

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras"  
Servicio de Neumología

## DERRAME PLEURAL: MARCADORES BIOQUÍMICOS EN EL ENFOQUE DIAGNÓSTICO

*Dr. Isidoro A. Páez Prats, Dr. Pedro P. Pino Alfonso, Dr. Juan C. Rodríguez Vázquez y Dr. Carlos Gassiot Nuño*

### RESUMEN

Se describieron las principales características del líquido pleural normal y los diferentes mecanismos que conducen a la formación de un derrame pleural. Se presentó una estrategia diagnóstica a partir de la diferenciación de trasudados y exudados. Se definieron sus criterios diagnósticos. Se revisaron los marcadores bioquímicos de uso más frecuente en la práctica médica y se especificó la utilidad de cada uno para el diagnóstico de las diferentes entidades que causan derrame pleural. Se aclararon las limitaciones de estos marcadores y la importancia de su uso racional a partir de los datos clínicos de cada caso.

Descriptores DeCS: DERRAME PLEURAL/diagnóstico; EXUDADOS Y TRANSUDADOS; MARCADORES BIOLÓGICOS/análisis.

El espacio pleural es una cavidad situada entre la pleura visceral y la parietal, con una anchura aproximada de 10 a 20 micras<sup>1</sup> y sirve de nexo entre la pared torácica y los pulmones, facilita los movimientos de las estructuras intratorácicas.

En condiciones normales, existe una pequeña cantidad de líquido libre en el interior de la cavidad pleural, resultante del equilibrio entre su formación y su reabsorción, este equilibrio dinámico se mantiene gracias al juego de presiones hidrostática y coloidosmótica entre los capilares viscerales y los parietales, a la integridad de la serosa y al drenaje linfático, su volumen normal oscila entre 0,1 y 0,2 mL/kg de peso corporal,<sup>2,3</sup> es de co-

lor claro, inodoro y su concentración proteica se sitúa entre 1 y 1,5 g/dL.<sup>3</sup>

En estado fisiológico, el líquido pleural contiene alrededor de 1 500 células por microlitro con predominio de monocitos (30-75 %) y de células mesoteliales (70 %), menos linfocitos (2-30 %) y escasos neutrófilos (10 %), sin glóbulos rojos.<sup>4</sup>

El pH es alcalino, con una concentración de bicarbonato incrementada en un 20 al 25 % con respecto a la plasmática, las concentraciones de cloro y sodio son ligeramente más bajas. Los niveles de potasio y glucosa de líquido pleural y plasma son prácticamente iguales, el de deshidrogenasa láctica (LDH) es inferior a la mitad del valor plasmático.<sup>3</sup>

Diversos mecanismos pueden romper la homeostasis de este sistema e incrementar la cantidad de líquido pleural (aumento de la presión hidrostática o disminución de la presión oncótica o aumento de la permeabilidad en la circulación microvascular, descenso de presión en la cavidad pleural, movimiento de fluido desde el peritoneo, alteración del drenaje linfático).<sup>5</sup>

Es precisamente el acúmulo de este fluido, el derrame pleural, la manifestación clínica más común de toda la patología pleural, bien por alteraciones propias de la pleura o del pulmón adyacente o bien, secundaria a procesos generalizados.

#### ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Una vez establecido el síndrome clínico de interposición líquida y corroborado por estudios imagenológicos sigue siendo la toracocentesis una técnica sencilla y útil que puede conducirnos al diagnóstico de, al menos, el 75 % de los pacientes con derrame pleural.<sup>5</sup> Adicionalmente puede constituir una ayuda importante en la atención clínica del 25 % restante.<sup>6</sup>

El primer paso para identificar la enfermedad responsable del derrame pleural consiste en determinar si es un exudado o un trasudado.<sup>7</sup>

Los trasudados nos plantean un número limitado de posibilidades diagnósticas y, en la mayor parte de los casos, en relación con entidades clínicas bien conocidas, mientras los exudados obedecen a múltiples causas y por tanto, el dilema diagnóstico es mayor.<sup>5,8</sup>

La diferenciación entre ambos se realiza siguiendo los criterios de Light,<sup>9</sup> un derrame exudativo es aquél que cumple uno o más de los siguientes criterios: relación entre proteínas pleurales y séricas  $> 0,5$ , relación entre deshidrogenasa láctica

(LDH) pleural y sérica  $> 0,6$  y LDH en líquido pleural superior en dos tercios a su límite normal en sangre. Cuando el criterio de exudado se cumple sólo por la LDH, se deben considerar las posibilidades diagnósticas de derrame neoplásico o paraneumónico.<sup>9</sup>

En los últimos años se ha introducido la determinación del colesterol en la clasificación patogénica de un derrame como trasudado o exudado. Hamm y otros<sup>10</sup> encontraron que tomando un valor de 60 mg/dL (1,55 mmol/L) como punto de corte (el mayor indica exudado y el menor, trasudado), se obtenía una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 95 % (frente al 100 % y 70 %, respectivamente para los criterios de Light), se discriminaba mejor entre trasudados y exudados que determinando LDH y proteínas.

En cuanto a la relación colesterol pleural/colesterol sérico, el punto de corte se estableció en 0,3, con una sensibilidad del 97 % y una especificidad del 100 %.<sup>11</sup> Otros autores han confirmado estos resultados.<sup>12-14</sup>

En pacientes con insuficiencia cardíaca de larga evolución, tratada con diuréticos, se pueden obtener valores de proteínas en el rango de exudado, por lo que en estos casos se recomienda determinar el gradiente de albúmina (albúmina en suero-albúmina en líquido pleural)  $\# 1,2$  g/L para indicar exudado y mayor para indicar trasudado.<sup>15</sup> Recientemente se confirmó la utilidad de este parámetro en pacientes con derrame pleural trasudativo crónico.<sup>16</sup>

Una vez caracterizado el derrame pleural, el segundo paso consiste en precisar su causa. Para el diagnóstico etiológico debemos auxiliarnos de los métodos bioquímico, microbiológico y citológico, así como de otras técnicas diagnósticas: biopsia pleural percutánea y la toracoscopia. En el presente trabajo pre-

tendemos revisar los marcadores bioquímicos de mayor utilidad en el momento actual para poder aproximarnos a un diagnóstico definitivo en estos pacientes.

#### MARCADORES BIOQUÍMICOS

En los últimos años han aumentado los parámetros bioquímicos y marcadores biológicos que pueden determinarse en el líquido pleural, pero su utilidad diagnóstica es limitada. Por lo tanto, debe evitarse la solicitud indiscriminada de muchos parámetros para evitar gastos innecesarios y sobrecarga de trabajo al laboratorio.<sup>17</sup>

#### PROTEÍNAS

La determinación de la cifra de proteínas en líquido pleural es únicamente de utilidad para clasificar los derrames en exudados y trasudados, y no para el diagnóstico diferencial, pues varios procesos patológicos alteran su valor.<sup>18,19</sup>

#### DESHIDROGENASA LÁCTICA

Su importancia radica en la separación de exudados y trasudados. No obstante, niveles muy altos se han asociado a derrames paraneumónicos complicados,<sup>20</sup> pleuresía reumática<sup>21</sup> y paragonimiasis pleural.<sup>22</sup> En cuanto al valor diagnóstico de la determinación de las isoenzimas de LDH, los estudios son contradictorios,<sup>5</sup> aunque la LDH-5 parece ser más específica de pleuresía maligna.<sup>23</sup>

#### GLUCOSA

Su concentración en líquido pleural es similar a la plasmática, con un valor ha-

bitualmente mayor de 60 mg/dL, y generalmente en correlación con el nivel del pH del líquido pleural.<sup>24</sup> Se observa disminución de los niveles de glucosa en líquido pleural en varios procesos como artritis reumatoidea, empiema, derrame maligno, pleuresía tuberculosa, pleuritis lúpica y ruptura esofágica.<sup>25</sup> Los valores más bajos, en ocasiones no detectables, se relacionan con la artritis reumatoidea y los empiemas.<sup>5</sup>

#### pH

La determinación del valor de pH en líquido pleural es muy útil en la evaluación de los derrames pleurales. En ausencia de acidosis sanguínea, el descenso del pH pleural se correlaciona, bien con la disminución de la glucosa o con el incremento de LDH. Tiene así una gran utilidad en el diagnóstico diferencial de los exudados, además permite estimar la evolución y el pronóstico del proceso subyacente.<sup>7</sup> La acidosis del líquido pleural (pH < 7,3) se ha encontrado en la ruptura esofágica (incidencia del 100 % después de 24 h, pH = 6,00), empiema (pH = 5,5-7,29), pleuresía reumática (pH = 7,00) y con un pH entre 7,00 y 7,29 las pleuresías malignas, tuberculosas y lúpicas.<sup>26</sup>

Un pH pleural bajo tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas en los derrames paraneumónicos y neoplásicos. En los primeros, un pH < 7,10 asociado a glucosa menor de 40 mg/dL y LDH mayor de 1 000 U/L, es indicación de drenaje para su adecuada resolución.<sup>20,27</sup> En los segundos, un pH < 7,3 predice una supervivencia corta, elevada rentabilidad de la biopsia pleural y la citología, y respuesta pobre a la pleurodesis química.<sup>28</sup>

#### AMILASA

La elevación de la amilasa en líquido pleural, por encima de valores séricos nor-

males o un cociente líquido/plasma  $> 1,0$  sugiere pancreatitis aguda, pseudoquiste pancreático, ruptura esofágica, malignidad o ruptura de embarazo ectópico.<sup>5</sup> La amilasa pleural en la ruptura esofágica es de origen salival.<sup>29</sup> Un 10 % de las pleuresías malignas se asocian con niveles altos de amilasa y generalmente el sitio del tumor primario es pulmón y ovario, más que páncreas.<sup>24,30</sup> Recientemente, se ha descrito elevación de la amilasa en los derrames pleurales de los heroinómanos.<sup>17</sup>

#### **TRIGLICÉRIDOS**

Los niveles de triglicéridos se han mostrado útiles en el diagnóstico de quilotórax. Actualmente se considera que una cifra de triglicéridos superior a 110 mg/dL es diagnóstica de quilotórax. Valores inferiores a 50 mg/dL lo descartan y cuando oscila entre 50-110 mg/dL es preciso recurrir a la demostración de quilomicrones mediante estudio electroforético, ya que su presencia es sinónimo de quilotórax.<sup>31</sup>

#### **CREATININA**

La elevación de creatinina en líquido pleural puede ser útil en el diagnóstico de urinitórax (acumulación de orina en el espacio pleural asociada a uropatía obstructiva). El diagnóstico se confirma cuando el cociente de creatinina de líquido pleural/suero es  $\geq 1$ .<sup>17</sup>

#### **ÁCIDO HIALURÓNICO**

Su elevación en líquido pleural por encima de 100 mg/L es muy sugestiva de mesotelioma, aunque algunos derrames benignos han mostrado niveles altos del

mismo.<sup>32</sup> El hecho de que se haya comprobado que todos los líquidos pleurales con ácido hialurónico elevado son viscosos, ha relegado un tanto su determinación, por demás compleja y poco sensible.<sup>33</sup>

#### **FACTOR REUMATOIDEO**

Su indicación debe responder a la sospecha clínica de pleuritis secundaria a artritis reumatoidea, entonces debemos obtener títulos iguales o mayores al nivel del suero, en un rango  $> 1:320$ . Títulos inferiores pueden corresponder a derrames paraneumónicos o malignos.<sup>21,34-36</sup>

#### **ANTICUERPOS ANTINUCLEARES**

Los títulos  $\geq 1:160$  (o una relación entre líquido pleural y suero superior a 1), son sugestivos de derrames pleurales reumatoideos y lúpicos, respectivamente.<sup>37,38</sup>

#### **MARCADORES TUMORALES**

Constituyen uno de los parámetros más estudiados en los últimos años, pero los resultados contradictorios en su aplicación, han limitado su utilidad en la práctica clínica, por lo que no han podido desplazar a la citología y/o la histología.<sup>39,40</sup> Uno de los más estudiados ha sido el antígeno carcinoembrionario (CEA), de particular valor en el diagnóstico de los adenocarcinomas,<sup>41</sup> sobre todo de pulmón, mama y tracto gastrointestinal si el nivel de CEA es  $> 12$  ng/mL.<sup>42-44</sup> Otros marcadores como orosomucoide, antígeno hístico polipeptídico, fosfohexosaisomerasa, alfafetoproteína, enolasa neuroespecífica, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, mucina, anticuerpos monoclo-

nales y muchos otros no han demostrado aún un valor significativo en el diagnóstico de derrames tumorales.<sup>7</sup>

#### ADENOSINA DEAMINASA (ADA)

Es una enzima derivada del metabolismo de las purinas que cataliza la desaminación de adenosina a inosina, predomina en el tejido linfoide, sobre todo en los linfocitos T. Se observa un incremento de los niveles de ADA en todos los procesos en los que la inmunidad celular está estimulada, por lo que se ha confirmado su utilidad en pleuresías tuberculosas.<sup>45</sup> Niveles de ADA en líquido pleural entre 33 y 50 U/L tienen una sensibilidad del 100 % y una especificidad hasta del 97 %.<sup>46,47</sup> Siempre deben tenerse presente otros procesos inmunológicos, linfoproliferativos o neoplásicos, que pueden elevar los niveles de ADA.<sup>48,49</sup>

#### LISOZIMA (MURAMIDASA)

Esta enzima sintetizada por los neutrófilos y las células del sistema mononuclear fagocítico, también se encuentra muy elevada en las pleuritis tuberculosas, es muy sugestiva de esta entidad una relación lisozima pleural/sérica  $\geq 1,2$ .<sup>50</sup> También se han encontrado valores altos de lisozima en enfermos con empiema y artritis reumatoidea.<sup>51</sup>

Los últimos años se han caracterizado por la introducción en la práctica clínica de un considerable número de parámetros bioquímicos, algunos de los cuales han probado su utilidad en enfermedades o situaciones específicas, otros son poco sensibles o poco específicos y un grupo de ellos aun han de demostrar su utilidad. Los avances que se vienen produciendo en el campo de la biología molecular constituirán en un futuro no lejano un pilar importante en el diagnóstico y la atención clínica de los derrames pleurales.

## SUMMARY

The main characteristics of the normal pleural fluid, as well as the different mechanisms leading to the formation of a pleural effusion were described. A diagnostic strategy was presented starting from the separation of transudates and exudates. Their diagnostic criteria were also defined. Those biochemical markers that are most commonly used in the medical practice were reviewed, and the utility of each of them for the diagnosis of different diseases causing pleural effusion was specified. The limitations of these markers and the importance of their rational use according to the clinical data of every case were explained.

Subject headings: PLEURAL EFFUSION/diagnosis; EXUDATES AND TRANSUDATES; BIOLOGICAL MARKERS/analysis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agostini E, D'Angelo E. Thickness and pressure of the pleural liquid at various heights and with various hydrothoraces. *Respir Physiol* 1969;6:330-42.
2. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. *Physiol Rev* 1972;52:57-128.
3. Straub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura. Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. En: Chretien J, Bignon J, Hirsh A, eds. *The pleura in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985:169-93.
4. Stauffer JL, Potts DE, Sahn SA. Cellular content of the normal rabbit pleural space. *Acta Cytol* 1978;22:570-4.

5. Sahn SA. The pleura: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:184-234.
6. Collins TR, Sahn SA. Thoracocentesis: complications, patient experience and diagnostic value. *Chest* 1987;91:817-22.
7. Miguel J de, Alonso E, Izquierdo JL, Serrano JA. Utilidad de los marcadores biológicos en el derrame pleural. *Rev Clin Esp* 1996;196(2):107-12.
8. Stogner SW, Campbell GD. Pleural effusion. What you can learn from the results of a tap? *Posgrad Med* 1992;91:439-54.
9. Light RW, Mc Gregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972;77:507-13.
10. Hamm H, Brohan U, Bohmer R, Missmahl HP. Cholesterol in pleural effusion. A diagnostic aid. *Chest* 1987;92:296-302.
11. Paredes C, Campo F del, Zamarrón C. Colesterol pleural: una determinación útil. *Rev Clin Esp* 1991;189:3-7
12. Valdés L, Pose A, González B. Utilidad de la determinación de colesterol en la etiología del derrame pleural. *An Med Intern* 1989;6:580-4.
13. Ortega L, Heredia JL, Armengol R. Diagnóstico diferencial entre exudados y trasudados pleurales: valor del colesterol. *Med Clin (Barc)* 1991;96:367-70.
14. Valdés I, Pose A, Suárez J. Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. *Chest* 1991;99:1097-102.
15. Roth BJ, O'Meara TF, Cragun WH. The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1990;98:546-9.
16. Akkurt I, Copur AS, Samurkasoglu AB. The serum-effusion gradient in the evaluation of pleural effusions. *Chest* 1993;103:1634-5.
17. Domínguez Juncal L. Diagnóstico bioquímico. En: Fontán J. *Patología pleural*. La Coruña, Xunta de Galicia, Consellería de Sanidade, 1992:71-84.
18. Pillay VKG. Total proteins in serous fluids in cardiac failure. *S Afr Med J* 1965;39:142-3.
19. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977;63:695-702.
20. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980;69:985-6.
21. Pettersson T, Klockars M, Hellstrom PE. Chemical and immunological features of pleural effusions: comparison between rheumatoid arthritis and other diseases. *Thorax* 1982;37:354-61.
22. Johnson JR, Folk A, Iber C, Davies S. Paragonimiasis in the United States. A report of nine cases in Hmong immigrants. *Chest* 1982;82:168-71.
23. Rodríguez E, Buges J, Morera J. Hallazgos recientes en patología pleural. *Med Clin (Barc)* 1989;93:503-7.
24. Light RW, Ball WC. Glucose and amilase in pleural effusions. *JAMA* 1973;225:257-60.
25. Sahn SA. Pathogenesis and clinical features of diseases associated with a low pleural fluid glucose. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985:267-85.
26. Sahn SA. Pleural fluid pH in the normal state and in disease affecting the pleura space. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1985:253-66.
27. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. Pleural fluid pH in parapneumonic effusions. *Chest* 1976;70:328-31.
28. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Ann Intern Med* 1988;108:345-9.
29. Sherr HP, Light RW, Merson MH. Origin of pleural fluid amylase in esophageal rupture. *Ann Intern Med* 1972;76:985-6.
30. Ende N. Studies of amylase activity in pleural effusions and ascites. *Cancer* 1960;13:283-7.
31. Staats BA, Elleson RD, Badan LL, Dines DE, Prakash UBS, Offord D. The lipoprotein profile of chylous and non-chylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980;55:700-4.
32. Peterson T, Froseth B, Risca H. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. *Chest* 1984;94:1037-9.
33. Rasmussen KN, Faver V. Hyaluronic acid in 247 pleural fluids. *Scand J Respir Dis* 1967;48:366-71.
34. Lillington GA, Carr DT, Mayne JG. Rheumatoid pleurisy with effusion. *Arch Intern Med* 1971;128:764-8.
35. Dodson WH, Hollingsworth W. Pleural effusion in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1966;275:1337-42.
36. Halla JT, Schrohenloher RE, Volankis JE. Immune complexes and other laboratory features of pleural effusions. *Ann Intern Med* 1980;92:748-52.
37. Good JT, King TE, Antony VB. Lupus pleuritis: clinical features and pleural fluid characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983;84:714-8.
38. Reda MG, Baigelman W. Pleural effusion in systemic lupus erythematosus. *Acta Cytol* 1980;24:553-7.
39. Ruibal A, Genollá J. Marcadores tumorales y derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1986;86:457-60.

40. Vereá H, Montero MC, Blanco M. Patología pleural, qué hay de nuevo?. En: Álvarez Sala JL. Libro del año de neumología 1993. Madrid: Saned, 1993:157-67.
41. McKenna JM, Chadrasekhar AI, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembrionic antigen in exudative pleural effusions. *Chest* 1980;78:587-90.
42. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE. Carcinoembryonic antigen level in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978;88:631-4.
43. Antony VB. When pleural effusion develop in cancer patients. *J Respir Dis* 1987;8:11-9.
44. Romero S, Hernández L, Senent C. Utilidad clínica de los marcadores tumorales en el diagnóstico de los derrames pleurales. Antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína y orosomucoide. *Med Clin (Barc)* 1986;86:439-43.
45. Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983;84:51-3.
46. Makhlof NA, Nassar G, Makhlof M. Adenosine deaminase activity in various pathological effusions. *J Med Liban* 1992;40:142-4.
47. Valdés L, San José E, Álvarez D. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lisozyme and interferon gamma. *Chest* 1993;103:458-65.
48. Gupta DK, Suri JC, Goel A. Efficacy of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural effusions. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1990;32:205-8.
49. Rodríguez E, Martínez JA, Buges J. High adenosine deaminase activity in pleural effusion due to bronchoalveolar carcinoma. *Chest* 1993;103:978-9.
50. Vereá HR, Masa JF, Domínguez L. Meaning and diagnostic value of determing the lisozyme level of pleural fluid. *Chest* 1987;91:342-5.
51. Petterson T, Klockars M, Hellstrom PE. Lisozyme in pleural effusion. *Chest* 1988;92:220-1.

Recibido: 6 de agosto de 1997. Aprobado: 7 de noviembre de 1997.

Dr. *Isidoro A. Paez Prats*. Hospital Clínicoquirúrgico «Hermanos Ameijeiras». Servicio de Neumología, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.