



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL DERRAME
PLEURAL.

MENDIETA CEDEÑO CARLOS HARVEY
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL
DERRAME PLEURAL.

MENDETA CEDEÑO CARLOS HARVEY
MÉDICO

MACHALA
2019



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL DERRAME PLEURAL.

MENDIETA CEDEÑO CARLOS HARVEY
MÉDICO

PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN

MACHALA, 01 DE FEBRERO DE 2019

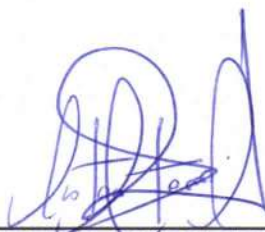
MACHALA
01 de febrero de 2019

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL DERRAME PLEURAL., hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN
0910322510
TUTOR - ESPECIALISTA 1



ZAMBRANO LUNA JUSTINO ALBERTO
0923563266
ESPECIALISTA 2



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 09:48

Urkund Analysis Result

Analysed Document: parametros bioquimicos derrame pleural analisis.docx
(D47086195)
Submitted: 1/21/2019 8:15:00 PM
Submitted By: cmendieta_est@utmachala.edu.ec
Significance: 3 %

Sources included in the report:

<http://www.archbronconeumol.org/es-normativa-sobre-el-diagnostico-tratamiento-articulo-S0300289614000672>
<http://repo.uta.edu.ec/bitstream/123456789/14121/1/%C3%81ngel%20Efra%C3%ADn%20Criollo%20Supe.pdf>

Instances where selected sources appear:

2

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, MENDIETA CEDEÑO CARLOS HARVEY, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado PARÁMETROS BIOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL DERRAME PLEURAL., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de febrero de 2019



MENDIETA CEDEÑO CARLOS HARVEY
0706439049

Resumen

Introducción:

En el estudio diagnóstico del derrame pleural se debe considerar el análisis líquido pleural, para ello contamos con los criterios de Light y otros parámetros bioquímicos para diferenciar patologías que causan exudado y trasudado. El objetivo es establecer, los criterios y parámetros bioquímicos para un correcto enfoque diagnóstico del derrame pleural. **Desarrollo:** Mediante una revisión bibliográfica de tipo descriptivo, se realizó la búsqueda de artículos en PUBMED, SCIENCE DIRECT como en revistas de alto impacto acerca del análisis de los criterios Light y otros parámetros bioquímicos involucrados con el diagnóstico del derrame pleural. Se determinó que existen diferentes parámetros bioquímicos para el análisis del líquido pleural, , son determinados exudados la relación albúmina nivel sérico a líquido pleural (LP) <1.2 , proteínas nivel serio a LP <3.1 , colesterol en LP >60 mg/dl, relación colesterol LP/ sérico >0.3 , el pH <7.45 , bilirrubina LP/ sérico $>$, nivel de ADA con un punto de corte $>35U$ para la tuberculosis pulmonar (Tb) , le medición de la ceruloplasmina como otro nuevo parámetro para exudado ≥ 13.34 mg / dl, con sensibilidad y especificidad de 89.7% y 83.3%, derrame paraneumónico con pH: <7.20 , glucosa: <60 mg/dl, LDH >1000 U/l, proteína C-reactiva >45 mg/dl. **Conclusiones:** El enfoque diagnóstico del derrame pleural debe ser de manera ordenada, dentro del análisis líquido pleural contamos con otros parámetros bioquímicos además de los conocidos criterios de light para diferenciar entre exudado y trasudado.

Palabras claves: Líquido pleural, Derrame pleural, Criterios de Light, Exudado y Trasudado.

Abstract

Introduction: In the diagnostic study of the pleural effusion, pleural fluid analysis should be considered, for this we have Light criteria and other biochemical parameters to differentiate pathologies that cause exudate and transudate. The objective is to establish, the criteria and biochemical parameters for a correct diagnostic approach of the pleural effusion. **Developing:** Through a literature review of a descriptive type, we searched for articles in PUBMED, SCIENCE DIRECT and in high impact journals about the analysis of Light criteria and other biochemical parameters involved in the diagnosis of pleural effusion. It was determined that there are different biochemical parameters for the analysis of pleural fluid, serum exudates are determined albumin level to pleural fluid (LP) <1.2 , proteins serious level to LP <3.1 , cholesterol in LP > 60 mg / dl, LP ratio serum / serum > 0.3 , pH <7.45 , bilirubin LP / serum $>$, ADA level with a cut-off point $> 35U$ for pulmonary tuberculosis (Tb), measurement of ceruloplasmin as another new parameter for exudate ≥ 13.34 mg / dl, with sensitivity and specificity of 89.7% and 83.3%, parapneumonic effusion with pH: <7.20 , glucose: <60 mg / dL, LDH > 1000 U / l, C-reactive protein > 45 mg / dl. **Conclusions:** The diagnostic approach of the pleural effusion must be orderly, within the pleural fluid analysis we have other biochemical parameters in addition to the well-known criteria of light to differentiate between exudate and transudate.

Key Words: Pleural fluid, Pleural effusion, Light criteria, Exudate and Transudate.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
1. OBJETIVO	4
2. DESARROLLO	
2.1.Diferenciación del trasudado versus exudado	4
3. CONCLUSIONES	9
4. ANEXOS	10
5. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	11 - 13

Introducción

Se define como espacio pleural al espacio comprendido entre la pleura parietal y visceral. (1) El volumen y las características del líquido pleural (LP) se determinan mediante una combinación de fenómenos dinámicos que afectan la circulación pulmonar, circulación sistémica, drenaje linfático y movimientos de la caja torácica y del corazón. La producción normal de LP es de aproximadamente $0,01 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{h}$. Un individuo de 60 kg de peso tendría una tasa de entrada de 15 ml / día y los capilares linfáticos pleurales pueden absorber $0.28 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{h}$ (aproximadamente 30 veces más con referencia a la tasa de entrada).(2)

Instituir el origen del derrame es un reto clínico, siendo difícil aún más considerando que la pleura no tiene conexión directa con el medio externo. El paciente con un diagnóstico derrame se debe realizar un meticuloso examen clínico (historia y examen físico), estudio imagenológico y del líquido pleural. (3)

El enfoque diagnóstico de un derrame pleural comienza distinguiendo entre un trasudado de un exudado. El primero resulta de la ultrafiltración del suero a través de las membranas pleurales debido a los desequilibrios en fuerzas hidrostáticas y osmóticas (ocurre en insuficiencia cardíaca congestiva, hidrotórax hepático); y la terapia se enfoca en la enfermedad sistémica subyacente. En contraste, el exudado resulta de una interrupción en la superficie pleural debido a la inflamación y al aumento de la permeabilidad capilar, lo que permite la salida de partículas de gran peso molecular en el espacio pleural. Las causas más comunes son las neoplasias e infecciones; por lo tanto, los exudados a menudo requieren pruebas adicionales para identificar la enfermedad subyacente. (4)

En la evaluación de pacientes con derrame pleural se debe distinguir a quienes tienen líquidos inflamatorios (exudativos) de los que tienen líquidos no inflamatorios

(trasudativos). El uso de los criterios de Light para diferenciar el derrame exudativo del trasudativo (inicialmente descrito en 1972) es el método estándar durante los últimos 45 años. (1) Desde un punto de vista clínico, el trasudado se puede distinguir del exudado midiendo varios parámetros bioquímicos en LP y en sangre; más a menudo aplicando los criterios de Light: relación de proteína total en LP / suero (LP/ S) > 0.5, lactato deshidrogenasa (LDH) LP / S > 0.6 y LDH en LP > 2/3 del valor superior normal en sangre. (2)

1. Objetivo

El objetivo de este trabajo es poder establecer los criterios y parámetros bioquímicos para un correcto enfoque diagnóstico derrame pleural.

2. Desarrollo

Un diagnóstico diferencial en derrame pleural puede ser muy extenso. Es necesaria una revisión sistémica del paciente de manera oportuna y rápida, ya que un retraso en el diagnóstico incidirá en su morbimortalidad. Existen varios métodos para la evaluación de la presencia de líquido en el espacio pleural como la radiografía, ecografía, tomografía de tórax y el análisis del líquido pleural; siendo este último en lo que nos enfocaremos para una correcta interpretación de los diferentes parámetros bioquímicos y así poder definir un tratamiento específico.

2.1. Diferenciación del trasudado versus exudado

Según los criterios de Light, es considerado que un paciente tiene un derrame exudativo cuando se presenta cualquiera de los siguientes hallazgos: una relación de proteína de líquido pleural a proteína sérica mayor que 0.5, una relación de nivel de lactato deshidrogenasa de líquido pleural (LDH) a suero nivel de LDH mayor a 0,6, o un nivel de LDH en el LP superior a 200 UI por litro (> 67% del límite superior del rango normal para el nivel de LDH en suero). (1) (Tabla 1).

Estos criterios reconocen correctamente en la práctica a los exudados (98%), pero clasifican erróneamente como exudados aproximadamente 30% de los derrames pleurales cardíacos y el 20% de hidrotórax hepáticos. Este evento es frecuentemente en los pacientes que han recibido tratamiento diurético o que tienen derrame pleural hemáticos. (5)

Existen otros criterios para establecer entre un exudado y trasudado tomando en cuenta otros parámetros bioquímicos.

Se debe considerar el estudio inicial el aspecto y olor. Un aspecto hemático nos orientará a neoplasia, hemotórax. La coloración blanquecina o un líquido turbio se puede sugerir empiema o quilotórax, el olor pútrido plantea la posibilidad de empiema. (3)

Dentro de otros parámetros bioquímicos tenemos: la determinación del colesterol, diferencia de albúmina y proteínas en plasma/pleura, péptido natriurético (NT-ProBNP), niveles bajo de glucosa en líquido pleural, predominio celular, citología, adenosín - deaminasa (ADA), proteína c reactiva, pH, marcadores tumorales, triglicéridos y factor reumatoide. (Tabla 2).

Si un paciente con insuficiencia cardíaca presenta criterios de Light para exudado, se recomienda establecer el gradiente de albúmina entre el nivel sérico y el del líquido pleural. Si la diferencia es mayor a 1.2 mg/dl se asumirá la naturaleza del DP como un trasudado. (6)

En este contexto, las determinaciones de los péptidos natriuréticos (moléculas secretadas por los ventrículos del corazón en respuesta a la distensión aguda), pueden ser útiles en el diagnóstico de un derrame pleural causado por insuficiencia cardíaca. En un metaanálisis reciente, el rendimiento diagnóstico del péptido natriurético cerebral porción terminal (NT-proBNP) en líquido pleural tuvo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 91%. (4) Un valor en LP mayor a 1.500 pg/ml presenta una alta utilidad para diagnosticar los trasudados de la insuficiencia cardíaca. Un valor de

NT-proBNP en plasma mayor de 500 pg/ml tiene el mismo valor diagnóstico y evita la toracentesis.(7)

Durante la revisión bibliográfica se determinó que los hallazgos individuales que aumentan la probabilidad para que un derrame pleural sea de origen cardiaco, fueron la presencia de un derrame bilateral visto en una radiografía de tórax con un gradiente de proteína de suero a líquido pleural $> 3.1 \text{ g / dL}$ y una concentración de LDH en el líquido pleural $<250 \text{ U /L}$. (8)

Se han propuesto otros criterios para la clasificación como exudado con menor rentabilidad, colesterol en el líquido pleural mayor a 60 mg/dl y cociente del colesterol entre líquido pleural y suero mayor a 0,3.(5)

Según Shanthaveeranna et.al en su estudio descriptivo transversal, donde el objetivo fue comparar la presencia de ceruloplasmina (un tipo de proteína presente en procesos inflamatorios agudos) con los criterios de Light para diferenciar los trasudados de los exudados en LP, el resultado fue que ambas medidas pueden ser útiles para diferenciar un líquido pleural de tipo inflamatorio del no inflamatorio; siendo el punto de corte de la ceruloplasmina en LP para exudado un valor $\geq 13.34 \text{ mg / dl}$ con sensibilidad y especificidad de 89.7% y 83.3%. (9).

El predominio celular pretende estrechar el diagnóstico diferencial, así el predominio linfocitario (50% del recuento total) generalmente traduce derrames de larga data y es sugerente de neoplasia, tuberculosis pleural, tromboembolismo pulmonar, artritis reumatoide, linfoma y quilotórax. El derrame pleural de la insuficiencia cardíaca también es de predominio linfocítico. Un predominio celular en base a polimorfonucleares (50% del recuento total) generalmente traduce procesos agudos y es sugerente de derrame paraneumónico, tromboembolismo pulmonar, derrame de origen viral, tuberculosis pleural en fase precoz, pancreatitis, derrame por asbestosis benigna y ocasionalmente neoplasias (20%). (3)

Dentro de patologías que causan un derrame pleural tipo exudado tenemos a la tuberculosis pleural, sin embargo, por medio de otros parámetros bioquímicos son empleados para su diagnóstico. El análisis del LP en pacientes con tuberculosis pleural corresponde a un exudado pleural de predominio linfocítico en la mayoría de los casos (90%), ocasionalmente es polimorfonuclear en los primeros días, con niveles elevados de adenosindesaminasa (ADA), sin eosinofilia y menos del 5% de células mesoteliales.

Los niveles de ADA en LP están elevados, con una sensibilidad del 88-100% y especificidad del 81-97%, y el nivel de corte más aceptado es de 35 UI. Sin embargo según Bielsa et. al indica que pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) el predominio celular de neutrófilos mayor a 60%, LDH menor a 500 U/I, radiografías con borramiento de ángulo costodiafragmático, glucosa <40 mg/dl y ADA menor a 35 U/I es indicativa de derrame pleural tuberculoso, pero según Porcel et.al dicen que el predominio celular es de tipo linfocítico, con punto de corte de 35 U/I, pero Vilena et.al indica que este punto de corte es aceptado en poblaciones con alta prevalencia y baja resistencia al tratamiento para tuberculosis pleural, y en poblaciones con poca prevalencia y alta resistencia se debe complementar para el diagnóstico con otras pruebas como cultivo y tinción del líquido o biopsia pleural.

El rendimiento mejora en pacientes menores de 35 años con una proporción linfocitos/neutrófilos en LP > 0,70 (sensibilidad 93-94%, especificidad 94-97%). Los falsos positivos de ADA inciden principalmente en derrame pleural paraneumónico complicados (especialmente empiemas y linfomas), e incluyen otros menos comunes como la artritis reumatoide o algunos carcinomas.(5)(8)(10)

El derrame pleural bilioso es un fenómeno inusual, presente en ciertas patologías absceso subfrénicos, peritonitis biliar e invasiva, y procedimientos (es decir, distrofia biliar percutánea o hepática). Se realizó una búsqueda de forma retrospectiva en Pubmed, en todo el registro se llega a la conclusión que una relación de bilirrubina pleural con el nivel sérico > a 1, orienta el diagnóstico de efusión pleural biliar. (11)

En ciertas patologías como la artritis reumatoide tienen una característica bioquímica de exudado de predominio linfocítico, con glucosa baja (en el 80% por debajo de 50 mg/dl) y pH menor de 7.20 a 7.30, cociente de glucosa pleural/suero $< 0,5$, LDH elevada (> 1.000 U/l), así como factor reumatoide (FR) mayor de 1:320, la causa de enfermedad crónica es el pseudoquilotorax. Las concentraciones de amilasa en LP con un valor amilasa pleural y nivel sérico mayor de 1 nos orienta pancreatitis aguda, pseudoquiste pancreático, rotura de esófago, embarazo ectópico roto y malignidad pleural secundaria a adenocarcinoma. (12)(5)

La efusión pleural de tipo exudado más comunes son aquellos asociados con una neumonía subyacente, los denominados derrames paraneumónicos. (1) Al encontrar en una toracocentesis un pH menor de 7.20, derrame loculado o gérmenes en el LP. Si en caso de no disponer de la determinación de pH, la glucosa menor de 60 mg/dl y la LDH mayor de 1.000 U/l son útiles para identificar y orienta a la necesidad de un drenaje pleural.(5)

La determinación de proteína C reactiva > 45 mg/L según Oyonarte en el líquido sugiere que la causa del derrame es una infección del espacio pleural y un valor mayor a 100 mg/L tiene sensibilidad 58% y especificidad 88% para diferenciar entre un derrame paraneumónico complicado de uno no complicado.(3)

Los derrames pleurales malignos representan la segunda causa de DP exudativos y la causa principal de exudados entre los pacientes que se someten a una toracentesis; representando más de 125,000 ingresos hospitalarios por año en los Estados Unidos, representando una mortalidad hospitalaria estimada de 11.6% y cargos hospitalarios asociados de más de \$ 5 mil millones por año. La mayoría de los derrames pleurales malignos provienen de cáncer de pulmón, cáncer de mama y linfoma. Se estima que el 15% de pacientes con cáncer de pulmón en su presentación tendrían un derrame pleural tipo maligno.(1)

Un aspecto macroscópico de líquido tipo hemorrágico refuerza la sospecha de malignidad. En más del 95% se trata de un exudado. Más del 80% tienen un predominio

linfocitario, con ADA menor de 35 U/l en aproximadamente el 95% de los casos. La glucosa es menor de 60 mg/dl y el pH de 7,30 en aproximadamente el 30%, lo que indica enfermedad avanzada, y se asocia con mayor probabilidad de obtener citología y biopsia positivas. (5)

El aumento progresivo de los niveles de citocinas como la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP) -1 sugieren hacia el diagnóstico de un derrame pleural maligno. (13)

Las efusiones pleurales que se asocian con traumatismo torácico, son los quilotórax y pseudoquilotórax por rotura del conducto torácico, se incluyen otras causas como linfoma, tuberculosis y malformaciones linfáticas, la característica bioquímica de: triglicéridos mayores de 110 mg/dl. Un nivel de triglicéridos inferior a 50 mg/dl excluye un quilotórax (QT) con razonable certeza en ausencia de dieta o nutrición parenteral. Cuando el nivel de triglicéridos se sitúa entre 50 y 110 mg/dl la detección de quilomicrones mediante lipidograma confirma el diagnóstico. Es obligado diferenciarlo del pseudoquilotórax, que son DP de larga evolución, y con niveles superiores a 200 mg/dl de colesterol en el LP. (12)(5)

3. Conclusión

Los criterios de Light han sido considerados los indicados para la diferenciación de un exudado y trasudado. Sin embargo en la revisión contamos con otros parámetros bioquímicos como son la relación albúmina en suero/líquido pleural <1.2 mg/dl , proteínas suero/líquido pleural <3.1 mg/dl, niveles de colesterol en líquido pleural >60 mg/dl y relación colesterol líquido pleural/suero mayor a 0.3.

Se ha evidenciado en ensayo clínico un nuevo marcador para exudado como es la ceruloplasmina que comparando con criterios light han demostrado tener poca significancia diagnóstica. Además se establece que otro parámetro en el diagnóstico de exudado por tuberculosis pleural el nivel de corte del ADA es >35 U/L, dependerá de la tasa de resistencia y sensibilidad diagnóstica en la población. También se detalla que

niveles de proteína c reactiva en líquido pleural diferencian entre un derrame pleural paraneumónico complicado del no complicado.

Todos estos marcadores nos orienta a una mejor interpretación del líquido y de acuerdo con los resultados, se da la ruta para el seguimiento e inicio de un tratamiento individualizado para cada patología.

4. Anexo

Tabla 1. Criterios de Light		
Parámetros	Trasudado	Exudado
Relación de proteína en LP a nivel sérico	< 0.5	>0.5
Relación de LDH en LP a nivel sérico	<0.6	>0.6
LDH >2.3 del nivel superior alto normal sérico		>200
LP: líquido pleural. LDH: lactato deshidrogenasa.		

Realizado por: Harvey Mendieta

Tabla 2. Otros parámetros bioquímicos para el estudio del Derrame pleural.		
Otros parámetros bioquímicos	Trasudado	Exudado
Albúmina nivel sérico/LP	>1.2	<1.2
Proteínas nivel sérico/LP	>3.1	<3.1
Colesterol en LP		>60 mg/dl
Colesterol en LP/ sérico		>0.3
Bilirrubina en LP/ sérico		>1
pH en LP	>7.45	<7.45
LP: líquido pleural.		

Realizado por: Harvey Mendieta

5. Referencia bibliográfica

1. Feller-Kopman David, M.D., and Richard Light MD, From. Pleural Disease. N Engl J Med [Internet]. 2018;(51):378. Available from: www.nejm.com, DOI: 10.1056/NEJMra1403503
2. Ferreiro L, Porcel JM, Valdés L. Diagnosis and Management of Pleural Transudates. Arch Bronconeumol (English Ed [Internet]. 2017;(xx). Available from: DOI: 10.1016/j.arbr.2017.09.004. ISSN: 1579-2129

3. Oyonarte Maite W. Enfoque diagnóstico en el paciente con derrame pleural. *Rev Medica Condes* [Internet]. 2015;26(3):313–24. Available from: DOI: 10.1016/j.rmclc.2015.06.008
4. Ferreiro L, Sánchez RS, Kummerfeldt CE, Sahn SA. Concordant and Discordant Exudates and their Impact on the Accuracy of Light's Criteria to Diagnose Exudative Pleural Effusions. *Am J Med Sci* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2016.08.016>
5. Villena V, Cases E, Fernández A, Pablo A De, Pérez E, Manuel J, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural . Actualización. *Arch Bronconeumol* (English Ed [Internet]. 2014;50(6):235–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.01.016>
6. Abdollahi A, Nozarian Z. Diagnostic Value of Measurement Specific Gravity by Refractometric and Dipstick Method in Differentiation between Transudate and Exudate in Pleural and Peritoneal Fluid. *Iran J Pathol* [Internet]. 2016;11(4):363–9. Available from: <http://www.ijp.iranpath.org/> DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
7. García Montesinos, R. Rodríguez Martínez, F. Linde de Luna ALN. Manejo del paciente con derrame pleural. In España; 2016. p. 298.
8. Porcel JM, Ferreiro L, Civit C, Valdés L, Esquerda A, Light RW, et al. European Journal of Internal Medicine Development and validation of a scoring system for the identification of pleural exudates of cardiac origin ☆. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;(October):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.008>

9. Shanthaveeranna GK, Thykadavil VG, George AD. Use of pleural fluid ceruloplasmin in the differentiation of exudative and transudative pleural effusion. *India lung* [Internet]. 2015;32(1):11–6. Available from: www.lungindia.com DOI: 10.4103/0970-2113.148419
10. Bielsa S, Acosta C, Pardina M, Civit C, Porcel JM. Derrame pleural tuberculoso: características clínicas de 320 pacientes. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2018;(xx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.04.014>
11. Saraya T, Light RW, Sakuma S, Nakamoto Y, Wada S, Ishida M, et al. Original article A new diagnostic approach for bilious pleural effusion. *Respir Investig* [Internet]. 2016;1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2016.03.009>
12. Sánchez-Pérez JCH-GR. Derrame pleural : ruta diagnóstica inicial Pleural effusion : an initial diagnostic route. *Rev Med Interna Mex* [Internet]. 2015;181–90. Available from: DOI: 10.1111/dom.13424
13. Thomas R, Cheah HM, Creaney J, Turlach A, Lee YCG, Frcp M, et al. Longitudinal Measurement of Pleural Fluid Biochemistry and Cytokines in Malignant Pleural Effusions. *Chest* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.001>.