

# Estudio prospectivo de 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural. Etiología del derrame y características de los pacientes

V. Villena, A. López Encuentra, J. Echave-Sustaeta, C. Álvarez Martínez y P. Martín Escribano

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**OBJETIVO:** Describir las características de los pacientes y la etiología del derrame pleural (DP) en una serie prospectiva consecutiva de pacientes con esta afección.

**ÁMBITO:** Hospital terciario, adscrito a la Universidad Complutense de Madrid.

**PACIENTES:** Mil pacientes consecutivos con DP en los que estaba clínicamente indicada la realización de toracocentesis diagnóstica, estudiados de forma prospectiva en nuestro servicio, desde diciembre de 1991 a julio de 2000.

**RESULTADOS:** La primera causa en frecuencia de derrame pleural fue la neoplásica, con 364 pacientes. El origen tumoral más frecuente fue el pulmonar (n = 125), seguido del mesotelioma pleural (n = 48). La estirpe más frecuente fue adenocarcinoma (n = 128). La tuberculosis ha representado la segunda causa de derrame pleural en nuestro medio (n = 155). En 118 pacientes el derrame pleural era trasudado, principalmente secundario a insuficiencia cardíaca. Entre los 42 pacientes con serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la primera causa de derrame pleural fue la tuberculosis. En pacientes menores de 40 años la tuberculosis fue la causa más probable de derrame pleural.

**CONCLUSIONES:** Las causas más frecuentes de derrame pleural fueron la neoplásica y la tuberculosis. La tuberculosis fue la etiología más frecuente en pacientes menores de 40 años y en aquellos con infección por el VIH.

**Palabras clave:** Derrame pleural. Tuberculosis pleural. Derrame pleural maligno.

## Introducción

El estudio de la etiología del derrame pleural (DP) es un problema frecuente en los servicios de neumología. La probabilidad de los diferentes diagnósticos puede presentar variaciones, entre otros factores, según el ámbito geográfico (países, regiones), temporal o de ubicación (hospital general, especializado, etc.) donde se realice el estudio. La aproximación al conocimiento de la frecuencia de cada etiología en nuestro medio presenta

Prospective study of 1,000 consecutive patients with pleural effusion. Etiology of the effusion and characteristics of the patients

**OBJECTIVE:** To describe the characteristics of patients with pleural effusion (PE) and the causes of PE in a prospective, consecutive series of patients.

**SETTING:** A tertiary care hospital associated with the Universidad Complutense de Madrid (Spain).

**PATIENTS:** One thousand consecutive patients with PE for whom clinical signs indicated the need for diagnostic thoracocentesis were studied prospectively in our service from December 1991 to July 2000.

**RESULTS:** The most common cause of PE was neoplasm (n = 364 patients). The most common place of origin of the tumor was the lung (n = 125), followed by the pleura (mesothelioma, n = 48). The most common histologic type was adenocarcinoma (n = 128). Tuberculosis was the second most common cause of PE (n = 155). PE was transudate in 118 patients, mainly secondary to heart failure. Among the 42 patients who were positive for human immunodeficiency virus (HIV), the most common cause of PE was tuberculosis. Tuberculosis was also the most likely cause of PE in patients under 40 years of age.

**CONCLUSIONS:** The most common causes of PE were neoplasm and tuberculosis. Tuberculosis was the most common cause in patients under 40 years of age and in those infected by HIV.

**Key words:** Pleural effusion. Tuberculous pleuritis. Malignant pleural effusion.

utilidad clínica para una correcta valoración de los resultados y de la utilidad de las pruebas diagnósticas que son utilizadas en estos pacientes.

El objetivo del presente estudio es describir las características de los pacientes y la etiología del derrame pleural en 1.000 pacientes consecutivos estudiados de forma prospectiva en nuestro servicio.

## Pacientes y métodos

Se han incluido prospectivamente los primeros 1.000 pacientes consecutivos con derrame pleural, en los que se realizó al menos una toracocentesis diagnóstica en nuestro servicio, desde diciembre de 1991. El estudio de los pacientes se efectuó de forma ambulatoria o con ingreso hospitalario según las características clínicas de cada paciente<sup>1</sup>. Cada pa-

Correspondencia: Dra. V. Villena.  
Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre.  
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.  
Correo electrónico: mvg01m@nacom.es

Recibido: 3-7-2001; aceptado para su publicación: 23-10-2001.

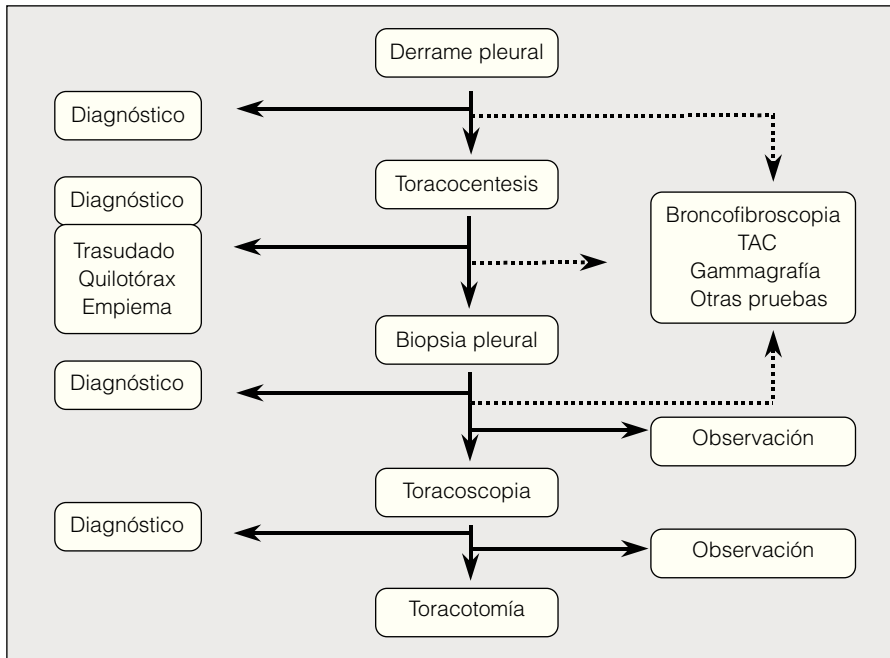


Fig. 1. Pauta diagnóstica utilizada para el estudio de los pacientes con derrame pleural.

ciente se ha incluido en una sola ocasión, y se han excluido del análisis las recidivas del DP, la aparición de nuevos derrames en pacientes ya incorporados en la serie o las toracocentesis con finalidad exclusivamente evacuadora<sup>2</sup>.

El estudio del DP se realizó mediante una pauta secuencial<sup>3</sup> (fig. 1). En ella se incluye, en primer lugar, una anamnesis y exploración física dirigidas. Si no se ha determinado el diagnóstico, se realiza una toracocentesis con análisis bioquímico<sup>4-8</sup>, citológico y microbiológico del líquido pleural. Si la toracocentesis no establece el diagnóstico del DP, está indicada la realización de una biopsia pleural transparietal, con estudios histológicos<sup>9</sup> y cultivos para tuberculosis, que puede ser repetida según la probabilidad preprueba estimada de los diferentes diagnósticos. Según la sospecha diagnóstica se indicó la realización de otras pruebas, como la tomografía axial computarizada (TAC) torácica o abdominal, ecografía abdominal, broncofibroscopia, gammagrafía pulmonar o estudios inmunológicos. En todos los pacientes sin causa identificada de DP tras los estudios referidos, se valoró la realización de una toracoscopia diagnóstica. En aquellos pacientes en que la toracoscopia no fue diagnóstica o no fue posible su realización, se valoró la realización de toracotomía.

En los pacientes en que no se determinó el diagnóstico tras el estudio referido, se efectúa un seguimiento clínico y radiológico en nuestro servicio hasta que se establece un diagnóstico del DP, se produce el fallecimiento del paciente o durante al menos 2 años. Los diagnósticos que se describen en la sección de resultados incluyen los establecidos tras dicho seguimiento.

Los criterios utilizados para establecer los diagnósticos más frecuentes fueron:

1. *Derrame pleural neoplásico*. Incluye dos subgrupos:

– DP maligno: diagnóstico citohistológico de neoplasia en el espacio pleural.

– DP paramaligno: se clasificaron en este grupo los pacientes con un diagnóstico histológico de neoplasia en otros órganos, sin demostración citohistológica de neoplasia en el espacio pleural con los estudios clínicamente indicados, y en los

que no fue posible demostrar otra causa del DP. En todos los pacientes el derrame coincidió con el inicio de la neoplasia, o con una recidiva demostrada en otros órganos.

2. *Tuberculosis*. Se incluyeron los pacientes que cumplían las características de alguno de los grupos siguientes. Grupo A: cultivo positivo para *M. tuberculosis* en líquido o tejido pleural; grupo B: presencia de granulomas en la biopsia pleural en ausencia de otras granulomatosis pleurales; grupo C: valores elevados de interferón gamma en el líquido pleural<sup>8</sup>, con un curso clínico favorable con tratamiento antituberculoso o bien evidencia de tuberculosis extrapleural (C.1), o un cuadro clínico sugestivo de tuberculosis pleural (C.2). Los pacientes clasificados en el grupo B no cumplían los criterios del grupo A, y los del grupo C no cumplían los del grupo A ni B.

3. *Derrame paraneumónico/empiema*. Se diagnosticaron de DP paraneumónico los pacientes que presentaban tos, fiebre y un infiltrado radiológico que desapareció con tratamiento antibiótico. Se consideró empiema a los líquidos con aspecto macroscópico purulento.

4. *Trasudado*. Se definió de acuerdo con criterios clínicos y bioquímicos<sup>4</sup>.

5. *Otras enfermedades*. Se utilizaron los criterios habituales descritos<sup>4</sup>.

6. *Causas múltiples*. Se incluyeron en este grupo los pacientes con varias causas potencialmente productoras de DP, en quienes no fue posible determinar cuál de ellas era la causa del DP.

7. *Etiología desconocida*. Se incluyeron pacientes en los que no fue posible determinar la causa del DP.

## Resultados

Se ha incluido a 1.000 pacientes con DP, estudiados entre diciembre de 1991 y julio de 2000. De ellos, 670 eran varones y 330 mujeres. La edad media fue de 59 años (límite, 14 a 102 años). En el 45% de los pacientes el DP se encontraba en el hemitórax derecho, en el 44% en el izquierdo, y en el 11% era bilateral.

TABLA I

Causas del derrame pleural en 1.000 pacientes consecutivos

Neoplasia	364
Tuberculosis	155
Paraneumónico/empiema	130
Etiología desconocida	119
Trasudado	118
Otras enfermedades	102
Tromboembolia pulmonar	12
Posquirúrgico	9
Urémico	7
Postraumático	7
Pleuropericarditis	7
Pulmón atrapado	6
Quilotórax <sup>a</sup>	5
Artritis reumatoide	5
Hemotórax	5
Pancreatitis	5
Lupus eritematoso diseminado	4
Asbestósico benigno	4
Bypass coronario	4
Seudoquilotórax	3
Granulomatosis de Wegener	2
Otras causas <sup>b</sup>	17
Causas múltiples	12

<sup>a</sup>Quilotórax no incluidos en otros grupos diagnósticos.

<sup>b</sup>Para descripción de las entidades patológicas, véase texto.

Las etiologías del DP se exponen en la tabla I. La causa más frecuente fue la neoplásica. Es probable que parte de los pacientes incluidos en el grupo de DP paramaligno presenten en realidad afección pleural directa por el tumor, aunque ésta no se haya demostrado con las pruebas realizadas, y no se ha continuado en el estudio del mismo por las características de los pacientes o por su falta de utilidad para modificar las decisiones clínicas. En todos los pacientes con derrame clasificado como paramaligno se realizó al menos una citología

pleural, en 31 (38%) al menos dos citologías, en siete (9%) tres citologías, en 19 (24%) estudios de inmunocitoquímica del líquido pleural, en 50 (62%) al menos una biopsia pleural, en 21 (26%) al menos dos biopsias pleurales y en dos (2%) tres biopsias pleurales. En un paciente con derrame paramaligno y carcinoma broncogénico, se efectuó toracotomía con resección pulmonar, y no se demostró afección pleural por el tumor. En la tabla II se exponen el origen de las neoplasias y su tipo histológico, según pertenezcan al grupo de derrame maligno o paramaligno.

La tuberculosis ha representado la segunda causa de DP en nuestro medio. Entre los pacientes diagnosticados de esta enfermedad, 67 lo fueron mediante cultivo de Löwenstein del líquido pleural o pleura (grupo A), 63 mediante la presencia de granulomas en la biopsia pleural (grupo B), y 25 pertenecían al grupo C de diagnóstico, siete de ellos al C.1 y 18 al C.2. Entre los pertenecientes al grupo C.2, 16 tenían una edad inferior a 35 años, y los dos restantes 40 y 42 años; el PPD fue positivo en 10 de ellos, negativo en seis y no se realizó en 2 pacientes; el derrame era exudado en todos los casos, con proteínas pleurales superiores a 5 mg/dl en 16, y existía linfocitosis pleural en todos, de al menos el 80% en 12, entre el 70 y el 80% en cuatro y entre el 60 y el 70% en dos. Tres pacientes del grupo C.2 presentaban serología positiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En la tabla III se exponen las causas de trasudado pleural. La insuficiencia cardíaca ha resultado la etiología más frecuente en este grupo, con gran diferencia respecto a otras causas.

En el grupo de quilotórax se han incluido 5 pacientes, tres de ellos con cirrosis hepática, uno con quilotórax de etiología no filiada, y otro secundario a insuficiencia cardíaca, previamente publicado<sup>10</sup>. Otros 11 pacientes

TABLA II

Origen y estirpe de los derrames malignos y paramalignos

	Adenocarcinoma	Escamoso	Célula grandes	Células pequeñas	Carcinoma <sup>b</sup>	Mesotelial	Linfoma	Desconocido	Otros <sup>c</sup>	Total
Pulmonar	29/1	10/17	16/12	13/13	8/4		0/1		1/0	77/48
Mesotelioma						48/0				48/0
Hematológico							16/8		2/1	18/9
Mama	21/2				1/1					22/3
Ovario	6/1				2/2					8/3
Estómago	5/1									5/1
Colorrectal	3/1				1/1					4/2
Riñón	2/1									2/1
Útero	1/0				0/1			0/1		1/2
Vejiga	1/0				0/1					1/1
Páncreas	1/0				1/0					2/0
Esófago	1/0				0/1					1/1
Piel		1/0							1/0	2/0
Laringe		2/0								2/0
Otros <sup>a</sup>	1/2				0/1				1/1	2/4
Desconocido	47/1	4/0	3/0		31/3			3/2		88/6
Totales	118/10	17/17	19/12	13/13	44/15	48/0	16/9	3/3	5/2	283/81

Para cada origen neoplásico se representan dos números: el primero de ellos incluye los pacientes con derrame pleural maligno, y el segundo los derrames pleurales paramalignos.

<sup>a</sup>En el grupo de otros orígenes neoplásicos se incluye a 2 pacientes con derrame maligno, con carcinoma suprarrenal y sarcoma de Kaposi respectivamente, y cuatro con derrame paramaligno: carcinoma de vulva, hepatocarcinoma, carcinoma de tiroides y sarcoma de Kaposi, respectivamente.

<sup>b</sup>Se han incluido en el grupo carcinoma, los tumores en los que no fue posible identificar el tipo de carcinoma con las muestras estudiadas.

<sup>c</sup>En el grupo de otras estirpes se encuentran 3 pacientes con neoplasias hematológicas (una metaplasia mielóide agnógena y una leucemia mielóide crónica con derrames pleurales malignos y una leucemia linfática crónica con derrame pleural paramaligno), un sarcoma pulmonar, un melanoma y 2 sarcomas de Kaposi.

TABLA III  
Etiología del derrame pleural en los 118 pacientes con trasudado pleural

Insuficiencia cardíaca	90
Hepatopatía crónica	14
Multifactorial	7
Pericarditis	5
Síndrome nefrótico	1
Síndrome de vena cava superior	1

TABLA IV  
Causas de derrame pleural en 42 pacientes con serología positiva para el VIH

Tuberculosis	17
Paraneumónico/empiema	14
Neoplasia	4
Desconocida	2
Trasudado	1
Hemotórax	1
Varias causas	3

presentaron quilotórax secundario a tuberculosis (2) o a neoplasias (9), principalmente hematológicas (6), y han sido incluidos en sus respectivos grupos diagnósticos.

En el grupo referido en la tabla II como "otras causas" se encuentran incluidos un paciente con cada uno de los siguientes diagnósticos: amiloidosis, aneurisma de aorta disecado, angioma, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, granulomatosis de Churg-Strauss, hidatidosis, colecistitis, absceso subfrénico, postinfarto de miocardio, tras colocación de marcapasos cardíaco, tumor fibroso localizado, neumonía eosinofílica crónica, poli-mialgia reumática, postrasplante hepático<sup>11</sup>, posradioterapia, síndrome de hiperestimulación ovárica, y enfermedad de Still.

En 119 pacientes (12%) no se estableció la causa del DP. Se realizó al menos una citología del líquido pleural en 114 de ellos, al menos dos citologías en 64, y tres citologías en 19 pacientes. En 87 pacientes se realizó al menos una biopsia pleural transparietal, en 50 al menos dos, y en 7 pacientes tres biopsias pleurales. En 12 pacientes se realizó toracoscopia, en dos toracotomía, y en uno necropsia durante el estudio del derrame, que no fueron diagnósticas. En 51 pacientes además se realizó broncofibroscopia, en 73 tomografía axial computarizada torácica o toracoabdominal, y en 37 ecografía abdominal.

Cuarenta y dos pacientes presentaban serología positiva para el VIH. En la tabla IV se muestra la etiología del DP en estos pacientes. El DP fue principalmente secundario a causas infecciosas. Entre los derrames neoplásicos se encuentran cuatro pacientes con linfoma no hogdquiniano, adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma de origen desconocido y sarcoma de Kaposi respectivamente.

En la figura 2 se representa la frecuencia de los principales grupos diagnósticos en relación con la edad de presentación. En los pacientes más jóvenes la tuberculosis es la causa más probable de DP, mientras que a partir de los 40 años, el derrame neoplásico constituye la etiología más frecuente.

## Discusión

El estudio de los pacientes con DP precisa habitualmente la realización de una serie de pruebas diagnósticas, que pueden incluir entre otras desde una toracentesis, una biopsia pleural transparietal, una TAC torácica o abdominal o una gammagrafía pulmonar, hasta la toracoscopia o la toracotomía. La selección de pruebas diagnósticas<sup>12</sup> y la interpretación de sus resultados guarda una relación estrecha con la probabilidad preprueba de las diversas enfermedades productoras de

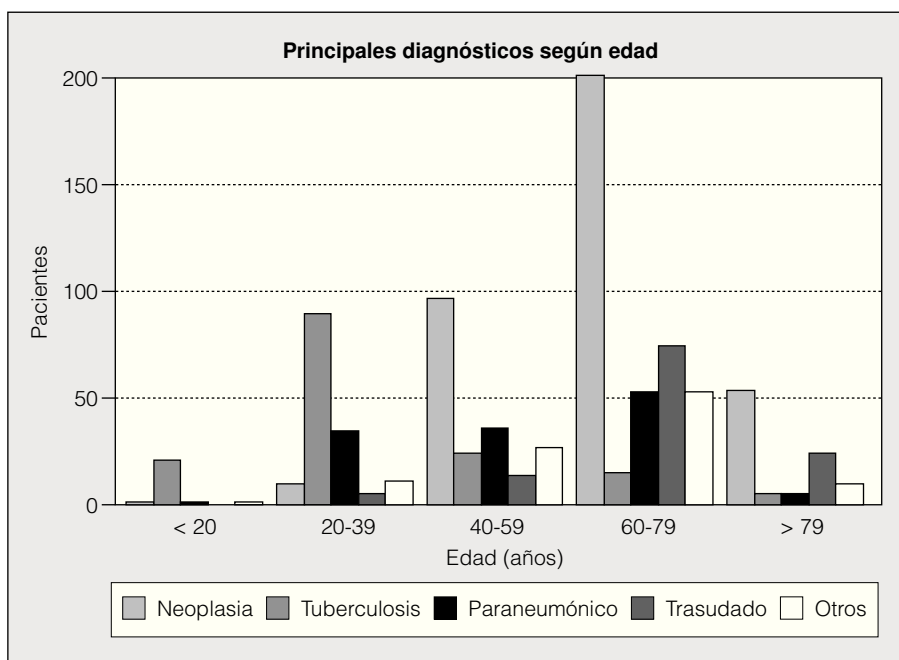


Fig. 2. Relación de los principales diagnósticos con la edad de los pacientes.

DP. Es por tanto relevante conocer, además de las características del paciente, la frecuencia de las diversas patologías en nuestro medio.

Desde diciembre de 1991, en nuestro servicio se han recogido prospectiva y consecutivamente las características y etiología del DP de todos los pacientes en los que se ha establecido la indicación clínica y se ha realizado una toracocentesis diagnóstica.

En series generales que analizan las causas de DP<sup>13,14</sup>, la etiología más frecuente suele ser la insuficiencia cardíaca. Es probable que en estudios desarrollados en servicios hospitalarios de medicina interna, las causas más probables sean la infección bacteriana o las neoplasias, tal como se encontró en el estudio publicado por Conde et al<sup>15</sup>. Sin embargo, en nuestra serie, en la que se incluyen sólo pacientes en los que se ha realizado toracocentesis, y de forma semejante a la mayoría de otras series estudiadas en servicios de neumología<sup>16-18</sup>, el DP neoplásico constituye la causa más frecuente de DP. En nuestro medio, el origen más frecuente fue el carcinoma broncogénico, también coincidiendo con la mayoría de las publicaciones<sup>19</sup>. El mesotelioma pleural ha ocupado el segundo lugar en frecuencia, posiblemente en relación con la existencia de fábricas que han utilizado amianto en el Área de Salud en la que está situado nuestro Hospital. Le siguen, con frecuencias parecidas entre sí, las neoplasias hematológicas, y el carcinoma de mama. La relativamente baja frecuencia de este tumor en nuestra serie en comparación con otras<sup>20</sup>, es probablemente consecuencia de que el DP en este tipo de tumor suele presentarse durante las recidivas<sup>21</sup>, por lo que estas pacientes son con mayor frecuencia valoradas en el servicio de oncología, donde habitualmente realizan su seguimiento. Sin embargo, el conocimiento de este hecho creemos que es relevante, ya que la probabilidad de un origen mamario del DP neoplásico en pacientes sin antecedentes de neoplasia, es probablemente inferior del que se desprendería de otras series<sup>19</sup>. La frecuencia de otros tumores es muy inferior a los referidos.

La segunda etiología en frecuencia en nuestra serie ha sido la pleuritis tuberculosa. En algunas series de nuestro país, esta etiología constituye la primera causa de DP<sup>22,23</sup>. Con los métodos diagnósticos referidos, ningún paciente ha sido diagnosticado de tuberculosis durante el seguimiento efectuado. La determinación de interferón gamma en líquido pleural presenta en nuestra experiencia una sensibilidad y especificidad muy elevadas<sup>8</sup>, pero su utilización en la práctica clínica se ha centrado principalmente en aquellos pacientes con contraindicaciones para la realización de biopsia pleural.

La frecuencia de trasudados en nuestra serie es inferior a algunas otras publicadas<sup>16,24,25</sup>. Este hecho probablemente refleje en cierta medida nuestra mayor exigencia de la sospecha de otras enfermedades concomitantes (infecciones, tromboembolia pulmonar, etc.), para realizar toracocentesis en pacientes con patologías productoras de trasudado pleural.

En cuanto a los pacientes con infección por VIH, la tuberculosis ha representado la causa más frecuente de DP entre nuestros pacientes. Es probable que en un ámbito más general no sea ésta la etiología más frecuente

del DP en estos pacientes<sup>26</sup>, ya que el diagnóstico de otras infecciones es más accesible con la simple toracocentesis o el cultivo de otras muestras biológicas, sin requerir la valoración de especialistas en neumología. El conocimiento del comportamiento de diferentes pruebas diagnósticas de tuberculosis en este grupo de pacientes ha sido por tanto muy relevante para nuestro trabajo en los últimos años<sup>7,8,27,28</sup>.

Por otra parte, nos parece interesante resaltar el comportamiento de los principales grupos diagnósticos en relación con la edad de los pacientes. En nuestro medio, la mayoría de los pacientes con tuberculosis pleural se encuentran en las primeras décadas de la vida, a diferencia de lo referido por otros autores en otros países<sup>29</sup>. Durante dichas décadas de la vida, la tuberculosis es además la causa más frecuente de derrame pleural tanto en nuestra muestra, como en otras series españolas<sup>30</sup>. A partir de la quinta década de la vida, el derrame neoplásico incrementa de forma notable su frecuencia, a la vez que la disminuye la tuberculosis, y es la causa más frecuente de derrame pleural. A partir de la séptima, el grupo de trasudados emerge como la segunda causa de derrame pleural. Esta distribución se ha mantenido similar durante los años en que se ha realizado el estudio<sup>31</sup>.

En resumen, creemos que la descripción en una serie consecutiva de las características de los pacientes y etiología del derrame pleural en un servicio de neumología, puede ser de utilidad clínica al ayudar en la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas que se realicen a pacientes con DP estudiados en nuestros servicios.

### Agradecimientos

Quiero expresar mi sincero agradecimiento a todos los médicos y otros miembros del Servicio de Neumología del Hospital 12 de Octubre, especialmente a aquellos que han realizado su residencia durante el período que comprende este estudio, y a Carmen Caballero, secretaria del mismo. Sin su apoyo y colaboración nunca habría podido realizarse este trabajo. Asimismo, agradezco a los Dres. Luis Hernández Blasco y Santiago Romero Candeira haberme iniciado en el estudio de la patología pleural, y su constante estímulo para superar las adversidades surgidas durante los años que ha durado este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Villena V, López Encuentra A, De Pablo A, Echave-Sustaeta J, Álvarez Martínez C, Martín Escribano P. Diagnóstico ambulatorio de los pacientes que precisan biopsia pleural. Estudio de 100 casos consecutivos. Arch Bronconeumol 1997;33:395-8.
2. Villena V, López Encuentra A, Pozo Rodríguez F, de Pablo A, Martín Escribano P. Measurement of pleural pressure during therapeutic thoracentesis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:1534-8.
3. Villena V, Nieto Barbero A. Derrame pleural. En: Martín Escribano P, López Encuentra A, editores. Pautas de práctica clínica en Neumología. Madrid: Idepsa, 1996;p.58-67.
4. Light RW. Clinical manifestations and useful test. In: Light RW, editor. Pleural diseases. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;p.42-86.
5. Villena V, Pérez V, Pozo F, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Arenas J, et al. Amylase levels in pleural effusions. A consecutive unselected series of 841 patients (en prensa). Chest.

VILLENA V, ET AL. ESTUDIO PROSPECTIVO DE 1.000 PACIENTES CONSECUTIVOS CON DERRAME PLEURAL. ETIOLOGÍA DEL DERRAME Y CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

6. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. Diagnostic value of CA 72.4, carcinoembrionic antigen, CA 15.3 and CA 19.9 assay in pleural fluid: A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78:736-40.
7. Villena V, Navarro Goltzálvez JA, García Benayas C, Manzanos JA, Echave J, López Encuentra A, et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clin Chem* 1996;42:218-21.
8. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. Interferon gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996;9:2635-9.
9. González-Lois C, Ballestín C, Sotelo MT, López-Ríos F, García prats MD, Villena V. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology* 2001;38:528-34.
10. Villena V, De Pablo A, Martín Escribano P. Chylothorax and chyloous ascites due to heart failure. *Eur Respir J* 1995; 8:1235-6.
11. Villena V, López Encuentra A. Derrame pleural de larga evolución secundario a trasplante hepático. *Arch Bronconeumol* 1995;31:310.
12. Villena V. Novedades en el diagnóstico del derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 1999;35:149-51.
13. Marcel M, Zrustová M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993;104:1486-9.
14. Light RW. Approach to the patient. In: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;p.87-95.
15. Conde Yagüe R, Ledesma Castaño F, Prieto Ponga S, Carpintero Carcedo ME, Arias T, Díaz Pérez A, et al. Derrame pleural. Estudio de una serie de 226 pacientes. *Rev Clin Esp* 1984;174:217-2.
16. Fernández C, Hernández L, Candela A, Martínez A, Barroso E, Romero S. Etiology of pleural effusions in a Spanish tertiary hospital. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A386.
17. Pérez Rodríguez E, Ortiz de Saracho J, Sánchez JJ, Rubí J, Valiño JM, Navío P, et al. Is adenosine deaminase in pleural effusion an expression of lymphocytic or monocytic activity? *Eur Respir J* 1995;8(9):S309.
18. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-65.
19. Light RW. Pleural effusions related to metastatic malignancies. In: Light RW, editor. *Pleural diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001;p.108-34.
20. Paricio Núñez P, Ortega González G, Molina Boix M, Pedro de Lelis F, Madrid Conesa A, Ferrer Puchol MD. Derrame pleural asociado a neoplasia. Revisión de 274 casos. *Rev Clin Esp* 1984;174:223-6.
21. Poe RH, Qazi R, Israel RH, Wicks CH, Rubins JM. Survival of patients with pleural involvement by breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1983;6:523-7.
22. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. *Chest* 1996;109:1508-13.
23. Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996;109:158-62.
24. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA. Diagnostic value of tests that discriminate between exudative and transudative pleural effusions. *Chest* 1997;111:970-80.
25. Romero S, Martínez A, Hernández L, Fernández C, Espasa A, Candela A, et al. Light's criteria revised: consistency and comparison with new proposed alternative criteria for separating pleural transudate from exudates. *Respiration* 2000;67:18-23.
26. Affesa B. Pleural effusion and pneumothorax in hospitalized patients with HIV infection. *Chest* 2000;117:1031-7.
27. Villena MV, Echave-Sustaeta J, López Encuentra A, Martín Escribano P, Navarro JA. Valores bajos de ADA en la tuberculosis pleural en pacientes con serología VIH positiva. *Rev Clin Esp* 1994;194:585.
28. Villena V, Echave-Sustaeta J, López Encuentra A. Factor de necrosis tumoral alfa en líquido pleural de pacientes con tuberculosis pleural. Relación con la infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Bronconeumol* 1996;32:434.
29. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987;91:106-9.
30. Valdés L, Álvarez D, San José E, Juanatey JRG, Pose A, Valle JM, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995;50:600-3.
31. Villena V. Diagnóstico del derrame pleural tumoral. Utilidad del antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15.3, antígeno carbohidrato 19.9, y antígeno carbohidrato 72.4. Análisis multivariante [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 1995.