



ANÁLISIS BIQUÍMICO DEL LÍQUIDO PLEURAL

H.R. Verea Hernando

Servicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo. La Coruña

El flujo de líquidos a través del espacio pleural está relacionado con la mecánica del tórax y las fuerzas fisicoquímicas adyacentes, pero la homeostasis del sistema se mantiene gracias a la integridad de la serosa y a su drenaje linfático. Así, con la pleura intacta, cuando desciende la presión coloidosmótica o se desarrolla hipertensión atrial izquierda¹ se pueden formar trasudados (ultrafiltrados de plasma), pero su mantenimiento y evolución posterior van a depender de la permeabilidad linfática². En ocasiones, el derrame es yatrogénico debido a perfusión errónea de fluido destinado a una vía venosa o a diálisis peritoneal³, pero sin que existan otras alteraciones, por lo que su composición será similar a la del líquido infundido.

Contrariamente, cuando se afecta la serosa se forman exudados y se acumulan sustancias que expresan los cambios metabólicos subyacentes. El estudio bioquímico de estos productos contribuye notablemente al diagnóstico del proceso patológico responsable del derrame.

Análisis secuencial

El estudio clínico-deductivo de un derrame comienza con su encasillamiento patogénico entre exudado y trasudado. Si es un trasudado las posibilidades etiológicas son muy limitadas (tabla I) y no habrá necesidad de realizar otras determinaciones ya que, sólo raramente, algún caso de embolismo, neoplasia o sarcoïdosis puede cumplir criterios de trasudado⁴. En los exudados, algunas pruebas añaden una aproximación etiológica y sugieren o apoyan otros tipos de investigaciones. Son determinaciones sin riesgo, de bajo coste y de cuyos resultados se puede disponer en poco tiempo. Otras veces sirven para estimar la actividad de un proceso patológico ya diagnosticado y, en ese sentido, ayudan a establecer el pronóstico y elegir la terapéutica adecuada.

Delimitación entre trasudado y exudado

Una determinación sencilla, como la de la densidad, puede apoyar la predicción de trasudado basada

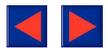
en datos clínicos, pero en muchas ocasiones, con un diagnóstico obvio, no existe indicación de toracocentesis. Si no hay un elevado índice de sospecha es mejor determinar proteínas y LDH, siguiendo el criterio de Light⁵. Según este autor, un exudado posee una de las siguientes características (y un trasudado ninguna): Relación entre proteínas pleurales y séricas mayor de 0,5, relación de LDH pleural y sérica mayor de 0,6, o una cifra absoluta de LDH en líquido pleural mayor del 75 % del límite superior de su nivel sérico normal⁴.

Vergnon et al⁶, estudiando isoenzimas de la LDH pleural, encontraron en trasudados un patrón electroforético similar al del plasma, con bajo nivel de LDH-5. Aunque los líquidos neoplásicos o inflamatorios tenían elevación de las fracciones LDH-4 y LDH-5, este dato no añade nada a los criterios clásicos. Más interesante es el hallazgo de Hamm et al⁷, según el cual una cifra de colesterol pleural inferior a 60 mg/dl discrimina mejor entre trasudados y derrames malignos (DM) que la determinación de proteínas y LDH. Además, dado que no guarda relación con el nivel de colesterol sérico, se podría prescindir de su determinación simultánea en sangre. Su principal inconveniente es que delimita mal los trasudados de los exudados no malignos⁷.

Los parámetros bioquímicos en un trasudado pueden modificarse con la evolución del proceso de base. A consecuencia del tratamiento energético y suficientemente prolongado con diuréticos, puede reabsorberse y transformarse en un pseudoexudado^{8,9}. En sentido inverso, un exudado puede enmascarse en pacientes con fallo cardíaco incipiente que reciben una sobrecarga de volumen¹⁰. Dos situaciones para considerar siempre que se analice el valor discriminativo de nuevas determinaciones bioquímicas.

TABLA I
Patogenia de los trasudados

Aumento de la presión hidrostática
Reducción de la presión oncótica
Drenaje linfático defectuoso
Yatrogénicos



Marcadores tumorales

Entre las sustancias investigadas ni la glicoproteína ácido soluble, proteína ácida inmunosupresiva, antígeno tisular polipéptido, fibronectina, alfafetoproteína, fosfoexosa isomerasa, beta-2-microglobulina, ni polipéptidos relacionados con factores de crecimiento han demostrado utilidad diagnóstica¹¹⁻¹⁴. La ferritina, puede alcanzar niveles muy elevados, de 3.000 ng/ml o una relación pleura/suero de 20, que prácticamente confirma la etiología neoplásica¹⁵, pero su especificidad y valor diagnóstico son bajos¹¹. Sin duda, el parámetro del que más experiencia se posee es el antígeno carcinoembrionario o CEA. Puede contribuir al diagnóstico de DM con citología negativa¹⁶, sobre todo en carcinomas de pulmón, pero es poco rentable en tumores no secretores de CEA, como linfomas, leucemias, mesoteliomas, carcinomas de riñón y ovario. Se han encontrado valores elevados en adenocarcinomas¹⁷, pero en otra serie sólo en el 54 % de DM con primario en mama¹⁸. Otras experiencias están en esa línea¹⁹ y, en general, podemos decir que el CEA es un marcador con alta especificidad pero baja sensibilidad (tabla II) ya que, si bien puede existir en el tejido tumoral, no siempre es liberado en cuantía medible²⁰. A pesar de todo es un parámetro útil cuando se emplea simultáneamente con otros marcadores. Así, la determinación simultánea de CEA y gonadotropina coriónica humana²¹, sin perder especificidad (88 %), eleva la sensibilidad para el diagnóstico de DM al 69 %, mejorando si se analiza conjuntamente con la citología. Hay que constatar, sin embargo, otras opiniones contrarias¹³. Recientes experiencias con un CEA monoclonal no mejoran la rentabilidad de este producto²².

Algunos marcadores se han utilizado como específicos de estirpes tumorales concretas. La enolasa neuroespecífica²³ se ha propuesto para separar carcinomas indiferenciados de células pequeñas de los de otras estirpes y de derrames tuberculosos (DT), pero su valor no ha sido corroborado²⁴. Más interesante podría ser el SSEA-1, un marcador de adenocarcinoma (la estirpe más frecuente en pleura) y muy específico en DM²⁵. Una determinación de ácido hialurónico superior a 100 mg/l puede contribuir a diferenciar entre mesotelioma y otros tumores²⁶, sobre todo si existe simultáneamente bajo nivel de CEA. No sirve para excluir derrames benignos que, con frecuencia, presentan valores de ácido hialurónico superponibles a mesoteliomas²⁶. En situaciones muy concretas, alguna otra determinación puede tener valor clínico, como la detección de niveles elevados de fosfatasa ácida pleural en carcinomas de próstata²⁷.

Marcadores de infección tuberculosa

La adenosín-deaminasa es un metabolito del ciclo de las purinas fundamental para la diferenciación de células T y que predomina en tejido linfático. Para Ocaña et al²⁸, la determinación de la actividad de adenosín-deaminasa (ADA) en líquidos serosos, no empiemáticos, reúne las cualidades de parámetro idó-

TABLA II
Valor del CEA pleural para el diagnóstico de los derrames malignos

Cita n.º	Dintel	S	E
13	> 5 ng	31,8	86,6
13	> 30 ng	18,1	100
16	> 12 ng	37,9	99
17	> 12 ng	44,1	84,6
19	> 5 ng	49,1	98,5
21	> 10 ng	47	88
21	> 500 ng	33	96

CEA: antígeno carcinoembrionario; S: sensibilidad; E: especificidad.

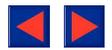
TABLA III
Valor de ADA pleural y lisozima pleural/lisozima sérica para el diagnóstico de los derrames pleurales tuberculosos

Cita n.º	Dintel	S	E
ADA 28	> 45	100	97
32	> 33	100	93
42	> 33	100	95
75	> 30	78,6	86,6
LP/LS 40	≥ 1,2	100	94,7
42	≥ 1,2	100	88

ADA: adenosin-deaminasa; LP: lisozima pleural; LS: lisozima sérica; S: sensibilidad; E: especificidad.

neo para el diagnóstico de DT por su alta sensibilidad y especificidad (tabla III). En derrames con más de 70 % linfocitos y con ADA mayor de 50 U/l la probabilidad de DT es del 97 %²⁹. Su determinación es sencilla y ya existe un método automático para su análisis³⁰. El aspecto más desfavorable de esta determinación es la existencia de falsos positivos en linfomas²⁹⁻³³ y, aisladamente, en mesoteliomas y carcinomas metastásicos^{11, 34-36}. La elevación de ADA en la artritis reumatoide^{37, 38}, lupus eritematoso diseminado^{31, 32} o infecciones granulomatosas excepcionales³⁹ no reduce su interés en países con alta prevalencia de DT. Incluso otras experiencias en distintas condiciones epidemiológicas³⁷ apoyan su eficacia y, sólo aisladamente, se han reportado resultados desfavorables³⁴.

La lisozima o muramidasa es un enzima bacteriolítico elaborado por polimorfonucleares y células del sistema mononuclear fagocítico. En DT se encuentran niveles elevados⁴⁰, pero es mejor parámetro diagnóstico la relación lisozima pleural/lisozima sérica (LP/LS). En derrames no empiemáticos, una relación igual o superior a 1,2 supone un diagnóstico de DT con una sensibilidad de 100 % y una especificidad de 94,9 %⁴⁰. No permite diagnósticos de certeza ya que, ocasionalmente, hemos encontrado niveles elevados en DM y en derrames reumatoides. A ese respecto, Pettersson et al⁴¹, determinando lisozima por el método de *lysoplante* encuentran diferencias que podrían tener interés para el diagnóstico diferencial entre DT y derrame reumatoide.



Teniendo en cuenta las ventajas de estas dos determinaciones y estableciendo un dintel de 33 U/L para ADA y 1,2 para LP/LS, pudimos reportar una sensibilidad y especificidad de 100 % para el diagnóstico de DT³². Datos similares, que confirman la utilidad clínica de la determinación simultánea de estos dos parámetros, han sido publicados por otros autores⁴². No obstante, posteriormente, hemos encontrado dos pacientes con artritis reumatoide que superaban las cotas mencionadas y un tercero, portador de un linfoma linfoblástico de células T, con ADA pleural de 414 U/l y LP/LS de 1,56, lo que nos recuerda la cautela con que hay que interpretar datos que no son patognómicos. Es destacable la desproporción de ADA pleural respecto a la de lisozima, que también hemos observado en otro linfoma que cursaba con LP/LS inferior a 1,2.

Recientemente se ha demostrado que en DT, la adenosín deaminasa es de alto peso molecular, mientras que en tumores hematológicos predomina la de bajo peso⁴³, lo cual, de confirmarse, podría ser de interés diagnóstico. Otras contribuciones recientes han sido el hallazgo por Ribera et al⁴⁴, de que en DT (pero no en linfomas ni otras neoplasias) existe una marcada elevación de interferón-gamma, y por Ito et al⁴⁵ de niveles muy elevados de fragmentos solubles del receptor de IL2 (IL-2R) en tuberculosis respecto a otros tipos de derrames. Ambas determinaciones expresan, al igual que la ADA, activación y proliferación de linfocitos T, por ello cabe la posibilidad de falsos positivos en casos de linfoma. Hay que resaltar que el nivel de IL-2R solubles no se eleva en derrames metaneumónicos, lo cual, de confirmarse podría suponer un parámetro de enorme valor para el diagnóstico diferencial entre derrame bacteriano y la forma aguda de DT.

Con respecto a las técnicas serológicas para la detección de anticuerpos antimicobacterianos con el objetivo de identificar un marcador propio y específico, hasta la fecha los resultados han sido dispares^{46,47}. La titulación por *immunoblot* de anticuerpos IgG e IgA frente al antígeno P32 parece reunir perspectivas esperanzadoras⁴⁸ pero, otro estudio reciente, demuestra que la IgG antimicobacteriana alcanza el derrame por difusión, y que es poco probable que su análisis en el líquido pleural añada más datos que en suero⁴⁹.

También se concentra en los DT el metabolito activo de la vitamina D. Su relación con el nivel sérico es inversa a la de los derrames de otras etiologías⁵⁰, pero no existen todavía estudios acerca de su posible aplicación clínica. Otra determinación con posibilidades diagnósticas es la de ácido tuberculostearico, un lípido de la membrana micobacteriana, que todavía no se ha investigado en derrames pleurales⁵¹.

Actividad inflamatoria

Aunque los exudados contienen diversos reactantes de fase aguda¹¹, agrupamos como marcadores de actividad a la LDH, la glucosa y el pH, determinaciones interrelacionadas y con marcado significado pronósti-

co. Sus modificaciones se deben a la acumulación de sustancias generadas por el metabolismo celular o a su mala difusión a través de la serosa patológica⁵².

Con excepciones⁵³, se ha aceptado mayoritariamente el consenso de Light y Sahn⁵⁴. En derrames bacterianos, además de las características macroscópicas y del frotis, una LDH menor de 1.000 U/L, glucosa mayor de 60 mg/dl o pH mayor de 7,30 predicen ausencia de complicaciones. Pero con LDH mayor de 1.000, glucosa inferior a 40 mg/dl o pH inferior a 7,10 debe realizarse aspiración con tubo de drenaje. En situación intermedia se aconseja repetir esas determinaciones en las seis a doce horas siguientes y, si hay progresión hacia las cifras señaladas, decidir el drenaje⁵⁴. Hay que insistir en que estas normas son sólo para derrames metaneumónicos, es decir, no son aplicables en otras situaciones que también pueden cursar con pH o glucosa bajos como en la perforación esofágica, DM, DT, artritis reumatoide o pleuresía lúpica^{54,55}. Excepcionalmente, algún empiema cursa con pH elevado, debido a la producción de amoniaco por microorganismos como el proteus⁵⁶.

En DM, Sahn et al⁵⁷ y Rodríguez Panadero⁵⁸ han demostrado que un pH y una glucosa por debajo de 7,30 y 60 mg/dl indican mala evolución a corto plazo. Son casos con importante diseminación del tumor en pleura, muy ricos en células y frecuentemente con citología positiva, que responden mal a los procedimientos pleurodésicos⁵⁹.

Conectivopatías

El líquido pleural en la artritis reumatoide es un exudado que se caracteriza por glucosa y pH bajos. Con frecuencia, tiene niveles bajos de complemento y títulos altos de factor reumatoide⁵⁵. Pero ninguno de estos hallazgos bioquímicos son específicos de esta conectivopatía^{60,61}.

El derrame del lupus eritematoso diseminado se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares, habitualmente a títulos superiores a 1:160 y con una relación pleura/suero igual o superior a 1⁶². Si no se detectan, hay que interpretar el derrame como no lúpico. Aunque también puede cursar con pH y glucosa bajos, estos datos son menos frecuentes que en la pleuritis reumatoide⁶². La presencia de inmunocomplejos en líquido pleural es poco específica⁶³.

Quilotórax

El aspecto lipídico (lechoso) de un derrame sugiere el diagnóstico de quilotórax. Este trastorno supone el drenaje anómalo de quilo al espacio pleural, aunque, excepcionalmente, un cuadro similar ha sido descrito en un síndrome *lupus-like* asociado a implantes de sílica⁶⁴.

Para evitar la confusión con un empiema, que puede tener un aspecto similar, es aconsejable observar el líquido después del centrifugado, ya que en el derrame quiloso no se separa un sobrenadante transparente. Una investigación sencilla es añadir al derrame



unas gotas de éter etílico, con lo cual desaparece el aspecto turbio en los casos de quilotórax, pero para su diagnóstico correcto se requiere que la determinación de triglicéridos sea mayor de 50 mg/dl. Si es mayor de 110, el diagnóstico será seguro⁶⁵, y en cifras límites es aconsejable comprobar la existencia de quilomicrones mediante un lipidograma. Si los niveles son menores de 50 mg/dl, se cataloga como derrame quiliforme (o pseudoquilotórax), en cuyo caso la turbidez se debe a la presencia de cristales de colesterol o de complejos de globulina-lectina.

Otras determinaciones

Existen determinaciones cuya aplicación clínica es menos usual. Una de ellas es la de amilasa. Aparece elevada en tres situaciones: pancreatitis, ruptura esofágica y neoplasias. En el caso de los tumores, suelen ser adenocarcinomas primarios de pulmón o metástasis de carcinoma de ovario⁶⁶. Habitualmente, la relación pleura/suero es mayor de la unidad y la isoenzima es de tipo salivar. Raramente la elevación se debe a la presencia de macroamilasa pleural con macroamilasemia⁶⁷.

La determinación de lactato, propuesta como marcador en pleuresías bacterianas⁶⁸, no ofrece valor clínico, puesto que valores superponibles se obtienen también en tuberculosis y derrames reumatoideos^{69, 70}. También se han sugerido otras muchas sustancias para el estudio etiológico de los derrames pleurales pero, desafortunadamente, carecen de utilidad clínica^{71, 72}.

Otros tests que se vislumbran con mejores perspectivas, son las técnicas de hibridación de DNA, en el campo de las infecciones o la investigación de la ploidia del DNA mediante citometría de flujo, para el diagnóstico de derrames malignos. Este último procedimiento, del que ya existe experiencia que apoya su aplicación clínica⁷³, tiene la desventaja de que no estará disponible, de momento, en la mayoría de nuestros hospitales.

Otra contribución reciente ha sido el hallazgo de que a nivel local, en pleura, se sintetizan inmunoglobulinas, lo cual puede abrir nuevos campos de investigación para el diagnóstico de las enfermedades pleurales en un futuro próximo⁷⁴.

Manejo práctico y conclusiones

El diagnóstico de un proceso pleural exige un abordaje múltiple, pero con un papel destacado de los análisis bioquímicos. Entre ellos hemos analizado los parámetros que consideramos de mayor rentabilidad diagnóstica en el presente. La clasificación como trasudado permite evitar otras investigaciones pero, en gran número de casos, se puede prescindir del análisis bioquímico ya que el diagnóstico es obvio. Las situaciones limítrofes, en las que estos datos deberían tener más utilidad, son, paradójicamente, las excepciones en las que se puede plantear con perfecta licitud otro tipo de pruebas, incluso la biopsia pleural.

La interpretación de los parámetros de valor diagnóstico, depende más de un criterio probabilístico y su utilización estará justificada en países con alta prevalencia en procesos concretos, con preferencia de las que aporten mejor sensibilidad y especificidad. En el caso de nuestro país, ante la posibilidad de tuberculosis, debería realizarse rutinariamente la determinación de ADA y lisozima en la mayoría de las ocasiones. En derrames crónicos sin un contexto de infección, sería aconsejable un marcador tumoral y, mientras no se disponga de otro más eficaz, el más cualificado es el CEA. Es un planteamiento combinado que añade un coste adicional a las investigaciones de rutina, pero que permite avanzar en la orientación diagnóstica^{11, 75}.

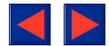
En tercer lugar, hay que pensar en la ayuda que pueden proporcionar los *parámetros de actividad*. Su coste es bajo y aportan importante información sobre pronóstico y manejo terapéutico, y en este sentido deberían considerarse como rutinarias. Finalmente, sólo se pensará en otras determinaciones si el diagnóstico no está aclarado o cuando se barajen procesos concretos.

BIBLIOGRAFÍA

- Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Pleural effusions associated with hydrostatic and increased permeability pulmonary edema. *Chest* 1988; 93:852-858.
- Nakamura T, Tamaka Y, Fukabori T, Iwasaki Y, Nakagawa M, Kira S. The role of lymphatics in removing pleural liquid in discrete hydrothorax. *Eur Respir J* 1988; 1:826-831.
- Nomoto Y, Suga T, Nakajima K et al. Acute hydrothorax in continuous ambulatory peritoneal dialysis. A collaborative study of 161 centers. *Am J Nephrol* 1989; 9:363-367.
- Ligth RW. Pleural diseases. Philadelphia Lea & Febiger, 1983.
- Sokolowski Jr JW, Burgher LW, Jones FL, Patterson JR, Selecky PA. Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:257-258.
- Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O et al. Lactate dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. *Cancer* 1984; 54:507-511.
- Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 1987; 92:296-302.
- Shinto RA, Light RW. Effects of diuresis on the characteristics of pleura fluid in patients with congestive heart failure. *Am Med J* 1990; 88:230-234.
- Chakko SC, Caldwell SH, Sforza PP. Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. *Chest* 1989; 95:798-802.
- Peterman TA, Speicher CE. Evaluating pleural effusions. A two-stage laboratory approach. *JAMA* 1984; 252:1.051-1.053.
- Tamura S, Tetsuya N, Moriwaki Y et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61:298-302.
- Delpuech P, Desch G, Fructus F. Fibronectin is unsuitable as a tumor marker in pleural effusions. *Clin Chem* 1989; 35:166-168.
- Martínez-Vea A, Gatell JM, Heiman C, Ballesta ME, Ribas Mundó M. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. Carcinoembryonic antigen, alpha-1-acidglycoprotein, alphafetoprotein, phosphoexose isomerase, and beta2-microglobulin. *Cancer* 1982; 50:1.783-1.788.
- Hanuske A, Arteaga CL, Clark GM et al. Determination of transforming growth factor activity in effusions from cancer patients. *Cancer* 1988; 61:1.832-1.837.



15. Yinnon A, Konijn AM, Link G, Moreb J, Hershko C. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions. *Cancer* 1988; 62:2.564-2.568.
16. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE et al. Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978; 88:631-634.
17. McKenna JM, Chadrasekhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980; 78:587-590.
18. DiStefano A, Tashima CK, Fritsche HA, Geitner A, Cailleau R, Blumenschein GR. Carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural fluids obtained from patients with mammary cancer. *Am J Clin Path* 1980; 73:386-389.
19. Romero Candeira S, Martin Serrano C, Serralta Buades J, Cabezas Jimenez A, Lopez Martinez M, Hernandez Blasco L. Comparación de la rentabilidad inicial de la citología, biopsia y antígeno carcinoembrionario en el estudio de los derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:45-49.
20. Faravelli B, Nosenzo M, Razzetti A et al. The role of concurrent determinations of pleural fluid and malignant mesothelioma from metastatic pleural malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:1.083-1.087.
21. Couch WD. Combined effusion fluid tumor marker assay, carcinoembryonic antigen (CEA) and human chorionic gonadotropin (hCG), in the detection of malignant tumors. *Cancer* 1981; 48:2.475-2.479.
22. Fernandez de Sevilla T, Ruibal A, Muñoz R, Hedin A, Alegre J, Martínez Vázquez JM. Valor de la determinación de un CEA monoclonal (CEA MARIA) en el diagnóstico de serositis neoplásicas. *Rev Clin Esp* 1988; 182:444-445.
23. Shimokata K, Niwa Y, Yamamoto M, Sasou H, Morishita M. Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleuresy. *Chest* 1989; 95:602-603.
24. Pettersson T, Klockars M, Froseth B. Neuron-specific enolase in the diagnosis of small-cell lung cancer with pleural effusion: a negative report. *Eur Respir J* 1988; 1:698-700.
25. Iguchi H, Hara N, Miyazaki K, Ohtsu Y, Sonoda F, Ohta M. Elevation of sialyl stage-specific mouse embryonic antigen levels in pleural effusion in patients with adenocarcinoma. *Cancer* 1989; 63:1.327-1.330.
26. Pettersson T, Froseth B, Riska H, Klockars M. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 1988; 94:1.037-1.039.
27. Cassidy MJ, Keeton GR, Berman. Carcinoma of the prostate presenting with massive pleural effusion and elevated pleural acid phosphatase. *Br J Urol* 1985; 57:586-587.
28. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernandez de Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84:51-53.
29. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Ribera E, Segura R, Pascual C. Adenosine deaminase activity in the diagnosis of lymphocytic pleural effusions of tuberculous, neoplastic and lymphomatous origin. *Tubercle* 1986; 67:141-145.
30. Slats EH, Asber EG, Van Keimpema AR, Kruijswijk H. A continuous method for the estimation of adenosine deaminase catalytic concentration in pleural effusions with a Hitachi 705 discrete analyser. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23:677-682.
31. Cardona Iguacen MJ, Orts Costa J, Rodríguez Sanchón B, Fuentes Arderiu J, Manresa Presas F. Tuberculosis pleural y determinación de adenosina desaminasa. *Med Clin (Barc)* 1985; 85:559.
32. Fontan J, Vereá H, Pérez García-Buela J, Domínguez L, Martín MT, Montero MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest* 1988; 93:303-311.
33. Pérez Vidal R, Aran X, Broquetas J. High adenosine deaminase activity level in pleural effusion. *Chest* 1986; 90:625.
34. Van Keimpema ARJ, Slaats EH, Wagmaar JPM. Adenosine deaminase activity, not diagnostic for tuberculous pleurisy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:15-18.
35. Montegudo M, Mundet X, Arderiu MA. Elevated adenosine deaminase in neoplastic pleural fluid. *Chest* 1986; 90:466-467.
36. Borderias L, Mir J, Teran J et al. La adenosina desaminasa en el diagnóstico de los derrames pleurales. Nuestra experiencia en 100 pacientes. *Arch Bronconeumol* 1986; 22(S1):31-32.
37. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Acta Med Scan* 1984; 215:299-304.
38. Ocaña I, Ribera E, Martínez-Vázquez JM et al. Adenosine deaminase activity in rheumatoid pleural effusion. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:394-397.
39. Syrjala H, Koskela P, Kujala P, Myllylä V, Guillain-Barre syndrome and tularemia pleuritis with high adenosine deaminase activity in pleural fluid. *Infection* 1989; 17:152-153.
40. Vereá Hernando HR, Masa JF, Domínguez L, Pérez García-Buela J, Martín MT, Fontan J. Meaning and diagnostic value of determining the lysozyme level of pleural fluid. *Chest* 1987; 91:342-345.
41. Pettersson T, Klockars M, Hellström P, Fröseth B. Lysozyme in pleural effusions. *Chest* 1988; 92:220-221.
42. Moriwaki Y, Kohjiro N, Itoh M et al. Discrimination of tuberculosis from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: Adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn J Med* 1989; 28:478-484.
43. Ungerer JP, Grobler SM. Molecular forms of adenosine deaminase (ADA) in pleural effusions. *Enzyme* 1988; 40:7-13.
44. Ribera E, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Rossell M, Español T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93:308-311.
45. Ito M, Kojiro N, Shirakasa T, Moriwaki Y, Tachibana I, Kobuku T. Elevated levels of soluble interleukin-2 receptors in tuberculous pleural effusions. *Chest* 1990; 1.141-1.143.
46. Ramkisson A, Coovadia YM, Coovadia HM. A competition ELISA for the detection of mycobacterial antigen in tuberculosis exudates. *Tubercle* 1988; 69:209-212.
47. Dhan R, Ganguly NK, Vaishnavi C, Gilhotra R, Malik SK. False-positive reactions with enzyme-linked immunosorbent assay of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in pleural fluid. *J Med Microbiol* 1988; 26:241-243.
48. Van Vooren JP, Farber CM, De Bruyn J, Yernaual JC. Antimycobacterial antibodies in pleural effusions. *Chest* 1990; 97:88-90.
49. Levy H, Wayne LG, Anderson BE, Barnes P, Light RW. Antimycobacterial antibody levels in pleural fluid as reflection of passive diffusion from serum. *Chest* 1990; 97:1.144-1.147.
50. Barnes PF, Modlin RL, Bikle DD, Adams JS. Transpleural gradient of 1,25-dihydroxyvitamin D in tuberculous pleuritis. *J Clin Invest* 1989; 83:1.527-1.532.
51. Elias J, De Coning JP, Vorster SA, Joubert HF. The rapid and sensitive diagnosis of tuberculous meningitis by detection of tuberculostearic acid in cerebrospinal fluid using gas chromatography-mass spectrometry with selective ion monitoring. *Clin Biochem* 1989; 22:463-467.
52. Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:737-741.
53. Berger HA, Morganroth ML. Immediate drainage is not required for all patients with complicated paraneumonic effusions. *Chest* 1990; 97:731-735.
54. Sahn SS, Light RW. The sun should never set on a parapneumonic effusion. *Chest* 1989; 95:945-947.
55. Sahn SA. Immunologic diseases of the pleura. *Clin Chest Med* 1985; 6:33-48.
56. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest*, 1983; 84:109-111.
57. Sahn SA, Good JT. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Med* 1988; 108:345-349.
58. Rodríguez Panadero F, López Mejías J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95:320-324.
59. Rodríguez Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusions. Diagnostic significance and prognostic value in respect to pleurodesis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:663-667.
60. Pettersson T, Klockars M, Hellström PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982; 37:354-361.
61. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95:1.357-1.359.
62. Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus pleuritis. Clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84:714-718.



63. Halla JT, Schrohenloher RE, Volanakis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. A comparison of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and other diseases. *Ann Intern Med* 1980; 92:748-752.
64. Walsh FW, Solomon DA, Espinoza LR, Adams GD, Whitelocke HE. Human adjuvat disease. A new cause of chylous effusions. *Arch Intern Med* 1989; 149:1.194-1.196.
65. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55:700-704.
66. Kramer MR, Saldana MJ, Cepero RJ, Pitchenik AE. High amylase levels in neoplasm-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 110:567-569.
67. Zimmerman HM, Bank S, Buch P, Katzka I, Lendvai S. Macroamylase in the pleural fluid of a patient with lymphoma. *Gastroenterology* 1983; 85:190-193.
68. Brook I. Measurement of lactic acid in pleural fluid. *Respiration* 1980; 40:344-348.
69. Pettersson T, Ojala K, Weber TH. Diagnostic significance of pleural fluid lactate concentrations. *Infection* 1985; 6:257-259.
70. Gästrin B, Lövestad A. Diagnostic significance of pleural fluid lactate concentrations. *Infection* 1985; 6:257-259.
71. Villar M, Garcia-Bragado F, Rodrigo MJ, Schwartz S, Vilar-dell M. Fibronectin concentration in pleural effusions. *Chest* 1987; 92:1.129-1.130.
72. Shepher KE. Diagnostic value of serum to pleural fluid zinc ratios in pleural effusions. *Chest* 1989; 95:707.
73. Hostmark J, Vigander T, Skaarland E. Characterization of pleural effusions by flow-cytometric DNA analysis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66:315-319.
74. Roström B, Boe J, Lilja I. Demonstration of intrapleural immunoglobulin synthesis by agarose gel isoelectric focusing. A new specific method for the diagnosis of pleural effusions of inflammatory origin? *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:1.036-1.039.
75. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. *Chest* 1985; 87:351-355.