

Actualidad en el manejo clínico del derrame pleural maligno: revisión narrativa.

*Correspondencia:

mdtrivera@yahoo.com

Avda. Pedro Menéndez Gilbert, junto a la Cdla. La Atarazana. Servicio de Terapia Intensiva, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo". Guayaquil-Ecuador. Teléfono [593] 04-3 718 300.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 1 Enero, 2022

Aceptado: 9 de Marzo, 2022

Publicado: 8 de Abril, 2022

Editor: Dra. Evelyn Valencia Espinoza.

Membrete bibliográfico:

Rivera T, Serrano E. Actualidad en el manejo clínico del derrame pleural maligno: revisión narrativa. Revisión narrativa. Rev. Oncol. Ecu 2022;32 (2):100-111.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/603>

 Copyright Rivera T, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Update on the clinical management of malignant pleural effusion: narrative review: A narrative review.

Tannia Rivera Rivera^{1*}, **Erika Serrano Bueno²**

1. Departamento de Neumología, Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo", Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (Solca), Guayaquil-Ecuador.
2. Departamento de postrados, Escuela de Medicina, Universidad de Especialidades Espíritu Santo, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

Introducción: Cerca del 50 % de los derrames pleurales (DP) es neoplásico. El comportamiento clínico del DP neoplásico es altamente sintomático por el gran volumen y su recidiva temprana.

Propósito de la revisión: El objetivo de la revisión es delinear el papel de los diferentes métodos diagnósticos y terapéuticos de DP maligno. Buscamos reportes actualizados en donde se incluye los resultados de mejor supervivencia para los distintos tratamientos actuales.

Recientes hallazgos: Los criterios de Light es el método estándar para diferenciar un exudado maligno. La toracocentesis guiada por ultrasonido debe ser usada como método diagnóstico/terapéutico. En pacientes con DP maligno se recomienda el drenaje permanente con el posicionamiento de un tubo de tórax y un sello hidráulico con drenaje cerrado. La pleurodesia con instilación de talco está recomendada en pacientes con DP maligno en busca de disminuir el volumen, las recidivas del DP y el tiempo de hospitalización.

Conclusiones: Para el correcto manejo del DP maligno, hay que tomar en cuenta varios aspectos, como identificar la presencia de células malignas mediante estudio citológico y descartar una infección. La ecografía pleural permite definir el volumen del DP y permite decidir drenaje en ese momento, con la posibilidad de inserción de catéter intrapleural, con el objetivo de evaluar la posibilidad de esclerosar las pleuras a través de pleurodesia. Sin embargo, para llegar a esta decisión hay que analizar cada uno de los detalles que podrían tener un papel de importancia para el buen manejo y resolución definitiva o por el contrario decidir el manejo a título paliativo, siempre analizando cada caso con el objetivo de proveer de mejoría de síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Palabras claves:

DeCS: Derrame Pleural, Cavidad Pleural, Enfermedades Pleurales, Derrame Pleural Maligno, Toracoscopia, Talco, Exudados y Transudados, Toracocentesis, Pleurodesia.

DOI: 10.33821/603

Abstract

Introduction: Approximately 50% of pleural effusions (PE) are neoplastic. The clinical behavior of neoplastic PE is highly symptomatic due to its large volume and early recurrence.

Purpose of review: This review aims to outline the role of the different diagnostic and therapeutic methods of malignant PE. We look for updated reports that include the best survival results for the other current treatments.

Recent findings: Light's criteria are the standard to differentiate a malignant exudate. Ultrasound-guided thoracentesis should be used as a diagnostic/therapeutic method. In patients with malignant PE, permanent drainage is recommended with the placement of a chest tube and a hydraulic seal with closed drainage. Pleurodesis with the installation of talc is recommended in patients with malignant PE to reduce volume, PE recurrences, and hospitalization time.

Conclusions: For the correct management of malignant PE, several aspects must be considered, such as identifying the presence of malignant cells by cytological study and ruling out infection. Pleural ultrasound allows for defining the volume of the PE. It will enable deciding on drainage at that time, with the possibility of inserting an intrapleural catheter, to evaluate the likelihood of sclerosing the pleurae through pleurodesis. However, to reach this decision, it is necessary to analyze each of the details that could play an essential role in good management and definitive resolution or, on the contrary, decide on palliative management, constantly investigating each case to provide symptom improvement. In addition, improving the patient's quality of life.

Keywords:

MESH: Pleural Effusion; Pleural Cavity; Pleural Diseases; Pleural Effusion, Malignant; Thoracoscopy; Talc; Exudates and Transudates; Thoracentesis; Pleurodesis.

DOI: 10.33821/603

Introducción

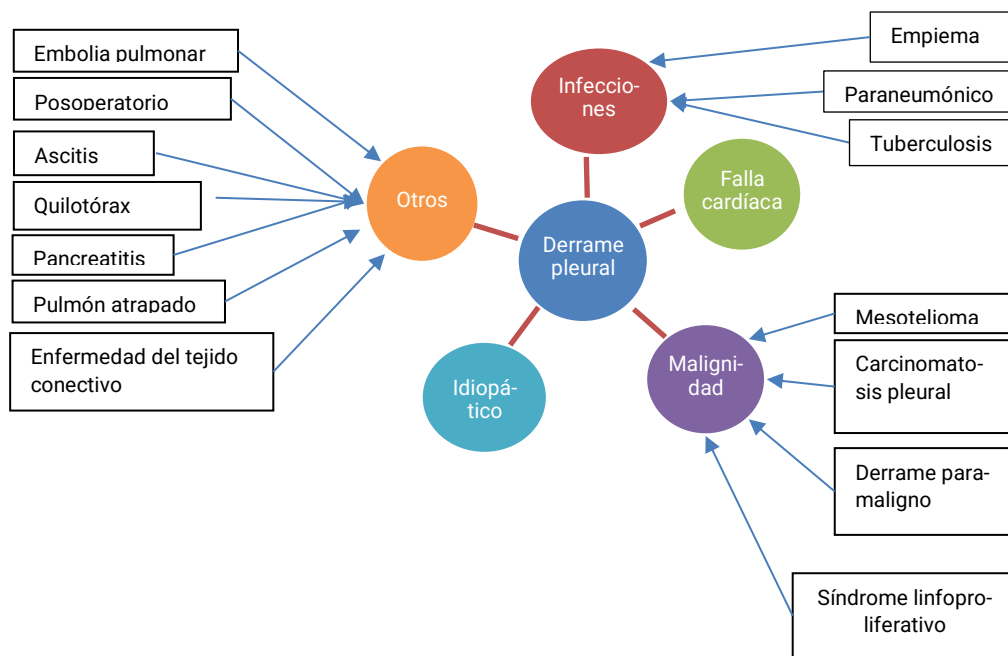
La cavidad pleural contiene líquido necesario para evitar el roce pleural. La alteración de la presión oncótica e hidrostática provoca un aumento del volumen del líquido denominándose derrame pleural. Cerca del 50 % de los derrames pleurales es neoplásico. El propósito de esta revisión fue definir mediante un algoritmo la metodología diagnóstica y terapéutica, el papel del intervencionismo y ultrasonido con el objetivo de lograr reducir los síntomas las hospitalizaciones, así como determinar que intervenciones resultan beneficiosas para el manejo de derrame pleural en pacientes oncológicos con pronóstico y calidad de vida disminuida.

El objetivo de la presente revisión narrativa fue realizar un estado del arte del tema sobre la literatura más relevante y actualizada.

Etiología y patogénesis

En condiciones normales la cavidad pleural es considerada como una cavidad virtual; entre su hoja visceral adosada al pulmón y la hoja parietal adosada a la pared torácica contiene 20 ml líquido pleural, lo que corresponde a 0.3 ml/kg [1]. El incremento de su producción está en relación directa a la etiología [2]. Las funciones del espacio pleural son: 1) disminuir la fricción entre las pleuras parietal y visceral, lo que permite el movimiento pulmonar durante la inspiración y exhalación; 2) mantiene la presión negativa para evitar el colapso pulmonar [3]; 3) regula la producción de líquido pleural manteniendo homeostasis de las presiones hidrostática y oncolítica entre la circulación sistémica, la circulación pulmonar y la pleura [4]. El líquido que se acumula por la pérdida de la homeostasis se denomina derrame pleural (DP). En condiciones inflamatorias pleurales tiene características de trasudado, en condiciones de infección o malignidad tiene características de exudado. Otro mecanismo de entrada de líquido a la cavidad pleural, es el paso de líquido ascítico del abdomen a través de la pared diafragmática, por aumento de la presión abdominal [5]. Dentro de las causas más comunes de DP, están la insuficiencia cardíaca, asociado a infecciones, las neoplasias. Cerca del 50 % se asocian a causas oncológicas [6]. Vea la figura 1.

Figura 1. Etiologías del derrame pleural.



Cuadro clínico

La manifestación clínica principal característica es el dolor pleurítico originado desde la pleura parietal inflamada que posee propiedades nociceptivas. En ocasiones los pacientes manifiestan dolor torácico tipo opresivo. El síntoma más frecuente es la disnea precedida de tos que

puede ser progresiva de acuerdo con el tamaño e incremento del DP; esta disnea se relaciona con la ocupación pleural y colapso de un segmento pulmonar con la consiguiente disminución del volumen pulmonar [4]. Sin embargo, los síntomas podrían ser variables dependiendo de la etiología del DP, la disnea podría acompañarse de desaturación, como alteración en el mecanismo de oxigenación y ventilación perfusión, y otro signo encontrado es la pérdida de peso, que tendría relación con una infección crónica o con malignidad. En ciertos casos el DP pueden no ocasionar síntomas y ser hallazgos radiológicos incidentales [2].

En el examen físico a la auscultación del campo pulmonar existe ausencia del ruido respiratorio y matidez en la percusión torácica dependiendo del volumen del DP [2]. Es importante determinar si el derrame es unilateral o bilateral porque eso también desempeña un papel importante en el diagnóstico, los interrogantes a investigar incluyen historias pasadas de recientes infecciones, síntomas asociados como fiebre, malestar general o pérdida de peso, es importante establecer la duración de estos síntomas, historia de enfermedades relevantes crónicas de tipos cardiovasculares, que podrían ser causantes de DP bilateral, como en las fallas renales o hepáticas, interrogar acerca del consumo crónico de medicación u otras drogas, y cualquier exposición a asbesto, que podrían conllevar a la alteración de las presiones pleurales e incrementar su producción [4]. El DP unilateral requiere siempre de una toracocentesis para el estudio bioquímico, citología y cultivo del líquido pleural [2].

Estudios del líquido pleural

Para el estudio del DP, la toma de una muestra a través de la toracocentesis es imprescindible para diferenciar entre trasudado y exudado, con los criterios de Light: proteínas, lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa; la determinación planteada en 1972 por el Dr. Richard Light incluye una comparación simultánea de estos parámetros a nivel sanguíneo (Tabla 1). Estos criterios predicen un exudado con una sensibilidad de un 94.7 %, con una baja especificidad [7]. El análisis macroscópico visual del líquido pleural puede orientar el diagnóstico: el aspecto lechoso corresponde a un Quilotórax, el aspecto purulento o de empiema a un origen infeccioso y el aspecto sanguinolento a malignidad o traumático [4, 5, 7]. Otros de los puntos a tomar en consideración en la determinación bioquímica es la búsqueda de amilasa en sospecha de perforación esofágica o pancreatitis; la determinación de lípidos o triglicéridos confirma la presencia de un quilotórax que puede acompañar a la ruptura del conducto torácico espontáneo o tumoral mediastinal [2, 7].

Tabla 1. Criterios de Light

	Trasudado	Exudado
Definición bioquímica	Proteínas < 30 g/l	Proteínas > 30 g/l
	Falla ventricular izquierda	Infección (empiema, paraneumónico, TB)
	Falla renal	Malignidad (Primaria y secundaria)
	Falla Hepática	Inflamatoria (Vasculitis, Enf. Autoinmune)
	Disproteinemia	Embolia pulmonar (con infarto)
Causas		Perforación esofágica
		Hipotiroidismo
		Quilotórax Pseudo-Pseudo-quilotórax
		Post quirúrgico cardiovascular
		Drogas
Criterios de Light		
Se diagnostica exudado Cuando uno o más de estos criterios se cumplan		
Proteína LP/Proteína Sérico >0.5		
LDH LP/LDH sérico >0.6		
LDH LP está por encima de 2/3 de LDH sérica		
Si la proteína en el líquido pleural es de 25-35 g/l o el nivel es anormal, aplican los criterios de Light.		
LDH: lactato deshidrogenasa. LP: líquido pleural. TB: Tuberculosis		

Biomarcadores

Tuberculosis

En la identificación de tuberculosis en el líquido pleural se utiliza la amplificación de Ácido Nucleico (DNA), con las pruebas comerciales Xpert® y GenExpert®. Tienen una sensibilidad de 72 %, con el beneficio de obtención de resultados en 2.5 horas; sin embargo, estas pruebas tienen un bajo rendimiento diagnóstico debido a que no se identifican los tipos diferentes a la micobacteria tuberculosa y tienen un alto costo [8]. Otra prueba molecular es el QuantiFERON-γ, realizada mediante la técnica de Elisa. Tiene una sensibilidad de 72 % y especificidad del 78 % [9, 10]. Una tercera prueba es el dosaje de Adenosina deaminasa (ADA) en el líquido pleural. El corte de medición para definir positividad es entre 40 a 50 UI/L, con sensibilidad y especificidad de un 95 % para este diagnóstico, su utilidad es alta en países donde su prevalencia es alta y muchas veces su positividad haría prescindir de una biopsia pleural [11]. Se han reportado falsos resultados negativos en edades muy avanzadas; Falsos resultados positivos en procesos infecciosos (derrame paraneumónico, empiema) y en neoplasias como linfomas, adenocarcinomas y mesoteliomas [9].

Marcadores tumorales

Entre los marcadores tumorales solicitados y sus puntos de corte en líquido pleural están el Antígeno Carcinoembrionario (CEA) >45 ng/ml, Alfa Feto Proteína (AFP) >30 ng/ml, CA125 >35 ng/ml, CA15-3 >77 UI/ml y CA19-9 >37 ng/ml, los cuales se determinan mediante luminiscencia electroquímica con sus reactivos correspondientes [10, 12].

Citología

En pacientes oncológicos el 40 % de estudios citológicos del líquido pleural, tienen una muy baja sensibilidad y especificidad. El rendimiento de la prueba depende de varios factores, como el tipo de tumor, la cantidad óptima de muestra para estudio (entre 20 a 40 ml) y, el papel fundamental de la experiencia del médico citólogo que examina la muestra [12]. La cantidad óptima de líquido pleural para un estudio citológico es de 20 -40 ml; la técnica usada para este estudio es la de Papanicolaou y tinción de MayGrünwald-Giemsa.

Radiografía de tórax

La evaluación radiológica confirma la sospecha de un DP y establece la conducta diagnóstica y terapéutica en fase inicial del DP. La radiografía estándar de tórax identifica el DP >200 ml; en proyección lateral podría detectarse hasta volumen acumulado de 50 ml o más generalmente presente en el ángulo costo frénico [13, 14]. El uso de radiografías también está indicado para el seguimiento terapéutico del DP, en la evaluación de engrosamientos pleurales, colapsos pulmonares, masas pulmonares y neumotórax [13].

Ultrasonido

El ultrasonido es una evaluación que puede realizarse al pie de la cama del paciente como complemento de las imágenes de tórax convencional [15]. Es una técnica muy utilizada en pacientes que no pueden adoptar la posición de pie, por lo que es común su uso en unidades de mediana y de gran complejidad como en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La toracocentesis guiada por ultrasonido se considera un método obligatorio para evitar complicaciones. Adicionalmente el ultrasonido es un método con alta sensibilidad al identificar metástasis pleurales y engrosamiento pleural [6, 13, 14]. Las 4 principales características que se determinan en el líquido pleural, son: 1) líquido pleural anecoico, 2) líquido pleural complejo sin tabicaciones, 3) Presencia de tabicaciones en el DP y 4) DP homogéneamente ecoica. El trasudado se presenta ecográficamente como un DP con líquido libre, anecoico y no septado; el exudado se presenta como DP tabicado, ecoico y de aspecto complejo [15].

Tomografía computada

La tomografía computada (TAC) permite identificar en forma directa nódulos, neoplasias primarias en el parénquima pulmonar o en la pleura que no son fácilmente visibles en una radiografía de tórax y permite distinguir un derrame pleural de lesiones provocadas por una neumonía, un embolismo, o un cáncer, y con una mejor especificidad si el estudio es contrastado; sin embargo, a pesar de su alta sensibilidad no es posible distinguir entre una pleura metastásica de un mesotelioma [4]. El estudio pleural requiere de una TAC multicorte con reconstrucción multiplanar, con reconstrucción 3D, cuyos márgenes deben ser analizados a través de la ventana mediastínica tomando en cuenta la densidad del tejido medida en unidades Hounsfield (UH). La densidad del tejido blando es de 40-400 UH y la de la ventana pulmonar esta entre 500/1500 UH. La TAC multicorte tiene una sensibilidad de 88 % y una especificidad de un 94 % para el diagnóstico de neoplasias [6, 13].

La utilidad del estudio con tomografía computarizada con emisión de positrones (PET-TC) permite la visualización de tejido metabólicamente activo al medio de contraste 18 desoxifluoroglucosa (FDG), captado intensamente por los tejidos con células malignas [13]. Este estudio se usa para el estadiaje en patologías tumorales, para patologías pleurales con sospecha de malignidad, para definir el sitio de punción biopsia y para descartar mesotelioma o asbestosis pleural [6].

¿A quién realizar drenaje por toracocentesis?

La gran mayoría de las veces la toracocentesis está indicada no solo para obtener muestras para estudios, sino para el alivio de síntomas y mejorar la calidad de ventilación. En pacientes

con procesos neoplásicos e infecciosos, es una herramienta necesaria para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con diagnóstico previo de Insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, ascitis, en donde el DP es bilateral, ocasionalmente no será necesario el drenaje, en cuyo caso tratar la patología de base para evitar su producción exagerada podría solucionarlo [4, 14]. Es un tratamiento emergente cuando el DP se acompaña de compromiso hemodinámico y respiratorio. Si se requiere de una punción emergente se debe hacer con la técnica completa y en un área que reúna las condiciones de asepsia durante la emergencia (Cuarto de procedimientos, por ejemplo), por el contrario, si la punción o drenaje puede ser programada lo ideal es realizarlo en un área aséptica, y mediante guía ecográfica.

La técnica de punción en la toracocentesis es la siguiente: luego de la asepsia y antisepsia, se localiza el espacio a puncionar se administra analgesia y anestesia local, se procede a puncionar con catéter #14 o 16, con una jeringuilla de 20 cc o 50 cc se procede a aspirar y recolectar el líquido para estudio. Se divide el líquido obtenido en recipientes estériles en alícuotas de 20 – 40 ml para estudio citoquímico, bacteriológico y citológico [5, 14].

Derrame pleural maligno

Los DP citológicamente confirmados para malignidad representan un 50 % de los casos. En muchos casos es la presentación inicial de una enfermedad oncológica como manifestación de un tumor primario o de carácter metastásico pulmonar o pleural. Los cánceres que más provocan DP maligno, son el cáncer de pulmón, mama, hematológicos, gastrointestinal, y tumores ginecológicos [1]. El DP maligno es recidivante y altamente sintomático por lo que se considera de difícil manejo. Las opciones más razonables de acuerdo con la guía de la Sociedad Torácica Británica son: el uso de los catéteres permanentes, toracotomía mínima con tubo torácico y, pleurodesis química con sustancias esclerosantes que provoquen inflamación y cicatrización pleural para evitar su producción acelerada [16]. Para aquellos pacientes que en fase de fin de vida con un DP maligno persistente o que tengan un “pulmón atrapado”, con tiempo estimado de supervivencia máximo de 3 meses, el tubo torácico permanente con sello hidráulico y drenaje al vacío, permite reducir los tiempos hospitalarios prolongados, disminuye y controla los síntomas del paciente [16].

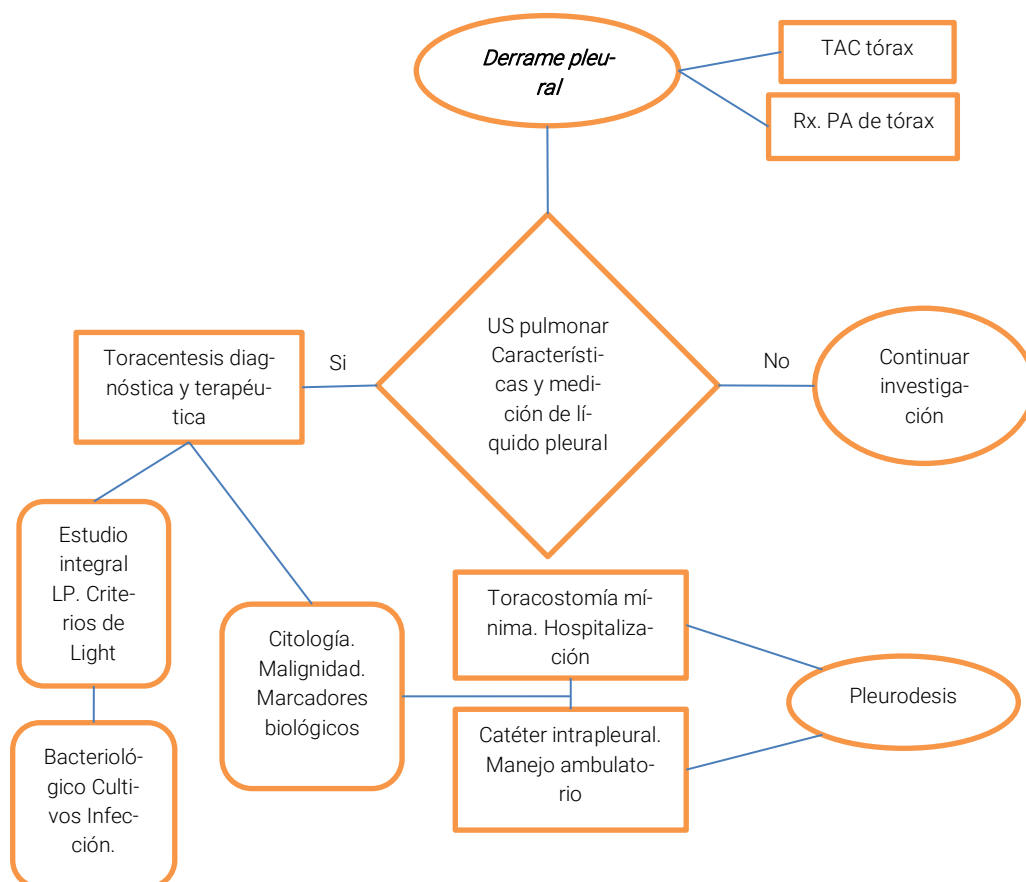
Pleurodesia

El objetivo de realizar una pleurodesia es dar un tratamiento definitivo a la hiperproducción del DP y el alivio de síntomas. Es un tratamiento paliativo que se espera sea duradero [17]. De acuerdo con Wong et, al. en un estudio realizado en Hong Kong, describe que solo el hecho de la colocación de catéter de drenaje permanente y el tiempo de permanencia, se obtuvo una alta tasa de auto pleurodesia antes del uso de cualquier sustancia esclerosante. Una de las recomendaciones de la sociedad Británica Torácica, es instilar a través del tubo de drenaje sustancias esclerosantes en la pleura como tratamiento definitivo: talco (Silicato de magnesio), Iodo povidona, bleomicina, 5-Fluoruracilo, tetraciclinas, *cornebacterium parvum* y mitomicina. De todos estos agentes esclerosantes el talco tiene los mejores resultados. La instilación

suele causar dolor debido a la pleuresía química, otras de las complicaciones del procedimiento incluyen fiebre, neumonitis aguda, insuficiencia respiratoria aguda y empiema [14, 18, 19], por lo que se requiere una hospitalización para observación. Para pacientes con pleuras engrosadas con baja producción de líquido o en aquellas que atrapan al pulmón, lo ideal es no realizar ningún procedimiento [19]. La técnica de video toracotomía con colocación de tubo, permite tener una mejor visión de la superficie pleural, lo que permite la biopsia directa de la capa pleural y a su vez espolvorear el talco o la sustancia química elegida para esclerosar la pleura [18, 19]. No se conoce aún si el método de espolvorear la sustancia esclerosante tiene mejores resultados que la instilación por el tubo torácico.

Algoritmo para el manejo del derrame pleural maligno

Figura 2. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del derrame pleural maligno.



Conclusiones

Para el correcto manejo del DP maligno, hay que identificar la presencia de células malignas mediante estudio citológico y descartar una infección. La ecografía pleural permite definir el volumen del DP y permite decidir drenaje en ese momento, con la posibilidad de inserción de catéter intrapleural, con el objetivo de evaluar la posibilidad de esclerosar las pleuras a través de pleurodesia. Sin embargo, para llegar a esta decisión hay que analizar cada uno de los detalles que podrían tener un papel de importancia para el buen manejo y resolución definitiva o por el contrario decidir el manejo a título paliativo, siempre analizando cada caso con el objetivo de proveer de mejoría de síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente.

Abreviaturas

DP: Derrame pleural. **TAC:** tomografía axial computarizada. **LDH:** Deshidrogenasa láctica.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas de las Instituciones que colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Contribuciones de los autores

Tannia Rivera Rivera: conceptualización, metodología, recursos, escritura (revisión y edición), supervisión, administración de proyecto.

Erika Serrano Bueno: conceptualización, Metodología, Investigación, recursos, Escritura (Borrador original), Escritura (Revisión y Edición), Administración del proyecto.

Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fondos

Los autores no recibieron ningún tipo de reconocimiento económico por este trabajo de investigación. Los autores subsidiaron los costos de la presente investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No aplica a revisiones narrativas.

Consentimiento para publicación

No aplica para estudios que no publican imágenes explícitas como tomografías, resonancias, imágenes de exámenes físicos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que ellos no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Vrtis MC, DeCesare E, Day RS. Indwelling Pleural Catheters for Malignant Pleural Effusion: A Time for Action. Home Healthcare Now. 2021 Nov-Dec 01;39(6):302-309. doi: 10.1097/NHH.0000000000001023. PMID: [34738965](#); PMCID: PMC8575118.
2. Rahman NM, Munavvar M. Investigation of the patient with pleural effusion. Clin Med (Lond). 2009 Apr;9(2):174-8. doi: 10.7861/clinmedicine.9-2-174. PMID: [19435129](#); PMCID: PMC4952675.
3. Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. Medicina (Kaunas). 2019 Aug 15;55(8):490. doi: 10.3390/medicina55080490. PMID: [31443309](#); PMCID: PMC6723530.
4. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2019 May 24;116(21):377-386. doi: 10.3238/arztebl.2019.0377. PMID: [31315808](#); PMCID: PMC6647819.
5. Saguil A, Wyrick K, Hallgren J. Diagnostic approach to pleural effusion. Am Fam Physician. 2014 Jul 15;90(2):99-104. PMID: [25077579](#).

6. Skok K, Hladnik G, Grm A, Crnjac A. Malignant Pleural Effusion and Its Current Management: A Review. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 15;55(8):490. doi: 10.3390/medicina55080490. PMID: [31443309](#); PMCID: PMC6723530.
7. Mercer RM, Corcoran JP, Porcel JM, Rahman NM, Psallidas I. Interpreting pleural fluid results. *Clin Med (Lond)*. 2019 May;19(3):213-217. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-213. PMID: 31092513; PMCID: PMC6542220.
8. Berra TZ, Bruce ATI, Alves YM, Ramos ACV, Giacomet CL, Arcêncio RA. Impact of the GeneXpert® MTB/RIF rapid molecular test on tuberculosis detection: temporal trends and vulnerable territories. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021 Jul 19;29:e3441. doi: 10.1590/1518.8345.4412.3441. PMID: [34287540](#); PMCID: PMC8294793.
9. Flores-Ibarra AA, Ochoa-Vázquez MD, Sánchez-Tec GA. Estrategias diagnósticas aplicadas en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza [Diagnostic strategies in the Tuberculosis Clinic of the Hospital General La Raza National Medical Center]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016 Jan-Feb; 54 (1):122-7. Spanish. PMID: [26820214](#).
10. Chen Z, Wang Y, Fang M. Analysis of tumor markers in pleural effusion and serum to verify the correlations between serum tumor markers and tumor size, TNM stage of lung adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2020 Feb;9(4):1392-1399. doi: 10.1002/cam4.2809. Epub 2019 Dec 27. PMID: [31881123](#); PMCID: PMC7013070.
11. Fielli M, Gonzalez A, Heres M, Saavedra RC, Asquineyer Y, Benitez R. DETERMINACIÓN DEL VALOR DE ADENOSINA DEAMINASA EN TUBERCULOSIS PLEURAL. :4.
12. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec;12:1753466618808660. doi: 10.1177/1753466618808660. PMID: [30354850](#); PMCID: PMC6204620.
13. Hallifax RJ, Talwar A, Wrightson JM, Edey A, Gleeson FV. State-of-the-art: Radiological investigation of pleural disease. *Respir Med*. 2017 Mar;124:88-99. doi: 10.1016/j.rmed.2017.02.013. Epub 2017 Feb 17. PMID: [28233652](#).
14. Kulandaisamy PC, Kulandaisamy S, Kramer D, Mcgrath C. Malignant Pleural Effusions-A Review of Current Guidelines and Practices. *J Clin Med*. 2021 Nov 26;10(23):5535. doi: 10.3390/jcm10235535. PMID: [34884236](#); PMCID: PMC8658426.
15. Rumende CM. The role of ultrasonography in the management of lung and pleural diseases. *Acta Med Indones*. 2012 Apr;44(2):175-83. PMID: [22745151](#).
16. Wong WM, Tam TC, Wong MK, Lui MM, Ip MS, Lam DC. Managing malignant pleural effusion with an indwelling pleural catheter: factors associated with spontaneous pleurodesis. *Hong Kong Med J*. 2016 Aug;22(4):334-40. doi: 10.12809/hkmj154673. Epub 2016 Jun 3. PMID: [27256467](#).

17. Egan AM, McPhillips D, Sarkar S, Breen DP. Malignant pleural effusion. QJM. 2014 Mar; 107 (3):179-84. doi: 10.1093/qjmed/hct245. Epub 2013 Dec 24. PMID: [24368856](#).
18. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I, Porcel JM, Janssen J, Froudarakis M, et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions. Eur Respir J [Internet]. 1 de julio de 2018; 52 (1). SU: [ersjournals/1800349](#)
19. Wang L, Deng H, Chen X, Li C, Yi F, Wei Y, Zhang W. Talc pleurodesis versus indwelling pleural catheter among patients with malignant pleural effusion: a meta-analysis of randomized controlled trials. World J Surg Oncol. 2020 Jul 23;18(1):184. doi: 10.1186/s12957-020-01940-6. PMID: [32703255](#); PMCID: PMC7379784.