

# Derrame pleural en el adulto: enfoque diagnóstico integrado y actualizado

## *Pleural effusion in adults: an updated and integrated diagnostic approach*

Alejandro E. Chale-de la Cruz<sup>1,✉</sup>, Lenin D. Valencia-Pérez<sup>1,✉</sup>, Josmar S. Hernández-Montero<sup>1,✉</sup>, Sergio Quiroz-Gómez<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>División Académica de Ciencias de la Salud, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Tabasco, Villahermosa, México

Recibido: 25/06/2026

Aceptado: 10/09/2026

### Correspondencia

Alejandro Ernesto Chale-de la Cruz. Correo electrónico: ernestochalecc@gmail.com

### RESUMEN

El derrame pleural es la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural secundaria a múltiples etiologías. Su abordaje diagnóstico ha evolucionado hacia un enfoque integrado que combina la evaluación clínica, los estudios de imagen y el análisis del líquido pleural. Los criterios de Light continúan siendo el estándar para diferenciar trasudados de exudados, aunque presentan limitaciones en contextos como la insuficiencia cardíaca tratada con diuréticos, donde pueden generarse falsos exudados que requieren el uso de gradientes o marcadores, como el NT-proBNP. La ecografía torácica ha adquirido un papel central al mejorar la precisión diagnóstica y la seguridad de la toracocentesis. Tras la clasificación inicial, el estudio de exudados abarca la diferenciación de etiologías infecciosas, tuberculosas y neoplásicas, y guía la escalación diagnóstica hacia pruebas moleculares o biopsia pleural en casos complejos. Esta revisión proporciona una actualización práctica y estructurada basada en la evidencia para el clínico.

**Palabras clave:** derrame pleura toracocentesis criterios diagnósticos tratamiento exudado pleural

### ABSTRACT

Pleural effusion is the pathological accumulation of fluid in the pleural space secondary to multiple etiologies. The diagnostic approach has evolved toward an integrated strategy combining clinical evaluation, imaging studies, and pleural fluid analysis. Light's criteria remain the standard for differentiating transudates from exudates, although they present limitations in conditions such as heart failure treated with diuretics, where false exudates may occur, requiring the use of gradients or biomarkers such as NT-proBNP. Thoracic ultrasound has assumed a central role by improving diagnostic accuracy and the safety of thoracentesis. Following initial classification, the evaluation of exudates involves differ-

entiating infectious, tuberculous, and malignant etiologies, guiding diagnostic escalation to molecular testing or pleural biopsy in complex cases. This review provides a practical and structured evidence-based update for clinicians

**Keywords:** pleural effusion thoracentesis diagnostic criteria treatment  
pleural exudate

## INTRODUCCIÓN

El derrame pleural (DP) es una manifestación clínica frecuente caracterizada por la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural, secundaria a la alteración del equilibrio entre su formación y reabsorción. Esta condición refleja una amplia variedad de procesos subyacentes y puede comprometer la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso. Desde el punto de vista clínico, el DP representa un reto diagnóstico debido a su etiología multifactorial, por lo que su clasificación en trasudados y exudados es fundamental para orientar el abordaje. Su elevada incidencia lo posiciona como una causa frecuente de evaluación en medicina interna y neumología. En este contexto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia actual sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del DP, con el énfasis puesto en los aspectos de mayor relevancia para la práctica clínica.

## DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

El DP se define como la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural como consecuencia de la alteración del equilibrio entre su formación y reabsorción.<sup>1,2</sup> En condiciones fisiológicas, el espacio pleural contiene una mínima cantidad de líquido con bajo contenido proteico, mantenida por un equilibrio dinámico entre la filtración capilar y el drenaje linfático, regulado por las fuerzas de Starling. La pleura parietal constituye el principal sitio de producción debido a su mayor presión hidrostática derivada de la circulación sistémica.<sup>3,4</sup> El mesotelio pleural es una estructura metabólicamente activa implicada en el transporte transcelular, la respuesta inmunitaria y a la inflamación, que desempeña un papel central en la homeostasis pleural.<sup>4,5</sup>

El DP se desarrolla cuando este equilibrio se altera, ya sea por aumento de la presión hidrostática, disminución de la presión oncótica,

incremento de la permeabilidad vascular o deterioro del drenaje linfático. Desde el punto de vista fisiopatológico, los trasudados se originan por alteraciones sistémicas sin afectación pleural directa, mientras que los exudados reflejan procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos con aumento de la permeabilidad vascular. En estos últimos, la activación de células mesoteliales e inflamatorias induce la liberación de citocinas y mediadores que perpetúan la disfunción de la barrera pleural. La obstrucción del drenaje linfático, particularmente en procesos neoplásicos, contribuye adicionalmente a la acumulación de líquido.<sup>1</sup> Desde el punto de vista funcional, el DP altera la mecánica respiratoria mediante restricción de la expansión pulmonar y disfunción diafragmática, lo que incrementa el trabajo respiratorio y condiciona la aparición de disnea, independientemente del volumen del derrame.<sup>6</sup> Así, el DP debe entenderse como la manifestación de una disrupción integrada de la homeostasis pleural, en la que convergen mecanismos hemodinámicos, inflamatorios y linfáticos con impacto directo en la función respiratoria.

## EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El DP es una entidad frecuente con impacto clínico significativo, especialmente en pacientes hospitalizados y con enfermedades crónicas. Se estima una incidencia anual de aproximadamente 350-360 casos por 100 000 habitantes, con cerca de 1 500 000 casos anuales en Estados Unidos. Su relevancia radica en su asociación con incremento de la morbilidad, particularmente en insuficiencia cardíaca (IC), neoplasias e infecciones pulmonares.<sup>1,6,7</sup>

Desde el punto de vista etiológico, el DP es multifactorial, aunque un número limitado de entidades explica la mayoría de los casos. La IC, la malignidad, la neumonía y la tuberculosis representan aproximadamente el 75 % de las etiologías.<sup>8</sup> La clasificación en trasudados y exudados refleja tanto el mecanismo fisiopatológico como

las características bioquímicas del líquido pleural (LP). Los derrames trasudativos se asocian con alteraciones sistémicas de presión hidrostática u oncocítica; la IC es la causa más frecuente.<sup>9,10</sup> Por su parte, los derrames exudativos se relacionan con procesos locales que inducen inflamación pleural o daño tisular, como infecciones, neoplasias, tromboembolismo pulmonar y enfermedades autoinmunes. Etiologías menos frecuentes incluyen enfermedades reumatológicas, quilotórax, pseudoquilotórax, pancreatitis y reacciones farmacológicas, que deben considerarse en contextos clínicos específicos.<sup>11</sup>

La coexistencia de múltiples etiologías puede dificultar la interpretación diagnóstica; en este contexto, el síndrome de Contarini ilustra la complejidad etiológica al presentar derrames de distinto origen en cada hemitórax.<sup>12</sup>

## CLASIFICACIÓN DEL DERRAME PLEURAL: CRITERIOS DE LIGHT Y SUS LIMITACIONES

La diferenciación entre trasudado y exudado constituye el primer paso en la evaluación diagnóstica del DP. En este contexto, los criterios descritos por Richard W. Light en 1972 continúan siendo el estándar de referencia debido a su elevada sensibilidad (98%) y adecuada especificidad (83%).<sup>13</sup> Estos criterios se basan en la comparación de las concentraciones de proteínas y deshidrogenasa láctica (LDH) entre el LP y el suero.

Se considera que un DP es de tipo exudado cuando cumple al menos uno de los siguientes criterios: una relación de proteínas líquido pleural/suero  $\geq 0,5$ , una relación de LDH líquido pleural/suero  $\geq 0,6$ , o un valor de LDH en LP mayor o igual a dos tercios del límite superior normal sérico. En ausencia de estos criterios, el derrame se clasifica como trasudado.

### Limitaciones de los criterios de Light

A pesar de su alta sensibilidad, los criterios de Light presentan limitaciones en determinados contextos clínicos. Se ha descrito que hasta el 29% de los pacientes con IC y aproximadamente el 18% de aquellos con hidrotórax hepático pueden ser clasificados erróneamente como exudados, cuando en realidad corresponden a trasudados. Estos casos se denominan “falsos exudados” (trasudados que cumplen criterios de exudado por el efecto de los diuréticos).<sup>14-16</sup> El uso de diuréticos es un factor relevante en esta discrepancia, ya que puede concentrar proteínas y LDH en el LP, lo que

altera los resultados bioquímicos y favorece una clasificación incorrecta.

## Estrategias para mejorar la clasificación

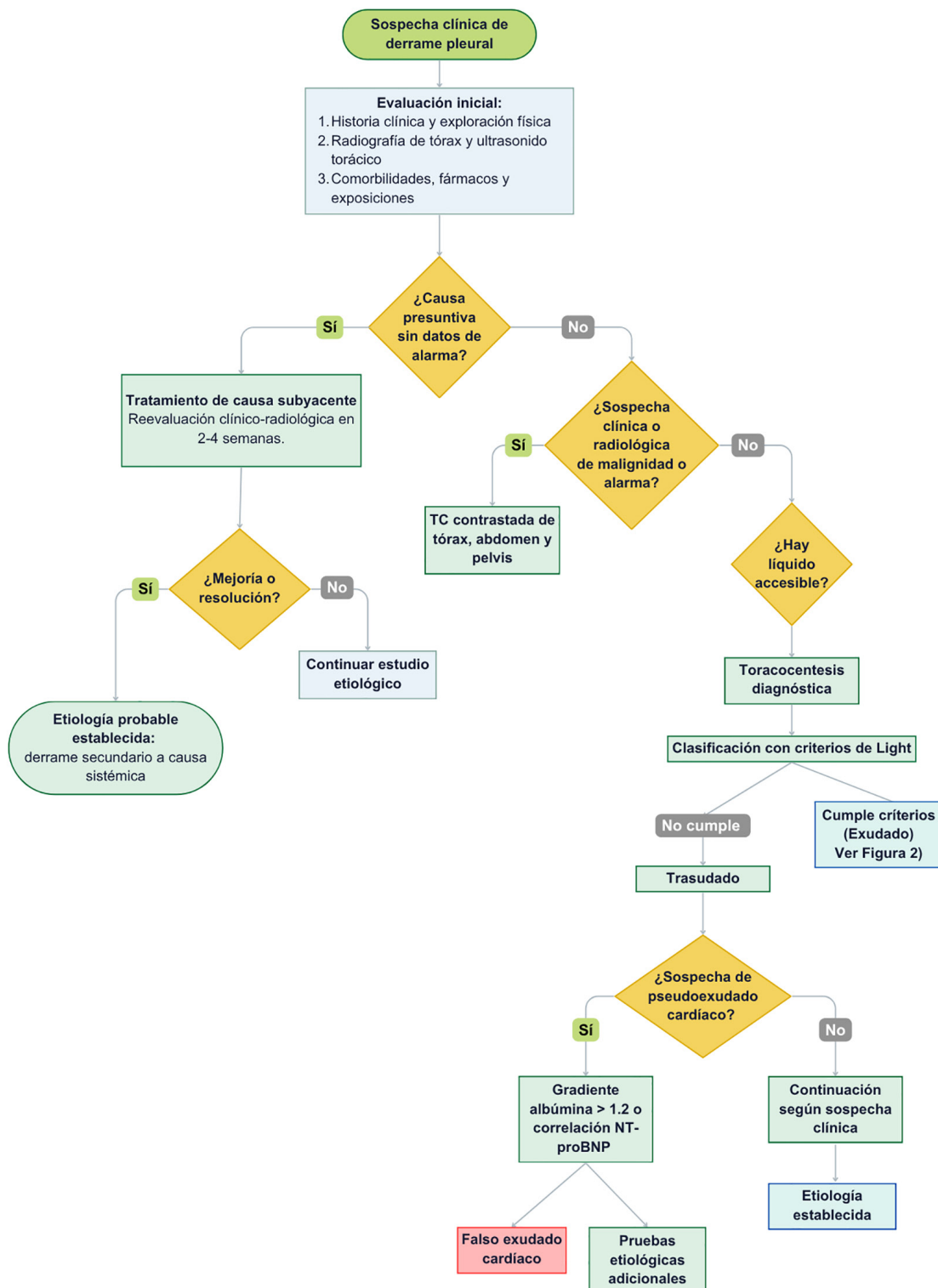
Con el fin de reducir estos errores diagnósticos, se han propuesto métodos complementarios:

- **Concentración absoluta de proteínas en LP:** Valores  $>3,1$  g/dL sugieren exudado, mientras que valores  $<3,1$  g/dL son más consistentes con trasudado. Este criterio permite reclasificar correctamente aproximadamente el 55% de los casos en IC y el 61% en hidrotórax hepático.<sup>17</sup>
- **Gradiente albúmina suero-líquido pleural:** Un gradiente  $>1,2$  g/dL indica trasudado, mientras que valores  $<1,2$  g/dL sugieren exudado. Este método ha demostrado mejorar la clasificación diagnóstica, con una correcta reclasificación en cerca del 78% de los pacientes con IC y el 77% de aquellos con hidrotórax hepático.<sup>18</sup>

## EVALUACIÓN CLÍNICA

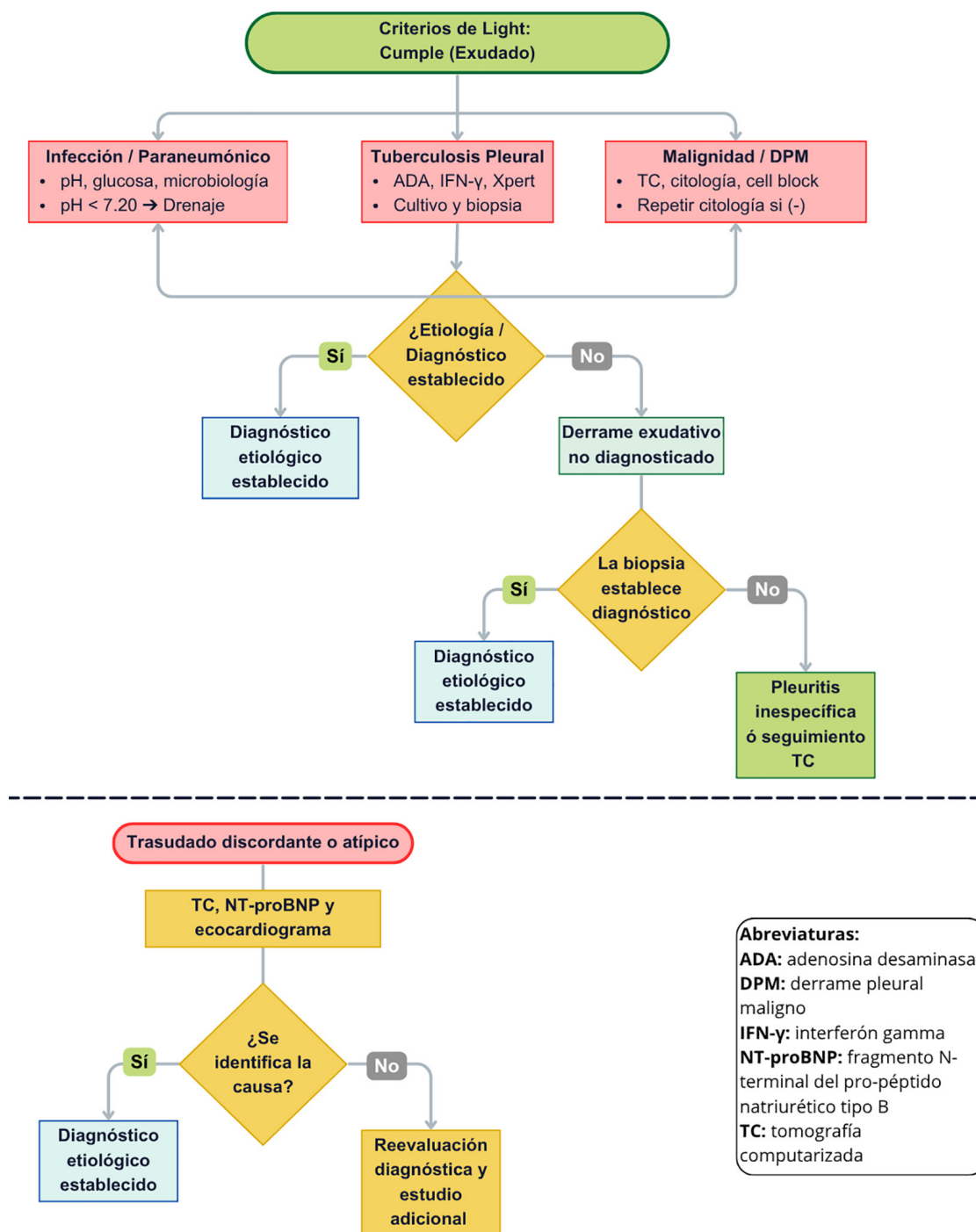
La historia clínica detallada y el examen físico constituyen el pilar inicial para orientar el diagnóstico del DP. Es fundamental evaluar el estado general del paciente y realizar una anamnesis dirigida a identificar: enfermedades previas, uso de fármacos (especialmente metotrexato, amiodarona, fenitoína y nitrofurantoína), tabaquismo y antecedentes laborales (en particular, exposición actual o pasada al asbesto).<sup>12, 13</sup> La presentación clínica es variable. Algunos pacientes presentan manifestaciones derivadas de la enfermedad base; otros desarrollan síntomas directamente atribuibles al DP; y una proporción son asintomáticos y el derrame es un hallazgo incidental en estudios de imagen. Los síntomas más frecuentes del DP incluyen disnea, dolor torácico de características pleuríticas y tos seca. En el contexto de compromiso tumoral, el dolor puede ser de tipo sordo.<sup>5</sup> En el examen físico, el DP se asocia a signos característicos: disminución o abolición de las vibraciones vocales (frémido táctil), matidez a la percusión, egofonía y pectoriloquia áfona (o susurrada). El roce pleural puede estar presente en etapas tempranas del proceso inflamatorio, antes de que la acumulación de líquido separe las superficies pleurales.<sup>19</sup> Adicionalmente, puede identificarse hallazgos atribuibles a la enfermedad subyacente, tales como signos de IC, hepatopatía crónica o neoplasias (Figuras 1 y 2).<sup>16</sup>

**Figura 1.** Algoritmo para la caracterización etiológica de exudados pleurales, evaluación de trasudados discordantes y escalación a procedimientos invasivos. Algoritmo para la evaluación inicial, respuesta al tratamiento y diferenciación de trasudados/seudoexudados en el derrame pleural en el adulto



IC: insuficiencia cardíaca, NT-proBNP: fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; TC: tomografía computarizada, TUS: ultrasonido torácico.

**Figura 2.** Algoritmo para la caracterización etiológica de exudados pleurales, evaluación de trasudados discordantes y escalación a procedimientos invasivos. Algoritmo para la caracterización etiológica de exudados pleurales, evaluación de trasudados discordantes y escalación a procedimientos invasivos.



ADA: adenosina desaminasa; DPM: derrame pleural maligno, IFN-γ: interferón gamma; NT-proBNP: fragmento N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; TC: tomografía computarizada

## DIAGNÓSTICO

**Radiografía de tórax:** La radiografía de tórax constituye el examen inicial para la detección del derrame pleural debido a su accesibilidad y rapi-

dez. En la proyección posteroanterior, es posible visualizar el derrame cuando hay al menos 200 mL de líquido, volumen suficiente para obliterar el seno costofrénico lateral. En la proyección lateral, aproximadamente 50 mL de líquido pue-

den obliterar el seno costofrénico posterior.<sup>20, 21</sup> El derrame puede ser libre o loculado, típico o atípico, unilateral o bilateral, y puede localizarse en las cisuras, lo que en ocasiones puede simular una masa pulmonar.<sup>22, 23</sup>

**Ecografía torácica (TUS):** Es el método no invasivo más sensible para la detección del DP, está ampliamente disponible y no utiliza radiación ionizante. La bibliografía reporta una sensibilidad global del 94,5% y una especificidad del 97,9% para su detección.<sup>5</sup> La ecografía permite visualizar hasta 5 mL de líquido,<sup>16</sup> y es útil para identificar y confirmar la presencia de LP, diferenciarlo de otras lesiones, como el engrosamiento pleural o las masas, estimar su volumen, detectar tabicaciones y guiar procedimientos, como la toracocentesis. En el DP libre, la ecografía típica muestra una línea ecogénica subcostal correspondiente a la pleura parietal, seguida de una zona anecoica correspondiente al líquido y una línea hiperecogénica profunda correspondiente a la pleura visceral y el pulmón; estos hallazgos constituyen el signo *quad* o "*signo de cuadrícula*".<sup>24</sup> Se recomienda realizar una ecografía antes de cualquier toracocentesis.

**Tomografía computarizada de tórax (TC):** La TC permite la evaluación integral del espacio pleural, el parénquima pulmonar y el mediastino, y es fundamental para la caracterización del DP y la planificación de procedimientos guiados por imagen. Se recomienda su realización antes de la evacuación completa del DP, ya que la presencia de líquido facilita la identificación de alteraciones pleurales y parenquimatosas. La TC con contraste intravenoso mejora la detección de engrosamiento pleural, nodularidad y afectación mediastínica, hallazgos sugestivos de derrame pleural maligno (DPM). De acuerdo con la *British Thoracic Society*, se recomienda el seguimiento con TC en pacientes con infección pleural y signos de alarma, con el objetivo de descartar una neoplasia subyacente.<sup>23</sup> Aunque la TC presenta alta especificidad para el diagnóstico de DPM, su sensibilidad es limitada, por lo que no permite excluir la malignidad de forma definitiva. En este contexto, se han propuesto sistemas de puntuación basados en hallazgos tomográficos para mejorar la diferenciación entre etiologías benignas y malignas (Tabla 1).

**Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC):** La PET/TC ha sido propuesta como una técnica de imagen que permite diferenciar entre patologías pleurales be-

nignas y malignas, con una sensibilidad reportada del 86%-95% y una especificidad del 61%-82%.<sup>16</sup> Sin embargo, puede producir falsos positivos en procesos inflamatorios o infecciosos, como las infecciones pleurales, la pleuritis urémica, la pleurodesis previa e, incluso, el mesotelioma epitelial. La PET/TC permite visualizar tejido metabólicamente activo mediante la captación de 18 °F-fluorodesoxiglucosa.

**Toracocentesis:** La toracocentesis constituye el procedimiento de elección para el diagnóstico y tratamiento inicial del DP. Actualmente, la toracocentesis guiada por ultrasonido es el estándar de atención, al mejorar la precisión del procedimiento y reducir significativamente el riesgo de complicaciones. Está indicada en derrames de etiología no establecida, particularmente cuando son unilaterales, de nueva aparición o no responden al tratamiento de la enfermedad subyacente. En pacientes con sospecha clara de derrame transudativo, como en IC con derrames bilaterales que responden al tratamiento, puede diferirse inicialmente.<sup>23</sup>

Además de su utilidad diagnóstica, la toracocentesis tiene un papel terapéutico al aliviar la disnea en derrames voluminosos. Se recomienda limitar el volumen drenado a aproximadamente 1,5 L por procedimiento, con el fin de reducir el riesgo de edema pulmonar por reexpansión. Las complicaciones son poco frecuentes cuando se emplea guía ecográfica; el neumotórax es la más común. Otras incluyen sangrado, dolor en el sitio de punción y reacciones vasovagales.<sup>25</sup> No se recomienda la realización rutinaria de radiografía de tórax posterior al procedimiento, excepto en pacientes sintomáticos o cuando exista sospecha de complicaciones.

**Análisis del líquido pleural:** El análisis del LP incluye la evaluación macroscópica, bioquímica, citológica y microbiológica, y constituyen un pilar en la orientación etiológica del DP.<sup>18, 19, 23</sup> La evaluación macroscópica proporciona una orientación diagnóstica inicial basada en características como el color, la transparencia y la consistencia del líquido, cuya correlación con posibles etiologías se resume en la Tabla 2.

El análisis bioquímico es fundamental para la toma de decisiones clínicas.

- **Glucosa:** La glucosa pleural suele reflejar los niveles séricos; valores <55 mg/dL se asocian con empiema, tuberculosis, neoplasias o artritis reumatoide.

**Tabla 1.** Evaluación por medio de tomografía computarizada de tórax en el derrame pleural

| Parámetro                    | Puntuación |
|------------------------------|------------|
| Derrame pleural unilateral   | 1          |
| Lesiones pleurales > 1 cm    | 1          |
| Metástasis hepática          | 1          |
| Masa pulmonar > 1 cm         | 1          |
| Derrame pericárdico          | 1          |
| Ausencia de loculaciones     | 1          |
| Ausencia de cardiomegalia    | 1          |
| Adenopatías mediastínicas    | 1          |
| Engrosamiento pleural > 1 cm | 1          |
| Enfermedad abdominal o masa  | 1          |

Nota: Una puntuación mayor o igual a 7 de 10 en esta escala indica malignidad, con sensibilidad del 88 % y especificidad del 94 %.<sup>27</sup>

**Tabla 2.** Características macroscópicas del líquido pleural y etiología probable

| Parámetro                    | Hallazgo                    | Etiología probable                                                          |
|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Color                        | Amarillo claro (citrino)    | Trasudado                                                                   |
|                              | Verde amarillento           | Derrame reumatoide                                                          |
|                              | Hemático (rojizo)           | Neoplasia, traumatismo, tromboembolismo pulmonar, toracocentesis traumática |
|                              | Blanco lechoso              | Quilotórax, empiema                                                         |
|                              | Verde                       | Fístula bilio-pleural, infección por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>          |
|                              | Negro                       | Infección por <i>Aspergillus niger</i>                                      |
|                              | Marrón rojizo («chocolate») | Amebiasis pleuropulmonar                                                    |
| Transparencia / consistencia | Turbio                      | Infección, aumento de celularidad, contenido lipídico elevado               |
|                              | Viscoso                     | Mesotelioma (alto contenido de ácido hialurónico)                           |
| Contenido macroscópico       | Purulento                   | Empiema                                                                     |
|                              | Quiloso                     | Elevación de triglicéridos ( $\geq 110$ mg/dL)                              |
|                              | Seudoquiloso                | Elevación de colesterol (derrame crónico)                                   |
| Olor                         | Fétido                      | Empiema por anaerobios                                                      |
| Coagulabilidad               | Coagula espontáneamente     | Presencia de fibrina (exudado inflamatorio)                                 |

Nota: Adaptado de múltiples fuentes, entre las que se incluyen Oyonarte W. Enfoque diagnóstico en el paciente con derrame pleural. Rev Med Clin Las Condes. 2024;35(3-4), y Ruiz Reyes G, Ruiz Argüelles A. Fundamentos de interpretación clínica de los exámenes de laboratorio (3ª ed., 2017).

- **LDH:** La elevada es característica de los exudados, y niveles >1000 UI/L sugieren inflamación intensa.<sup>18</sup>
  - **pH:** El pH pleural es un parámetro clave. En el contexto de derrame paraneumónico, un pH <7,20 indica la necesidad de drenaje pleural y se asocia con mayor gravedad clínica.
- **Amilasa:** La amilasa pleural puede elevarse en pancreatitis, rotura esofágica y algunas neoplasias, lo que es útil en contextos específicos.  
**El estudio microbiológico:** Es un estudio que incluye tinción de Gram y cultivos; es esencial para confirmar la etiología infecciosa.<sup>10, 26, 27</sup>

**Estudio citológico:** El estudio citológico es la prueba inicial en la sospecha de derrame pleural maligno (DPM), con una sensibilidad global que oscila entre el 49 % y el 91 %, aunque su especificidad es cercana al 99 %-100 %, por lo que un resultado positivo es prácticamente confirmatorio, pero un resultado negativo no descarta malignidad.<sup>6, 28, 29</sup> El rendimiento de la citología varía considerablemente según el tipo histológico tumoral: es más alta en adenocarcinomas (79 %-91 %), intermedia en neoplasias hematológicas (~40 %) y muy baja en carcinoma epidermoide (~24 %) y mesotelioma (6 %-33 %), donde se recomienda avanzar precozmente a métodos diagnósticos definitivos.<sup>28-30</sup> Factores como el engrosamiento pleural en la TC se asocian con mayor probabilidad de falsos negativos.<sup>31</sup> La combinación de citología con marcadores bioquímicos como CEA o PCR puede mejorar el rendimiento diagnóstico global.<sup>32</sup> En cuanto al número de muestras, la primera toracocentesis tiene un rendimiento aproximado del 65 %; una segunda muestra añade un 25 %-28 % adicional, mientras que una tercera aporta un beneficio marginal inferior al 5 %, por lo que no se recomienda examinar más de dos especímenes si las citologías iniciales son negativas.<sup>15, 21, 33, 34</sup> El volumen de líquido enviado no incrementa el rendimiento más allá de 50 mL, y se recomienda preparar tanto extendido como bloque celular para optimizar la sensibilidad.

**El análisis celular también orienta la etiología:** El predominio de neutrófilos sugiere procesos agudos (infección, pancreatitis, embolia pulmonar), mientras que el predominio linfocitario se asocia con procesos crónicos como tuberculosis, neoplasias o enfermedades autoinmunes.<sup>14, 15</sup>

**Biopsia pleural:** Cuando la citología pleural es negativa (tras una o dos toracocentesis) y persiste la sospecha clínica o radiológica de malignidad, está indicada la biopsia pleural.<sup>6, 15, 21, 33</sup> La elección del método depende de los hallazgos en la TC de tórax:

- Si se identifica engrosamiento pleural o nódulos/masas, la biopsia percutánea guiada por imagen (TC o ecografía) puede ser el primer paso, con un rendimiento diagnóstico del 88 %-94 %.
- En ausencia de engrosamiento pleural, la toracoscopia (médica o quirúrgica) es el método preferido, con un rendimiento diagnóstico superior (94 %-100 %).<sup>33</sup> La toracoscopia, parti-

cularmente la VATS (*video-assisted thoracoscopic surgery*), se considera el estándar de referencia para el diagnóstico de DPM, que permite, además, la realización de pleurodesis en el mismo procedimiento.<sup>30</sup>

Ante sospecha específica de mesotelioma, dado su bajo rendimiento citológico, se recomienda avanzar más precozmente a métodos diagnósticos definitivos.<sup>29, 30</sup>

### Tuberculosis pleural

El diagnóstico de la tuberculosis pleural requiere un enfoque integrado que combine pruebas bioquímicas, inmunológicas, microbiológicas e histopatológicas, ya que ninguna técnica aislada ofrece un rendimiento óptimo. La sospecha clínica y el contexto epidemiológico son elementos fundamentales para interpretar correctamente los resultados.

- **Pruebas bioquímicas e inmunológicas:** La adenosina desaminasa (ADA) y el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) en líquido pleural constituyen las herramientas más útiles en la práctica clínica por su alta sensibilidad y relativa disponibilidad. Con un punto de corte cercano a 40 UI/L, la ADA ha demostrado un excelente rendimiento diagnóstico reportado en metaanálisis, aunque su valor predictivo positivo depende estrechamente de la prevalencia local de tuberculosis, por lo que su interpretación debe contextualizarse epidemiológicamente.<sup>35, 36</sup> El IFN- $\gamma$  no estimulado ofrece una exactitud ligeramente superior a la ADA y, cuando está disponible, se recomienda su uso combinado con esta última para maximizar la certeza diagnóstica, especialmente en casos dudosos o en regiones con baja prevalencia de la enfermedad.<sup>37</sup>
- **Pruebas microbiológicas y moleculares:** El cultivo del líquido pleural tiene sensibilidad limitada debido a la naturaleza paucibacilar del derrame tuberculoso, pero mantiene su utilidad para la confirmación microbiológica y el estudio de sensibilidad a fármacos antituberculosos.<sup>38</sup> La prueba molecular Xpert MTB/RIF Ultra ha demostrado ser más sensible que su predecesora, el Xpert MTB/RIF convencional, y permite la detección rápida de resistencia a rifampicina. Sin embargo, su sensibilidad moderada impide utilizarla como prueba de descarte: un resultado negativo no excluye el diagnóstico de tuberculosis pleural, por lo

que debe solicitarse como complemento, no como sustituto, de las pruebas bioquímicas y el cultivo.<sup>39</sup>

- **Biopsia pleural y enfoque práctico:** La biopsia pleural, idealmente guiada por imagen o mediante toracoscopia médica, mantiene su indicación cuando persiste la incertidumbre diagnóstica después de haber agotado los estudios convencionales del líquido pleural.<sup>36,37</sup> Desde una perspectiva práctica, en zonas de alta prevalencia de tuberculosis o ante una elevada probabilidad clínica preprueba, un nivel elevado de ADA asociado con predominio linfocitario en el líquido pleural puede apoyar fuertemente el diagnóstico y, en determinados contextos, permitir el inicio de tratamiento antituberculoso sin necesidad de biopsia inmediata.<sup>35,36</sup> Esta conducta debe individualizarse de acuerdo con el contexto epidemiológico, la presentación clínica, la probabilidad preprueba y la disponibilidad de pruebas microbiológicas o histopatológicas. El IFN- $\gamma$  y el Xpert MTB/RIF Ultra pueden utilizarse como pruebas complementarias para aumentar la certeza diagnóstica, mientras que la biopsia pleural debe considerarse cuando persiste la incertidumbre diagnóstica, existe una baja probabilidad preprueba o se requiere confirmación histológica o microbiológica.

## TRATAMIENTO

El tratamiento del DP se basa en la identificación y manejo de la causa subyacente. El drenaje pleural está indicado en pacientes sintomáticos, mientras que en pacientes asintomáticos se realiza principalmente con fines diagnósticos, salvo sospecha de infección o hemorragia.<sup>1</sup> En los derrames infecciosos, el manejo incluye antibióticos, drenaje pleural y, en casos seleccionados, terapia fibrinolítica o intervención quirúrgica. El tratamiento antibiótico debe iniciarse de forma empírica y precoz, y ajustarse posteriormente según los resultados microbiológicos y el contexto clínico.<sup>40</sup> En infecciones de origen comunitario, se recomienda cobertura para bacterias aerobias y anaerobias, generalmente con betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasa o combinaciones con metronidazol. En infecciones nosocomiales, se requiere cobertura de amplio espectro que incluya microorganismos

resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a *meticilina*.<sup>41</sup> El drenaje pleural constituye el pilar del tratamiento en infecciones complicadas y empiema, preferentemente mediante tubos de pequeño calibre. Puede complementarse con fibrinolíticos intrapleurales para mejorar el drenaje, especialmente en presencia de loculaciones.<sup>42, 43</sup> La toracocentesis terapéutica repetida puede considerarse en casos seleccionados, mientras que la cirugía queda reservada para pacientes con enfermedad refractaria o complicaciones. En los derrames de tipo trasudado, el tratamiento se dirige a la enfermedad de base, por lo que es frecuente el uso de diuréticos.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento del DP depende de su etiología y evolución clínica. Los derrames transudativos que responden al tratamiento de la enfermedad de base no requieren evaluación invasiva; sin embargo, la falta de resolución tras manejo óptimo obliga a reconsiderar el diagnóstico y derivar a especialista. En los derrames paraneumónicos, los casos simples se manejan con antibióticos y vigilancia clínica, mientras que los derrames complicados o el empiema requieren drenaje pleural urgente y, en casos seleccionados, intervención avanzada.<sup>8, 18, 19, 23</sup> Los DPM requieren un enfoque dirigido al control sintomático y al manejo de la recurrencia. La toracocentesis terapéutica permite evaluar la respuesta clínica, y en casos recurrentes se consideran estrategias, como pleurodesis o catéter pleural permanente.<sup>18, 27, 44</sup> No se recomienda realizar radiografía de tórax de rutina posterior a toracocentesis, salvo en pacientes sintomáticos o con sospecha de complicaciones.<sup>20, 23</sup> La derivación a especialista está indicada ante sospecha de exudado, diagnóstico incierto, derrames complicados o malignos, o cuando se requiere apoyo para procedimientos diagnósticos.

## DISCUSIÓN

El abordaje diagnóstico del DP ha evolucionado desde un modelo basado en algoritmos rígidos hacia un enfoque más integrado y orientado por el contexto clínico. Aunque los criterios de Light continúan siendo el pilar para la clasificación inicial, su interpretación aislada presenta limitaciones, particularmente en pacientes con IC tratados con diuréticos, donde la presencia de «falsos exu-

datos» puede conducir a errores diagnósticos. La incorporación de parámetros complementarios y la integración clínica permiten mejorar la precisión diagnóstica en estos escenarios. El papel del TUS ha adquirido relevancia central en la evaluación del DP y en la realización segura de la toracocentesis, y ha reemplazado progresivamente a la punción a ciegas y reducido la incidencia de complicaciones. Este cambio representa una de las principales transformaciones en la práctica clínica reciente.

Asimismo, el análisis del LP ha transitado hacia un enfoque dirigido, en el que la selección de pruebas se basa en la sospecha clínica, lo que optimiza la rentabilidad diagnóstica. No obstante, persisten limitaciones relevantes, como la baja sensibilidad de la citología y la ausencia de biomarcadores con alta precisión diagnóstica. Las técnicas de imagen, incluidas la TC y la PET/TC, aportan información complementaria en la caracterización del DP, aunque no permiten excluir malignidad de forma definitiva, por lo que se mantienen los estudios citológico o histológico como estándar diagnóstico. El presente análisis

destaca la transición hacia un abordaje diagnóstico integrado, en el que la combinación de la evaluación clínica, el análisis del LP y las herramientas de imagen mejora la precisión diagnóstica, optimiza la toma de decisiones y reduce intervenciones innecesarias (Tabla 3).

## CONCLUSIÓN

El DP constituye una entidad clínica frecuente y de etiología diversa que requiere un abordaje diagnóstico sistemático. La integración de hallazgos clínicos, bioquímicos e imagenológicos es esencial para identificar la causa subyacente y guiar el tratamiento. Un enfoque estructurado permite optimizar el manejo y reducir la morbi-mortalidad asociada.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

### Financiación

Este estudio no recibió financiación externa.

**Tabla 3.** Comparativa de las principales guías internacionales en el abordaje diagnóstico y terapéutico del derrame pleural

| Aspecto                                            | BTS 2023                                                                                                                                                                                                  | SEPAR 2022/2023                                                                                                                          | ERS                                                                                                                                                                                                                            | ATS/STS/STR 2018                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evaluación inicial, imagen y toracocentesis</b> | Historia clínica y exploración + TUS desde la presentación. Si la aspiración no es segura → TC; ante sospecha de malignidad → TC de tórax, abdomen y pelvis. Procedimientos pleurales guiados por imagen. | TUS para detectar derrames pequeños y seleccionar el sitio de toracocentesis; TC contrastada ante sospecha de malignidad.                | <b>ERS Statement on Benign Pleural Effusions in Adults (2024):</b> integra datos clínicos, bioquímicos e imagenológicos; la TC se utiliza habitualmente cuando la etiología permanece indeterminada.                           | <b>Management of Malignant Pleural Effusions (2018):</b> recomienda guía ultrasonográfica para intervenciones pleurales; en DPM sintomático contempla toracocentesis de gran volumen para valorar relación con los síntomas y expansibilidad pulmonar. |
| <b>Trasudado, exudado y pseudoexudado</b>          | Criterios de Light; NT-proBNP sérico como apoyo si se sospecha IC.                                                                                                                                        | Criterios de Light (GRADE A1). Los falsos exudados cardíacos pueden reclasificarse mediante gradientes/relación de albúmina o NT-proBNP. | <b>ERS Statement on Benign Pleural Effusions in Adults (2024):</b> mantiene Light como referencia; ante alta probabilidad de IC, el gradiente albúmina sérica-pleural > 1,2 g/dL y NT-proBNP pueden apoyar la reclasificación. | <b>No incluido en el alcance de la guía, centrada específicamente en DPM.</b>                                                                                                                                                                          |
| <b>Infección pleural</b>                           | Si no hay pus, medir pH inmediatamente. pH ≤ 7,20: alto riesgo; 7,20-7,40: valorar LDH y otros hallazgos; ≥ 7,40: bajo riesgo de drenaje inmediato.                                                       | pH como principal marcador; drenaje en empiema o derrame infeccioso complicado con pH < 7,20, septaciones o microorganismos.             | <b>ERS/ESTS Statement on the Management of Pleural Infection in Adults (2023):</b> destaca pH < 7,20, pus o microbiología positiva; glucosa y LDH apoyan la decisión cuando no se dispone de pH.                               | <b>Sin recomendaciones específicas en esta guía, cuyo objetivo es el DPM.</b>                                                                                                                                                                          |

(contúa)

(continuación)

| Aspecto                             | BTS 2023                                                                                                                                                                            | SEPAR 2022/2023                                                                                                                                                                                                                    | ERS                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ATS/STS/STR 2018                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tuberculosis pleural                | ADA ± IFN-γ según prevalencia; se prefiere obtención de tejido para cultivo y sensibilidad.                                                                                         | ADA de rutina; IFN-γ posee alta precisión, pero menor disponibilidad. La identificación microbiológica o molecular en LP o tejido constituye la confirmación etiológica.                                                           | <b>ERS/ESTS Statement on Pleural Infection (2023): la pleuritis tuberculosa está expresamente excluida de su alcance,</b> por considerarse una entidad diferenciada de la infección pleural no tuberculosa.                                                                                   | <b>La tuberculosis pleural no forma parte del alcance de la guía ATS/STS/STR sobre DPM.</b>                                                                                                                                                                          |
| Malignidad: citología y biopsia     | Citología como prueba inicial + cell block; una citología negativa debe conducir a investigación adicional. Biopsia guiada por imagen o toracoscópica; no recomienda biopsia ciega. | TC contrastada como imagen de elección. El rendimiento citológico depende del tumor; repetir citología >2 veces no aumenta el rendimiento. Si persiste la sospecha, biopsia; toracoscopia como estándar diagnóstico de referencia. | <b>ERS/EACTS Statement on the Management of Malignant Pleural Effusions (2018):</b> citología con rendimiento variable (49–91%) y máximo rendimiento con aproximadamente dos muestras; la biopsia pleural sigue siendo el estándar diagnóstico y la toracoscópica alcanza sensibilidad >92 %. | <b>Management of Malignant Pleural Effusions (2018):</b> enfocada principalmente en la conducta ante DPM conocido o sospechado; recomienda TUS para procedimientos y toracocentesis de gran volumen cuando sea necesario valorar síntomas o expansibilidad pulmonar. |
| Derrame persistente sin diagnóstico | Reconsiderar TB, TEP, linfoma, enfermedad relacionada con IgG4 e IC; considerar seguimiento mediante TC seriada.                                                                    | Escalar a biopsia guiada o toracoscopia según la etiología sospechada, particularmente ante sospecha de malignidad o TB.                                                                                                           | <b>ERS Statement on Benign Pleural Effusions in Adults (2024):</b> la biopsia toracoscópica constituye el último escalón del exudado inexplicado; tras pleuritis inespecífica puede requerirse nueva biopsia o seguimiento, sin existir una estrategia única consensuada.                     | <b>No establece un algoritmo para el derrame pleural no diagnosticado; la guía se centra en DPM conocido o sospechado.</b>                                                                                                                                           |

**Nota:** Las guías difieren en su alcance: BTS (2023), SEPAR (2022) y ERS (2024) abordan la enfermedad pleural de forma amplia; ATS/STS/STR (2018) se limita al derrame pleural maligno. Existe consenso en el uso de TUS, criterios de Light y biopsia ante sospecha persistente. Las diferencias principales se centran en la reclasificación de seudoexudados, criterios bioquímicos de infección y alcance etiológico.

**Abreviaturas:** ADA, adenosina desaminasa; BTS, British Thoracic Society; DPM, derrame pleural maligno; ERS, European Respiratory Society; IFN-γ, interferón gamma; LDH, lactato deshidrogenasa; LP, líquido pleural; SEPAR, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; TB, tuberculosis; TC, tomografía computarizada; TUS, ultrasonido torácico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreiro L, Toubes ME, Riveiro Blanco V, Valdés L. Pathophysiology of dyspnoea in pleural effusion. *Breathe*. 2025;21:250238. <https://doi.org/10.1183/20734735.0238-2025>

2. Botana Rial M, Pérez Pallarés J, Cases Viedma E, et al. Diagnosis and treatment of pleural effusion. Recommendations of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Update 2022. *Arch Bronconeumol*. 2023;59:27-35. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.09.017>

3. Sandeesh V, Ravi Kiran CV, Ushakiran P, Sulemani MD, Lakshmanakumar N. A comparative study of serum effusion albumin gradient and Light's criteria to differentiate exudative and transudative pleural effusion. *J Family Med Prim Care*. 2020;9:4847-52. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_321\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_321_20)

4. Ferreiro L, Toubes ME, Suárez-Antelo J, Rodríguez-Núñez N, Valdés L. Clinical overview of the physiology and pathophysiology of pleural fluid movement: a narrative review. *ERJ Open Res*. 2024;10:00050-2024. <https://doi.org/10.1183/23120541.00050-2024>

5. Zaki HA, Albaroudi B, Shaban EE, Shaban A, Elgassim M, Almarri ND, et al. Advancement in pleural effusion diagnosis: a systematic review and meta-analysis of point-of-care ultrasound versus radiographic thoracic imaging. *Ultrasound J*. 2024;16: 3. <https://doi.org/10.1186/s13089-023-00356-z>
6. Feller-Kopman D, Light R. Pleural disease. *N Engl J Med*. 2018; 378:740-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403503>
7. Boddtger U, Hallifax RJ. Epidemiology: why is pleural disease becoming more common? *ERS Monogr*. 2020;2020:1-12. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10022819>
8. Sundaralingam A, Grabczak EM, Burra P, Costa MI, George V, Harriss E, et al. ERS statement on benign pleural effusions in adults. *Eur Respir J*. 2024;64:2302307. <https://doi.org/10.1183/13993003.02307-2023>
9. Shen-Wagner J, Gamble C, MacGilvray P. Pleural effusion: diagnostic approach in adults. *Am Fam Physician*. 2023;108:464-75.
10. Ruan SY, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax*. 2012;67:822-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-201363>
11. Ahmed A, Moursy A, Shoman A, Said A. Diagnostic role of lung ultrasound for pneumonia and parapneumonic pleural effusion in Respiratory Intensive Care Unit, Zagazig University Hospitals. *Zagazig Univ Med J*. 2022;28:1025-32. <https://doi.org/10.21608/zumj.2022.164100.2647>
12. Cragun WH. Pleural effusion prediction failures. *Chest*. 2002;122:1505-6. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1505>
13. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972;77:507-13. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-4-507>
14. Jankovicova K, Kondelkova K, Habal P, Andrys C, Krejsk J, Mandak J. TLR2 in pleural fluid is modulated by talc particles during pleurodesis. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:158287. <https://doi.org/10.1155/2012/158287>
15. Matuchova I, Kelbich P, Kubalik J, Hanuljakova E, Stanek I, Maly V, et al. Cytological-energy analysis of pleural effusions with predominance of neutrophils. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1753466620935772. <https://doi.org/10.1177/1753466620935772>
16. Oyonarte WM. Enfoque diagnóstico en el paciente con derrame pleural. *Rev Med Clin Las Condes*. 2024;35:299-308. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2024.05.010>
17. Porcel JM. Biomarkers in the diagnosis of pleural diseases: a 2018 update. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753466618808660. <https://doi.org/10.1177/1753466618808660>
18. Romero-Candeira S, Hernández L, Romero-Brufao S, Orts D, Fernández C, Martín C. Is it meaningful to use biochemical parameters to discriminate between transudative and exudative pleural effusions? *Chest*. 2002;122:1524-9. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1524>
19. Adderley N, Goldin J, Sharma S. Pleural friction rub. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
20. Sureka B, Thukral BB, Mittal MK, Mittal A, Sinha M. Radiological review of pleural tumors. *Indian J Radiol Imaging*. 2013; 23:313-20. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.125577>
21. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, Gould MK, Balekian AA, DeCamp MM, Diekemper RL, et al. Management of malignant pleural effusions: An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:839-49. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1415ST>
22. Gayen S. Malignant pleural effusion: presentation, diagnosis, and management. *Am J Med*. 2022;135:1188-92. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.04.017>
23. Roberts ME, Rahnan NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. *Thorax*. 2023;78(Suppl 3): s1-42. <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219784>
24. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38:577-91. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2513-4>
25. Wilcox ME, Chong CAKY, Stanbrook MB, Tricco AC, Wong C, Straus SE. Does this patient have an exudative pleural effusion?: The rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2014;311:2422-31. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.5552>
26. Zhang X, Duan H, Yu Y, Ma C, Ren Z, Lei Y, et al. Differential diagnosis between benign and malignant pleural effusion with dual-energy spectral CT. *PLoS One*. 2018;13:e0193714. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193714>
27. Mercer RM, Varatharajah R, Shepherd G, Lu Q, Castro-Añón O, McCracken DJ, et al. Critical analysis of the utility of initial pleural aspiration in the diagnosis and management of suspected malignant pleural effusion. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000701. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000701>
28. 40. Elsheikh A, Bhatnagar M, Rahman NM. Diagnosis and management of pleural infection. *Breathe*. 2023;19:230146. <https://doi.org/10.1183/20734735.0146-2023>

29. 41. Hassan M, Gad-Allah M, El-Shaarawy B, El-Shazly AM, Daneshvar C, Sadaka AS. The Short versus Long Antibiotic Course for Pleural Infection Management (SLIM) randomised controlled open-label trial. *ERJ Open Res.* 2023;9:00635-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00635-2022>
30. 42. Adhikari S, Marwah V, Choudhary R, Pandey I, Kumar TA, Malik V, et al. Intrapleural fibrinolysis with urokinase versus alteplase in complicated pleural effusions and empyema: A prospective randomized controlled trial. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2024;87:378-85. <https://doi.org/10.4046/trd.2022.0168>
31. 31. Paz DL, Bayeh B, Chauvin P, Poizeau F, Lederlin M, Kerjouan M, et al. Intrapleural use of urokinase and DNase in pleural infections managed with repeated thoracentesis: A comparative cohort study. *PLoS One.* 2021;16: e0257339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257339>
32. 44. Sharma S, Arora RD, Boster J. Malignant pleural effusion. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024-.
33. 35. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhoooria S, Prasad KT, Vaishya R. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14:e0213728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213728>
34. 36. Blakiston M, Chirila M, Morpeth S, Ristic N, Freeman JT. Diagnostic Performance of Pleural Fluid Adenosine Deaminase for Tuberculous Pleural Effusion in a Low-Incidence Setting. *J Clin Microbiol.* 2018;56:e00258-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00258-18>
35. 37. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhoooria S, Prasad KT, Vaishya R. Comparative accuracy of pleural fluid unstimulated interferon-gamma and adenosine deaminase for diagnosing pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16:e0253525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253525>
36. 38. Wang G, Wang S, Yang X, et al. Accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Pleural TB in a Multicenter Cohort Study. *Chest.* 2020;157:268-75. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.07.027>
37. 39. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhoooria S, Prasad KT, Sehgal IS, Muthu V. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and comparative meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17:e0268483.
38. 28. Kassirian S, Allen MB, Sharma A, et al. Diagnostic sensitivity of pleural fluid cytology in malignant pleural effusions: systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2023;78:32-40. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2021-217959>
39. 29. Arnold DT, De Fonseca D, Perry S, Morley A, Harvey JE, Medford A, et al. Investigating unilateral pleural effusions: the role of cytology. *Eur Respir J.* 2018;52:1801254. <https://doi.org/10.1183/13993003.01254-2018>
40. 30. Shaker N, Wu D, Abid AM. Cytology of malignant pleural mesothelioma: Diagnostic criteria, WHO classification updates, and immunohistochemical staining markers diagnostic value. *Diagn Cytopathol.* 2022;50:532-37. <https://doi.org/10.1002/dc.25053>
41. 31. Pairman L, Arnold DT, Morley A, Medford ARL, Maskell NA. Evaluation of pleural fluid cytology for the diagnosis of malignant pleural effusion: a retrospective cohort study. *Intern Med J.* 2022;52:1154-9. <https://doi.org/10.1111/imj.15725>
42. 32. Basso SMM, Lumachi F, Mazza F, Chiara GB, Del Conte A, Ermani M, et al. Diagnostic Accuracy of Pleural Fluid Cytology, Carcinoembryonic Antigen and C-Reactive Protein Together in Patients With Pulmonary Metastases and Malignant Pleural Effusion. *Anticancer Res.* 2020;40:5877-81. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14607>
43. 33. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143:e142S-e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
44. 34. Fox AH, Jett JR, Roy UB, Arenberg DA, Beattie J, Bonta D, et al. Acquiring tissue for advanced lung cancer diagnosis and comprehensive biomarker testing: A National Lung Cancer Roundtable best-practice guide. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:358-75. <https://doi.org/10.3322/caac.21774>