:915-20.
83. Özkara SK. Clinicopathologic Significance of Eosinophilic Pleural Effusions in a Population with a High Prevalence of Tuberculosis and Cancer. *ACTA CYTOLOGICA*. 2006;51.
84. Reechaipichitkul W. Eosinophilic pleural effusion in adults at Srinagarind Hospital. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2003;34.
85. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, Gonzalez A, Light RW. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. *Chest*. 2015;147(2):513-9.
86. Hallifax RJ, Haris M, Corcoran JP, Leyakathalikhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax*. 2015;70(2):192-3.

87. Wang J, Liu J, Xie X, Shen P, He J, Zeng Y. The pleural fluid lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio differentiates between tuberculous and parapneumonic pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):168.
88. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996;109(2):414-9.
89. 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(5):1098-106.
90. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance of adenosine deaminase activity in pleural fluid: a single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21(5):419-23.
91. Arnold DT, Bhatnagar R, Fairbanks LD, Zahan-Evans N, Clive AO, Morley AJ, et al. Pleural fluid adenosine deaminase (pfADA) in the diagnosis of tuberculous effusions in a low incidence population. *PLoS One.* 2015;10(2):e0113047.
92. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J.* 2003;21(2):220-4.
93. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Chest.* 2007;131(4):1133-41.