

11227
20/4/7



Universidad Nacional Autónoma de México

División de Estudios de Postgrado
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA

UTILIDAD DE LA DETERMINACION DEL COLESTEROL EN LOS DERRAMES PLEURALES MALIGNOS

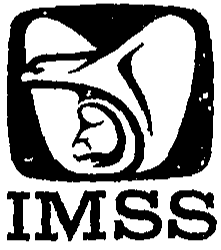
TESIS

Que para obtener el Grado de:
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

Presenta:

Dr. Roberto de Jesús Pérez Solano

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O**PAGINAS****Generalidades****1****Material y métodos****5****Resultados****7****Discusión****20****Conclusiones****22****Bibliografía****23**

GENERALIDADES

El derrame pleural es la acumulación patológica de líquido en el espacio pleural.

El espacio pleural está limitado por las membranas visceral y parietal de la pleura, las que son permeables al gas y líquido. El gas no se acumula en el espacio pleural ya que existe un gradiente de presión (68 cm de agua) que favorece su absorción desde el espacio pleural hacia la sangre venosa. Existe una cantidad medible de líquido pleural no patológico en algunos individuos sanos con volúmenes variables de 1 a 20 ml en aproximadamente un 5% de la población general.

Los factores que determina el movimiento normal del volumen de agua entre los compartimientos intra y extravascular dependen del equilibrio de Starling y del área de superficie de las membranas pleurales.

El coeficiente de filtración es la acumulación de filtración sobre la reabsorción y es una medida de la permeabilidad de la pared capilar al líquido.

La presión hidrostática: existe una presión neta negativa (10 cm de agua) que lleva el flujo del líquido desde el espacio pleural hacia el capilar de la pleura visceral, por eso normalmente el líquido es filtrado de la parte distal de los capilares arteriales y es reabsorbido al final

del capilar venoso en un promedio del 80 al 90% del filtrado original.

La pleura visceral tiene mayor vascularidad que la pleura parietal por ésa razón también existe un incremento de -- la reabsorción del líquido neto del espacio pleural.

La presión coloidosmótica: se incrementa desproporcionadamente con el aumento de proteínas, así el plasma humano -- tiene una concentración de 7 grs/100 mls produciendo una -- presión oncótica de 32 a 35 cm de agua, mientras que el valor medio de proteínas en el líquido pleural es de 1.77 grs/100-mls y su presión oncótica llega a ser de 5.8 cm de agua, de esta forma se evita la acumulación anormal de líquido en el espacio pleural.

Los linfáticos: con su drenaje ayudan en un 10 a 20% en la reabsorción del líquido filtrado en el espacio pleural, -- el flujo linfático está relacionado con la actividad del diafragma y de los músculos intercostales, los cuales actúan -- propiamente como una bomba.

La fisiopatología del derrame pleural resulta de la --- disrupción de las fuerzas homeostáticas que controlan el movimiento del líquido a través de las membranas pleurales: elevación de la presión hidrostática sistémica o de la circulación pulmonar, decremento de la presión coloidosmótica del plasma, cuando la permeabilidad de la superficie pleural es alterada o si el drenaje linfático es dañado.

Desde hace varias décadas, en la historia de los derrames pleurales, es bien conocido que el colesterol es constantemente encontrado en los líquidos pleurales en concentraciones variables, existen incluso derrames pleurales con acumulación extraordinariamente alta de colesterol y que han recibido el nombre de derrames pseudoquiliformes o quiliformes - por la proporción que guardan en colesterol y triglicéridos. Hughes y cols hacen estas diferencias en forma más precisa:

Característica	Pseudoquiloso	Quiliforme	Quiloso
Colesterol	Alto	Medio	Bajo
Triglicéridos	Bajo	Medio	Alto

Gunnar Hillerdal menciona en sus reportes concentraciones de colesterol en derrames quiliformes que varían de 142- a 1600 mgrs/dl. Hinrich hace una separación de trasudados y exudados basándose en la concentración de colesterol obteniendo menor error que con los otros criterios clásicos.

Las causas del incremento del colesterol en el líquido del derrame pleural son desconocidas. En la actualidad existen algunas hipótesis para establecer las diferentes concentraciones de colesterol en líquido pleural: una de ellas postula la degeneración celular principalmente de células blancas y/o rojas que favorecen la formación de derrame con alto contenido de colesterol (la membrana celular y los organelos intracelulares contienen cantidades relativamente elevadas de colesterol), por otra parte también se postula un mecanismo-

similar al escape sérico de proteínas al incrementarse la permeabilidad en los exudados, más recientemente se ha encontrado un incremento de la actividad del receptor de las lipoproteínas de baja densidad en células tumorales las cuales pueden producir hipocolesterolemia. Las lipoproteínas de baja densidad son las proteínas que mejor transportan el colesterol en el plasma humano, aquí consideramos que las células neoplásicas podrían contener mayor concentración de colesterol por éste mecanismo en los derrames pleurales malignos,--siendo por lo tanto un indicador de malignidad.

Los derrames pleurales son una complicación común entre los adultos y vienen a ocupar un lugar importante dentro de la patología pleuropulmonar, llegando a ser uno de los problemas más comunes encontrados por el Neumólogo o Internista ya que más de 50 enfermedades pueden producirlo y una amplia variedad llega a representar patología mortal (50% de malignidad).

El dilucidar la etiología específica del líquido de derrame pleural se inicio con Bowditch y Wyman en 1850 al establecer la toracocentesis como un procedimiento de diagnóstico clínico, actualmente se sigue utilizando, sin ser el único para el diagnóstico específico.

La finalidad de obtener líquido de derrame pleural mediante la toracocentesis, es estudiarlo y para esto existen diversas pruebas en la evaluación que van desde mucha hasta-

escasa utilidad, esto va a depender de la causa que se sospeche y de la sensibilidad de la prueba que se utilice.

El primer paso habitual es pedir de primera instancia el citoquímico del líquido pleural y de ahí determinar si se trata de un trasudado o exudado, ya que la causa y el tratamiento son diferentes. Hay criterios ya establecidos para hacer la diferenciación del exudado como son los siguientes: gravedad específica mayor de 1.016, proteínas mayor de 3 grs/dl, radio de proteínas mayor de 0.5, DHL por a rriba de 200 UI, radio de DHL mayor de 0.6, en nuestro medio la más ampliamente solicitadas son las proteínas y la DHL en líquido de derrame pleural.

El propósito de éste estudio es determinar la correlación de la concentración de colesterol en derrame pleural con enfermedades malignas, basada en una clasificación propuesta por nosotros y obtenida de acuerdo a nuestros resultados de patología maligna. Secundariamente comparar las con centraciones de colesterol, DHL y proteínas en líquido de de rrame pleural, con la finalidad de obtener la prueba más -- precisa en nuestro medio de utilidad diagnóstica para diferenciar trasudados de exudados.

PACIENTES Y METODOS

Veinte derrames pleurales que se lograron captar en di versos servicios al ingresar al Hospital de Especialidades-

de Puebla, fueron estudiados en forma prospectiva en un periodo de 6 meses comprendido del primero de agosto de 1988 al 31 de enero de 1989.

El diagnóstico de derrame pleural fue realizado por medio del examen físico al integrar el síndrome y corroborarlo por medio de radiografías de tórax PA y lateral.

Fue entonces cuando se realizó toracocentesis en cada uno de ellos enviando el líquido pleural a determinación de colesterol, siendo hecha en el laboratorio central del HEP utilizando el método enzimático con el reactivo de Beckman para colesterol. Al mismo tiempo se solicitó determinación de proteínas y DHL cuyos análisis fueron realizados en el laboratorio de urgencias del mismo hospital, las proteínas fueron medidas por el método de Biuret y la DHL por el método enzimático del reactivo de Beckman para DHL. También se obtuvieron muestras sanguíneas para determinar la concentración de colesterol, DHL y proteínas con los métodos ya mencionados. Los valores esperados de colesterol en suero son de 130 a 308 mgrs/dl ó 3.36 a 7.97 mmol/l, nuestros resultados fueron reportados en mgrs/dl. La DHL fue reportada en UI y como valores esperados de 109 a 245 UI a 37°C y las proteínas en grs/ml.

Los pacientes fueron colocados en 2 grupos: 1.- derrames pleurales no malignos, los que se subdividieron en trasudados y exudados no malignos, el grupo 2.- derrames pleurales malignos. Esta clasificación se basó de acuerdo al diagnóstico de

egreso al final de su hospitalización.

Se incluyó en el estudio a todo paciente con derrame pleural de cualquier causa sin importar edad, sexo, raza, siempre y cuando reuniera las determinaciones de colesterol DHLy proteínas tanto sérica como pleural, no se incluyeron a pacientes con derrames pseudoquilosos, quiliformes, quilosos, empiemas o iatrogénicos, se excluyeron del estudio a pacientes con derrame pleural que fallecieron sin dar oportunidad a tener un diagnóstico certero o bien en aquellos - en los que no se llegó al diagnóstico.

RESULTADOS

En la tabla 1, se indican el sexo, la edad y la localización del derrame pleural. De los 20 pacientes encontramos a 9 (45%) del sexo femenino y 11 (55%) del sexo masculino - sin existir una diferencia importante. El promedio de edad fue de 48.3 años con un rango de 6 a 77 años, el promedio de edad para los derrames no malignos fue de 50.35 años y para los malignos de 51.83 años. Con lo que respecta a la localización: el derrame pleural derecho predominó más que el izquierdo, 13 (65%) y 7 (35%) respectivamente. De los 6 derrames pleurales malignos 5 de ellos (80%) presentaron localización izquierda dandonos un total del 71% para derrames izquierdos malignos.

TABLA 1
CARACTERISTICAS DE LOS 20 DERRAMES PLEURALES

No. Pac.	Sexo	Edad (años)	Localizacion del derrame
1	F	49	Izq
2	M	26	Izq
3	F	40	Der
4	M	57	Der
5	F	37	Izq
6	M	62	Der
7	F	39	Der
8	M	56	Der
9	F	60	Izq
10	M	59	Der
11	F	46	Izq
12	F	18	Der
13	M	6	Der
14	F	72	Der
15	M	66	Der
16	M	77	Izq
17	M	56	Izq
18	F	50	Der
19	M	58	Der
20	M	24	Der

En la tabla 2, observamos la clasificación de las enfermedades. Las enfermedades no malignas: predominaron 4 pacientes con IRC, éstos se encontraba en diálisis peritoneal intermitente, 3 pacientes se complicaron con derrame secundario a neumonía y curaron con el tratamiento antimicrobiano.- 2 pacientes cirróticos de causa alcohol-nutricional se encontraban ya previamente bajo tratamiento médico, 1 paciente -- con lupus presentó serositis generalizada, otro posterior al cierre de CIA presentó mediastinitis, 1 derrame inflamatorio post-traumático, otro más con absceso peripancreatico secundario a pancreatitis y un último por abscesos hepáticos piógenos secundario a colangitis en un paciente diabético. Los pacientes con neoplasias: 2 fueron por carcinoma broncogénico, otros 2 metastásicos por cáncer cervico-uterino y cáncer gástrico y los otros 2, uno con enfermedad de Hodgkin y otro con linfoma, en todos los pacientes de éste grupo se estableció el diagnóstico mediante estudio histológico.

Catorce pacientes fueron clasificados dentro del grupo de las enfermedades no malignas dándonos un 70%, mientras -- que 6 pacientes entraron en el grupo de enfermedades malignas con un 30%.

TABLA 2
CLASIFICACION DE LOS DERRAMES PLEURALES

No malignos		Malignos	
Insuf. renal crónica	4	Ca broncogénico	2
Neumonía	3	Mts por CACU	1
Cirrosis hepática	2	Mts por Ca gástrico	1
Lupus eritematoso	1	Linfoma	1
Mediastinitis	1	Enf. de Hodgkin	1
Post-traumático	1		
Absc. peripancreático	1		
Absc. hepático piógeno	1		
T o t a l	14		6

En la figura 1, se agrupan las mediciones de colesterol en líquido de derrame pleural en base a la clasificación diagnóstica de malignidad y no malignidad. En los derrames no malignos la media de colesterol fue de 51.0 mgrs/dl con un rango de 12 a 130 mgrs, mientras que los derrames malignos su media fue de 88.83 mgrs/dl si tomamos una línea de separación a nivel de 70 mgrs/dl tenemos que tres pacientes de los derrames pleurales no malignos rebasan ésta cifra y por lo tanto las determinaciones no corresponden a derrames malignos, siendo falsamente clasificados el 21.42%, mientras que todos los derrames pleurales malignos quedan bien clasificados.

En la figura 2, se separa al primer grupo de los derrames no malignos para hacer una división más clara y precisa de trasudados y exudados no malignos. Para los trasudados encontramos una media de 23.66 mgrs/dl, con un rango de 12 a 34 mgrs/dl, para los exudados no malignos una media de 71.62 mgrs/dl, con un rango de 25 a 130 mgrs/dl, la media para los exudados neoplásicos fue de 88.83 con rangos de 74 a 111 mgrs/dl. Al trazar nuestra línea divisoria de 40 mgrs ó más para exudados y menor para trasudados detectamos que un paciente dentro del grupo de los exudados fue falsamente clasificado como trasudado dandonos un error de 7.1%, mientras que todos los trasudados fueron bien clasificados.

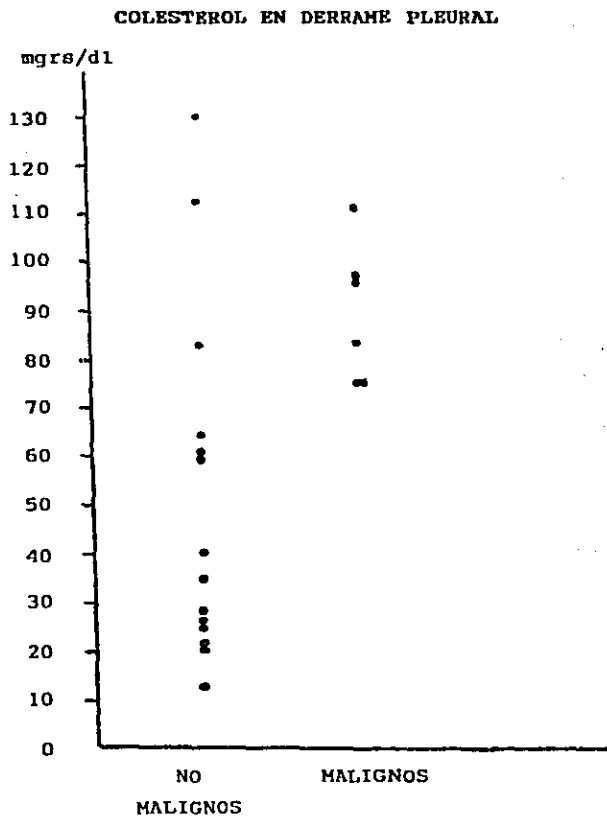


Fig. 1 Concentraciones de colesterol en líquido de derrame pleural en pacientes con enfermedades no malignas y malignas.

COLESTEROL EN DERRAME PLEURAL

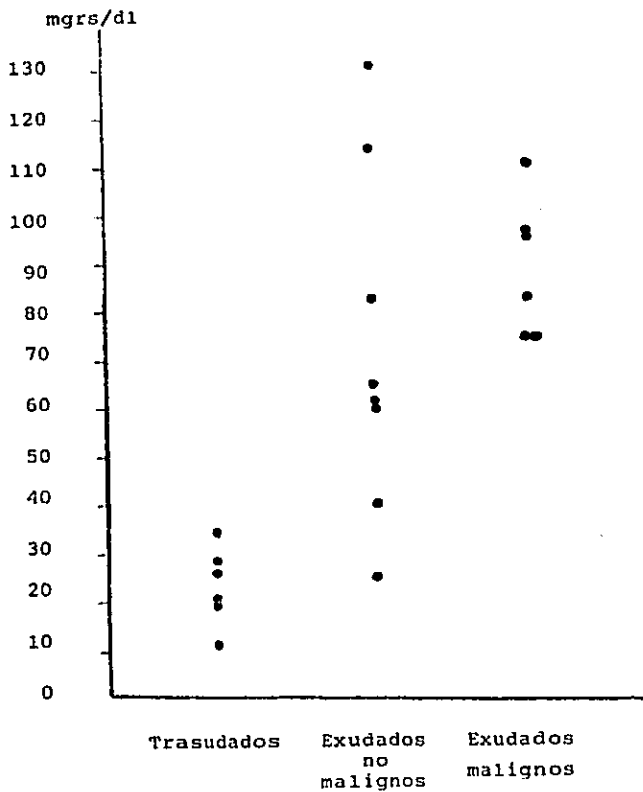


Fig. 2 Concentración de colesterol en líquido de derrame pleural en pacientes con trasudado y exudado (maligno y no maligno).

En la figura 3, se muestran los radios de colesterol -- pleural sobre sérico, el promedio de los radios para los derrames no malignos fue de 0.37, con rangos de 0.09 a 0.94 y para los malignos el promedio fue de 0.55 con rangos de 0.29 a 0.87. Como vemos en la figura no hay una separación neta-- entre los 2 grupos, si trazamos nuestra línea divisoria a nivel del radio de 0.25 encontraríamos lo siguiente: 8 pacientes con derrame no maligno serían falsamente clasificados -- dandonos un 57.14%, lo que demuestra una disociación colesterol pleuro/plasmática.

La figura 4, subdividimos los grupos del radio de colesterol de las enfermedades no malignas en trasudados y exudados encontrando un promedio para los trasudados de 0.16, con rangos de 0.09 a 0.37, en los exudados no malignos el promedio fue de 0.52, con rangos de 0.26 a 0.94, mientras que para los exudados malignos el radio promedio fue de 0.55, al - delimitar el radio de 0.25 encontramos un paciente mal clasificado de cada grupo, dandonos una falsedad de 16.66% para - trasudados y 7.14 para exudados.

En la figura 5, se muestran los valores de proteínas,-- aquí detectamos una media para los trasudados de 2.25 grs, - con rangos de 0.6 a 5 grs, el promedio para el grupo de exudados (malignos y no malignos) fue de 4.16 grs con rangos de 0.7 a 8.7 grs, dos trasudados mal clasificados (33.33%) y --

8 exudados mal clasificados (6 no malignos y 2 malignos) dan donos una falsedad de 57.14%.

En la figura 6, observamos los valores de la DHL en líquido de derrame pleural, con una media para los trasudados de 126.7 UI, y con un rango de 24 a 364 UI, mientras que los exudados (no malignos y malignos) tuvieron una media de --- 354.92 UI, con rangos de 22 a 1550 UI. Uno de los trasudados fue mal clasificado (16.66%) y 9 de los exudados (3 malignos y 6 no malignos) fueron mal clasificados con un error de --- 64.28%, aquí al igual que con las proteínas existio más e--- rror que certeza.

RADIO DE COLESTEROL EN DERRAME PLEURAL

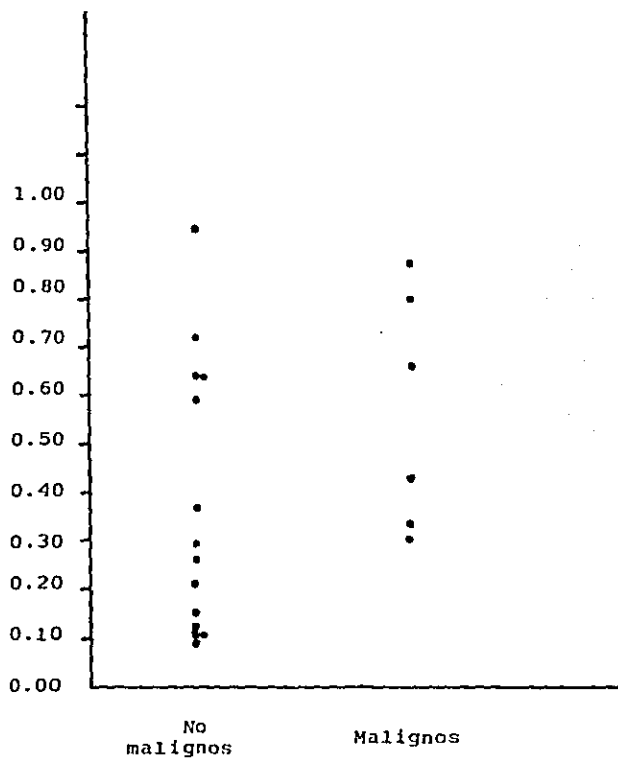


Fig. 3 Radios de colesterol en líquido de derrame pleural obtenidos de los niveles de colesterol pleural/sé-rico en pacientes con enfermedad maligna y no ma- ligna.

RADIO DE COLESTEROL EN DERRAME PLEURAL

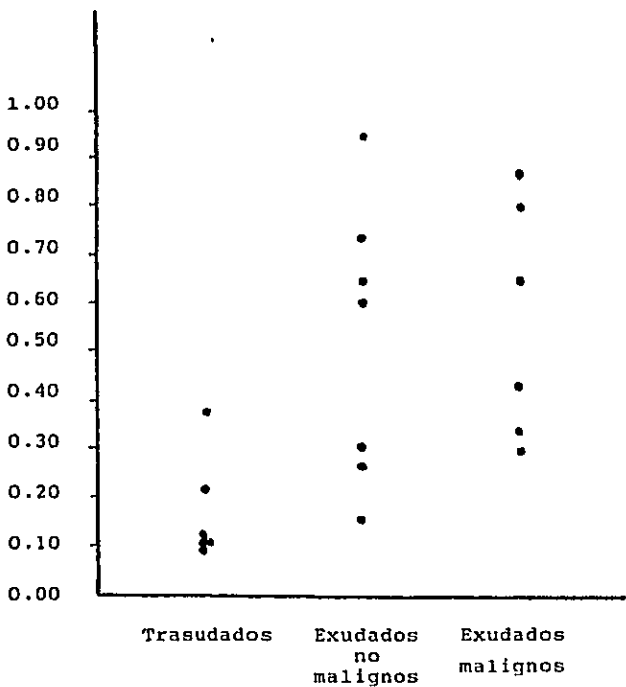


Fig. 4 Radios de colesterol en líquido de derrame pleural en pacientes con trasudado y exudado.

PROTEINAS EN DERRAME PLEURAL

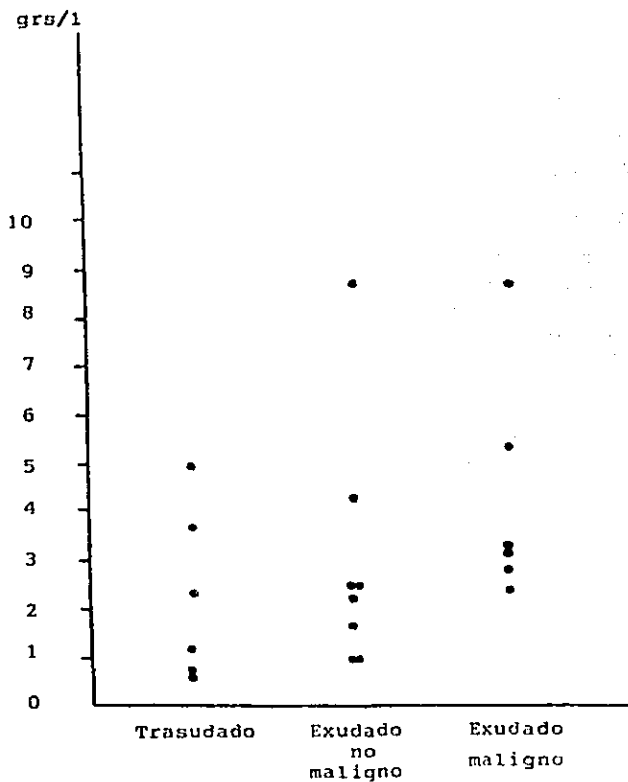


Fig. 5 Concentraciones de proteínas en líquido de derrame pleural en pacientes con trasudado y exudado.

DESHIDROGENASA LACTICA EN DERRAME PLEURAL

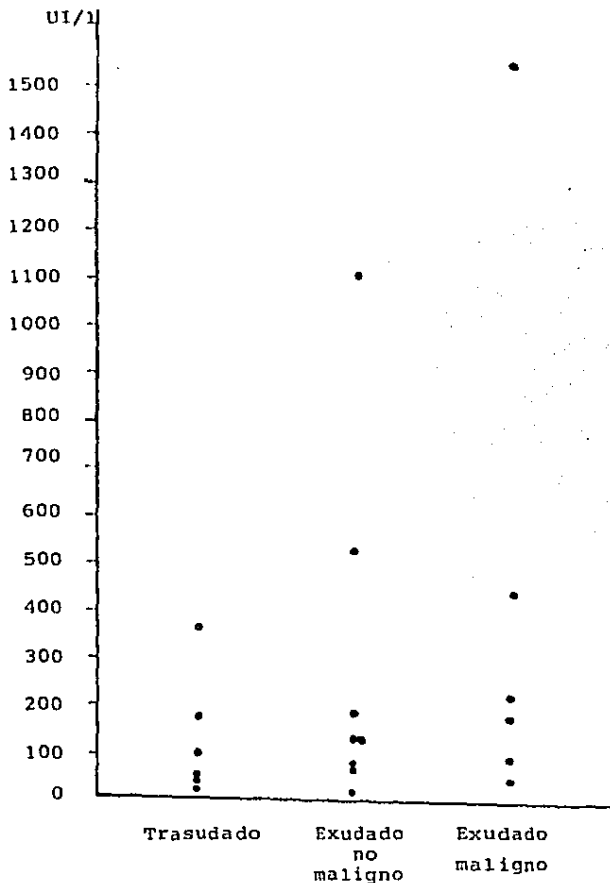


Fig. 6 Concentraciones de DHL en líquido de derrame pleural en pacientes con trasudado y exudado.

DISCUSION

El colesterol es encontrado en todo derrame pleural, -- aunque su origen en el líquido pleural aún no es bien conocido es probable la implicación de varios mecanismos y que las concentraciones varien en gran parte dependiendo de la patología.

En este estudio establecemos dos grupos: 1.- Derrames no malignos, subdividido en trasudado y exudado no malignos. 2.-Derrames malignos que incluyen exudados malignos.

De acuerdo a nuestros resultados obtenidos hicimos una separación de nuestras concentraciones de colesterol, una línea divisoria que se encuentra a nivel de 70 mgrs/dl o más para diferenciar y clasificar a los derrames malignos y cifras menores para agrupar a derrames no malignos.

Así tenemos que tres de catorce derrames pleurales ---- (21.42%) no malignos presentaron niveles altos de colesterol y que correspondían a derrames exudativos no malignos, mientras que seis de los derrames pleurales malignos no mostraron error en la clasificación de las enfermedades con alta concentración de colesterol. Los pacientes mal clasificados presentaban los diagnósticos: abscesos hepáticos piógenos -- por colangitis, mediastinitis en el postoperatorio por cierre de CIA y el último por neumonía. Si bien la cercanía, la reducida eliminación y el paso del colesterol a través del diafragma pudieron haber condicionado el incremento en el líquido

do en el primer caso. La reacción pleural inflamatoria intensa y la adenitis infecciosa, con escape y obstrucción respectivamente pudieran explicar el incremento en el 2º y 3er caso. A pesar de estos errores la prueba estadística "T" mostró significancia ($p=0.05$), indicando que concentraciones arriba de 70 mgrs de colesterol son de fiar en derrames pleurales - malignos aunque siempre habrá un margen de error.

El radio de colesterol no es confiable al trazar nuestra línea divisoria en 0.25 encontramos que 8 de 14 pacientes (57.12%) con derrame pleural no maligno fueron mal clasificados, esta división fue con la finalidad de que todos los derrames malignos quedaran con radios por arriba de la separación, el error es claro sin tener significancia estadística.

Otra separación fue hecha a 40 mgrs/dl de colesterol - para trasudados y exudados, de los primeros con cifras menores y de los segundos con cifras mayores. UN paciente con derrame por neumonía de los 14 exudados (7.1%) fue mal clasificado como trasudado y en los pacientes con trasudado no hubo error, la probabilidad estadística aquí fue altamente significativa ($p=0.01$).

Dentro de la comparación de colesterol, proteínas y DHL existen los siguientes porcentajes para exudados mal clasificados: colesterol 7.1%, proteínas 57.14% y DHL 64.28%, los - trasudados mal clasificados mostraron los siguientes porcen-

tajes: colesterol 0%, proteínas 33.3% y DHL 16.66%. Como podemos apreciar el colesterol puede ser un nuevo parámetro - para diferenciar exudados de trasudados e incluso con un margen de error menor que con las pruebas clásicas de proteínas y DHL, al menos es lo que se demuestra en nuestro medio.

Estas divisiones arbitrarias que hicimos se basaron en que en el momento actual no hay un estudio fidedigno que nos indique con que determinada concentración de colesterol es un derrame pleural maligno o no maligno, o bien si se trata de un trasudado o exudado. Es probable que con el tiempo existan otros estudios y se logre establecer una separación más correcta para la clasificación de las enfermedades de acuerdo a la concentración de colesterol.

CONCLUSIONES

En base a este estudio podemos terminar diciendo:

1.- El colesterol puede ser un elemento para determinar malignidad en el líquido de derrame pleural sobre todo en los que se carece de departamento de Patología ($p=0.05$).

2.- El colesterol es otro parámetro para clasificar exudados de trasudados, con más precisión y bajo costo.

3.- La clasificación de malignidad y no malignidad, así como de exudado y trasudado, por el momento es arbitraria y relativa, nuevos estudios de colesterol en líquido pleural nos marcarán una línea divisoria más precisa.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hirach A., RuffisP., Nebut M., Bignon J., and Chretien J. Pleural Effusion: laboratory test in 300 cases. Thorax --- 1979; 34:106-112.
- 2.- Storey D., Dines D., Coles DT., Pleural effusion a diagnostic dilemma. Jama 1976; 236:2183-2186.
- 3.- Collins TR., Sahn SA., Thoracocentesis clinical value complications, technicals problems and patient experience.- Chest 1987;91:817-822.
- 4.- Light RW., Macgregor MI., Lushsigner PC., Bail WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Inter Med 1972; 77:507-513.
- 5.- Bell RC., Andrews ChP., Pleural effusions: meeting the diagnostic challenge. Geriatrics 1985; 40:101-108/
- 6.- Black LF., The pleural space and pleural fluid. Mayo Clin Proc. 1972; 47:493-505.
- 7.- Peterhan TA., Spelcher CE., Evaluation pleural effusions. JAMA 1984; 252:1051-1053.
- 8.- Jay ST., Pleural effusions, the transudate. Postgraduate-Medicine 1986; 80:164-177.
- 9.- Jay SJ. Pleural effusions, the exudate. Postgraduate Med-1986; 80:181-197.
- 10.- Prakash VB. Malignant pleural effusions. Postgraduate -- Medicine 1986; 80:201-210.
- 11.- Varkey B. Pleural effusions caudsed by infection. Postgraduate Medicine 1986; 80:213-222.
- 12.- Hamm H., Brohan U., Bohmer R., Missmahl HP. Colesterol in plerual effusions. Chest 1987; 92:296-302.
- 13.- Hillerdal G. Chyliform (cholesterol) pleural effusions. -- Chest 1985; 88:426-428.
- 14.- Huges RL. The Management of chylothorax. Chest 1979; 76:-- 212-218.
- 15.- Alexopoulos CG. Serum lipids and lipoprotein disorders in cancer patients. Cancer 1987; 60:3065-3070.
- 16.- Vitols S. Hypocholesterolaemia in malignancy due to elevated low-density-lipoprotein-receptor activity in tumours --- cells: evidence from studies in patients with leukaemia. - Lancet 1985; 2:1150-1154.