



Colesterol en líquido pleural. Utilidad en la diferenciación entre exudados y trasudados

I. Sánchez Hernández, P. Ussetti Gil, V. Delgado Cirerol, J. Gallardo Carrasco, F. Carrillo Arias y J. Hontoria Suárez*

Sección de Neumología. *Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

Se analiza la utilidad del colesterol en la diferenciación entre exudados y trasudados.

Se realizó un estudio prospectivo de 170 pacientes con derrame pleural durante un período de 3,5 años. Se utilizaron para el diagnóstico criterios clínicos, microbiológicos y citohistológicos. Para clasificar los exudados se utilizaron los criterios de Light, el colesterol en líquido pleural ≥ 45 mg/dl, el cociente colesterol líquido pleural/suero $\geq 0,3$ y la asociación de LDH y colesterol en líquido pleural. Dichos criterios se contrastaron con el diagnóstico etiológico final. Se analizaron exclusivamente los derrames pleurales con diagnóstico etiológico de certeza. En 130 de los 170 derrames pleurales se obtuvo un diagnóstico de certeza, 33 eran trasudados y 97 exudados. Con la aplicación de los criterios de Light se clasificaron correctamente 92 de 97 exudados (95%) y 30 de 33 trasudados (91%). El cociente del colesterol líquido pleural/suero fue el parámetro más rentable y eficaz (sensibilidad 96%, especificidad 97%) superior al colesterol en líquido pleural y a los criterios de Light. La asociación de LDH y colesterol en líquido pleural clasificó bien el 100% de los exudados, con una eficacia similar a los criterios de Light.

El cociente colesterol líquido pleural/suero fue el parámetro bioquímico más eficaz. Los criterios del colesterol presentaron una rentabilidad similar a los de Light. La asociación LDH y colesterol nos puede evitar las determinaciones en sangre para el diagnóstico de exudados.

Arch Bronconeumol 1994; 30: 240-244

Introducción

El derrame pleural (DP) es una entidad clínica frecuente que se asocia a una amplia variedad de enfermedades y que puede suponer un problema diagnóstico. La etiología permanece sin filiar entre un 10 y un 20% de los casos, a pesar de utilizar procedimientos diagnósticos invasivos^{1,2}.

Correspondencia: Dr. I. Sánchez Hernández. Sección de Neumología. Hospital General Universitario. Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.

Recibido: 27-5-93; aceptado para su publicación: 14-9-93.

Cholesterol in pleural liquid. Usefulness in differentiating exudates and transudates

To analyze the usefulness of cholesterol levels in the differentiation of exudates and transudates.

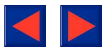
A 3.5-year prospective study of 170 patients with pleural discharge. Clinical microbiological and cyto-histological criteria were used for diagnosis. Exudates were classified by Light's criteria, by cholesterol ≥ 45 mg/dl in pleural liquid, by a cholesterol in pleural liquid/cholesterol in serum quotient ≥ 0.3 and by a finding of both LDH and cholesterol in pleural fluid. These criteria were compared with the final etiological diagnosis. Only pleural discharges with confirmed etiological diagnoses were analyzed.

In the 130 pleural discharges for which certain etiological diagnoses were obtained, 33 were transudates and 97 were exudates. Light's criteria allowed accurate classification of 92 (95%) of the 97 exudates and 30 (91%) of the 33 transudates. The cholesterol in pleural liquid/cholesterol in serum quotient was the most productive and useful parameter (96% sensitivity, 97% specificity), better than pleural fluid cholesterol and the Light's criteria. The association of LDH and pleural fluid cholesterol classified 100% of the exudates, with efficacy similar to that of Light's criteria.

The cholesterol in pleural fluid/serum quotient was the most useful biochemical variable. Cholesterol levels were about as useful as Light's criteria. The association of LDH and cholesterol allows us to bypass blood analyses for the diagnosis of exudates.

El paso inicial en el manejo diagnóstico del derrame pleural es establecer la diferenciación entre exudado o trasudado. Para ello, se utilizan generalmente los criterios propuestos por Light³ en 1972 basados en los niveles de LDH en líquido pleural (LP) y los cocientes entre los valores de LDH y proteínas en líquido pleural y suero (S). A pesar de los excelentes resultados descritos por Light, la aplicación de estos criterios por otros autores ha comportado un porcentaje no despreciable, entre el 2 y 20%, de DP mal clasificados^{4,9}.

En un intento de mejorar la rentabilidad de los criterios de Light, Hamm analizó la utilidad de la determinación de colesterol en LP (cLP) con resultados esperanzadores⁴.



Posteriormente, otros autores han analizado la rentabilidad del cLP y de su cociente con los valores en suero (cLP/S) en la diferenciación de exudados y trasudados, y han obtenido buenos resultados, aunque utilizando distintos puntos de corte en los niveles de cLP y sin unanimidad en cuanto a la utilidad del cociente cLP/S⁴⁻⁸. El objetivo del presente estudio ha sido analizar la rentabilidad diagnóstica de la determinación del colesterol en líquido pleural y su cociente con respecto a los valores en suero en la diferenciación entre exudados y trasudados.

Material y métodos

Se han estudiado de forma prospectiva todos los pacientes con DP que acudieron a la Sección de Neumología del Hospital General Universitario de Guadalajara en un período de 3,5 años (desde marzo de 1989 a agosto de 1992). Este hospital atiende el área de salud de toda la provincia de Guadalajara con una población aproximada de 150.000 habitantes. El diagnóstico de DP se estableció por examen físico y técnicas de imagen. El diagnóstico etiológico definitivo se realizó conforme a criterios clínicos y datos complementarios previamente establecidos:

Trasudados. a) Insuficiencia cardíaca: presencia de clínica y radiología compatibles, respuesta al tratamiento diurético y ausencia de infiltrados localizados, clínica infecciosa, neoplasia conocida y ausencia de clínica o sospecha de TEP. b) Cirrosis hepática: evidencia histológica, presencia de ascitis acompañante, respuesta al tratamiento diurético y ausencia de neoplasia o infiltrados pulmonares. c) Nefropatía o hipoproteinemia de otras causas.

Exudados. a) Neoplásicos: presencia de citología o histología maligna. b) Tuberculosis pleural: cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* en líquido o biopsia pleural, presencia de granulomas en la biopsia pleural o presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en otras muestras pulmonares junto con niveles de adenosindeaminasa en líquido pleural superiores a 43 U/l. c) DP paraneumónico: presencia de fiebre, expectoración purulenta, infiltrado pulmonar, respuesta al tratamiento antibiótico y ausencia de neoplasia o enfermedades causantes de trasudados. d) Empiema: presencia de pus o cultivo positivo de líquido pleural. e) Existía un grupo de miscelánea con sus correspondientes criterios diagnósticos.

Tras la valoración clínica inicial, todos los DP se estudiaron según protocolo diagnóstico previamente establecido que incluía de forma escalonada: toracocentesis, biopsia pleural (hasta un máximo de tres), pleuroscopia y toracotomía. Se determinaron los niveles de LDH, proteínas, colesterol, triglicéridos, glucosa, amilasa, creatinina (autoanalizador Kodak Ektachem 700) y lisozima (turbidimetría) en LP y suero. Se determinó, además, en LP: pH, adenosindeaminasa (espectrofotometría), hemograma y fórmula leucocitaria así como estudio citológico y microbiológico. De las muestras obtenidas por biopsia pleural, pleuroscopia o toracotomía se realizaron estudios microbiológicos e histológicos completos.

En cada DP se determinaron los criterios de Light, y se exigió el cumplimiento de al menos uno de ellos para el diagnóstico de exudado. Así mismo, en cada DP se aplicaron los criterios del colesterol, nivel de cLP ≥ 45 mg/dl y/o del cociente cLP/S $> 0,3$, y se requirió el cumplimiento de como mínimo uno de los dos para el diagnóstico de exudado.

Tras el diagnóstico etiológico definitivo basado en los criterios clinicoevolutivos, microbiológicos e histológicos,

TABLA I
Diagnóstico etiológico

	Número
Trasudados*	33
Infecciosos	58
Paraneumónico	34
Tuberculosis	13
Empiema	11
Neoplásicos	37
Pulmón	17
Mama	6
Adenocarcinoma OD	4
Mesotelioma	3
Otros**	7
Miscelánea***	2
Total derrames pleurales	130

*Trasudados: 28 secundarios a insuficiencia cardíaca, 4 a hepatopatía y uno a hipoalbuminemia. **Otros neoplásicos: 2 secundarios a neoplasia de ovario, 2 a linfoma, uno a colon, uno a timo y uno a suprarrenal. ***Miscelánea: uno por pancreatitis y uno postraumático.

previamente mencionados, los DP se clasificaron según su mecanismo fisiopatológico causante de exudado o trasudado y se contrastó con los hallazgos bioquímicos. Se analizó la rentabilidad de cada uno de los cinco criterios por separado, así como la rentabilidad por grupos de criterios, Light y colesterol. Se excluyeron del análisis los DP sin diagnóstico etiológico de certeza, los que presentaban más de una potencial causa etiológica y los secundarios a TEP por su capacidad para producir tanto exudados como trasudados.

Los resultados se expresan en valores medios y desviación estándar. En el análisis estadístico se determinó la sensibilidad, la especificidad y la eficacia de cada uno de los parámetros. La comparación de medias se realizó mediante la t de Student para datos no apareados. La curva ROC o curva de rendimiento diagnóstico se utilizó para analizar el parámetro bioquímico más eficaz y el punto de corte más idóneo para diferenciar entre trasudados y exudados^{10,11}.

Resultados

Tras excluir los DP causados por TEP (2 casos), los de etiología desconocida (17 casos) y los que presentaban más de un mecanismo etiológico potencial (21 casos), se incluyeron en el estudio 130 DP (93 varones y 37 mujeres) con una edad media de 63 ± 21 años (rango, 9-92). La etiología más frecuente fue la infecciosa (45%) seguida de la neoplásica (28%) (tabla I).

Los trasudados presentaron un valor medio de LDH en LP (233 ± 102 U/l) significativamente inferior al obtenido en los exudados (3.346 ± 10.974 U/l) ($p < 0,01$). Al agrupar por etiología, trasudativa, infecciosa o neoplásica, y tomar como punto de corte el criterio de Light de dos tercios del valor normal de la LDH en suero, se clasificaron erróneamente 17 exudados y un trasudado (fig. 1).

La figura 2 muestra los valores del cociente LDH LP/S. Utilizando un valor de corte superior a 0,6 se clasificaron incorrectamente 10 exudados y un trasudado. El valor medio de los trasudados ($0,40 \pm 0,12$) fue significativamente inferior al obtenido en los exudados ($6,5 \pm 23$) ($p < 0,01$).

Los valores del cociente proteínas LP/S se recogen en la figura 3. Utilizando un valor de corte superior

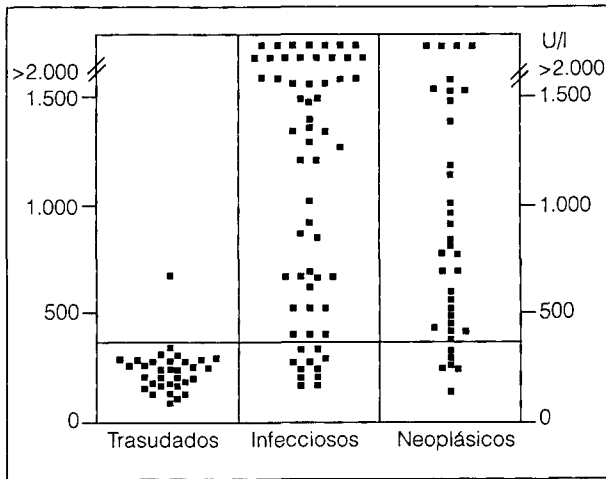
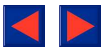


Fig. 1. Niveles de LDH en líquido pleural. Distribución por etiologías: trasudados, infecciosos (paraneumónicos, tuberculosis y empiemas) y neoplásicos.

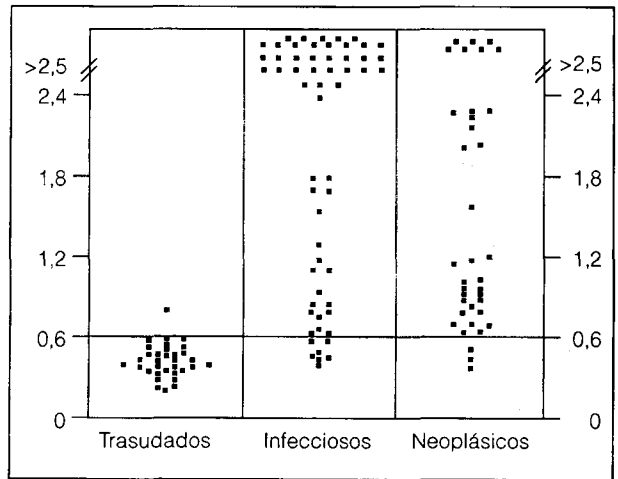


Fig. 2. Valores del cociente de LDH líquido pleural/suero. Distribución por etiologías.

a 0,5 se clasificaban incorrectamente 11 exudados y 3 trasudados. El valor medio de los trasudados ($0,30 \pm 0,13$) fue significativamente menor ($p < 0,001$) que el valor medio de los exudados ($0,65 \pm 0,17$).

El valor medio del cLP en los trasudados (29 ± 16 mg/dl) fue inferior ($p < 0,001$) al de los exudados (82 ± 37 mg/dl). Con un punto de corte ≥ 45 mg/dl se clasificaron mal 6 exudados y 7 trasudados (fig. 4).

El valor del cociente cLP/S se muestra en la figura 5. Con un punto de corte en 0,3 se clasifican incorrectamente 4 exudados y un trasudado. El valor medio en los trasudados ($0,17 \pm 0,09$) fue significativamente inferior ($p < 0,001$) que en los exudados ($0,59 \pm 0,28$).

Aplicando los criterios de Light se clasificaban correctamente 92 de 97 exudados y 30 de 33 trasudados (sensibilidad, 95%; especificidad, 91%) (tabla II). Los 5 exudados mal clasificados correspondían a 4 DP paraneumónicos y un empiema y los 3 trasudados a 2 casos de insuficiencia cardíaca y a una hepatopatía.

Si aplicamos los criterios del colesterol, cLP ≥ 45 mg/dl y/o cociente cLP/S $> 0,3$ para exudado, se clasificaban correctamente 94 de 97 exudados y 26 de 33 trasudados (sensibilidad, 97%; especificidad, 79%) (tabla II). Los exudados erróneamente clasificados eran un paraneumónico, un empiema y un neo-

plásico y los trasudados correspondían cuatro a insuficiencia cardíaca y un caso a hipoalbuminemia.

Al analizar la rentabilidad diagnóstica de los cinco criterios de forma aislada mediante sus curvas ROC (fig. 6) se observa que el parámetro más eficaz fue el cociente cLP/S y que el punto de corte en 0,3 era el idóneo. Se puede también observar que los valores de cLP y LDH LP, de forma aislada, son los parámetros que presentan peores resultados. Sin embargo, con la asociación de estos parámetros en LP, LDH $> 2/3$ el valor normal en suero y/o colesterol ≥ 45 mg/dl para el diagnóstico de exudado, se clasificaron correctamente todos los exudados y 25 de los 33 trasudados (sensibilidad, 100%; especificidad, 76%) (tabla II).

El valor medio del cLP en los DP infecciosos (paraneumónicos, empiema y tuberculosis) fue significativamente menor que el de los derrames pleurales neoplásicos (70 ± 22 frente a 98 ± 45 ; $p < 0,001$). El nivel medio de cLP en los DP de aspecto serohemático y hemático fue mayor que en los DP serofibrinosos (90 ± 42 frente a 59 ± 40 ; $p < 0,001$). No observamos correlación entre los niveles de cLP y el número total de leucocitos o el tiempo de evolución clínica. Los niveles de cLP y proteínas LP presentaron una correlación significativa ($r = 0,657$; $p < 0,05$).

Discusión

La aplicación de los criterios de Light para diferenciar los DP en trasudados y exudados presenta un porcentaje no despreciable (del 2 al 20%) de DP incorrectamente clasificados⁴⁻⁹. Este hecho puede estar influenciado por la existencia de más de un mecanismo fisiopatológico del DP y/o por la necesidad de utilizar criterios clinicoevolutivos, histológicos y microbiológicos, como tests de referencia con los que contrastar los hallazgos bioquímicos. En nuestra serie 8 DP (6%) fueron mal clasificados con los criterios de Light.

Con objeto de aumentar la eficacia diagnóstica de los criterios de Light se han utilizado otros paráme-

TABLA II
Rentabilidad de los criterios bioquímicos

	Sensibilidad	Especificidad	Eficacia
Light*	95	91	94
cLP	94	79	90
cLP/S	96	97	96
cLP y/o LP/S*	97	79	92
LDH y/o cLP*	100	76	94

cLP: colesterol en líquido pleural. cLP/S: cociente colesterol en líquido pleural/valores en suero.

*Se exigió cumplimiento de al menos un parámetro bioquímico para el diagnóstico de exudado.

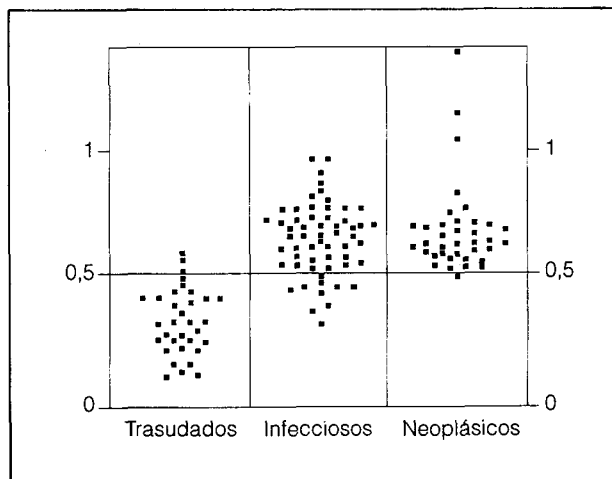


Fig. 3. Valores del cociente de proteínas líquido pleural/suero. Distribución por etiologías.

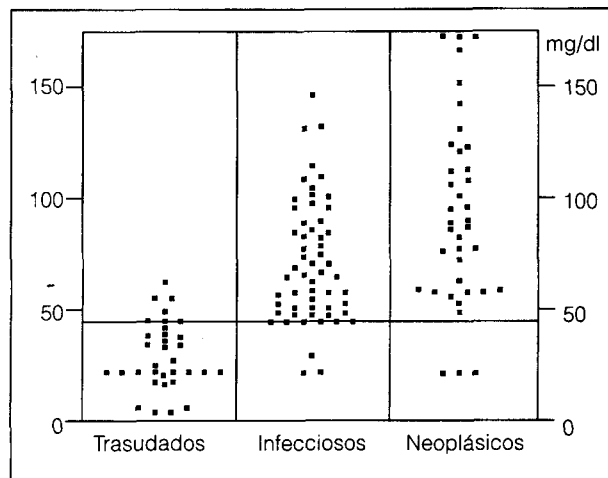


Fig. 4. Niveles de colesterol en líquido pleural. Distribución por etiologías.

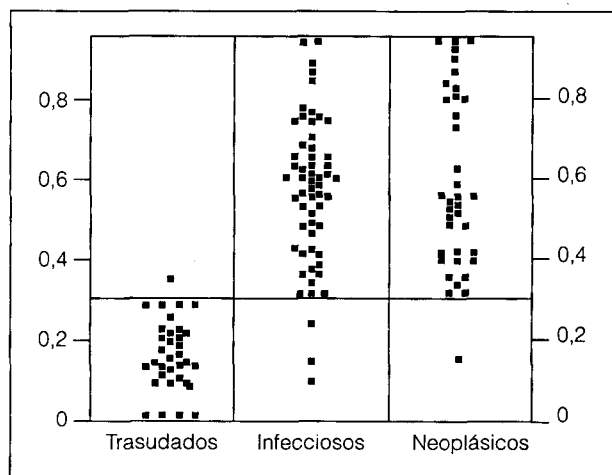


Fig. 5. Valores del cociente de colesterol líquido pleural/suero. Distribución por etiologías.

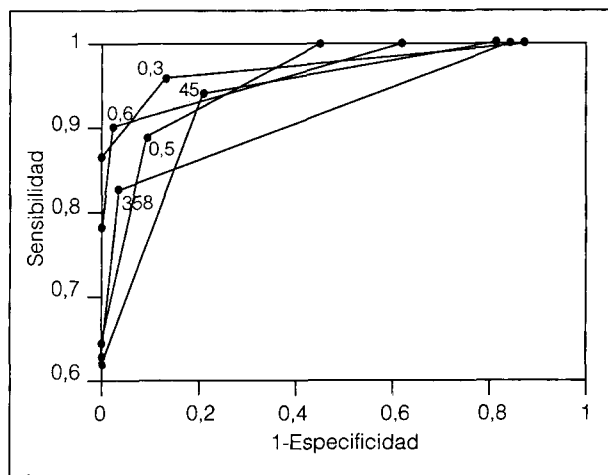


Fig. 6. Morfología de las curvas ROC de los distintos parámetros bioquímicos y sus puntos de corte: cLP, punto de corte $> 0,3$; LDH LP/S, punto de corte $> 0,6$; proteínas-LP/S, punto de corte $> 0,5$; LDH LP, punto de corte 358 U/ml; cLP, punto de corte ≥ 45 mg/dl.

tros bioquímicos como el colesterol. La determinación de colesterol en líquido pleural ha sido utilizada de forma clásica para diferenciar los DP pseudoquilosos de larga evolución de los quilotórax¹²⁻¹⁵. El mecanismo fisiopatológico del aumento del colesterol en los DP exudativos permanece oscuro. Los mecanismos implicados han sido la degeneración celular, fundamentalmente de leucocitos y hematíes, la síntesis local y/o el incremento de la permeabilidad pleural.

Desde su introducción por Hamm en 1987⁴, la determinación del cLP y el cociente cLP/S ha sido utilizada como alternativa y de forma complementaria a los criterios de Light. Sin embargo, los puntos de corte que discriminaban el exudado del trasudado han sido dispares. Utilizando un punto de corte en 60 mg/dl en los valores de cLP para el diagnóstico de exudado, Hamm clasificó bien todos los trasudados y 28 de 31 exudados⁴.

Valdés et al^{5,6}, utilizando un punto de corte de cLP en 55 mg/dl para el diagnóstico de exudado, en dos series sucesivas de 95 y 253 DP, clasificaron erróneamente el 11 y 7% de los DP.

Ortega et al⁷, con un punto de corte del cLP en 40 mg/dl para el diagnóstico de exudado, clasificaban bien 97 de 104 DP.

Paredes et al, con un punto de corte del cLP en 50 mg/dl para el diagnóstico de exudado, clasificaron bien el 94% de los DP. Dichos autores, a diferencia de lo descrito por Hamm⁴, Valdés^{5,6} y Ortega⁷, obtuvieron los mejores resultados con la aplicación del cociente cLP/S $\geq 0,3$ para el diagnóstico de exudado.

En nuestra serie, aunque inicialmente adoptamos un punto de corte de 55 mg/dl para el diagnóstico de exudado¹⁶, posteriormente, al aumentar el número de DP estudiados, observamos que el punto de corte de 45 mg/dl presentaba la mejor curva ROC y la mejor



eficacia diagnóstica. El nivel de 45 mg/dl de cLP clasificaba correctamente un mayor número de exudados (91 de 97 casos), aunque a expensas de incrementar el número de trasudados erróneamente clasificados (7 de 33 casos). Aumentar la exactitud diagnóstica en los exudados frente a los trasudados es importante, desde un punto de vista clínico de manejo de los DP. Sin embargo, dada la discrepancia existente entre los distintos autores respecto a los niveles de colesterol, parece indispensable que cada centro y laboratorio establezca sus propios puntos de corte antes de generalizar la determinación del cLP en la clasificación de los DP.

El cociente cLP/S, con un punto de corte en 0,3, fue el parámetro aislado con el que obtuvimos un mayor porcentaje de DP bien clasificados (96%) y el que presentaba la mejor curva ROC. La utilidad del cociente cLP/S ha sido referida por otros autores, con resultados similares^{6,7} o superiores^{4,5,8} a los criterios de Light.

En nuestro estudio, en un intento de mejorar la rentabilidad diagnóstica del cLP y el cociente cLP/S, se han asociado ambos parámetros exigiendo el cumplimiento de al menos uno de ellos para el diagnóstico de exudado. Con dicha asociación, se incrementa de 93 a 94 el número de exudados bien clasificados con el cociente cLP/S, pero a expensas de aumentar el número de trasudados mal clasificados de 1 a 7, y disminuyen por tanto la especificidad y la eficacia diagnóstica del cociente cLP/S.

Los parámetros bioquímicos que siguieron en eficacia al cociente cLP/S fueron los cocientes LDH LP/S y proteínas LP/S, siendo las pruebas menos eficaces las determinaciones aisladas de colesterol y LDL en LP.

Aunque los valores de los cocientes de colesterol, proteínas y LDH LP/S fueron los parámetros más eficaces, en un intento de obviar la determinación simultánea en sangre, se analizó la utilidad de la determinación conjunta de diversos parámetros bioquímicos en LP. La asociación LDH LP > 2/3 del valor normal en sangre y/o cLP \geq 45 presentó una excelente sensibilidad diagnóstica para el exudado (100%), con una especificidad del 76% y una eficacia del 94%. Dicha asociación es especialmente útil al reducir el número de determinaciones analíticas, y sensiblemente menos molesta para el paciente al obviar la necesidad de extracción simultánea de sangre. La adición de las proteínas-LP no aumentó la eficacia diagnóstica de dicha asociación.

En conclusión: a) el parámetro más eficaz fue el cociente cLP/S y el punto de corte más idóneo 0,3; b) los criterios del colesterol presentaron una eficacia diagnóstica similar a la de los criterios de Light; c) la asociación LDH y colesterol en LP puede ser una alternativa para obviar la extracción simultánea de sangre; d) dada la disparidad observada en los puntos de corte del cLP, es aconsejable que cada centro y laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Crethien J. Pleural effusion: laboratory test in 300 cases. *Thorax* 1979; 34: 106-112.
2. Storey DD, Dines DE, Coles DT. Pleural effusion - a diagnostic dilemma. *JAMA* 1976; 236: 2.183-2.186.
3. Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of trasudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-513.
4. Hamm H, Broham U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusions. A diagnostic aid. *Chest* 1987; 92: 296-302.
5. Valdés Cuadrado L, Pose Reino A, González Ponce B, Suárez Dono J. Utilidad de la determinación del colesterol en la etiología del derrame pleural. *An Med Intern (Madrid)* 1989; 6: 580-584.
6. Valdés L, Pose A, Suárez J et al. Cholesterol: a useful parameter distinguishing between pleural exudates and trasudates. *Chest* 1991; 99: 1.097-1.102.
7. Ortega L, Heredia JL, Armengol R, Mir I, Romanillas T, Armengol J. Diagnóstico diferencial entre exudados y trasudados pleurales: valor del colesterol. *Med Clin (Barc)* 1991; 96: 367-370.
8. Paredes Arrana C, del Campo Matías F, Zamarrón Sanz C, Gutiérrez Marie-Richard E, Martínez Gimeno A. Colesterol pleural: una determinación útil. *Rev Clin Esp* 1991; 189: 3-7.
9. Martínez-Berganza Asensio A, Cía Gómez P. Epidemiología de las enfermedades de la pleura. A propósito de 562 casos. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 311-315.
10. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 137-139.
11. Redondo FL. La lógica en la interpretación de las pruebas diagnósticas. Madrid: Garsi, 1989.
12. Ferguson GC. Cholesterol pleural effusion in rheumatoid lung disease. *Thorax* 1966; 21: 577-582.
13. Stasts BA, Ellefson RD, Burdahn LL, Dines DE, Praksam UBS, Offar K. The lipoprotein profile chylous and non chylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 700-704.
14. Light RW. Chylothorax and pseudochylothorax. En: Light RW, editor. *Pleural diseases*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1983; 209-219.
15. Sassoon C, Light RW. Chylothorax and pseudochylothorax. *Clin Chest Med* 1985; 6: 163-171.
16. Sánchez Hernández I, Tejero E, Delgado V. Valor diagnóstico inicial del colesterol en derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 199.