

Universidad Miguel Hernández

Departamento de Medicina Clínica

Quilotórax: Análisis descriptivo de las
características clínicas, bioquímicas e
implicaciones terapéuticas y pronósticas



TESIS DOCTORAL

M^a Belén Herrero González

Alicante, 2015

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**

**QUILOTÓRAX: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, BIOQUÍMICAS E
IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS Y PRONÓSTICAS**



AUTORA: M^a BELÉN HERRERO GONZÁLEZ

DIRECTORES:

- DR. LUIS HERNÁNDEZ BLASCO**
- DRA. M^a CLEOFE FERNÁNDEZ ARACIL**

ALICANTE, 2015

D. Luis Hernández Blasco, Profesor titular del Departamento de Medicina Clínica y **Dña. M^o Cleofé Fernández Aracil**, ambos como directores de la Tesis Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Quilotórax: análisis descriptivo de las características clínicas, bioquímicas e implicaciones terapéuticas y pronósticas", ha sido realizado por M^a Belén Herrero González, y se encuentra en condiciones de ser leído como Tesis Doctoral.

Fdo. Dr. Hernández Blasco Dra. Fernández Aracil

Alicante, Septiembre 2015

**A mi padre, por ser mi bastón en el camino de la vida y a
mi madre, mi ángel de la guarda.**

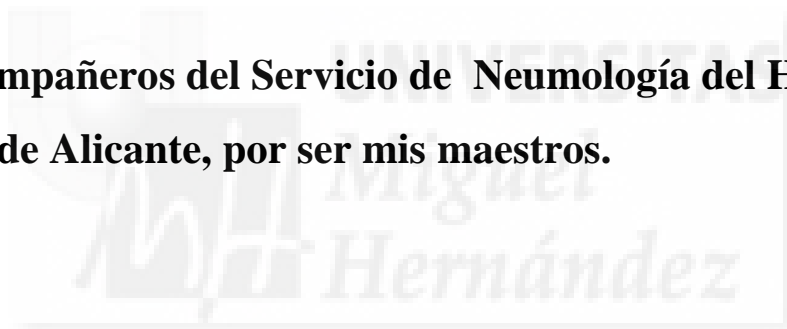


AGRADECIMIENTOS

A los pacientes incluidos en el estudio, por su confianza.

A mis directores y amigos, Luis y Cleofé, sin cuya ayuda y dedicación incondicional este trabajo no hubiese sido posible.

A mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital General de Alicante, por ser mis maestros.



INDICE

INTRODUCCIÓN.....	8
I. EMBRIOLOGÍA DE LA PLEURA.....	8
II. ANATOMÍA DE LA PLEURA.....	9
1. MESOTELIO.....	10
2. TEJIDO CONECTIVO.....	11
3. VASOS SANGUÍNEOS.....	12
4. VASOS LINFÁTICOS.....	13
5. INERVACIÓN PLEURAL.....	14
III. FISIOPATOLOGÍA DE LA PLEURA.....	14
1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	14
2. SITUACIÓN ACTUAL.....	17
2.1. Formación del líquido pleural	
2.2. Drenaje del líquido pleural	
IV. CAUSAS Y MECANISMOS DE FORMACIÓN DEL LÍQUIDO PLEURAL.....	20
1. CAUSAS Y MECANISMOS DE FORMACIÓN DEL QUILOTÓRAX.....	24
V. CLASIFICACIÓN DE LOS DERRAMES PLEURALES....	30
1. CARACTERÍSTICAS DEL DERRAME PLEURAL TIPO QUILOTÓRAX.....	31
2. QUILOTÓRAX TRANSUDATIVOS.....	32
3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL QUILOTÓRAX..	34
4. MANEJO TERAPEUTICO DEL QUILOTÓRAX.....	35
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	37
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	38

MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
I. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	39
II. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	39
III. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS.....	41
1. TORACOCENTESIS DIAGNÓSTICA.....	41
2. EXTRACCIÓN SANGUINEA.....	42
IV. DETERMINACIONES REALIZADAS.....	42
1. EN LIQUIDO PLEURAL.....	42
2. EN SANGRE.....	42
V. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO.....	44
VI. ELABORACIÓN DE LOS DATOS.....	46
1. RECOGIDA DE INFORMACIÓN.....	46
2. ANÁLISIS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS.....	47
RESULTADOS.....	48
I. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.....	48
1. CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE QUILOTORAX.....	49
1.1 Criterios bioquímicos	
1.2 Determinación de quilomicrones en líquido pleural	
2. PARAMETROS BIOQUIMICOS Y CITOLOGICOS EN SUERO Y LIQUIDO PLEURAL.....	52
3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS QUILOTÓRAX.....	54
II. COMPARACIÓN DE QUILOTORAX TRASUDATIVOS VERSUS EXUDATIVOS.....	55
1. CLINICA DE LOS QUILOTORAX SEGÚN TIPO.....	55
2. TIPO DE QUILOTORAX Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS.....	56

3. TIPO DE QUILOTÓRAX Y ETIOLOGÍA.....	57
3.1 Características de quilotórax transudativos	
3.1.1 Características de quilotórax secundarios a cirrosis	
3.1.2 Características de quilotórax secundarios a insuficiencia cardíaca	
3.2 Características de quilotórax exudativos	
3.2.1 Características de quilotórax postraumáticos	
3.2.2. Características de los quilotórax secundarios a malignidad	
4. TRATAMIENTO DEL QUILOTORAX.....	80
5. RESOLUCION DEL QUILOTÓRAX.....	83
5.1. Resolución según el tipo de quilotórax	
5.2. Resolución según la etiología del quilotórax	
6. ANALISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS QUILOTÓRAX.....	84
6.1 Supervivencia global	
6.1.1 Modelo final de supervivencia	
6.2 Supervivencia y tipo de quilotórax	
6.2.1 Modelo de supervivencia según el tipo de quilotórax	
6.3. Supervivencia según etiología del quilotórax	
DISCUSIÓN.....	89
CONCLUSIONES.....	109
BIBLIOGRAFÍA.....	111

INTRODUCCIÓN

I. EMBRIOLOGÍA DE LA PLEURA

Las hojas pleurales son de origen mesodérmico y se forman a partir de la tercera semana de gestación. En esta semana, el mesodermo intraembrionario se diferencia en mesodermo paraaxial, mesodermo intermedio y lámina lateral. La aparición de hendiduras en la lámina lateral induce la formación de la hoja somática y esplácnica del mesodermo. El espacio limitado por estas hojas forma el celoma embrionario. La hoja somática mesodérmica se continúa con el mesodermo extraembrionario que recubre la pared de la cavidad amniótica y la hoja esplácnica, con el mesodermo de la pared del saco vitelino.

En un principio, el celoma intraembrionario se comunica ampliamente con el celoma extraembrionario hasta que el cuerpo del embrión se pliega formándose una gran cavidad celómica intraembrionaria, que llega desde la región torácica hasta la pelvis. Las porciones torácica y abdominal del celoma se comunican mediante los canales pericardioperitoneales, en cuyo interior se desarrollaran las futuras yemas pulmonares. Las células que forman la hoja somática mesodérmica que revisten esta cavidad van a formar la pleura parietal y las células de la hoja esplácnica formarán la pleura visceral.

Hacia la quinta semana de gestación las membranas se fusionan en la línea media y divide la porción torácica del celoma en una cavidad pericárdica y dos pleurales.

En la novena semana, la cavidad pleural contiene el pulmón primitivo en su interior y se ha hecho independiente de la cavidad peritoneal y pericárdica. Las diferentes capas de la pleura (mesotelio, membrana basal y capa submesotelial) se forman en dos períodos: fase temprana (17ª semana) y fase tardía (nacimiento). Los vasos sanguíneos, que aparecen antes que los linfáticos, aparecen en la capa submesotelial a las veinticuatro semanas. (1)

II. ANATOMÍA DE LA PLEURA

La pleura es una membrana serosa que reviste la parte interna de la pared torácica, mediastino, diafragma y la cara externa del pulmón. Está constituida por dos hojas: la pleura visceral y la parietal.

La pleura visceral es una hoja muy delgada, transparente que penetra entre las cisuras interlobares y envuelve toda la superficie de los pulmones, excepto los hilios (por donde penetran los bronquios principales, vasos pulmonares, vasos bronquiales, nervios y vasos linfáticos), donde se continúa con la pleura parietal. (2)

La pleura parietal recubre uniformemente toda la cavidad torácica: pared torácica interna, diafragma y mediastino. Esta pleura presenta unas reflexiones, o zonas de transición, a nivel costodiafragmático, costomediastínico, mediastino-diafragmático y vértice. Estas reflexiones forman fondos de saco o senos, denominados según la localización: senos costofrénicos, costomediastínicos y cardiofrénico. En la pared torácica interna, la pleura parietal reviste la cara interna de las costillas y los espacios intercostales, desde la cúpula pleural hasta el diafragma. Recubre de delante a atrás, la cara posterior del esternón y músculo triangular, vasos mamarios internos, costillas, músculos intercostales internos y externos, vasos intercostales, cadena simpática, ligamento anterior de la columna y cuerpos vertebrales. En el diafragma, la pleura parietal que recubre las últimas costillas donde se inserta, pasa a la parte superior del músculo para constituir la pleura diafragmática. En esta localización la pleura es muy fina y está estrechamente adherida y mezclada con las fibras musculares. La pleura mediastínica es bastante gruesa y está unida a los tejidos subyacentes por un tejido celular laxo y graso. Ambas pleuras mediastínicas (izquierda y derecha) se encuentran en relación con los diferentes órganos del mediastino. La derecha cubre sucesivamente de atrás a delante, el esófago, el tronco arterial braquiocefálico, la tráquea, la vena cava superior, la ácigos y el pericardio. La pleura mediastínica izquierda tapiza el esófago, el cayado y aorta descendente, la arteria subclavia izquierda y el pericardio. Esta pleura se extiende sin interrupción desde la columna vertebral hasta el esternón, y en el hilio envuelve a los elementos que lo forman para continuarse con la pleura visceral. En

relación al hilio pulmonar, la pleura mediastínica se divide en anterior y posterior. Esta última va desde la columna vertebral hasta la cara posterior del hilio y la anterior desde el esternón hasta la cara anterior del hilio.

El área de ambas superficies pleurales, aproximadamente similar, mide unos 2000 cm² (para un peso de 70 Kg). (3)

La cavidad pleural es el espacio comprendido entre la pleura parietal y visceral. Tiene una amplitud aproximada de 10-20 μ , entre el mesotelio de las pleuras visceral y parietal (siendo mas amplio en las áreas mas declives)(4). Las cavidades pleurales izquierda y derecha son espacios cerrados e independientes, al no existir una solución de continuidad entre las diversas porciones de la pleura. En su interior contiene, en condiciones normales, una pequeña cantidad de líquido, cuya función es mantener lubricada ambas hojas pleurales para favorecer el deslizamiento y disminuir la fricción.

El líquido pleural normal es de aspecto claro, incoloro. La cantidad normal es de 0.1-0.2 mL/Kg de peso y contiene una concentración de proteínas < 1.5 g/dL con unas 1500 células/ μ L de predominio monocitario. Existen algunos linfocitos, macrófagos y células mesoteliales. Son muy escasos los neutrófilos y no existen eritrocitos. (5)

1. MESOTELIO

La superficie pleura está formada por una única capa de células mesoteliales, que son capaces de producir colágeno tipo I, tipo II y tipo IV, elastina, fibronectina y laminina. (6)

La forma y tamaño de las células mesoteliales varía según las regiones. En líneas generales, las células que cubren pulmones y mediastino son cuboidales o redondeadas, mientras que las que cubren el área costal son aplanadas. Las células mesoteliales tienen un grosor de 4 μ m.

La superficie de las células mesoteliales está recubierta por microvilli, cuya longitud es de 1-3 μ m. La densidad de microvilli varía de célula a célula e incluso dentro de la misma célula. La regla general es que existe mayor densidad hacia las

regiones caudales y que existen más microvilli en la pleura visceral (7). Las funciones de los microvilli son desconocidas, aunque se piensa que sirven para aumentar la superficie absorptiva de la pleura y para reducir fricciones entre los pulmones y la pared torácica, porque atrapan y forman una película de mucopolisacáridos.

El espacio intercelular permite el paso por difusión de iones y de moléculas menores de 4 nm. Las moléculas menores de 50 nm pueden ser transportadas de forma activa por pinocitosis (8). Las moléculas de mayor tamaño y las células se eliminan del espacio pleural a través de comunicación directa entre la cavidad pleural y los linfáticos submesoteliales. Existen estructuras mesoteliales especializadas que sirven de caminos de drenaje por medio de comunicación directa entre la cavidad pleural y los linfáticos submesoteliales. Estos estomas miden aproximadamente 1 μm y se han encontrado en el área caudal de la pleura parietal mediastínica, en el área retrocardiaca y en las áreas laterales del saco pericárdico (que coinciden con las áreas con más movimiento de la pared torácica) (9). La densidad de los estomas varía desde 100 cm^2 en la superficie intercostal a 8000 cm^2 sobre el diafragma.

2. TEJIDO CONECTIVO

La pleura visceral está constituida por tejido conectivo laxo cubierto por una única capa de células mesoteliales (10). Existen muy pocas diferencias en la organización anatómica en las fibras elásticas y de colágeno de la pleura parietal entre las diferentes especies de mamíferos. Al contrario que la pleura visceral, la pleura parietal es más estrecha y más homogénea en su grosor (20-25 μm). La parte más externa de la pleura parietal está subdividida en dos capas por una banda fibroelástica. En los humanos, los vasos se localizan en la capa más externa.

La estructura del tejido conectivo submesotelial de la pleura visceral varía enormemente entre los mamíferos. Existen animales con una visceral delgada (perros, gatos, roedores y algunos monos) y mamíferos con una visceral gruesa (humanos, caballo, vacuno, ovejas y cerdos). (10) En los animales con una visceral gruesa, parten proyecciones (septos) hacia el parénquima pulmonar y marcan los límites entre lóbulos adyacentes. Más profundo que la capa externa de tejido elástico, existe una capa

intersticial que contiene vasos linfáticos y sanguíneos que, junto a las fibras elásticas de los alvéolos adyacentes forman la lámina elástica interna.

De forma global, la visceral es aproximadamente cinco veces más gruesa que la parietal, aunque existe inhomogeneidad regional en el grosor de la capa externa de tejido elástico, de forma que es más gruesa hacia las regiones caudales y dorsales. Como consecuencia, los vasos pleurales están más o menos cerca del espacio pleural. Los septos interlobulares son prolongaciones directas de tejido conectivo en el pulmón. Las fibras alveolares conectan el tejido de la pleura visceral con el de las vías aéreas que parten del hilio. La continuidad del intersticio subpleural con el resto del pulmón es, en términos de intercambio de solutos y líquidos, muy importante, porque este espacio puede ser considerado como la porción más periférica del espacio extravascular del pulmón. (11)

3. VASOS SANGUÍNEOS

La pleura parietal sólo tiene capilares sanguíneos en la capa subpleural, mientras que las capas superficiales están nutridas por difusión. El aporte sanguíneo es en todos los animales de origen sistémico. Las diferentes regiones de la pleura parietal reciben ramas vasculares procedentes de las arterias que irrigan las estructuras torácicas adyacentes (10). La pleura diafragmática se irriga a partir de las arterias diafragmáticas superiores e inferiores. En la pleura parietal costal derivan de las arterias intercostales posteriores, ramas de la aorta, ramas intercostales anteriores y ramas de la mamaria interna. Además, la porción apical de esta pleura recibe ramas de la arteria subclavia o sus colaterales. La pleura mediastínica se irriga a partir de las arterias mediastínicas posteriores (pericardiofrénicas), ramas de las arterias bronquiales, de la mamaria interna y las diafragmáticas superiores. El drenaje venoso es hacia la aurícula derecha a través de las venas ázigos, hemiázigos y venas mamarias internas.

La diferente organización anatómica del tejido conectivo de la pleura visceral se asocia con diferencias en su aporte arterial. En animales con una pleura delgada, los vasos arteriales proceden de la arteria pulmonar (10). Por el contrario, existe gran controversia sobre la contribución relativa de las arterias bronquiales y arterias pulmonares en el aporte sanguíneo de la pleura visceral en humanos y otros animales con visceral gruesa. Mientras que la mayoría de los investigadores piensa que el aporte

tiene su origen en las arterias bronquiales, otros piensan que las porciones más laterales de la pleura están irrigadas por ramas procedentes de la arteria pulmonar. Incluso se hipotetiza que existe aporte bronquial en las porciones más gruesas y aporte pulmonar en las más delgadas de la pleura visceral (10,13). El retorno venoso de la pleura visceral es hacia la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares.

4. VASOS LINFÁTICOS

Existen dos sistemas distintos de circulación linfática en la pleura.

Los vasos linfáticos de la pleura visceral forman un plexo que discurre por la superficie pulmonar. Son más abundantes en los lóbulos inferiores, penetran en el parénquima pulmonar y drenan en los ganglios intercostales e hiliares. Sin embargo, no conectan con la cavidad pleural.

Los vasos linfáticos de la pleura parietal constituyen el verdadero sistema de drenaje linfático de la pleura (14), al estar en comunicación con el espacio pleural por medio de estomas cuyo diámetro varía de 2 a 6mm (9), que se encuentran principalmente en las áreas declives. La pleura costal y diafragmática drena a los ganglios paraesternales, paravertebrales e intercostales y la mediastínica a los ganglios traqueobronquiales.

La linfa recolectada en las comunicaciones pleurolinfáticas es dirigida, gracias a los movimientos respiratorios, hacia los vasos linfáticos con válvulas y de ahí hacia el conducto linfático derecho que desemboca en el conducto torácico.

El conducto torácico suele originarse a la altura de las dos primeras vértebras lumbares en su cara anterior, penetra en el tórax atravesando el hiato aórtico del diafragma y se sitúa entre la vena ázigos y la aorta por el lado antero-lateral de la columna vertebral. Sobre T4-T5 cruza al hemitórax izquierdo por detrás del esófago y asciende cruzando el cayado aórtico y la arteria subclavia izquierda hasta desembocar en la unión de la vena yugular interna con la vena subclavia izquierda. Además de este recorrido habitual que suele representar el 65% de la población (15), pueden existir variaciones, lo que explica la incidencia del daño durante intervenciones quirúrgicas. Este recorrido del conducto torácico también explica porque los traumas que lo afectan

por debajo de la quinta vértebra dorsal producen un quilotórax derecho, mientras que los que ocurren por encima de aquella dan lugar a un quilotórax izquierdo. Además de este recorrido habitual que suele representar el 65% de la población (15), pueden existir variaciones, lo que explica la incidencia del daño durante intervenciones quirúrgicas. Sus estrechas relaciones anatómicas justifican su vulnerabilidad en operaciones que impliquen la movilización del arco aórtico, arteria subclavia izquierda o del esófago. La región más indicada para la ligadura quirúrgica del conducto torácico se sitúa entre la duodécima y la octava vértebras dorsales, antes de su entrada en el tórax. En aproximadamente el 50% de la población existen variaciones en la anatomía del conducto torácico, siendo la duplicidad del conducto torácico la más común.

5. INERVACIÓN PLEURAL

La pleura parietal está inervada por abundantes terminaciones neuronales sensitivas que, en su mayoría, se encuentran en la capa de tejido conectivo intersticial. Esta inervación procede de los nervios intercostales y frénicos, por lo que su irritación provoca dolor. La pleura costal y diafragmática periférica están inervadas por los nervios intercostales y la diafragmática central por el nervio frénico. (10)

La pleura visceral no contiene fibras sensitivas.

III. FISIOPATOLOGÍA PLEURAL

1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Durante muchos años, desde las investigaciones de Von Recklinghausen, el punto de vista más aceptado entre los fisiólogos era el de que las cavidades serosas representaban una extensión del sistema linfático. Starling (1894) cuestionó este concepto. Observó que las sustancias coloreadas aparecían antes en la orina que en la linfa del conducto torácico y consideró esto como evidencia de la existencia de absorción directa a través de los vasos sanguíneos.

En un intento de aclarar cuáles eran los mecanismos de absorción a través de las membranas serosas, Starling inyectó soluciones de diferente osmolaridad en el espacio pleural de los perros y midió las cantidades de líquido y solutos en la cavidad pleural a distintos tiempos tras la inyección. Observó que tenía lugar un intercambio osmótico a través de las membranas pleurales hasta que el líquido pleural llegaba a ser isotónico con el plasma: "Tras el establecimiento del equilibrio osmótico, la reabsorción de líquido pleural es extremadamente lenta, por lo que entonces, debe corresponder a los linfáticos". Para comprobar si la absorción lenta pudiera estar relacionada con algún mecanismo de transporte activo desconocido a través de las células mesoteliales, Starling y colaboradores añadieron al líquido instilado en la cavidad pleural sustancias irritantes para las células mesoteliales. Sin embargo, esto no indujo ninguna variación en la velocidad de absorción: "La absorción no puede atribuirse a una intervención activa de las células del mesotelio pleural". (11)

Durante años se pensó que la absorción de líquido y solutos de las cavidades serosas se producía a través de los vasos sanguíneos y que los linfáticos jugaban tan sólo un pequeño papel en la reabsorción.

En las investigaciones llevadas a cabo por Courtice y Simmonds (1949), se vio que tras ligar el conducto torácico y el conducto linfático derecho, muy poca cantidad de proteínas marcadas aparecían en la circulación sistémica, por lo que concluyeron que las proteínas eran absorbidas en su práctica totalidad por vía linfática (11).

El espacio pleural está expuesto a las fuerzas opuestas de retroceso del pulmón y a las de la pared torácica, que tienden a separar la visceral de la parietal.

Dado que la superficie pleural es porosa y permeable al paso de líquido, si no entraran a formar parte otro tipo de fuerzas, el espacio pleural se llenaría de líquido.

Bajo condiciones fisiológicas, sólo una pequeña capa de líquido se interpone entre las dos membranas pleurales. Así pues, debe de existir algún mecanismo que, por un lado posibilite la reabsorción de líquido de la cavidad pleural y, por otro lado, evite su desaparición completa.

En 1927 Von Nergaard sugirió que esta fuerza la posibilitaría la existencia de una diferencia entre la presión coloidosmótica del plasma y la presión hidrostática de los capilares que irrigan la pleura visceral.

En 1957 Agostoni y colaboradores propusieron que bajo condiciones fisiológicas el líquido es filtrado por los capilares de la pleura parietal y reabsorbido por los capilares de la pleura visceral. Así pues, de acuerdo con Agostoni, el mecanismo básico que permitiría la aposición de los pulmones a la pared torácica se debe a la presión de absorción generada por los capilares de la pleura visceral. Este mecanismo es autolimitante de forma que cuanto más líquido se absorbe, las membranas pleurales entran en contacto en diferentes puntos, de forma que cualquier reabsorción ulterior de líquido está limitada por la deformación de las membranas pleurales. De esta forma, el líquido pleural se mantendría al mínimo volumen que asegure la lubricación y el acoplamiento mecánico entre el pulmón y la pared torácica. En su revisión de 1972, Agostoni escribe: "En conclusión, parece que los linfáticos son un camino para el drenaje de proteínas y partículas, careciendo de una acción reabsortiva selectiva. Son un mecanismo importante de urgencia. Probablemente no están involucrados en el mantenimiento de la presión y volumen pleurales bajo condiciones normales".

Durante años, este mecanismo ha sido el modelo de aclaramiento más ampliamente aceptado. (11)

Resumiendo las dos tendencias existentes hasta entonces en la literatura, por un lado los experimentos de Courtice y Simmonds enfatizaban la importancia de los linfáticos en la absorción del líquido pleural. Por otro lado, los datos de Agostoni apoyaban la idea de que el intercambio de fluido se basa casi totalmente en el equilibrio entre las presiones hidrostáticas y coloidosmótica a través de las membranas mesoteliales, con lo que el espacio pleural se comportaría como una estructura funcional homogénea.

Pero los datos obtenidos de grandes derrames pleurales y/o en situaciones de ventilación mecánica son difíciles de interpretar y no reflejan la situación estable real (11).

2. SITUACIÓN ACTUAL

La principal función de la pleura y el espacio pleural es permitir que los pulmones se expandan y retraigan fácilmente dentro del tórax, evitando al máximo la fricción y ajustando su volumen durante los movimientos respiratorios. Dado que el espacio pleural tiene presiones por debajo de la atmosférica y carece de barreras internas que limiten el movimiento de fluidos, es capaz de acumular grandes volúmenes de líquido en diferentes situaciones patológicas (derrame pleural).

Considerando la organización anatómica, 5 compartimentos están involucrados: la circulación parietal sistémica, el intersticio de la pleura parietal, la cavidad pleural, el intersticio pulmonar y la microcirculación visceral (de origen bronquial o pulmonar). Las membranas que separan estos compartimentos son: el endotelio capilar (del lado parietal y visceral) y el mesotelio parietal y visceral.

2.1. Formación del líquido pleural

El líquido pleural se origina en los microvasos pleurales de la circulación sistémica, no en la circulación pulmonar. La baja concentración de proteínas en el líquido pleural implica que tanto líquido como proteínas son ultrafiltrados procedentes de un sistema vascular de alta presión y flujo (circulación sistémica) que actúa como una barrera poco permeable. Se estima que la velocidad de formación de líquido pleural es lenta, aproximadamente de 0.01 mL/Kg/hora, lo que conlleva un recambio (entrada y salida) de 15mL al día en una persona de 60 Kg.

De las dos membranas pleurales, la parietal tiene un papel preponderante en la formación de líquido pleural. La formación de líquido pleural depende de un equilibrio entre presiones hidrostáticas (filtrado de líquido fuera del vaso) y osmóticas (reabsorción de líquido hacia el vaso). Estas fuerzas quedan representadas en la conocida ecuación de Starling:

$$\text{Flujo de líquido} = K \times [(P_{\text{cap}} - P_{\text{pl}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{pl}})]$$

En esta ecuación, K es la conductividad acuosa de la membrana microvascular, P y π son las presiones hidrostáticas y oncóticas, respectivamente, de los capilares (cap)

submesoteliales y del espacio pleural (pl); y σ es el cociente de reflexión osmótica de las proteínas que mide la capacidad de la membrana para restringir el paso de moléculas grandes, cuyo valor oscila entre 0 (completamente permeable) y 1 (completamente impermeable). Los capilares de la pleura parietal derivan de los vasos sistémicos por lo que la presión hidrostática en su interior es similar a la de otros capilares sistémicos (25mmHg). Dado que la presión intrapleural es ligeramente inferior a la atmosférica (-3mmHg), el gradiente hidrostático favorece la formación de líquido. Dicho gradiente está parcialmente compensado por el gradiente de la presión oncótica, resultante de la mayor concentración de proteínas en plasma ($\pi_{cap}=28$) que en líquido pleural ($\pi_{pl}=5$). El coeficiente de reflexión para los capilares pleurales es aproximadamente 0.9, por lo que la diferencia de presión oncótica efectiva que se opone al flujo de líquido es $0.9 \times (28\text{mmHg} - 5\text{mmHg}) = 21\text{mmHg}$. Por consiguiente el balance de presiones hidrostáticas y oncóticas (7mmHg) favorece la filtración de líquido desde los capilares de la pleura parietal hacia el espacio pleural. La producción de líquido ocurre fundamentalmente en las regiones más declives de la cavidad pleural, donde los vasos sanguíneos están más cercanos a la superficie mesotelial.

En lo referente al flujo de solutos, el mesotelio parietal se comporta como una membrana con escasos poros pero de gran tamaño. (16). Esto se refleja en un bajo valor de σ (aproximadamente 0.3), lo que la convierte en un filtro eficaz de proteínas, de forma que la concentración de proteínas en el líquido pleural es baja (1 g.dL⁻¹). Existe también filtración a través de los capilares de la pleura visceral, pero dado el gran grosor de la misma, existe prácticamente nula permeabilidad al paso de agua y solutos.

Los exudados pleurales aparecen cuando existe un aumento de la permeabilidad de los capilares sistémicos de la pleura parietal. Un aumento de la permeabilidad sólo en las células mesoteliales produciría tan solo un discreto aumento en la concentración pleural de proteínas, dado que la concentración intersticial de proteínas es baja (14).

2.2. Drenaje del líquido pleural

El drenaje del líquido pleural se produce a través de los estomas linfáticos de la pleura parietal. (10, 11, 17) y no por difusión u otros medios. Esta conclusión se basa en el conocimiento de las fuerzas físicas que operan en el espacio pleural y en la constatación de que la concentración de proteínas no cambia cuando el líquido pleural

se absorbe. Esto último apoya un mecanismo de flujo voluminoso (linfático), en el líquido y proteínas abandonan el espacio pleural en la misma proporción; si el líquido se absorbiera por difusión, la concentración de proteínas del líquido remanente iría incrementándose progresivamente.

Los linfáticos pleurales son capaces de generar una presión subatmosférica de aproximadamente -10 cm H₂O. Incluso pueden aumentar la velocidad de drenaje hasta 20 veces en respuesta a un aumento del volumen del líquido pleural (hasta 0.2 mL/Kg/hora o 300 mL/día)

Los linfáticos fijan la presión del compartimento que va a ser drenado, así constituyen una nueva variable en la ecuación de Starling (14).

La actividad linfática es pulsátil debido en parte a la contracción muscular de la pared de los vasos linfáticos y en parte a las oscilaciones de presión relacionadas con los movimientos respiratorios.

Recientemente se ha observado que la concentración media de proteínas pleurales puede incrementarse con la diuresis forzada (18). Este fenómeno tiene relevancia clínica y desde el punto de vista fisiopatológico puede sugerir que no todo el líquido pleural se elimina del espacio pleural por un mecanismo de flujo linfático.

IV. CAUSAS Y MECANISMOS DE FORMACIÓN DEL DERRAME PLEURAL

La tabla 1 muestra las principales causas de formación de derrame pleural (19)

CARDIOVASCULARES		ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS
Insuficiencia cardíaca		Artritis reumatoide
Tromboembolismo pulmonar		Lupus eritematoso diseminado
Pericarditis constrictiva		Lupus inducido por fármacos
Obstrucción de la vena cava superior		Enfermedad mixto del tejido conectivo
Rotura de aneurisma disecante aórtico		Espondilitis anquilopoyética
Procedimiento de Fontan		Síndrome de Sjögren
Embolismo por colesterol		Linfadenopatía angioinmunoblástica
		Vasculitis de Churg-Strauss
DESCENSO EN LA PRESION ONCÓTICA		Granulomatosis de Wegener
Hepatopatía crónica		Fiebre mediterránea familiar
Síndrome nefrótico		Sarcoidosis
Hipoalbuminemia de otras causas		Alveolitis alérgica extrínseca
		PATOLOGIA INFRADIAFRAGMÁTICA Y DIGESTIVA
DROGAS		Rotura esofágica
Nitrofurantoína	Practolol	Escleroterapia de varices esofágicas
Bromocriptina	Metisergida	Hernia transdiafragmática incarcerada
Procabacina	Metotrexate	Cirugía abdominal
Dantrolene	Amiodarona	Peritonitis
Mitomicina	Ergotamina	Patología inflamatoria intestinal
Metronidazol	Bleomicina	Patología esplénica
		Absceso subfrénico, hepático o esplénico
AGENTES FÍSICOS		Obstrucción del tracto biliar
Traumatismos torácicos		Pancreatitis y pseudoquiste pancreático
Quemaduras eléctricas		Diálisis peritoneal
Ex vacuo		Glomerulonefritis aguda
Radioterapia		Uropatía obstructiva
Iatrogénicos		Síndrome de Meigs
		Postparto
NEOPLASIAS		Síndrome de hiperestimulación ovárica
Mesoteliomas		
Carcinomas		OTROS
Síndromes mieloproliferativos		Derrame asbestósico benigno
Sarcomas		Uremia
Mieloma		Postinfarto-postpericardiotomía
Otros		Síndrome de uñas amarillas
		Linfangioliomiomatosis
INFECCIONES		Histiocitosis X
Bacterianas (neumonía o infección sistémica)		Mixedema
Tuberculosis		Atrapamiento pulmonar
Parasitosis		Amiloidosis
Micosis		Derrame pleural fetal
Virus (respiratorios, hepatitis)		Atelectasias
Otros gérmenes		Quilotorax/Hemotorax de otras etiologías

Existen 6 mecanismos responsables de la acumulación de líquido pleural:

1. Aumento de la presión hidrostática de la microcirculación. La elevación de la presión de enclavamiento pulmonar es el factor en el desarrollo de derrame pleural por insuficiencia cardíaca.
2. Disminución de la presión oncótica en la microcirculación. Pacientes con niveles plasmáticos de albúmina descendidos tienen una tendencia aumentada a acumular líquido intersticial. Aunque la hipoalbuminemia per se (incluso menor a 2 g/dL) es una causa infrecuente de derrame pleural. (20)
3. Descenso de la presión en el espacio pleural (21), que habitualmente se debe a circunstancias que asocian la separación del pulmón de la pared torácica. Clínicamente este mecanismo es el responsable de derrames pleurales en casos de pulmón atrapado. (22)
4. Aumento de la permeabilidad de la microcirculación, fundamentalmente por mecanismos inflamatorios que, a su vez, pueden entorpecer el drenaje linfático por obstrucción con fibrina y detritus celulares.
5. Disminución de la capacidad de drenaje linfático, por bloqueo en cualquier punto desde los estomas hasta los ganglios mediastínicos (de origen tumoral, inflamatorio o cicatricial).
6. Desplazamiento de líquido desde la cavidad peritoneal. Cualquier situación patológica productora de ascitis puede dar lugar a formación de derrame pleural por paso del líquido peritoneal a la cavidad pleural a través de defectos en el diafragma o a través de los linfáticos diafragmáticos.

En resumen, dado que la capacidad de reserva de drenaje por parte de los linfáticos es grande, se acumulará líquido pleural cuando la tasa de formación exceda a la de absorción (22):

AUMENTO DE LA FORMACIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

Aumento del líquido intersticial pulmonar

Es probablemente una de las causas más comunes de formación patológica de líquido pleural. La presencia de edema pulmonar intersticial incrementa la presión intersticial subpleural y favorece el trasvase de líquido hacia la cavidad pleural a través de la pleura visceral. Éste parece ser el mecanismo predominante en la acumulación de líquido pleural en pacientes con insuficiencia cardíaca, neumonía y tromboembolismo pulmonar.

En la insuficiencia cardíaca el mecanismo de formación de líquido pleural es multifactorial: movimiento de líquido intersticial pulmonar hacia el espacio pleural, elevación de presiones venosas sistémicas y pulmonares que aumentan la filtración a través de ambas membranas pleurales y finalmente, reducción de la absorción a través de los linfáticos pleurales. No obstante, el primero de ellos (edema pulmonar) parece el factor patogénico más importante.

Aumento de la presión intravascular pleural

La elevación de la presión sistémica venosa incrementa la filtración de líquido desde los microvasos de la pleura parietal y reduce el drenaje linfático hacia el sistema venoso. Por el contrario, una elevación de la presión venosa pulmonar aumenta la producción de líquido desde la pleura visceral. El aumento de presiones hidrostáticas puede darse en sujetos con insuficiencia cardíaca o con síndrome de vena cava superior.

Aumento de concentración de proteínas en líquido pleural

Un incremento de la conductividad acuosa (factor σ de la ecuación de Starling) o una disminución del coeficiente de reflexión (factor π de la ecuación de Starling) producen un hiperflujo de líquido rico en proteínas hacia el espacio pleural. Ejemplos característicos son los derrames malignos, tuberculosos, paraneumónicos y los derrames asociados a tromboembolismo pulmonar, en los que la afectación directa de las membranas pleurales induce la aparición de derrame, tanto por un aumento de la formación de líquido como por la interferencia en su absorción mediante los linfáticos de la pleura parietal.

Descenso de la presión pleural

La disminución de la presión pleural altera el balance de fuerzas descritas en la ecuación de Starling al reducir las presiones existentes alrededor de la microcirculación de las membranas pleurales. Esto ocasiona un aumento de la filtración, a través de la barrera microvascular, de líquido con bajo contenido proteico. La causa más común de reducción de la presión pleural es la atelectasia por obstrucción bronquial. Otra situación similar se puede dar cuando se forma una capa fibrosa sobre la pleura visceral en respuesta a un proceso inflamatorio previo. Es el llamado pulmón atrapado donde existe una presión pleural muy negativa que se acentúa con los movimientos torácicos y ocasiona un derrame pleural crónico.

Líquido en cavidad peritoneal

Ocasionalmente existen pequeños defectos diafragmáticos por separación de fibras de colágeno dentro de la porción tendinosa, que comunican la pleura diafragmática con el peritoneo. Estos defectos tienen relevancia clínica en el contexto de ascitis asociada a derrame pleural, como es el caso de la cirrosis hepática (hidrotórax hepático) y de la diálisis peritoneal continua. En estas circunstancias el líquido se desplaza desde el espacio peritoneal hacia el pleural porque la presión en este último es menor que en el primero.

Rotura del conducto torácico o de vasos sanguíneos

La disrupción del conducto torácico por un tumor como el linfoma o por un traumatismo, o de un vaso sanguíneo, provoca la acumulación de quilo (quilotórax) y sangre (hemotórax), respectivamente, en la cavidad pleural.

DESCENSO DE LA CAPACIDAD DE REABSORCIÓN DE LÍQUIDO PLEURAL

Obstrucción del drenaje linfático de la pleura parietal

Causa más común de reducción de la absorción de líquido pleural. No obstante, a menos que el flujo linfático esté marcadamente comprometido, se requiere otro factor patogénico adicional para que se desarrolle un derrame pleural, dada la gran capacidad de reserva linfática.

La afectación extensa e intensa de la pleura parietal en la pleuritis tuberculosa puede entorpecer el drenaje linfático. Por otro lado, las neoplasias pueden infiltrar los ganglios linfáticos de drenaje (linfomas) y obstaculizar la salida de líquido de la cavidad pleural. Esto explica que algunos derrames se puedan resolver tras la irradiación mediastínica. En algunos derrames malignos es probable que la obstrucción al drenaje linfático sea el único o el principal mecanismo de formación de derrame pleural. Quizá por ello, aproximadamente el 5% de los derrames pleurales malignos cumplen criterios bioquímicos de trasudados (23).

Aumento de las presiones vasculares sistémicas

Puesto que los linfáticos drenan en la circulación venosa sistémica, una elevación de las presiones en las venas centrales reduce el flujo linfático (los linfáticos tienen que bombear contra una mayor presión, aunque en situaciones de cronicidad se pueden adaptar). Esto ocurre en pacientes con síndrome de vena cava superior y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

1. CAUSAS Y MECANISMOS DE FORMACIÓN DEL QUILOTÓRAX

El quilótorax se define como un derrame de contenido linfático en la cavidad pleural y puede tener su origen tanto en tórax como en abdomen (24). La palabra “quilo” fue inicialmente aplicada a la linfa de origen intestinal. La linfa del conducto torácico no es linfa intestinal pura sino una mezcla, aunque la función principal del conducto torácico es el transporte de las grasas ingeridas en la dieta y es precisamente este elevado contenido en grasas de la linfa intestinal lo que da al fluido quiloso su apariencia lechosa característica. El 95% del volumen del conducto torácico procede de los linfáticos del hígado y del intestino, mezclándose en la “cisterna quilla” con la linfa periférica, que bajo condiciones normales es insignificante, antes de ser evacuada en su totalidad desde allí al conducto torácico.

Cada día, de 1500 a 2500 mililitros de linfa drenan en el sistema venoso, aunque ese volumen puede variar considerablemente dependiendo de las características de la dieta:

- La ingestión de una dieta rica en grasas puede aumentar el flujo linfático hepático hasta un 150%, y el flujo a través del conducto torácico de 2 a 10 veces su valor en condiciones basales. La ingesta de agua también incrementa el flujo mientras que la ingesta de proteínas o hidratos de carbono tiene un escaso efecto.
- El ayuno o la inanición reducen el flujo a un mínimo, convirtiendo la linfa del conducto torácico en un fluido claro.

La acumulación de quilo en la cavidad pleural puede ser debida al daño del conducto torácico y/o sus ramas, a las pérdidas de los linfáticos pleurales y/o sus vasos o al flujo transdiafragmático de quilo desde la cavidad peritoneal en pacientes con ascitis quilosa. El principal mecanismo fisiopatológico de pérdida de quilo es la disrupción de la integridad de la pared de los linfáticos debido a un daño directo, la infiltración de tejido tumoral y la ruptura de los vasos linfáticos debido a una elevada presión intraluminal secundaria a obstrucción, aumento del volumen de linfa o aumento de la presión venosa. (25)

El quilotórax se puede clasificar según sea de origen traumático o no traumático:

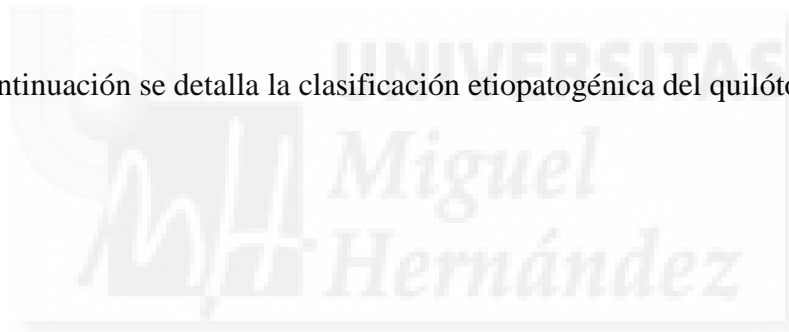
El quilotórax de origen traumático puede ser subclasificado a su vez en aquellos de causa iatrogénica y los no iatrogénicos (20% de los casos debidos a traumatismo (15, 26)) con la ruptura descrita incluso después de un episodio de tos o vómitos. La causa más frecuente de quilotórax de origen traumático es la cirugía torácica, particularmente la que incluye la disección del mediastino, encontrando una incidencia del 4% de esta patología tras la realización de una cirugía de esófago. Suele existir un tiempo de latencia que oscila entre 2 y 7 días desde que se produce el daño hasta que existe evidencia clínica de la presencia de quilotórax.

Entre las causas de quilotórax de origen no traumático se encuentran las enfermedades tumorales. Éstas pueden dañar el conducto torácico y los canales linfáticos de tórax, cuello y abdomen y, como consecuencia, dar lugar a la formación de derrame pleural quiloso. El linfoma se ha considerado la causa más frecuente, seguido de las metástasis de carcinomas (24). La presencia de adenopatías mediastínicas de

tamaño significativo también puede conducir a la formación de quilotorax. El aumento de su tamaño comprime los canales linfáticos y el conducto torácico e impide el drenaje centrípeto del flujo linfático desde la periferia del parénquima pulmonar y las superficies pleurales. Esto desemboca en la extravasación de quilo y linfa en la cavidad pleural.

Además del origen tumoral, existen otras causas de origen no traumático que incluyen el quilotorax debido a malformaciones linfáticas congénitas (atresia del conducto torácico, hipoplasia linfática, linfangioma...), enfermedades infecciosas (tuberculosis, filariasis...), enfermedades que afectan a vasos linfáticos (linfangioleiomiomatosis, esclerosis tuberosa pulmonar, síndrome de Gorham..), los quilotorax idiopáticos, los de origen misceláneo (sarcoidosis, síndrome de Behçet, amiloidosis...) y los quilótorax de origen transudativo (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca y síndrome nefrótico).

A continuación se detalla la clasificación etiopatogénica del quilótorax (25)



CLASIFICACIÓN ETIOPATOGENICA DEL QUILOTORAX (25)

TRAUMATICO

1. YATROGENIA

a. Quirúrgica

- i. Esofaguectomía
- ii. Resección pulmonar
- iii. Resección masa mediastinica
- iv. Mediastinoscopia
- v. Linfadenectomia
- vi. Cirugía cardiovascular
- vii. Pericardiectomía
- viii. Transplante pulmonar/cardiaco
- ix. Cirugía medular
- x. Simpatectomía endoscópica
- xi. Laparoscopia gástrica

b. No quirúrgica

- i. Recambio catéter vía central
- ii. Irradiación torácica
- iii. Drenaje toracostomía
- iv. Implantación de marcapasos

2. NO YATROGENICO

- a. Traumatismo torácico cerrado
- b. Traumatismo torácico abierto
- c. Levantamiento de pesas
- d. Tos
- e. Esfuerzo
- f. Vómitos
- g. Trauma con cinturón de seguridad
- h. Parto

MALIGNIDAD

1. INFILTRACIÓN Y/O OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA

- a. Linfoma
- b. Carcinoma metastásico
- c. Cáncer de pulmón
- d. Sarcoma de Kaposi
- e. Leucemia linfática crónica

MISCELANEA

1. INCREMENTO DEL VOLUMEN DE LINFA Y/O DEFECTOS EN LA LUZ DE LOS VASOS LINFÁTICOS

- a. Congénitas
 - i. Enfermedad de Gorham
 - ii. Enfermedad de Milroy
 - iii. Síndrome de Noonan
 - iv. Síndrome de Down
 - v. Síndrome de Turner
 - vi. Hipoplasia linfática
 - vii. Linfangiectasias
 - viii. Esclerosis tuberosa
 - ix. Fístula traqueoesofágica

- b. Adquiridas
 - i. Síndrome de uñas amarillas
 - ii. Linfangioma
 - iii. Linfangiomatosis
 - iv. Linfangiectasias
 - v. Linfangioleiomiomatosis

2. OBSTRUCCION LINFATICA

- a. Obstrucción intraluminal
 - i. Trombosis del conducto torácico
 - ii. Linfangitis
 - iii. Quiste del conducto torácico
- b. Presión externa
 - i. Tuberculosis pulmonar
 - ii. Sarcoidosis

- iii. Enfermedad de Castleman
- iv. Macroglobulinemia de Waldenstrom
- v. Bocio endotoracico
- vi. Hematopoyesis extramedular
- vii Amiloidosis
- viii. Fibrosis mediastínica

3. AUMENTO DE LA PRESION VENOSA

- a. Insuficiencia cardiaca
- b. Cardiomiopatía
- c. Pericarditis constrictiva
- d. Fibrosis mediastinica
- e. Trombosis de la vena cava superior/vena cava

4. ASCITIS QUILOSA

- a. Cirrosis (alcohólica/criptogenética)
- b. Hepatitis C
- c. Esteatosis no alcohólica
- d. Cirrosis biliar primaria
- e. Colangitis esclerosante primaria
- f. Colangiocarcinoma
- g. Carcinoma pancreático
- h. Pancreatitis
- i. Biopsia de nódulos linfáticos peritoneales
- j. Gastrectomía
- k. Hipotiroidismo

5. IDIOPATICO

V. CLASIFICACIÓN DE LOS DERRAMES PLEURALES

Los derrames pleurales clásicamente han sido clasificados por su patogenia en trasudados y exudados.

Los derrames pleurales trasudativos se originan cuando existe una alteración en los factores sistémicos que influyen en la formación o en la reabsorción del líquido pleural. El líquido pleural puede proceder del pulmón, la pleura o la cavidad peritoneal. (27-28). En estos casos la permeabilidad de los capilares pleurales está respetada y las superficies pleurales no están involucradas en el proceso patológico primario. La mayoría de los derrames pleurales trasudativos tienen un aspecto amarillo claro, con un pH algo superior al plasmático (29), con un recuento de eritrocitos inferior a 10000/mm³ y con un recuento de leucocitos inferior a 1000/mm³ (aunque en un 20% de los casos puede exceder esta cifra) (30).

Las principales causas de trasudados pleurales o hidrotórax son la insuficiencia cardiaca congestiva (que a su vez es la causante del 33-50% de todos los derrames pleurales (31), la cirrosis (aproximadamente aparece derrame pleural en el 6% de los casos de ascitis por cirrosis), la diálisis peritoneal y otras menos frecuentes (el síndrome nefrótico, la obstrucción de la cava superior de origen benigno (32), el procedimiento de Fontan, el urinotórax (33), las glomerulonefritis, el mixedema (34), y la hipoproteinemia.

Los derrames pleurales exudativos, sin embargo, se desarrollan cuando la superficie pleural o los capilares pleurales están alterados, lo que da lugar a un líquido rico en proteínas.

Las principales causas de exudados son los infecciosos (incluyendo la tuberculosis) y los neoplásicos (que constituyen las causas mas frecuentes de exudados (31), el tromboembolismo pulmonar (45) las enfermedades del colágeno, las enfermedades gastrointestinales, los inducidos por drogas y los de origen traumático.

En el caso de diagnosticar un derrame pleural tipo quilotórax, éste puede presentar características bioquímicas de trasudado o de exudado, según sea la causa que lo haya originado.

1. CARACTERÍSTICAS DEL DERRAME PLEURAL TIPO QUILOTÓRAX

El quilotórax, como se ha mencionado ya en apartados previos, es una forma infrecuente de derrame pleural causado por la acumulación de linfa en la cavidad pleural y que generalmente ocurre por una disrupción u obstrucción del conducto torácico.

En 1633, Bartolet lo describe por primera vez, basándose para su diagnóstico en su apariencia lechosa hasta que se observara que, en determinados casos, como estados de malnutrición, esta apariencia característica podría estar ausente. Aproximadamente un 50% de los quilotórax puede presentar un aspecto hemático, serohemático, amarillo o verde turbio o seroso (15). Seriff demostró la presencia de quilomicrones en líquido pleural y su ausencia en suero cuando el sujeto se encontraba en ayunas y sugirió como diagnóstico de confirmación de quilotórax la determinación de quilomicrones mediante electroforesis del líquido pleural. (36) Los quilomicrones son lipoproteínas que se sintetizan en yeyuno y son transportados vía conducto torácico a la circulación. Se encuentran en la circulación tras la ingesta, alcanzando su pico a las 3 horas. (26) Por tanto, como los quilomicrones son los únicos componentes del quilo que están presentes en sangre únicamente postprandial, su presencia en líquido pleural se considera el gold estándar en el diagnóstico bioquímico de quilotórax. (24)

En la práctica clínica, aunque se puede realizar la electroforesis de lipoproteínas en líquido pleural para la detección de quilomicrones, esta técnica no está disponible en todos los centros. Una alternativa es la cuantificación de niveles de triglicéridos en líquido pleural. Un valor superior a 110 mg/dL se corresponde con un quilotórax en un 99% de los casos pero el valor predictivo positivo de dicho criterio diagnóstico es bajo (58%) (24, 44). En un ensayo clínico, Staats y colaboradores determinaron que todos los derrames pleurales con un nivel de triglicéridos por encima de 110 mg/dL eran quilosos mientras que un nivel por debajo de 50mg/dL excluía el diagnóstico. Estos

criterios continúan utilizándose hoy en día para el diagnóstico de quilotórax. (37, 47). Asimismo, la determinación de niveles de colesterol en líquido pleural es necesaria para establecer el diagnóstico diferencial con el pseudoquilotórax que también puede presentar niveles relativamente elevados de triglicéridos. Sin embargo en este último tipo de derrame pleural, los niveles de colesterol suelen ser superiores a 200mg/dL y alcanzan valores mayores que las cifras de triglicéridos en líquido pleural. Por tanto, el cociente triglicéridos en líquido pleural/triglicéridos en suero >1 y colesterol en líquido pleural/colesterol en suero <1 también se considera criterio diagnóstico en los quilotórax. (15, 24, 25, 26, 44, 46, 47).

En cuanto a sus características bioquímicas y recuento celular, clásicamente, el quilotórax se ha descrito como un exudado pleural de predominio linfocitario. Esto es un hallazgo interesante ya que la concentración de proteínas en quilo oscila entre 2-3 g/dL por lo que se esperaría que el derrame quiloso fuera un trasudado. Un estudio reciente sugiere que el derrame pleural quiloso puede tener características de exudado por el aumento de proteínas debido a la reabsorción de líquido desde la pleura al espacio intravascular. (38) El nivel de LDH en el quilo es relativamente bajo y en el derrame pleural quiloso se encuentra en rango trasudativo debido a su escasa filtración por su elevado tamaño si lo comparamos con las proteínas. Unos niveles de LDH elevados sugieren la presencia de un mecanismo adicional de formación de líquido pleural que va más allá de la presencia de daño en conducto torácico. (38)

2. QUILOTÓRAX TRASUDATIVOS

Los derrames pleurales quilosos tipo trasudado son infrecuentes. Entre sus causas más frecuentes se incluyen la insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico, la amiloidosis y la trombosis de la vena cava superior. Otras causas descritas incluyen la pericarditis constrictiva y el tratamiento con radioterapia en la enfermedad de Hodgkin. (26)

Los mecanismos fisiopatológicos que se postulan en la formación de quilótorax en pacientes con insuficiencia cardíaca incluyen un aumento en la producción de linfa debido a un aumento en la presión venosa pulmonar, descenso en su entrada al conducto

torácico debido a la elevada presión venosa central y formación de vasos linfáticos colaterales que van a drenar en el espacio pleural y el peritoneo (37).

En el caso de la cirrosis, el quilotórax se va a formar por la obstrucción funcional del conducto torácico secundario al aumento de presión intrabdominal por la aparición de ascitis que es consecuencia de una presión portal elevada. La combinación de ascitis trasudativa por la hipertensión portal y ascitis quillosa va a dar lugar a un descenso de proteínas, LDH y colesterol en el líquido pleural y en el peritoneal (39). En el año 2000, se publicó por primera vez el modelo MELD (Model for End-stage Liver Disease) que es un modelo matemático de predicción de la supervivencia de una paciente con enfermedad hepática basado en tres valores de laboratorio, la bilirrubina, el INR y la creatinina. Se considera un índice más objetivo que la clasificación Child Pugh, diseñada en la década de los 70 y que consta de cinco variables de las que tres reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina) y dos se refieren a las complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía). Las principales ventajas del índice MELD sobre el Child-Pug es que se ha obtenido de un análisis multivariante por lo que el peso de cada variable es distinto según el peso predictivo real (en el Child-Pug todas las variables tienen el mismo valor) y además valora de forma continua las variables sin un techo máximo como en el Child-Pug.

$$\text{MELD score} = 9.57 \text{ Ln (Cr)} + 3.78 \text{ Ln (Bili)} + 11.2 \text{ Ln (INR)} + 6.43$$

La ascitis quillosa, aunque no es una complicación descrita habitualmente en el síndrome nefrótico, no es raro encontrarla en los pacientes con síndrome nefrótico grave. La patogenia de la ascitis quillosa en este síndrome es desconocida, pero el edema intestinal con la extravasación linfática resultante se ha descrito como una posible explicación. La coexistencia de ascitis quillosa y quilotórax en ausencia de otras causas, apunta a la posibilidad de una comunicación, con paso de líquido desde la cavidad peritoneal al espacio pleural. La presión negativa intratorácica favorecería dicho paso (40).

La amiloidosis también puede estar asociada a la presencia de quilotórax trasudativo. Baim y colaboradores, describieron a un paciente con artritis reumatoide, amiloidosis y derrame pleural en el que la infiltración amiloide de los linfáticos fue

documentada como causa de quilotórax. Entre los posibles mecanismos que se barajan como implicados en la acumulación de líquido en cavidad pleural se incluye la fuga directa desde los linfáticos intratorácicos y el paso de ascitis quilosa a través del diafragma.

La presencia de trombosis en la confluencia de la vena cava superior, tronco braquiocefálico y vena subclavia, conduce al aumento de presión a lo largo del conducto torácico y sus ramas. En un caso recogido en la literatura, en el que el quilotórax transudativo ocurre en un paciente con trombosis de la vena cava y síndrome nefrótico, el quilotórax se resolvió tras iniciar anticoagulación (39).

Por tanto, es importante identificar los quilotórax trasudativos ya que nos debe hacer sospechar la presencia de alguna de estas patologías descritas y así poder instaurar un tratamiento específico con la consecuente resolución del derrame.

3. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL QUILOTÓRAX

Ante el hallazgo de una muestra de líquido pleural de aspecto lechoso debemos pensar en tres posibles causas: empiema, quilotórax y pseudoquilotórax

La apariencia lechosa en los derrames de contenido graso se debe al alto contenido lipídico, tanto quilomicrones como colesterol y a la presencia de complejos lecitina-globulina. En el empiema, el aspecto lechoso se debe a la suspensión de leucocitos y detritus celulares. Este tipo de derrame debe ser centrifugado y si la superficie permanece clara tras dicho proceso, lo más probable es que se trate de un empiema (25).

La formación de pseudoquilótorax tampoco guarda relación con los vasos linfáticos ni el quilo. Suele aparecer en situaciones de derrames pleurales crónicos junto con la presencia de una pleura fibrótica. El origen del pseudoquilotórax se desconoce. No obstante su formación se relaciona con la constante degradación de células inflamatorias que ocurre en los derrames crónicos. El tejido fibrótico que forma la pared del espacio pleural está poco vascularizado por lo que la absorción de las distintas moléculas está disminuida. El colesterol procedente de la degradación de la pared de

las distintas células no puede ser absorbido aumentando sus niveles en el derrame pleural alcanzando niveles superiores a 200mg/dL (25). No obstante, predomina el colesterol HDL, por lo que se piensa que su origen no es tanto de los detritus celulares sino de lipoproteínas séricas (42). El pseudoquilotórax normalmente es un líquido estéril que no requiere tratamiento a menos que debido a su tamaño produzca síntomas respiratorios, en cuyo caso estaría indicado su drenaje. Los casos complicados o de pseudoquilotórax tuberculoso que progresen a distrés respiratorio requerirán realizar decorticación pleural.

Los pseudoquilotórax pueden tener niveles de triglicéridos en líquido pleural tan alto como los quilotórax (48, 49). Además los derrames pleurales en pacientes con hipertrigliceridemia pueden tener niveles de triglicéridos superiores a 110mg/dL sin quilomicrones (50). Por ello en ausencia de estudio de lipoproteínas es necesario considerar dos criterios diagnósticos más aparte del nivel de triglicéridos: relación de colesterol en pleural y suero menor de 1 para excluir pseudoquilotórax y relación de triglicéridos en pleura y suero mayor de 1 en pacientes con hipertrigliceridemia.

Por tanto, ante el hallazgo de un derrame pleural lechoso habrá que realizar determinación de grasas en líquido pleural, tanto colesterol como triglicéridos. Si los niveles de triglicéridos en líquido pleural son >110 mg/dL y su cociente entre líquido pleural y suero es mayor de 1 habrá que pensar en que se trate de un quilotórax. Por el contrario, si predomina niveles elevados de colesterol (>200 mg/dL) y su cociente en líquido pleural y suero es mayor de 1, estaremos ante un derrame pleural tipo pseudoquilotórax (15, 24, 25, 26, 44, 46, 47, 50).

4. MANEJO TERAPEÚTICO DEL QUILOTORAX

El tratamiento del derrame pleural tipo quilotórax, puede dividirse en tres categorías: tratamiento de la causa del derrame, tratamiento con medidas conservadoras y el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento de la causa subyacente, por ejemplo, el tratamiento de la sarcoidosis con esteroides o de la insuficiencia cardiaca con diuréticos, puede mejorar el quilotórax y en algunos casos, resolverlo.

El tratamiento conservador, además del tratamiento etiológico, se basa en la aplicación de medidas orientadas a la disminución del flujo de quilo permitiendo el cierre espontáneo de la fístula. El quilo está compuesto fundamentalmente por grasas y proteínas, de ahí que la pérdida prolongada de quilo se asocie con un deterioro importante del estado nutricional. El drenaje continuo o las toracocentesis repetidas alivian la sintomatología respiratoria pero provocan la depleción de las reservas proteicas, grasas y de vitaminas liposolubles. Por tanto se deben asociar medidas encaminadas a reponer las pérdidas de nutrientes. La administración de triglicéridos de cadena media resuelve aproximadamente el 50% de los quilotorax de causa traumática y/o congénita. (26). Los triglicéridos de cadena media se absorben directamente en el sistema portal, evitando así su paso por el sistema linfático intestinal y consiguiendo una disminución del flujo de quilo en el conducto torácico. Si a pesar de la dieta rica en ácidos grasos de cadena media persiste la fuga de quilo, debería considerarse iniciar alimentación parenteral total. Por otro lado, la somatostatina y el octeótrido reducen la producción intestinal de quilo dado que actúan inhibiendo las secreciones gástricas, pancreáticas y biliares, disminuyendo así la presión venosa hepática y reduciendo el flujo sanguíneo esplénico, por lo que también se pueden utilizar como parte de tratamiento (43).

El tratamiento quirúrgico se recomienda en casos donde a pesar del manejo conservador, el paciente continúa drenando mas de 1.5 L/día en adultos o mas de 100 ml/Kg de peso al día en niños, fuga de quilo a razón de más de un litro al día durante 5 días o persistencia de flujo de quilo más de dos semanas. La cirugía también se recomienda si hay una rápida depleción de nutrientes a pesar de las medidas conservadoras (26). En caso de no detectar la fuga en el conducto torácico ni por toracosopia ni por toracotomía, se realizará una ligadura en masa de todos los tejidos situados entre aorta, columna vertebral, esófago y pericardio. La pleurectomía o pleurodesis con talco es una alternativa en los casos donde no se logre identificar el conducto torácico. En los casos de quilotorax complicado, loculado, se puede realizar decorticación pleural. En pacientes con alto riesgo quirúrgico, puede ser útil la realización de shunt pleuroperitoneal que consiste en establecer una comunicación externa o subcutánea unidireccional entre pleura y peritoneo que está conectada a una bomba que se activa por baja presión. En los casos donde la fuga de quilo cese, se retirará

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los quilotórax se consideran derrames pleurales poco frecuente. La patología neoplásica, fundamentalmente linfomas, es su etiología más frecuente seguida de los quilotórax de origen traumático (5). En cuanto a sus características bioquímicas, clásicamente se han considerado exudados pleurales a pesar de la escasa concentración de proteínas presentes en el quilo. Se piensa que la reabsorción de líquido desde la pleura al espacio intravascular, pueda ser el mecanismo responsable del aumento de la concentración de proteínas (38).

No obstante, existen casos descritos en la literatura de quilotórax trasudativos principalmente secundarios a insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática entre otros, aunque son escasas las publicaciones con series largas de quilotórax trasudativos. La mayoría son casos clínicos, sin llegar a encontrar un estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes con este tipo de derrame que se centre en sus características bioquímicas e implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Díaz-Guzmán y colaboradores realizaron una revisión sistemática en 2005 comprobando la existencia tan sólo de nueve publicaciones previas, entre 1996 y 2003, donde describían la presencia de quilotórax trasudativos en trece pacientes, estando la mayoría relacionados con cirrosis y síndrome nefrótico (39).

En 1998 a propósito de destacar las características distintivas de los quilotórax secundarios a cirrosis hepática, publicamos nuestra casuística de quilotórax durante un periodo de 6 años (44).

Transcurridos ahora 18 años desde entonces, hemos querido comprobar en una muestra más amplia si las etiologías entonces predominantes seguían siendo las mismas o habían variado, y en este caso, estudiar los factores que habrían influido en dicho cambio. Además, nos centraremos en el análisis de los pacientes con quilotórax trasudativos, tratando de identificar sus causas, y observando sus implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar las características clínicas y bioquímicas del quilotórax en nuestro medio, así como sus implicaciones tanto terapéuticas como pronósticas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer las etiologías predominantes del quilotórax, si se han modificado respecto a estudios previos y de ser así, analizar sus causas.
2. Establecer nuevas opciones de diagnóstico bioquímico con el objetivo de aumentar la especificidad en ausencia de determinación de quilomicrones
3. Conocer si existe relación entre los niveles de LDH y los mecanismos de formación de quilotórax.
4. Comprobar si el mismo efecto existe con los niveles de proteínas.
5. Determinar la prevalencia de los quilotórax trasudativos en nuestro medio y las patologías que lo desencadenan.
6. Analizar las implicaciones terapéuticas en los quilotórax.
7. Conocer las implicaciones pronósticas de los quilotórax, trasudativos o no.

MATERIAL Y MÉTODOS

I. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional de tipo retrospectivo.

II. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyen a todos los pacientes estudiados en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante entre el 1-Enero de 1996 a 31-Diciembre de 2010 localizados mediante búsqueda informática e informes médicos, que presentaban derrame pleural y contaban con realización de toracocentesis diagnóstica.

Todos los pacientes, previo a la realización de la toracocentesis diagnóstica, firman una hoja de consentimiento informado siguiendo las normativas dictadas por la Conselleria de Sanidad.

La muestra recogida durante estos quince años estaba constituida por todos los pacientes ingresados en el Servicio de Neumología, que presentaban un derrame pleural en estudio, así como aquellos pacientes remitidos de otras Unidades del Hospital para la práctica de toracocentesis diagnóstica.

Los criterios de exclusión vinieron determinados por las circunstancias que contraindican la realización de una toracocentesis diagnóstica:

- Negativa del paciente a la realización de la toracocentesis;
- Falta de colaboración por parte del enfermo;
- Infección cutánea local tipo herpes zoster, celulitis, quemadura,...
- Diátesis hemorrágica o anticoagulación terapéutica.

Para el diagnóstico de quilotórax los pacientes tenían que cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Presencia de quilomicrones en líquido pleural, o
- Presencia de los tres siguientes criterios bioquímicos:
 - Concentración de triglicéridos en líquido pleural mayor o igual a 110 mg/dl y
 - Relación triglicéridos en líquido pleural / triglicéridos en suero > 1 y
 - Relación colesterol en líquido pleural / colesterol en suero < 1
- Presencia de derrame quiloso aparecido en íntima relación con proceso quirúrgico.

Mediante la revisión de la historia clínica se obtuvieron datos tales como la edad y sexo de los pacientes, síntomas, duración de los síntomas antes del diagnóstico, tiempo transcurrido desde la evidencia del derrame en la radiografía de tórax o el intervalo desde el procedimiento quirúrgico causante hasta el diagnóstico, datos clínicos, datos de laboratorio incluyendo los resultados del análisis del líquido pleural, diagnóstico clínico y evolución clínica hasta determinar la causa del quilotórax.

La clasificación del derrame en trasudado o exudado se realizó teniendo en cuenta los criterios de Light:

1. LDH en líquido pleural / LDH en suero > 0.6
2. Proteínas en líquido pleural / proteínas en suero > 0.5
3. LDH en líquido pleural $> 2/3$ del límite superior de la normalidad en suero

Para considerarse un trasudado no debe cumplir ninguno de estos 3 criterios. Para la clasificación definitiva del derrame se tuvo en cuenta la causa del derrame y su evolución concordante.

Con el objetivo de comparar supervivencias, se seleccionaron dos grupos control: uno de pacientes con el diagnóstico de linfoma y derrame pleural no quiloso y otro de pacientes con cirrosis y derrame pleural secundario no quiloso.

Finalizado el período de reclutamiento el 31 de diciembre del 2010, se estableció un período de seguimiento que finalizó el 31 de Diciembre del 2014 para valorar la supervivencia tras cuatro años de finalizar el periodo de inclusión.

III. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

1. TORACOCENTESIS DIAGNÓSTICA

Antes de proceder a la realización de la toracocentesis el paciente permanece en ayunas desde las 00:00h del día previo.

A la hora de proceder a la extracción de la muestra de líquido pleural, el paciente se encuentra sentado manteniendo la espalda en posición erecta y apoyando los brazos sobre su almohada colocada sobre el respaldo de una silla.

Se selecciona el lugar de punción mediante la radiografía de tórax y la auscultación, delimitando el espacio intercostal más bajo del hemitórax afecto en que se aprecia el frémito vocal. En el hemitórax contralateral intentamos delimitar la altura del diafragma, de forma que la punción se realiza al menos un espacio intercostal por encima del homónimo contralateral en que ausculta murmullo vesicular. Posteriormente se realiza antisepsia del lugar de punción con povidona yodada y se utiliza durante todo el procedimiento guantes estériles y técnica aséptica.

Con una aguja intramuscular de 40 x 8 (21 G 1 1/2 0.8x40 Nr 2 TW.PM), conectada a una jeringa se punciona el espacio intercostal previamente seleccionado, por encima del borde superior de la costilla inferior, para evitar el paquete vasculo-nervioso intercostal.

Se obtienen de 20 a 40 mL de líquido pleural

No se utiliza anestesia local

Se realiza con posterioridad una radiografía pósterio-anterior y lateral de tórax de control para descartar la aparición de complicaciones.

2. EXTRACCIÓN SANGUÍNEA

Inmediatamente tras la realización de cada toracocentesis se obtienen 10 cc de muestra de sangre venosa del antebrazo.

IV. DETERMINACIONES REALIZADAS

1. EN LÍQUIDO PLEURAL

- Estudio bioquímico: Determinación de proteínas totales, lactato deshidrogenasa (LDH), colesterol, albúmina, triglicéridos, glucosa, bilirrubina, creatinina, pH y determinación de marcadores tumorales (CEA, CA 15.3 y CA 549).
- Estudio celular: recuento de hematíes, leucocitos y fórmula leucocitaria.
- Estudio citológico para descartar la presencia de células malignas
- Estudio bacteriológico: cultivo para aerobios y anaerobios, tinción de Zhiel-Neelsen y cultivo de Lowenstein.
- Estudio inmunológico: determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), C3, C4 y factor reumatoide.
- Determinación de quilomicrones: No se ha realizado de forma sistemática sino siguiendo los criterios del propio examinador

2. EN SANGRE

- Estudio bioquímico: Determinación de proteínas totales, LDH, colesterol, albúmina, triglicéridos, glucosa, bilirrubina, creatinina y amilasa.

Los parámetros bioquímicos se determinaron utilizando un analizador multicanal selectivo (Hitachi 747). Las concentraciones de proteínas totales (g/dL) se estimaron usando el método de la biurea. Los niveles de LDH (UI/L) utilizando un método quinético estándar, optimizado conforme a las recomendaciones de la Deutsche Gesellschaft for Klinische; el límite superior de la normalidad en suero fue hasta el 12 de octubre del 2008 de 460 UI/L y a partir de ese momento se modificó siendo el nuevo valor del límite superior en plasma de 250 UI/L. La concentración de albúmina se determinó mediante un método de nefelometría usando el Array Protein System (Beckman Instruments Inc., Brea, CA 92621).

Para la determinación de los parámetros grasos, el material recibido era repartido a su llegada al laboratorio en dos tubos para la determinación de colesterol y triglicéridos, y en 3 tubos si además se solicitaba lipidograma. Si el aspecto del líquido pleural era hemático se centrifugaba durante 5 minutos a 1500 rpm, lo que permite separar el contenido celular y procesar el sobrenadante rechazando el sedimento. Las concentraciones de colesterol (mg/dL) fueron medidas usando un método colorimétrico, enzimático (colesterol oxidasa-fenol 5-para-aminofenazona (CHOD-PAP), high performance). Los triglicéridos se determinaron utilizando el método colorimétrico enzimático "GPO_PAP" de Boehringer Mannheim. Ambas determinaciones requirieron una CENTRIFICHEM SYSTEM 500, calibrador MULTYSYSTEM para análisis enzimáticos y como controles PRECILIP y PRECILIP EL de Boehringer Mannheim.

Las lipoproteínas fueron determinadas por electroforesis de acuerdo a los métodos descritos por Ellefson y Carraway. La separación de las lipoproteínas (lipoproteínas de muy baja, baja y alta densidad) y de los quilomicrones en líquido pleural se realizó por electroforesis en tiras de Cellogel siguiendo el método de Atom. Durante 35 minutos y con una corriente de 45 a 200 voltios aplicada a la cubeta de electroforesis, se realizan mediante un macroaplicador, 3 aplicaciones de líquido pleural en tiras de papel de 5.7 x 14 cm de acetato de celulosa (CELLOGEL®) a 2cm. del borde catódico. Este sistema permite separar las fracciones quedando los quilomicrones en el origen. Posteriormente se revelan tiñendo con negro Sudan B de Merk durante un tiempo mínimo de 35 minutos. Tras ello, se lavan con agua corriente y se leen los resultados en un densitómetro (CELLOSYSTEM ®).

El recuento de leucocitos y hematíes se lleva a cabo en cámara de Neubauer con líquido pleural anticoagulado con EDTA, utilizando para la fórmula diferencial portas de tinción rápida (metileno cresol-azul acetato de violeta), preparadas para utilizar (de Boehringer Mannheim UK. Ltd. Bell Lane, Lewes, East Sussex BN7 1LG, GB).

Los análisis de C3 y C4 se llevaron a cabo en un Array (nefelometría).

Parte del líquido pleural se congela a -70°C para conservación y determinación posterior de ANA (por inmunofluorescencia indirecta (Abbott, USA) basado en el

principio "sandwich"), CEA (procedimiento de enzimoimmunoensayo en fase sólida no automatizado (Cis bio International, Francia) basado en el principio "sandwich") y CA 549 (mediante un procedimiento inmunoradiométrico (IRMA) comercial (Hybrytech, USA) basado en el principio "sandwich").

Para los cultivos bacteriológicos del líquido se utilizaron técnicas rutinarias para aerobios y anaerobios, tras introducir 5 ml de líquido en frascos de hemocultivos. Los cultivos para bacterias y hongos se efectuaron en los medios habituales, iniciándose con una tinción selectiva para BAAR, siendo posteriormente cultivadas las muestras de líquido pleural en medio de LÖWENSTEIN-JENSSEN.

La citología del líquido pleural se estudiaba en una muestra remitida inmediatamente después de realizar la toracocentesis, al Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital. El líquido para estudio citológico era recogido en un tubo estéril con heparina al 2% y centrifugado a 800 rpm. Con el sedimento celular se realizaba una tinción mediante la técnica de Papanicolau antes de ser examinadas por un patólogo experto.

V. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Los derrames fueron clasificados en base a criterios clínicos previamente establecidos.

Los derrames considerados como secundarios a enfermedades que directamente afectaban a la pleura, fueron clasificados como exudados. Cuando la causa del derrame obedecía a una alteración sistémica, que afectaba a los mecanismos de formación del líquido pleural, sin involucrar a la superficie pleural, se consideró que el derrame era una trasudado.

En cuanto a los criterios de diagnóstico clínico, se consideró:

- 1) **DERRAME MALIGNO:** Los derrames eran diagnosticados como neoplásicos si se demostraba la presencia de células neoplásicas en la

cavidad pleural mediante citología o histología, o bien cuando estando histológicamente demostrada la presencia de una neoplasia primitiva, se había excluido cualquier otra posible causa de derrame.

- 2) **DERRAME PARANEUMÓNICO:** Cuando existía la presencia de cuadro febril con tos, expectoración purulenta e infiltrado pulmonar radiológico compatible con el diagnóstico de neumonía, en ausencia de otras causas de derrame.
- 3) **EMPIEMA:** En el caso de la existencia de pus al realizar la toracocentesis, o aislamiento del germen en el cultivo del líquido pleural.
- 4) **DERRAME TUBERCULOSO:** La pleuritis tuberculosa se diagnosticaba en caso de cultivo positivo en líquido pleural/biopsia pleural para *Mycobacterium tuberculosis* o bien si se detectaban granulomas de células epiteloideas típicos con necrosis en el estudio histológico de la biopsia pleural.
- 5) **TROMBOEMBOLISMO PULMONAR:** Este diagnóstico se establecía ante la presencia de clínica compatible junto con una Gammagrafía de Perfusión Pulmonar de alta probabilidad o un AngioTAC diagnósticos.
- 6) **INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA:** Cuando existía cardiomegalia, signos radiológicos de congestión pulmonar, edema periférico y respuesta al tratamiento diurético, en ausencia de malignidad o infiltrados pulmonares con fiebre.
- 7) **DERRAME SECUNDARIO A SÍNDROME NEFRÓTICO:** En presencia de proteinuria, edemas e hipoalbuminemia.
- 8) **DERRAME CAUSADO POR CIRROSIS HEPÁTICA:** Se establecía cuando la cirrosis era objetivada por laparoscopia, biopsia hepática o bien era evidente por el conjunto de signos y síntomas característicos, y en ausencia de insuficiencia cardíaca, neoplasia o infiltrados pulmonares.

- 9) DERRAME POSTRAUMÁTICO: Los derrames claramente relacionados con traumatismo, yatrógenos y postquirúrgicos.
- 10) DERRAMES POR OTRAS CAUSAS: Los producidos por pancreatitis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, pleuropericarditis de origen viral, síndrome de Dressler, uremia e infección abdominal, en ausencia de otras causas de derrame.
- 11) DERRAME IDIOPÁTICO: Cuando tras realizar estudio completo y seguimiento en consultas externas, durante un tiempo mínimo de un año, no se consiguió encontrar la causa del mismo.
- 12) DOBLE DIAGNÓSTICO: Si en el momento del estudio existía más de una posible causa de derrame.

VI. ELABORACIÓN DE LOS DATOS

1. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

Se cumplimenta para cada paciente una hoja de recogida de datos en la que se especifican datos de:

Identificación: Nombre y apellidos, sexo, edad y número de historia clínica.

Características del paciente: Causa del derrame pleural, fecha y localización de las toracocentesis sucesivas.

Características del líquido pleural: tamaño del derrame, aspecto y color del líquido obtenido, cantidad extraída, pH, celularidad y características bioquímicas

Determinaciones de los distintos parámetros en suero.

La recogida de la información se realizó en un protocolo elaborado de manera específica para este estudio, en el que figuran las definiciones operativas de las distintas variables. Se elaboró una base de datos para realizar la mecanización de éstos, en la que figuran intervalos de entrada para cada una de las variables.

2. ANÁLISIS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Los análisis estadísticos se han realizado mediante el programa informático SPSS 11.0 para Windows ® (Chicago, Illinois, USA). Los pacientes con valores perdidos para una variable se han excluido para el análisis de la misma.

- **Análisis descriptivo:** Para describir las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y la relativa en porcentajes. Se ha usado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si las variables seguían una distribución paramétrica. De este modo, para las variables cuantitativas con distribución normal se ha calculado la media y desviación estándar, así como la mediana y percentiles 25-75% para las que variables que no seguían una distribución normal. Para el cálculo de la supervivencia en meses se ha calculado la media, desviación estándar, mediana (IC95%) y la probabilidad de supervivencia actuarial a uno, 3 y 5 años. Las variables cualitativas están descritas mediante la frecuencia absoluta, y la relativa en tanto por ciento. Para contrastar la independencia de dos variables se ha utilizado la prueba de Chi cuadrado de Pearson.
- **Análisis univariante de supervivencia:** se han estimado las curvas de supervivencia usando el método Kaplan-Meierⁱ, estas curvas se han comparado mediante la prueba de “log-rank”.
- **Análisis multivariante:** se ha realizado para valorar el impacto en la supervivencia de cada variable en presencia de las demás mediante el método de regresión de Coxⁱⁱ, los datos se expresan como Odds ratio e intervalos de confianza al 95%.
- Para todos los contrastes de hipótesis se utilizó un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

I. ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS

Entre el 1 de Enero de 1996 y el 31 de Diciembre de 2010 se realizaron 2415 toracocentesis diagnósticas consecutivas en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante. De ellas, 58 pacientes (2.4%) cumplieron los criterios de inclusión del estudio para quilotórax, siendo 30 mujeres (52%). No hubo ningún paciente que cumpliera los criterios de exclusión.

La edad media de los pacientes fue de 63 ± 13.2 años, con un rango de 31 a 82 años, siendo el 84.5% de los pacientes mayores de 50 años (Ver Figura 1).

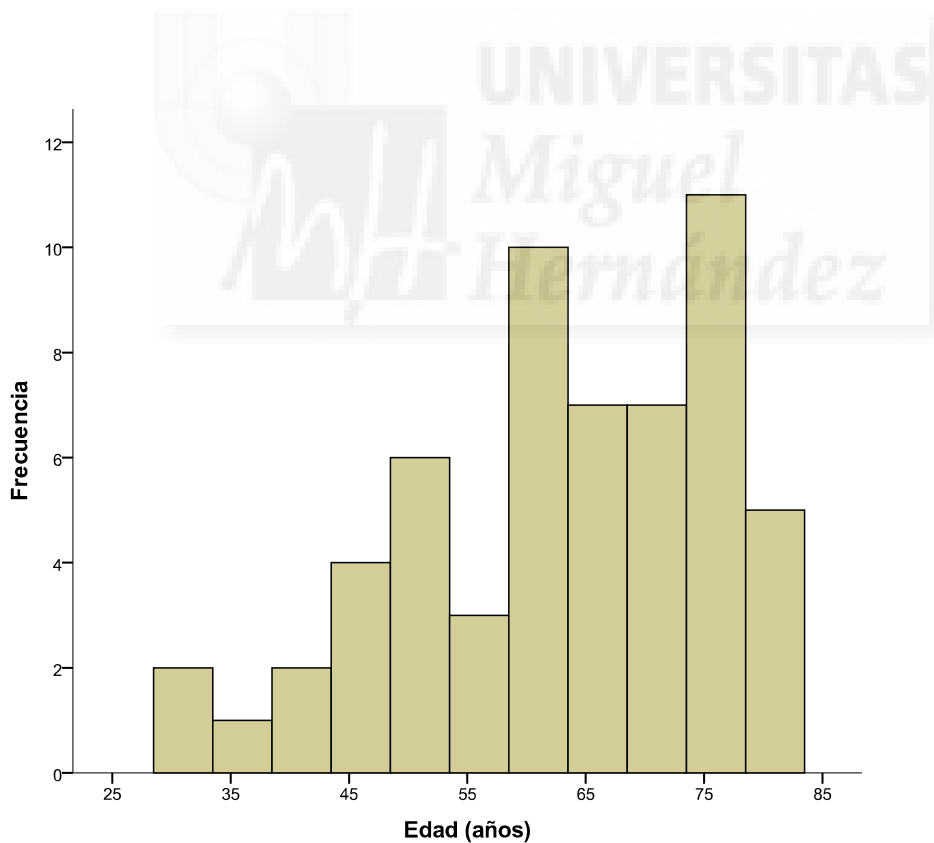


Figura 1: Histograma de las edades de los pacientes con quilotórax (n=58)

La distribución bienal de los casos se muestra en la figura 2, presentando una mediana anual de 4 y un rango de 1 a 8 casos.

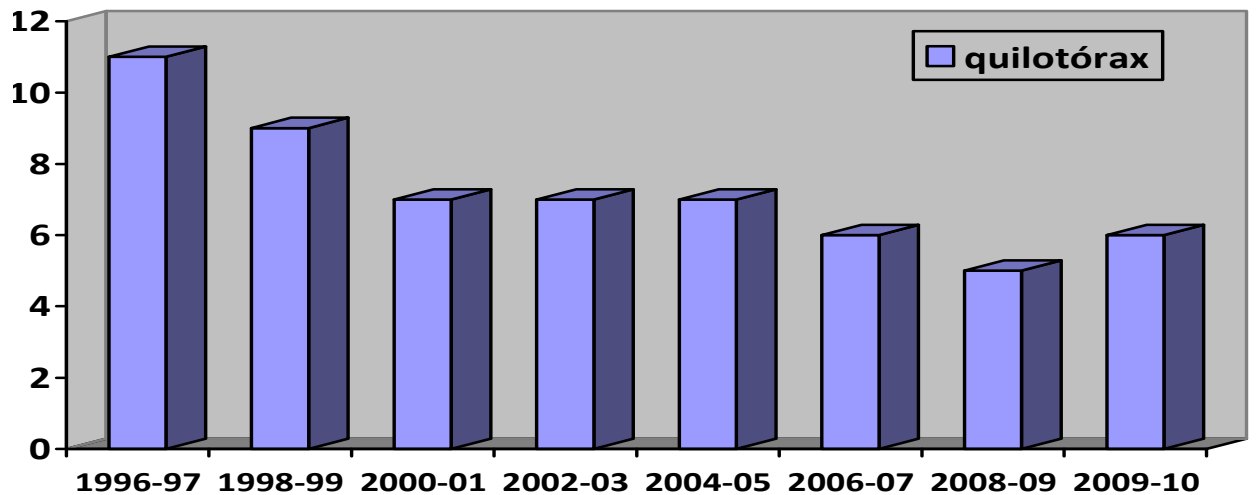


Figura 2: Número de casos cada 2 años de quilotórax

1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE QUILOTORAX

1.1 Criterios bioquímicos:

De los 58 pacientes con quilotórax, se excluyeron dos para determinar la sensibilidad diagnóstica de los criterios bioquímicos, ya que se trataban de dos quilotórax diagnosticados por su relación inmediata con una cirugía. Uno de ellos fue intervenido de neumonectomía por adenocarcinoma de pulmón y el derrame se resolvió en el mismo acto quirúrgico sin presentar recidiva posterior. El otro se trataba de un paciente diagnosticado de miastenia gravis que se sometió a una timectomía. En este caso sí se cuenta con determinación de triglicéridos en líquido pleural, cuya cifra es de 1610 mg/dL, pero no con determinación de colesterol ni de quilomicrones.

Por tanto 56 pacientes cuentan con determinación de colesterol y triglicéridos tanto en suero como en líquido pleural. Todos presentaban niveles de triglicéridos en líquido pleural superiores a 110 mg/dL (100%) considerándolo el primer criterio de diagnóstico bioquímico.

El segundo criterio bioquímico para el diagnóstico (triglicéridos en líquido pleural/triglicéridos en suero >1) fue positivo en 54 de los 56 pacientes (96.4%) y el tercer criterio (colesterol líquido pleural/colesterol suero <1) se cumplía en otros 54 pacientes de 56 (96.4%). Es decir, los tres criterios bioquímicos para el diagnóstico de

quilotórax se cumplían en 52 de los 56 pacientes (93%). En los 4 pacientes que no se cumplían los 3 criterios bioquímicos, la determinación de quilomicrones en líquido pleural resultó positiva (Figura 3).

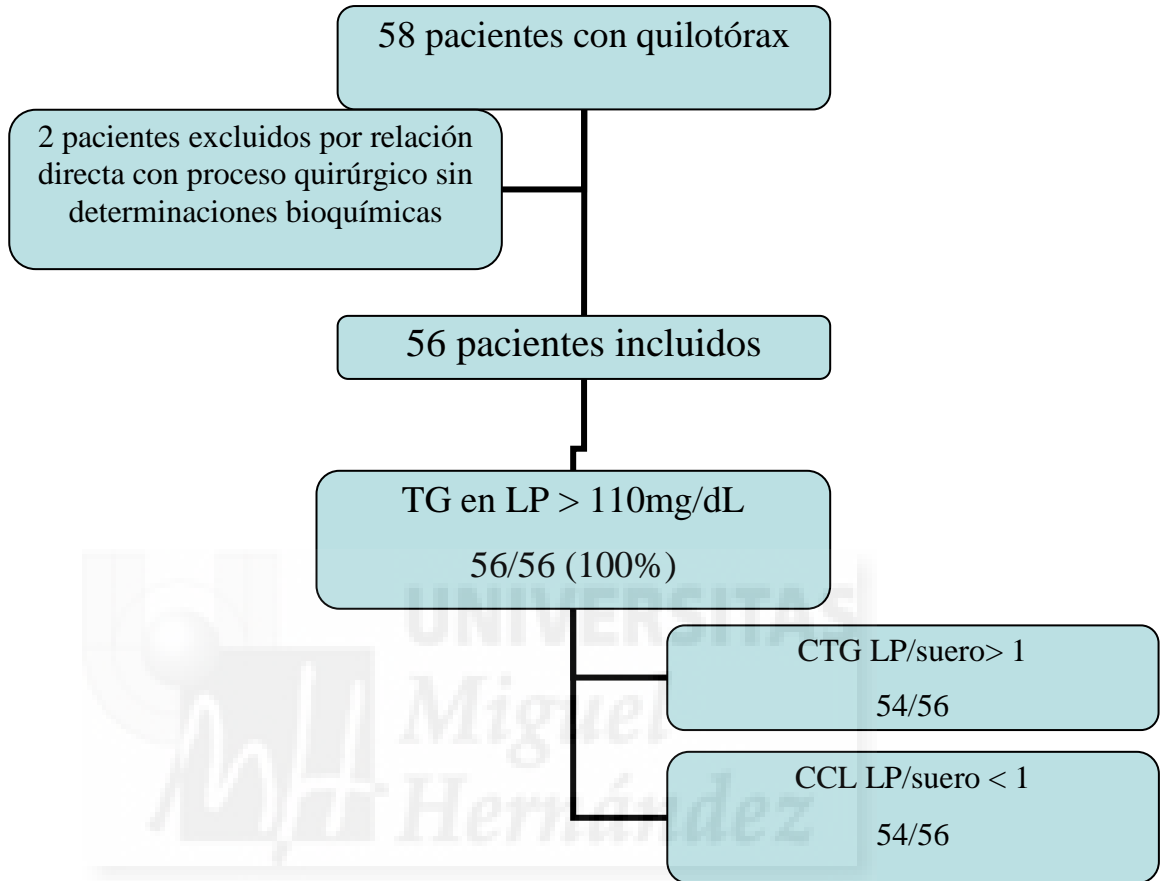


Figura 3. Distribución de los criterios bioquímicos para diagnóstico de quilotórax

CL: colesterol; TG: triglicéridos; CCL: cociente colesterol; CTG: cociente triglicéridos; LP: líquido pleural

1.2 Determinación de quilomicrones en líquido pleural

De los 58 pacientes con quilotórax, se excluyeron a los dos pacientes postquirúrgicos sin determinación de quilomicrones en líquido pleural y diagnosticado por su relación inmediata con el proceso quirúrgico, descritos con anterioridad. De los 56 pacientes restantes, que contaban con determinación bioquímica en líquido pleural y suero, se realizó determinación de quilomicrones en 37 (Figura 4).

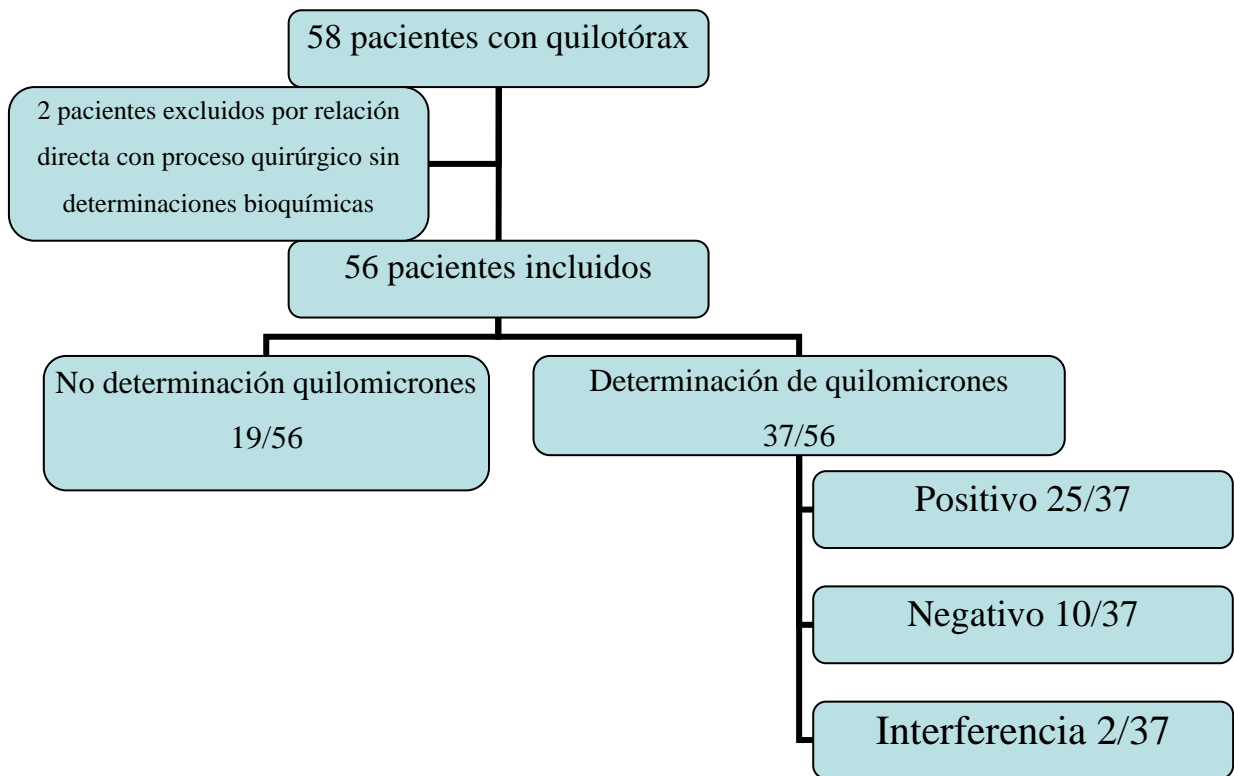


Figura 4.- Distribución de la determinación de quilomicrones en líquido pleural.

CL: colesterol; TG: triglicéridos; CCL: cociente colesterol; CTG: cociente triglicéridos; LP: líquido pleural

De los 19 pacientes en los que no se determinaron los quilomicrones, todos cumplían los 3 criterios de diagnóstico bioquímico. De la misma manera, tanto los pacientes en los que la presencia de quilomicrones fue negativa en líquido pleural como en los que existe interferencia en su determinación, también cumplían los 3 criterios diagnósticos. Por último, 25/37 (68%) pacientes presentaban quilomicrones en líquido pleural. De estos 25, cuatro no cumplían los tres criterios bioquímicos (dos por no cumplir el criterio de cociente de triglicéridos y otros dos por no cumplir el criterio de cociente de colesterol).

2. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y CITOLÓGICOS EN SUERO Y LÍQUIDO PLEURAL

En las tablas 1 a 4 se resumen las características bioquímicas, citológicas y microbiológicas del líquido pleural y suero de los pacientes con quilotorax.

Tabla 1. Parámetros bioquímicos y hematológicos del líquido pleural

Parámetros analíticos	Media ± DE (rango)
Colesterol , mg/dL	82±43 (8 - 217)
Triglicéridos, mg/dL	612±655 (125 - 3695)
Proteínas totales, g/dL	3,4±1,3 (0,5 - 5,9)
Albumina, mg/dl	1845±845 (219 - 3570)
LDH , U/L	420±918 (25 - 6925)
CEA, ng/ml	57,7 ±184,2 (0,2 - 866)
pH	7,40 ±0,08 (7,10 - 7,7)
Células, n/μL	1469 ±3085 (10 - 20800)
Polimorfonucleares, %	20±21 (1 - 75)
Linfocitos, %	80±21 (25 - 99)
Eosinófilos, %	1±3 (0 - 20)
Hematíes, n/μL	66092 ±419304 (0 - 3000000)

DE: desviación estándar

Tabla 2. Características citohematológicas y microbiológicas del líquido pleural

	N (%)
Demostración citohistológica para malignidad	
Negativa	46/56 (82.1%)
Positiva	10/56 (17.9%)
No realizada	2/58(3%)
Microbiología	
Negativo	54/54 (100%)
Positivo	0/54 (0%)
No realizada	4/58 (7%)

No se realizó el estudio microbiológico en 4 pacientes. Dos ellos porque se diagnosticaron de quilotórax por el antecedente quirúrgico inmediato y los otros dos restantes por extracción de una escasa muestra de líquido pleural.

Tabla 3. Parámetros bioquímicos séricos

Valores Analíticos Suero	Media ± DE (rango)
Colesterol , mg/dL	169 ±49 (74 - 309)
Triglicéridos , mg/dL	134 ±78 (43 - 421)
Proteínas totales, g/dL	6,5 ±0,9 (4,3 - 8,5)
Albúmina, mg/dL	2913 ±739 (1090 - 4260)
LDH , U/L	430 ±204 (127 - 1029)

DE: desviación estándar

Tabla 4. Indicadores relativos Líquido Pleural/Suero (LP/S)

Valores Analíticos LP/S	Media±DE (rango)
Cociente colesterol LP/S	0,47 ±0,2 (0,04 - 1,31)
Cociente triglicéridos LP/S	5,1 ±5,8 (0,56 - 34,2)
Cociente proteínas LP/S	0,5 ±0,2 (0,08 - 0,8))
Cociente LDH LP/S	1,6 ±4,7 (0,1 – 32)
Gradiente albúmina (S - LP)	1076 ±641,7 (-0,2 - 3201)

3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS QUILOTÓRAX

La disnea fue el síntoma mayoritario (78%), seguido del dolor torácico y el síndrome constitucional (Tabla 5).

Tabla 5. Síntomas asociados al quilotórax

Síntomas	N (%)
Disnea	45 (78%)
Dolor Torácico	13 (22%)
Síndrome constitucional	11 (19%)
Fiebre	7 (12%)
Tos	5 (9%)

La localización principal del derrame fue unilateral (59%), con predominio en hemitórax derecho (41%). En cuanto al líquido pleural, en la mayoría de los casos tenía un aspecto latescente (79%). El tamaño del derrame fue pequeño o moderado en más del 70% de los casos (Tabla 6).

Tabla 6: Localización, tamaño y aspecto del derrame pleural

	N (%)
Localización	N=58
Izquierda	10 (17,2%)
Derecha	24 (41,4%)
Bilateral	24 (41,4%)
Aspecto	N=58
Latescente	46 (79,3%)
Amarillo turbio	6 (10,3%)
Amarillo claro	2 (3,4%)
Serohemático	2 (3,4%)
Hemático	2 (3,4%)
Tamaño	N=57
Pequeño	23 (40,4 %)
Moderado	18 (31,6%)
Grande	15 (26,3%)
Masivo	1 (1,8%)

En un paciente no se pudo determinar el tamaño del derrame ya que se resolvió en el mismo acto quirúrgico donde se diagnosticó (quilotórax postquirúrgico).

II. COMPARACIÓN DE QUILOTORAX TRASUDATIVOS VERSUS EXUDATIVOS

1. CLÍNICA DE LOS QUILOTÓRAX SEGÚN TIPO

En la tabla 7 se compara la sintomatología según el tipo de quilotórax (trasudados vs exudados), siendo la disnea la principal manifestación referida por los pacientes, no encontrándose diferencias estadísticas.

Tabla 7. Síntomas asociados según el tipo de quilotórax

Síntomas	Trasudados (n=18)	Exudados (n=37)	p
Disnea	15 (83%)	27 (73%)	0,19
Dolor Torácico	3 (17%)	8 (22%)	0,73
Fiebre	2 (11%)	4 (11%)	>0,99
Síndrome Constitucional	2 (11%)	7 (19%)	>0,99
Tos	2 (11%)	3 (8%)	0,65

2. TIPO DE QUILOTÓRAX Y DETERMINACIONES ANALÍTICAS

En el líquido pleural, los exudados presentaron una mayor concentración de lípidos, proteínas y LDH, un pH más ácido y un mayor número de células totales (Tabla 8)

Tabla 8. Parámetros bioquímicos y citológicos en el líquido pleural según el tipo de quilotórax

Parámetro	Trasudado	Exudado	p
Colesterol , mg/dL	47±34	98±37	<0,001
Triglicéridos, mg/dL	296±216	758±737	0,005
Proteínas totales, g/dL	2,0±0,9	4,0±1,0	<0,001
Albúmina, mg/dl	996±496	2283±628	<0,001
LDH , U/L	160±76	540±1,092	<0,001
CEA, ng/mL	5,8±17,9	82,2±219,9	0,95
pH	7,43±0,10	7,39±0,08	0,04
Células, n/μL	216±193	2,025±3,580	<0,001
Polimorfonucleares, %	21,4±15,2	18,9±22,1	0,21
Linfocitos, %	77,5±16,6	80,4±22,7	0,27
Eosinófilos, %	1,1±2,3	0,6±3,5	0,09
Hematías, n/μL	9458±20956	89688±499042	0,34

Valores expresados como media ± desviación estándar

En suero, los pacientes con exudado tenían niveles significativamente mayores de colesterol, triglicéridos y proteínas (Tabla 9)

Tabla 9. Parámetros bioquímicos séricos según el tipo de quilotorax

	Trasudado	Exudado	p
Colesterol , mg/dL	147,5±46,6	178,6±47,5	0,037
Triglicéridos , mg/dL	96,7±33,0	152,3±86,8	0,008
Proteínas totales, g/dL	6,1±,8	6,7±,9	0,039
Albumina, mg/dL	2565±725	3077±696	0,036
LDH , U/L	433,9±211,3	427,9±202,8	0,90

Valores expresados como media ± desviación estándar

La mayoría de índices relativos, cocientes y gradientes de los niveles de lípidos y proteínas entre líquido pleural y suero fueron significativamente diferentes entre los dos tipos de quilotorax (Tabla 10)

Tabla 10. Indicadores relativos en líquido pleural y suero según el tipo de quilotorax

	Trasudado	Exudado	p
Cociente colesterol LP/S	0,3±,2	0,6±,2	<0,001
Cociente triglicéridos LP/S	3,2±2,1	5,9±6,8	0,42
Cociente proteínas LP/S	0,3±,1	0,6±,1	<0,001
Cociente LDH LP/S	2,2±7,4	1,3±2,7	<0,001
Gradiente albúmina (S - LP)	1557,5±648,4	835,2±490,9	<0,001

LP: líquido pleural; S: suero. Valores expresados como media ± desviación estándar

3. TIPO DE QUILOTORAX Y ETIOLOGÍA

La etiología fue muy diferente según se tratase de un quilotorax trasudativo o exudativo. En los primeros predominó la cirrosis y otras causas médicas (insuficiencia cardíaca y la hipoalbuminemia) y en los segundos los procesos neoplásicos, además de los casos traumáticos y postquirúrgicos (Tabla 11). Para ese análisis se excluye a un paciente de causa idiopática y a dos pacientes con varias causas simultáneas de quilotorax.

Tabla 11. Etiología y tipo de quilotorax clasificados según naturaleza y mecanismo de formación.

Etiología	Trasudativo (n=18)	Exudativo (n=37)
Neoplásica	0 (0%)	27 (73%)
Cirrosis	10 (58,8%)	0 (0%)
Hipoalbuminemia	3 (17,6%)	0 (0%)
Insuficiencia cardiaca	5 (29,4%)	0 (0%)
linfangioleiomiomatosis	0 (0%)	1 (2,7%)
Causas traumáticas/quirúrgicas	0 (0%)	9 (24,3%)

Excluyendo al único paciente postquirúrgico sin determinación bioquímica alguna, de acuerdo con los criterios de Light, la mayoría de los casos fueron exudados (38/57 pacientes, 67%) y el resto trasudados (19/57 pacientes, 33%).

Entre las etiologías más frecuentes se encuentran el origen neoplásico, seguido de la cirrosis y los casos postquirúrgicos, acumulando las 3/4 partes de los casos (Tabla 12). En dos de los pacientes se consideró una doble etiología. La primera se trata de una paciente diagnosticada de linfoma no Hodgkin y que en el momento diagnóstico del quilotorax presentaba progresión de la enfermedad hematológica, con presencia de adenopatías retroperitoneales y mesentéricas de tamaño patológico, junto con ascitis quilosa por hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática por virus de la hepatitis C. Al aplicarle los criterios de Light se trataba de un exudado únicamente por el valor del cociente de proteínas en líquido pleural y suero pero no por el cociente de LDH. La segunda es una paciente diagnosticada de carcinoma de colon con adenopatías mesentéricas y metástasis hepáticas, que fue intervenida y en el postoperatorio sufrió una descompensación cardiorrespiratoria con signos de isquemia en el electrocardiograma junto con derrame pleural bilateral y pericárdico. Además presentaba hipoalbuminemia, considerándola junto con la insuficiencia cardiaca como la segunda posible etiología del quilotorax trasudativo.

Las neoplasias predominantes fueron las hematológicas, siendo el linfoma no Hodgkin el tipo tumoral más prevalente, con 12 pacientes (44%), seguido de 4 pacientes

con linfoma Hodgkin (15%), 3 pacientes con tumores digestivos (11%), y el cáncer bronquial presente en otros 3 pacientes (11%) (Tabla 13).

En cuanto a los pacientes con quilotórax secundario a etiología postquirúrgica, dos de ellos fueron sometidos a toracotomía por carcinoma broncopulmonar y a otro paciente se le practicó una timectomía. Los otros tres restantes presentaron derrame pleural quiloso tras cirugía abdominal. La evolución fue favorable con resolución del quilotórax en todos ellos excepto en el paciente intervenido de un colangiocarcinoma que murió a los veinticinco días de la realización de la toracocentesis diagnóstica, con persistencia del derrame pleural.

De los 3 pacientes con quilotórax postraumático, tan solo uno precisó tratamiento con drenaje endotorácico. Se trataba de un paciente con enfermedad de Crohn que presentó el quilotórax tras la colocación de una vía central en el postoperatorio de una cirugía abdominal. En los otros dos pacientes, el derrame se autolimitó sin necesidad de tratamiento. El origen del quilotórax fue por traumatismo costal en un paciente y por un golpe de tos en el otro, en el contexto de una agudización de asma bronquial.

Tabla 12. Etiología del quilotórax

Etiología	N (%)
Neoplásico	27 (46,6%)
Cirrosis	10 (17,2%)
Postquirúrgico	6 (10,3%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	5 (8,6%)
Postraumático	3 (5,2%)
Hipoalbuminemia	3 (5,2%)
Doble diagnóstico	2 (3,4%)
Idiopático	1 (1,7%)
Linfangioleiomiomatosis	1 (1,7%)
Total	58 (100%)

Tabla 13. Origen de la neoplasia

Origen	N (%)
Linfoma no Hodgkin	12 (44,4%)
Linfoma de Hodgkin	4 (14,8%)
Digestivo	3 (11,1%)
Bronquial	3 (11,1%)
Mama	1 (3,7%)
Adenocarcinoma ovario	1 (3,7%)
Sarcoma de Kaposi	1 (3,7%)
Tiroides	1 (3,7%)
Desconocido	1 (3,7%)
Total	27 (100%)

3.1 Características de quilotórax trasudativos

Destaca que el 31% de los pacientes de nuestra serie presenta una etiología trasudativa, 10 cirrosis, 5 insuficiencias cardíacas y 3 hipoalbuminemias (Ver tabla 12). En la Tabla 14 se muestran las características bioquímicas de los quilotórax trasudativos y en la Tabla 15 detalladas en función de sus principales etiologías.

Tabla 14: Características bioquímicas de quilotórax trasudativos.

Parámetro Líquido pleural	Mediana (P25-P75)
Colesterol , mg/dL	46 (22.75 - 62.75)
Triglicéridos, mg/dL	200 (176.25 - 417)
Proteínas totales, g/dL	2.15 (1.22 - 2.79)
Albúmina, mg/dl	1051 (557.75 - 1432.50)
LDH , U/L	157.5 (123.5 – 218)
CEA, ng/mL	1 (0.60 - 2.90)
pH	7.44 (7.40 - 7.48)
Células, n/μL	155 (77.5 - 443.25)
Polimorfonucleares, %	17 (5.75 – 35)
Linfocitos, %	83 (57 - 91.75)
Eosinófilos, %	0 (0 - 3.75)
Hematíes, n/μL	960 (497.50 - 3640)

Valores expresados como mediana, percentil 25 y percentil 75

Tabla 15: Parámetros bioquímicos de quilotórax trasudativos según su etiología

	CIRROSIS N=10	ICC N=5	HIPOALBUMINEMIA N=3
COLESTEROL LP, mg/dL	34 (16 - 56.25)	48 (32.5 - 65)	42 (19 -)
TRIGLICÉRIDOS LP, mg/dL	194.5 (168 - 222)	291 (155 - 626)	201 (155 -)
PROTEINAS LP , g/dL	2.05 (1.4 - 2.6)	2.7 (1.5 - 3.15)	1.10 (0.9 -)
LDH LP, U/L	144 (124.7 - 202.2)	146 (100.5 - 284)	168 (51 -)
COL. LP/COL SUERO	0.24 (0.15 - 0.29)	0.3 (0.18 - 0.39)	0.19 (0.17 -)
TG. LP/TG SUERO	2.57 (2.18 - 3.78)	2.75 (1.92 - 4.87)	1.67 (1.22 -)
PROT. LP/PROT. SUERO	0.29 (0.18 - 0.44)	0.41 (0.26 - 0.47)	0.22 (0.20 -)
LDH LP/LDH SUERO	0.45 (0.28 - 0.56)	0.40 (0.24 - 0.54)	0.32 (0.32 -)
LEUCOCITOS, n/μL	335 (77.5 - 546)	90 (23 - ns)	120 (40 - ns)
%PMN	22 (8 - 35)	Perdido	28 (12 - ns)
%LINFOCITOS	78 (60 - 91)	Perdido	72 (56 - ns)
%EOSINOFILOS	0 (0 - 5)	Perdido	0 (0 - ns)

LP: líquido pleural; TG = Triglicéridos; COL= Colesterol.

Valores expresados como mediana, percentil 25 y percentil 75. No se obtiene el P75 por el bajo número de pacientes.

3.1.1. Características de los quilotórax secundarios a cirrosis

La figura 5 muestra la distribución bienal de los quilotórax secundarios a cirrosis. En la Tabla 16 se resumen las principales características clínicas de estos 10 pacientes.

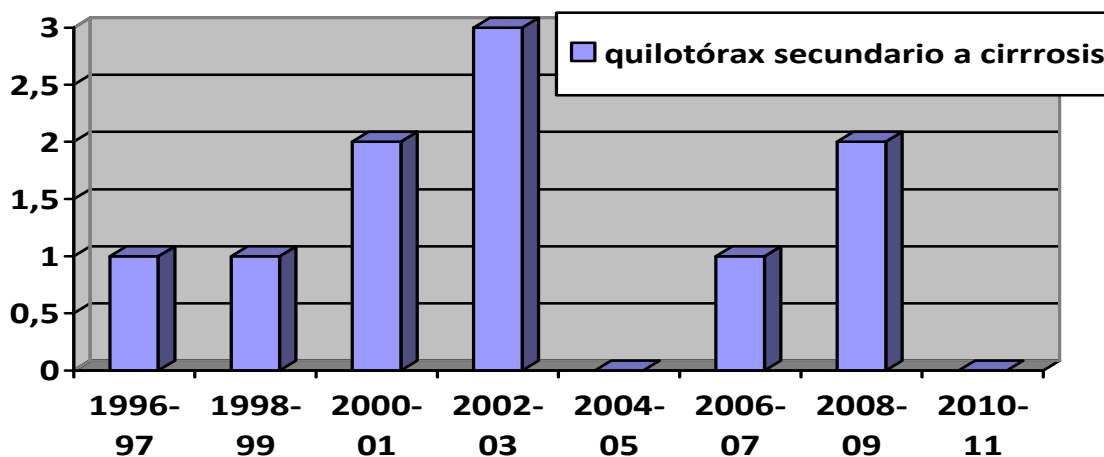


Figura 5: Distribución bienal de quilotórax secundarios a cirrosis

Tabla 16. Características clínicas de los quilotórax secundarios a cirrosis.

Caso	Etiología cirrosis	Sexo	Edad	Localización	Aspecto	Trasudado/exudado *	Ascitis	Citología
1	Desconocida	V	82	Bilateral	Serohemático	Trasudado	Si	Negativo
2	VHC	M	71	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
3	Etílica	V	72	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
4	Etílica	V	66	Bilateral	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
5	Etílica+VHC	V	52	Izquierdo	Amarillo	Trasudado	Si	Negativo
6	Fibrosis	V	62	Derecho	Latescente	Trasudado	No	Negativo
7	VHC	M	77	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
8	Etílica	V	54	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
9	Etílica+VHC	V	44	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
10	VHC	M	80	Izquierdo	Latescente	Trasudado	Si	Negativo

Sexo: V= Varón; M= Mujer

VHC: virus hepatitis C

*(según criterios Light)

Se seleccionó a un grupo consecutivo de 48 pacientes diagnosticados de cirrosis y que presentaban derrame pleural secundario, con criterios de Light compatibles con trasudado, que fueron estudiados mediante toracocentesis diagnóstica en nuestro

Servicio en el mismo período de tiempo (pero sin cumplir los criterios para el diagnóstico de quilotórax).

En la tabla 17 se comparan las principales características clínicas cualitativas de los quilotórax secundarios a cirrosis con los hidrotórax hepáticos, y en la tabla 18 las principales variables cuantitativas. Asimismo, comparamos la supervivencia de dicho grupo con los 10 pacientes diagnosticados de quilotórax secundario a cirrosis. Se comprobó que la supervivencia era semejante en ambos grupos (Tabla 19 y figura 6)

Tabla 17. Comparación de las características clínicas de los quilotórax secundarios a cirrosis frente a los hidrotórax hepáticos

	Quilotórax cirrosis N = 10	Hidrotórax hepático N= 49	P(x²)
Sexo varón	7 (70%)	27 (55%)	0.60
Localización derecha	6 (60%)	41 (84%)	0.19
Localización izquierda	2 (20%)	7 (14%)	0.99
Localización bilateral	2 (20%)	1 (2%)	0.11
Aspecto amarillo pajizo	1 (10%)	35 (71%)	0.001
Aspecto serohemático	1 (10%)	8 (16%)	0.99
Aspecto latescente	8 (80%)	0 (0%)	0.001
Aspecto acuoso	0 (0%)	6 (12%)	0.56

Hubo un predominio de varones entre las cirrosis con derrames quilosos, así como a que el derrame pleural se localizara en ambos hemitórax, sin alcanzarse significación estadística. Como era de esperar, el líquido pleural fue descrito como latescente de forma exclusiva entre los quilotórax cirróticos.

Tabla 18. Comparación de edad y características bioquímicas en líquido pleural de los quilotórax secundarios a cirrosis frente a los hidrotórax hepáticos

	QUILOTÓRAX CIRROSIS N=10	HIDROTÓRAX HEPÁTICO N=49	P
EDAD (AÑOS)	66±13	63±11	0,49
COLESTEROL LP, mg/dL	44±43	21±12	< 0,01
TRIGLICÉRIDOS LP, mg/dL	226±133	28±23	<0,0001
PROTEINAS LP , g/dL	1.9±0.8	1.7±0,9	0,59
LDH LP, U/L	143 ±59	159±88	0,58
LEUCOCITOS, n/μL	276.1±230	419±466	0,35
%PMN	25±13	35±25	0,39
%LINFOCITOS	73±15	55±26	0,04
%EOSINOFILOS	2±3	0±0	ns

Valores expresados como media ± desviación estándar

Tabla 19. Comparación supervivencia de los derrames pleurales secundarios a cirrosis, según fueran quilotórax o no.

	Cirrosis + quilotórax	Cirrosis + hidrotórax	P log rank
Supervivencia (meses)	13 ± 7	17 ± 30	0.55

Valores expresados como media ± desviación estándar

DP: derrame pleural

CIRROSIS HEPATICA

QUILOTORAX SI/NO

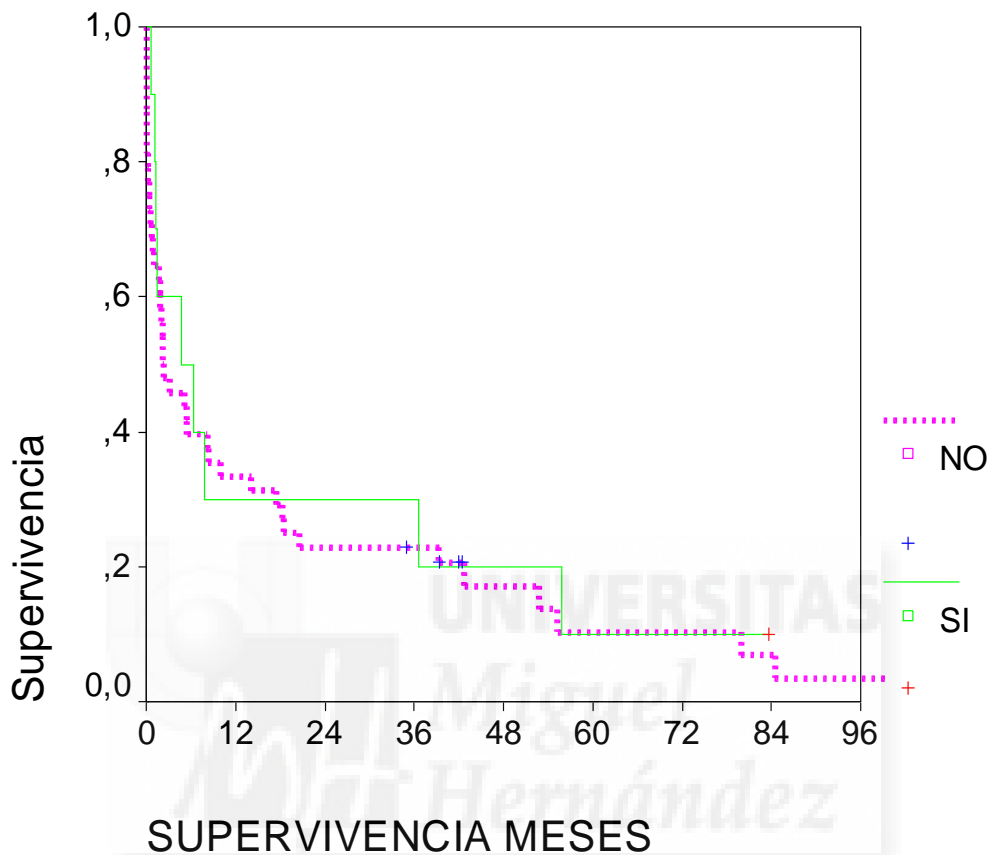


Figura 6. Curva de Kaplan Meyer para supervivencia de pacientes cirróticos con quilótórax vs no quilótórax

Al comparar los pacientes con quilótórax secundario a cirrosis con el grupo control de pacientes con hidrotórax hepático no encontramos diferencias significativas respecto a la edad media o el sexo. El aspecto del líquido pleural amarillo pajizo fue significativamente más frecuente en los hidrotórax, mientras que un aspecto latescente lo fue de los quilótórax. Como era de esperar, los valores de lípidos en líquido pleural (colesterol y triglicéridos) fueron significativamente superiores en los quilótórax frente a los hidrotórax. También observamos un aumento significativo del porcentaje de linfocitos en líquido pleural en los quilótórax. No hubo diferencias significativas en la supervivencia de ambos grupos.

3.1.2. Características de los quilotórax secundarios a insuficiencia cardiaca

En la Tabla 20 se resumen las principales características clínicas de estos 5 pacientes (3 mujeres), con una edad media de 72 años. Se realizó en todos ellos una toracocentesis diagnóstica derecha, presentando el 80% de los líquidos un aspecto latescente. El tamaño del derrame pleural era moderado en 3 casos (60%), pequeño en un caso y grande en el otro. Las etiologías principales de la insuficiencia cardiaca fueron la cardiopatía isquémica y/o hipertensiva. De los 5 pacientes, tan solo uno presentaba ascitis en la ecografía abdominal. El resto no presentaban signos de ascitis en la exploración ni tampoco en las pruebas de imagen realizadas. En la tabla 21 se muestra la comparación de los valores medios de los parámetros bioquímicos estudiados, no observando diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los quilotórax trasudativos de los pacientes cirróticos.

Tabla 20: Características clínicas de los quilotórax secundarios a insuficiencia cardiaca

Caso	Sexo	Edad	Localización	Aspecto	Trasudado/exudado *	Ascitis	Citología
1	V	62	Derecho	Latescente	Trasudado	Si	Negativo
2	M	76	Derecho	Latescente	Trasudado	No	Negativo
3	M	77	Derecho	Latescente	Trasudado	No	Negativo
4	V	77	Derecho	Amarillo	Trasudado	No	Negativo
5	M	69	Derecho	Latescente	Trasudado	No	Negativo

Sexo: V= Varón; M= Mujer *(según criterios Light)

Tabla 21. Comparación de los parámetros bioquímicos entre las principales etiologías de quilotórax trasudativos.

	CIRROSIS N=10	INSUFICIENCIA CARDIACA N=5	P
COLESTEROL LP, mg/dL	34 (16 - 56.25)	48 (32.5 - 65)	0.54
TRIGLICÉRIDOS LP, mg/dL	194.5 (168 - 222)	291 (155 - 626)	0.46
PROTEINAS LP , g/dL	2.05 (1.4 - 2.6)	2.7 (1.5 - 3.15)	0.29
LDH LP, U/L	144 (124.7 - 202)	146 (100.5 - 284)	0.90
COL. LP/COL SUERO	0.24 (0.15 - 0.29)	0.3 (0.18 - 0.39)	0.36
TG. LP/TG SUERO	2.57 (2.18 - 3.78)	2.75 (1.92 - 4.87)	0.54
PROT. LP/PROT. SUERO	0.29 (0.18 - 0.44)	0.41 (0.26 - 0.47)	0.39
LDH LP/LDH SUERO	0.45 (0.28 - 0.56)	0.40 (0.24 - 0.54)	0.62
LEUCOCITOS, n/μL	335 (77.5 - 546)	90 (23, - ns)	0.20
%PMN	22 (8 - 35)	Perdido	-
%LINFOCITOS	78 (60 - 91)	Perdido	-
%EOSINOFILOS	0 (0 - 5)	Perdido	-

COL= Colesterol; TG= Triglicéridos; PROT.= Proteínas.

Valores expresados en mediana percentil 25- percentil 75

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia de los 10 pacientes diagnosticados de quilotórax secundario a cirrosis (mediana de 5 meses, IC95% 0-14 meses) frente a los 5 de insuficiencia cardíaca (mediana 10 meses, IC95% 0-26 meses). La supervivencia actuarial de los quilotórax cirróticos a los 6 meses (33%), al año (22%) y a los 3 años (11%) fue peor que la de los quilotórax secundarios a ICC (60%, 40% y 20%, respectivamente).

Tabla 22. Comparación supervivencia de los quilotorax trasudativos, según fueran secundarios a cirrosis o a insuficiencia cardiaca.

	Cirrosis	Insuficiencia Cardíaca	P log rank
Supervivencia (meses)	13 ± 7	17 ± 8	0.55

Valores expresados como media ± desviación estándar

DP: derrame pleural

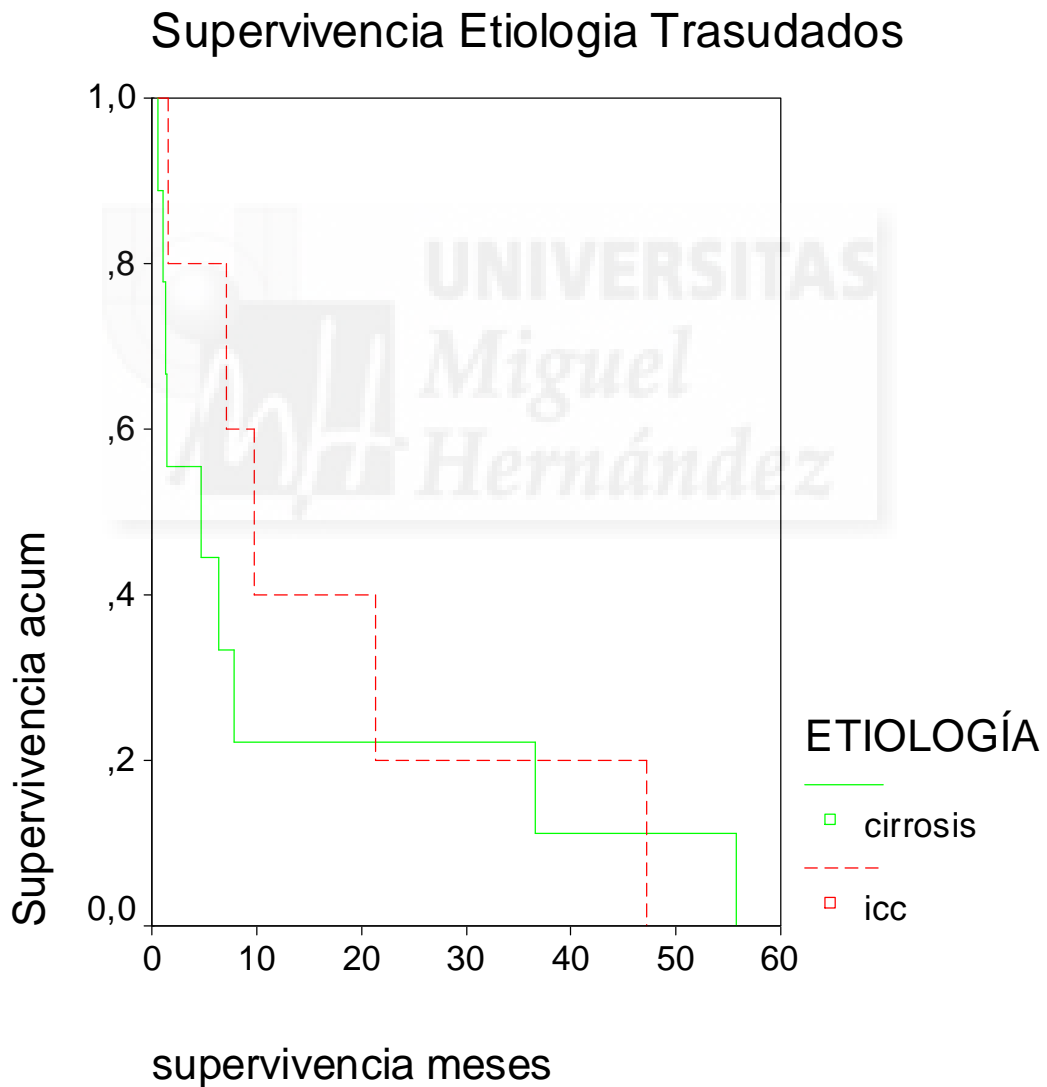


Figura 7. Curva de Kaplan Meyer para supervivencia de pacientes cirróticos con quilotorax trasudativo vs pacientes con insuficiencia cardiaca y quilotorax trasudativo

3.2. Características de quilotórax exudativos

En la tabla 23 se muestran las características bioquímicas de los quilotórax exudativos

Tabla 23. Características bioquímicas de los quilotórax exudativos (n=37, excluyendo dos pacientes con doble diagnóstico y un paciente con quilotórax idiopático)

Parámetro	Exudados
Colesterol , mg/dL	98±37
Triglicéridos, mg/dL	758±737
Proteínas totales, g/dL	4,0±1,0
Albúmina, mg/dl	2283±628
LDH , U/L	540±1,092
CEA, ng/mL	82,2±219,9
pH	7,39±0,08
Células, n/μL	2,025±3,580
Polimorfonucleares, %	18,9±22,1
Linfocitos, %	80,4±22,7
Eosinófilos, %	0,6±3,5
Hematíes, n/μL	89688±499042

Valores expresados como media ± desviación estándar

3.2.1 Características de los quilotórax postraumáticos.

A propósito de los resultados presentados por Agrawal y colaboradores (38), se han comparado los niveles medios de LDH (y otros parámetros en líquido pleural y sus cocientes LP/S) en pacientes con quilotórax de etiología traumática (7 pacientes, incluyendo 3 postraumáticos y 4/6 postquirúrgicos que contaban con determinaciones en líquido pleural) que fueron 457 ± 186 UI/L frente a los exudados no traumáticos (561 ± 1225), excluyendo a los trasudados (Figura 8). Así mismo se compararon mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney) los niveles en líquido pleural (y sus correspondientes cocientes o gradientes con los valores séricos) de estos dos grupos de pacientes (Ver Tabla 24). Salvo en el caso de la LDH (y su cociente LP/S), no observamos diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros bioquímicos del líquido pleural.

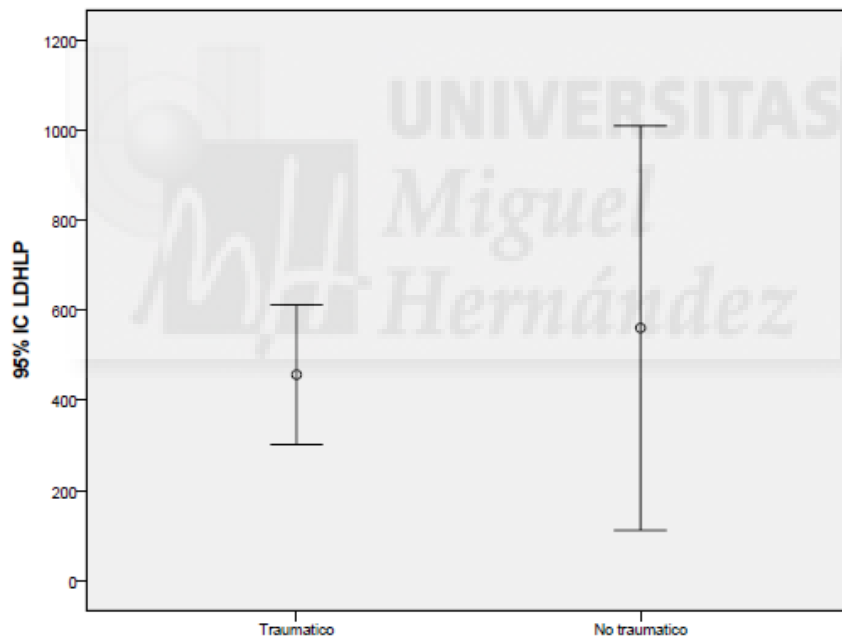


Figura 8. LDH en líquido pleural en quilotórax exudativos traumáticos vs no traumáticos. Valores expresados como Media (IC95%).

Tabla 24. Niveles de Colesterol, triglicéridos, proteínas y LDH en quilotórax exudativos traumáticos vs no traumáticos

	Traumático (n=7)	No traumático (n=31)	p
Edad, años	60 (44-65)	65 (52-74)	0,22
Colesterol LP, mg/dL	88 (55-103)	89 (77-111)	0,37
Triglicéridos LP, mg/dL	1078 (233-1342)	386 (204-1107)	0,53
Proteínas LP, g/dL	3,3 (2,3-4,7)	4,2 (3,3-4,9)	0,12
LDH LP, U/L	460 (388-617)	270 (203-409)	0,02
Albúmina, mg/dL	1870 (1160-2210)	2365 (1915-2760)	0,054
Células LP	1486 (112-3953)	901 (285-2412)	0,94
Hematíes LP	6930 (532-2252985)	1985 (1087-7781)	0,52
Colesterol LP/S	0,49 (0,37-0,65)	0,48 (0,43-0,66)	0,79
Triglicéridos LP/S	4,24 (1,05-12,45)	2,99 (1,71-10,7)	0,86
Proteínas LP/S	0,53 (0,4-0,65)	0,63 (0,52-0,69)	0,21
LDH LP/S	1,03 (0,88-1,28)	0,66 (0,57-1,06)	0,03
Albúmina S-LP	680 (430-1095)	870 (590-1240)	0,67

LP= líquido pleural; S = suero

Valores expresados como mediana (P25 - P75)

3.2.2 Características de los quilotórax secundarios a malignidad.

La figura 9 ilustra la distribución bienal de los quilotórax secundarios a malignidad.

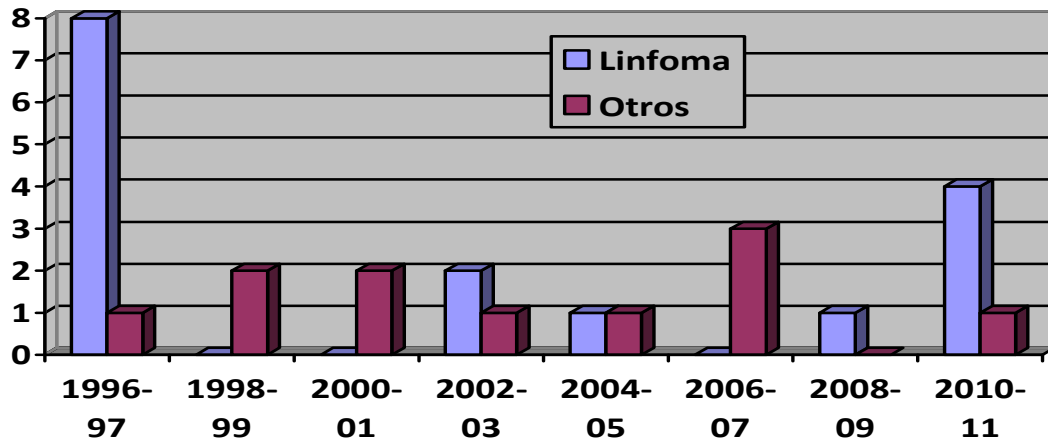


Figura 9: Distribución bienal de los quilotórax secundarios a malignidad

En la Tabla 25 se resumen las principales características clínicas de los 16 pacientes con diagnóstico de linfoma y en la Tabla 26 la de los 11 pacientes con otras neoplasias.



Tabla 25. Características de los quilotórax secundarios a linfoma

Sexo	Edad	Tipo	Localización	Aspecto	Trasudado /exudado*	Citología LP	Biopsia pleural
M	75	LNH	Derecho	Amarillo	Exudado	Negativo	NR
V	65	LNH	Derecho	Latescente	Exudado	Negativo	Positivo
M	62	LNH	Izquierdo	Amarillo	Exudado	Positivo	NR
M	74	LNH	Bilateral	Amarillo	Exudado	Positivo	NR
M	70	LNH	Izquierdo	Latescente	Exudado	Negativo	NR
M	71	LNH	Derecho	Latescente	Exudado	Negativo	NR
M	64	LNH	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	NR
M	35	LH	Bilateral	Latescente	Exudado	Positivo	NR
V	78	LNH	Derecho	Latescente	Exudado	Positivo	NR
M	60	LH	Bilateral	Amarillo	Exudado	Negativo	NR
V	53	LNH	Izquierdo	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	52	LH	Derecho	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	51	LNH	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	Positivo
V	70	LNH	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	68	LNH	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	NR
M	63	LH	Izquierdo	Latescente	Exudado	Negativo	NR

V= Varón; M= Mujer; LH= Linfoma Hodgkin; LNH= Linfoma no Hodgkin; LP=Líquido Pleural.

NR= no realizado; * Según criterios de Light

Obtuvimos demostración cito-histológica de malignidad en cavidad pleural en 6/16 (37,5%) quilotórax por linfoma (4 por citología positiva del líquido pleural y 2 por biopsia pleural transparietal), similar a la encontrada en quilotórax malignos por otras neoplasias (4/11, 36%)

Tabla 26. Características de los quilotórax secundarios a otros procesos malignos

Sexo	Edad	Origen	Localización	Aspecto	Trasudado /Exudado*	Citología	Biopsia pleural
V	65	Esófago	Bilateral	Latescente	Exudado	Positivo	NR
V	65	Bronquial	Derecho	Serohemático	Exudado	Negativo	NR
M	50	Mama	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	53	Gástrico	Bilateral	Latescente	Exudado	Positivo	NR
M	74	Ovárico	Derecho	Hemático	Exudado	Positivo	NR
M	48	Bronquial	Derecho	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	31	Sarcoma Kaposi	Bilateral	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	74	Desconocido	Derecho	Amarillo	Exudado	Negativo	NR
V	81	Gástrico	Derecho	Latescente	Exudado	Positivo	NR
M	58	Tiroides	Izquierdo	Latescente	Exudado	Negativo	NR
V	76	Bronquial	Derecho	Latescente	Exudado	Negativo	NR

M= mujer; V= varón; NR= No realizada * Según criterios de Light

Se comparó la supervivencia de los pacientes con quilotórax secundarios a linfoma (mediana 18 meses, IC 95% 0-41 meses) frente a aquellos con quilotórax debido a otras causas neoplásicas (mediana 3 meses, IC95% 0-7 meses), objetivando una mayor supervivencia en el primer grupo alcanzando la significación estadística. (Tabla 27 y Figura 10). El porcentaje de supervivencia en quilotórax por linfoma al año, a los 3 años y a los 5 años fue de 53%, 32% y 24%, mejor que en los quilotórax secundarios a otras neoplasias (29%, 12% y 0%, respectivamente).

Tabla 27. Media de supervivencia según tipo de neoplasia

	Linfoma	Otras neoplasias	P (Log Rank)
Supervivencia (meses)	45 ± 15	11 ± 4	0.035

Valores expresados como media ± desviación estándar

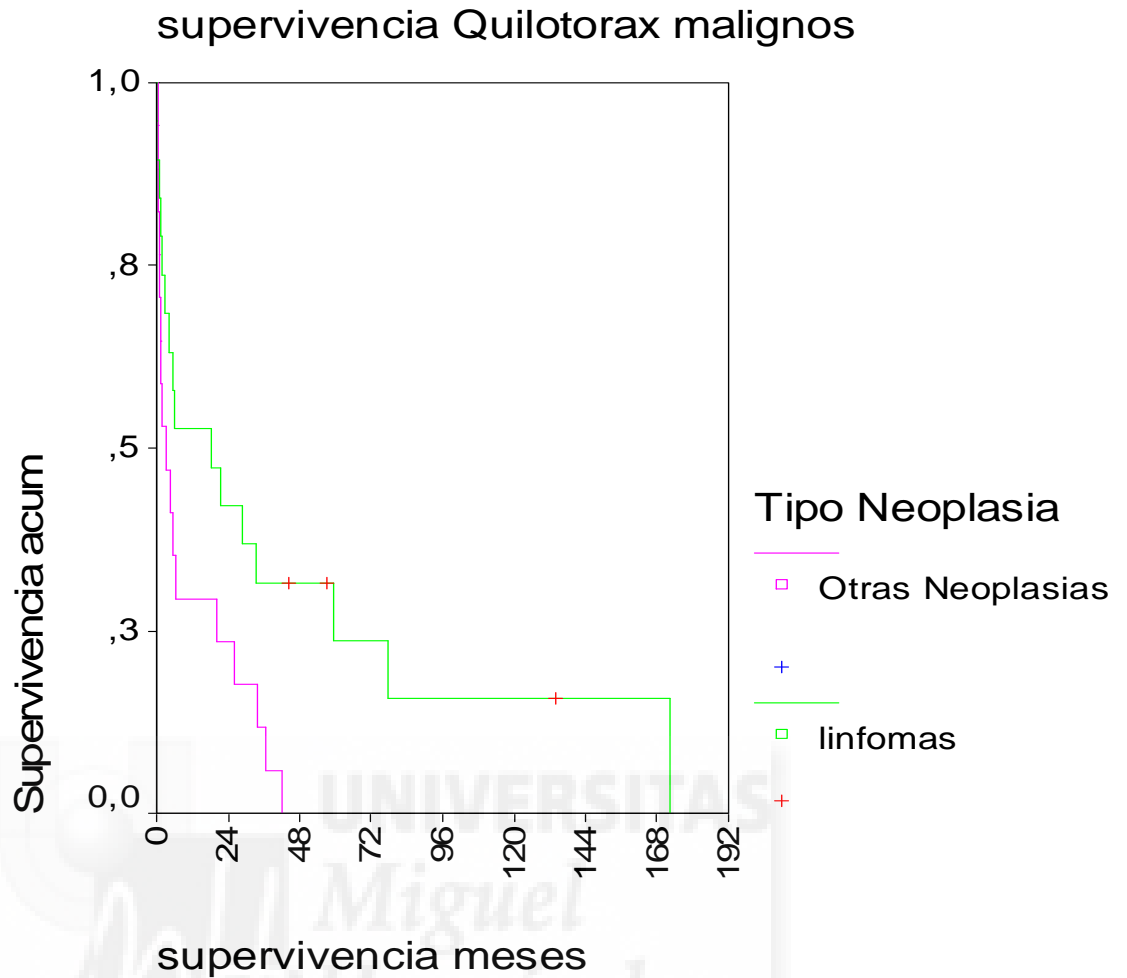


Figura 10: Curva Kaplan Meyer de supervivencia de pacientes con quilotórax secundario a linfoma frente a quilotórax secundarios a otras neoplasias

Se seleccionó a un grupo de 27 pacientes diagnosticados de linfoma y que presentaban derrame pleural secundario, que fueron estudiados mediante toracocentesis diagnóstica en nuestro Servicio en el mismo período de tiempo (pero sin cumplir los criterios para el diagnóstico de quilotórax).

Al comparar los pacientes con quilotórax secundario a linfoma con el grupo control de pacientes con linfoma con derrame pleural no quiloso no encontramos diferencias significativas respecto a la edad media o el sexo. El aspecto del líquido pleural amarillo pajizo fue significativamente más frecuente en los no quilosos, mientras que un aspecto latescente lo fue de los quilotórax. Como era de esperar, los valores de triglicéridos en líquido pleural fueron significativamente superiores en los quilotórax frente a los no quilosos, pero no así con los niveles de colesterol. También observamos

un aumento significativo de la LDH pleural en los derrames no quilosos. No hubo diferencias significativas en el número total de leucocitos ni en su recuento diferencial (Tablas 28 y 29).

Tabla 28. Comparación de las características clínicas de los quilotórax secundarios a linfoma frente a los linfomas con derrame pleural no quiloso

	Quilotórax linfoma (n=16)	No quilotórax linfoma (n=27)	P(χ^2)
Sexo varón	7 (41%)	13 (48%)	0.90
LNH	12 (75%)	25 (92%)	0.28
Localización derecha	5 (31%)	11 (41%)	0.74
Localización izqda.	4 (25%)	16 (59%)	0.06
Localización bilateral	7 (44%)	0 (0%)	0.001
Aspecto amarillo	4 (25%)	17 (63%)	0.04
Aspecto serohemático	0 (0%)	7 (26%)	0.07
Aspecto latescente	12 (75%)	0 (0%)	p < 0.0001
Aspecto otros	0 (0%)	3 (11%)	0.45

LNH= Linfoma no Hodgkin

Los quilotórax secundarios a linfoma fueron significativamente más frecuentes en ambos hemitórax, predominando el hemitórax izquierdo en los derrames linfomatosos no quilosos. Los derrames pleurales no quilosos fueron descritos como amarillo-pajizos o serohemáticos con una mayor frecuencia.

Tabla 29. Comparación de edad y características del líquido pleural de los quilotórax secundarios a linfoma frente a los linfomas con derrame pleural no quiloso

	QUILOTÓRAX LINFOMA N=16	NO QUILOTÓRAX LINFOMA N=27	P
EDAD (AÑOS)	64±11	63±18	0,49
COLESTEROL LP, mg/dL	85±25	76±23	0,24
TRIGLICÉRIDOS LP, mg/dL	638±551	50±37	<0,0001
PROTEINAS LP , g/dL	3,9±1,2	3.7±0,9	0,54
LDH LP, U/L	286 ±157	1389±2028	0,04
LEUCOCITOS, n/μL	2814±4751	3977±7132	0,57
%PMN	13±19	22±22	0,18
%LINFOCITOS	86±21	74±27	0,14
%EOSINOFILOS	1±5	0±0	ns

Valores expresados como media ± desviación estándar

Tabla 30. Comparación citohistología de malignidad en los pacientes con quilotórax y linfoma vs derrame pleural no quiloso y linfoma.

	Quilotórax y linfoma	No quilotórax y linfoma	P
CITOHISTOLOGIA DE MALIGNIDAD EN PLEURA	6/16 (37,5%)	18/27 (67%)	< 0.05

La demostración cito-histológica en cavidad pleural de los derrames pleurales no quilosos secundarios a linfoma (18/27, 67%) fue significativamente superior ($p < 0,05$) a la de los quilotórax por linfoma (37,5%). En el grupo de linfomas sin quilotórax la citología del líquido pleural fue positiva en 16 pacientes (en otro paciente adicional fue positiva la biopsia pleural transparietal y en el paciente restante fue positiva la biopsia dirigida por videotoracoscopia).

También analizamos si estos dos tipos de derrame secundario a linfoma tenían un pronóstico diferente, comparando la supervivencia del grupo no quiloso con los 16 pacientes diagnosticados de quilotórax secundario a linfoma y se comprobó que la supervivencia era significativamente mayor en el grupo que presentaba linfoma con derrame pleural quiloso. (Tabla 31 y figura 11)

Tabla 31. Comparación de supervivencia de linfoma con derrame quiloso frente a linfoma con derrame pleural no quiloso

	Linfoma + quilotórax	Linfoma + DP no quilotórax	P log rank
Supervivencia (meses)	28 ± 10	10 ± 4	0.03

Valores expresados como media ± desviación estándar

DP=Derrame pleural

Se comparó la supervivencia de los pacientes con quilotórax secundarios a linfoma (mediana 18 meses, IC 95% 0-41 meses) frente a aquellos con linfoma sin quilotórax (mediana 2 meses, IC95% 1-4 meses), objetivando una mayor supervivencia en el primer grupo alcanzando la significación estadística. (Tabla 31 y Figura 11). El porcentaje de supervivencia en quilotórax por linfoma al año, a los 3 años y a los 5 años fue de 53%, 32% y 24%, mejor que en los no quilotórax secundarios a linfoma (24%, 4% y 0%, respectivamente).

DERR. PLEURAL LINFOMA

QUILOTORAX SI/NO

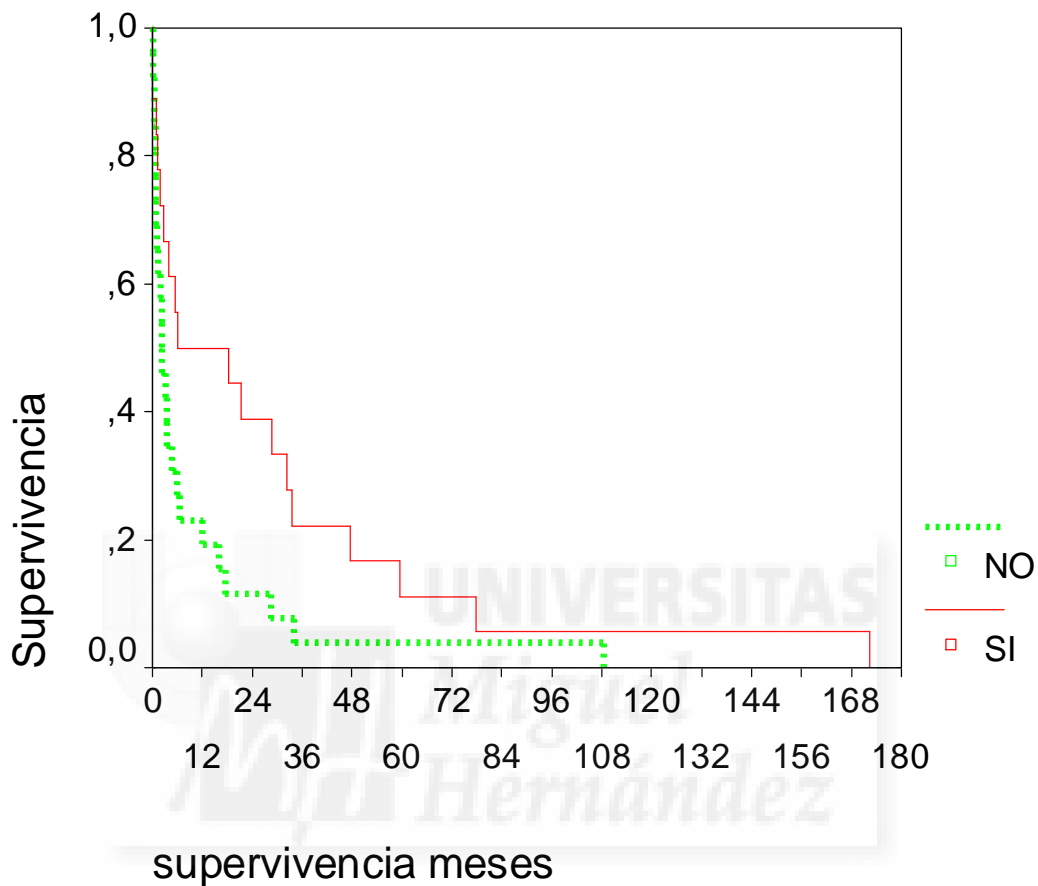


Figura 11. Curva Kaplan Meyer de supervivencia para pacientes con linfoma y quilotorax frente a pacientes con linfoma y derrame pleural no quilotorax

4. TRATAMIENTO DEL QUILOTORAX

Los principales tratamientos aplicados fueron la quimioterapia y radioterapia (24%) y los diuréticos (12%). En un tercio de los casos se administraron varios tratamientos, combinando diuréticos, toracocentesis evacuadoras, drenajes endotorácicos, dieta rica en triglicéridos de cadena media, somatostatina, quimioterapia y la derivación transyugular intrahepática portosistémica (TIPS) en función de la

etiología y las necesidades de cada paciente. Se desestimó el tratamiento en 8 pacientes. En 4 de ellos por el mal pronóstico presentando todos ellos una enfermedad neoplásica avanzada (3 pacientes con Linfoma no Hodgkin y un paciente diagnosticado de adenocarcinoma de esófago) y en los otros 4 restantes por resolución espontánea del quilotórax teniendo dos de estos cuatro pacientes un quilotórax de etiología postraumática, uno de ellos por traumatismo costal y el otro paciente presentando el diagnóstico de asma bronquial con aparición de un quilotórax que fue atribuido a un golpe de tos en el contexto de una reagudización. Un tercer paciente se sometió a una lobectomía por un carcinoma epidermoide y el quilotórax se diagnosticó y resolvió en el mismo acto quirúrgico y por último un quilotórax idiopático con resolución espontánea tras siete días del diagnóstico. (Tabla 32)

Tabla 32. Tratamientos administrados

Tratamiento	N (%)
Quimio/Radioterapia	14 (24.1%)
Diuréticos	7 (12.1%)
Drenaje Tubo	4 (6.9%)
Dieta	2 (3.4%)
Dieta + Octeotrido	1 (1.7%)
Drenaje Intraoperatorio	1 (1.7%)
Ligadura Conducto	1 (1.7%)
Varios	20 (34.5%)
No tratamiento	8 (13.8%)

Las opciones terapéuticas seguidas en cada tipo de quilotórax fueron muy diferentes, con un predominio del uso de diuréticos en los trasudados y de la quimioterapia/radioterapia en los exudados (Tabla 33).

Tabla 33. Opciones terapéuticas utilizadas según el tipo de quilotórax.

Tratamiento	Exudados (n=37)	Trasudados (n=18)
Drenaje Tubo	3 (7,7%)	1 (5,6%)
Ligadura Conducto	1 (2,6%)	--
Diuréticos	--	6 (33,3%)
Dieta	1 (2,6%)	1 (5,6%)
Quimio/Radioterapia	14 (35,9%)	--
Dieta + Octeotrido	1 (2,6%)	--
Drenaje Intraoperatorio	1 (2,6%)	--
Varios	10 (27%)	8 (44,4%)
Desestimado	6 (16,2%)	2 (11,2%)

Los dos pacientes que presentaron un doble diagnóstico para la etiología del quilotórax, precisaron tratamiento. En uno de ellos diagnosticado de LNH y ascitis quilosa por hipertensión portal, se colocó drenaje torácico sin resolución del derrame. El otro paciente diagnosticado de carcinoma de colon con adenopatías retroperitoneales, en el postoperatorio sufrió un episodio de descompensación de cardiopatía isquémica junto con niveles séricos de albúmina bajos, y se trató con diuréticos presentando mejoría pero sin resolución completa. Ambos pacientes fallecieron con persistencia del derrame pleural en la radiografía tras 22 semanas de evolución el primero y 7 semanas el segundo.

En el paciente con quilotórax idiopático, el derrame pleural se resolvió a los siete días del diagnóstico sin necesidad de realizar ninguna medida terapéutica.

5. RESOLUCIÓN DEL QUILOTÓRAX

5.1 Resolución según el tipo de quilotorax

La resolución fue similar en ambos grupos, algo más favorable para los exudativos, que presentaron una mayor tasa de resoluciones (Tabla 34).

Tabla 34. Resolución del derrame según el tipo de quilotorax

Tipo de derrame	Resolución	Mejoría	No resolución
Exudado (38)	17 (44,7%)	2 (5,3%)	19 (50%)
Trasudado (18)	6 (33,3%)	3 (16,7%)	9 (50%)

$p=0.34$ (Ji cuadrado)

5.2 Resolución según la etiología del quilotorax.

En cuanto a la resolución por etiologías del quilotorax, fueron los secundarios a causa traumática/quirúrgica los que presentaron evolutivamente el mayor porcentaje de resolución (tabla 35).

Tabla 35. Resolución del derrame según la etiología

Tipo de derrame	Resolución	Mejoría	No resolución
Neoplásica	8 (29,6%)	1 (3,7%)	18 (66,7%)
Cirrosis	3 (30%)	1 (10%)	6 (60%)
Insuficiencia cardiaca	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
Otras causas médicas	3 (50%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)
Causas traumáticas/quirúrgicas	8 (88,9%)	1 (11,1%)	--

$p=0,06$ (Ji cuadrado)

6. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS QUILOTORAX

6.1. Supervivencia global

Durante el seguimiento se constataron 43 éxitos (77%), 15 en pacientes con trasudado (88%) y 28 con exudado (72%). La media global de supervivencia fue de 55 ± 10 meses y la mediana fue de 10 meses (IC 95%, 0 a 26 meses). La supervivencia actuarial fue del 49% al año, del 37% a los 3 años, del 27% a los 5 años y del 25% a los 10 años (Ver Figura 12).

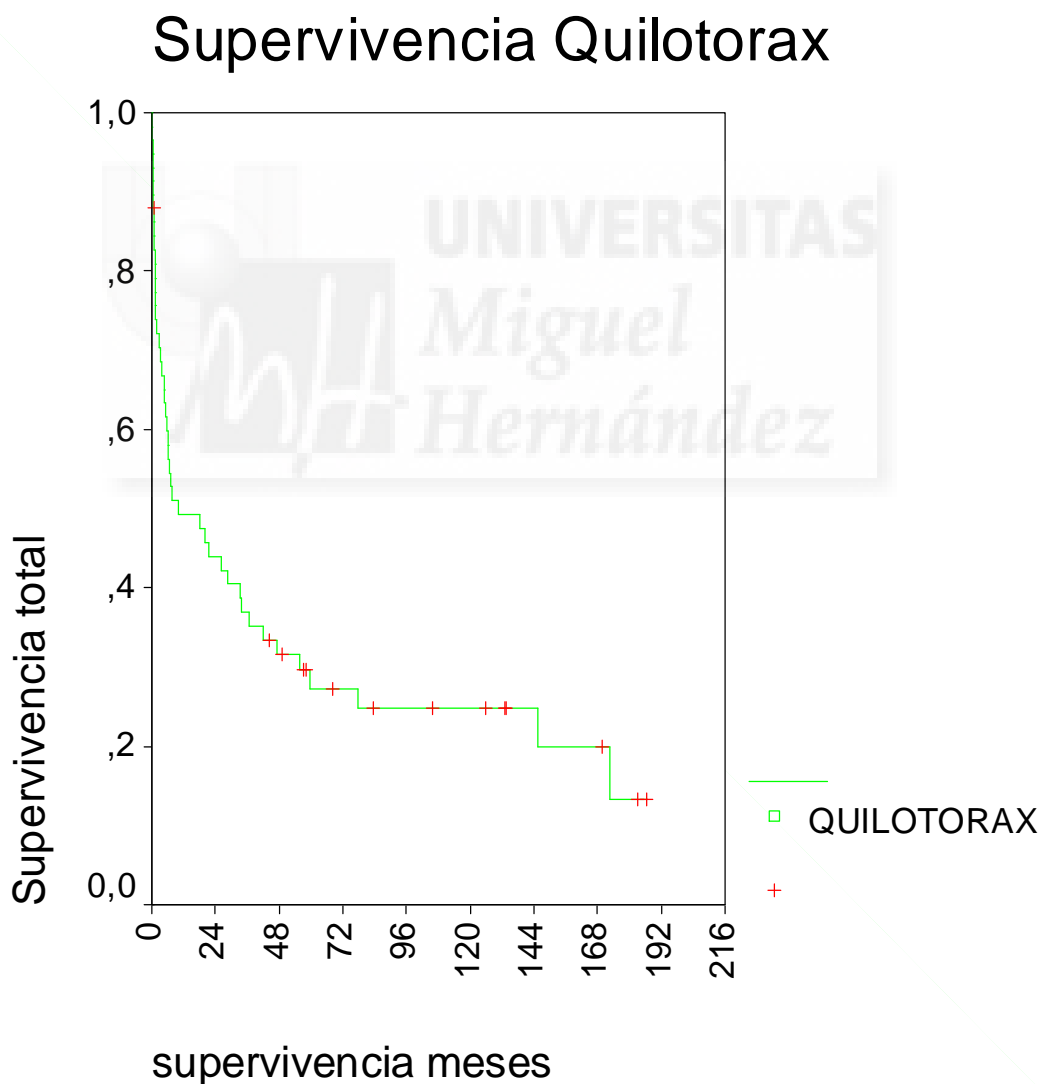


Figura 12. Curva de supervivencia de los pacientes con derrame pleural tipo quilotórax.

6.1.1. Modelo final de supervivencia

La edad, los niveles de albúmina y CEA en líquido pleural, la etiología neoplásica y el tamaño fueron los factores independientes asociados a una peor supervivencia (Tabla 36).

Tabla 36. Regresión de Cox para la identificación de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con quilotórax

Variables pronósticas	HR (IC95%)	p
Edad (Incremento 1 año)	1,044 (1,012 a 1,077)	0,006
Albúmina líquido pleural (descenso 1mg/dL)	0,999 (0,998 a 0,999)	<0,001
CEA líquido pleural (incremento 1ng/mL)	1,003 (1,001 a 1,005)	0,003
Origen neoplásico	5,89 (1,79 a 19,3)	0,003
Tamaño grande/masivo	3,96 (1,65 a 9,51)	0,002

HR (IC 95%): Hazard Ratio (Intervalo de confianza del 95%)

6.2. Supervivencia y tipo de quilotórax

Los pacientes con quilotórax trasudativo presentaron una supervivencia inferior (mediana 6 meses, IC95% 0 - 13 meses) que los pacientes con exudado (mediana 20 meses, IC 95% 0 - 46 meses) aunque sin llegar a la significación estadística (Tabla 37 y figura 13). Las supervivencias actuariales al año, a los 3 años y a los 5 años fueron para los trasudados 39%, 33% y 21% y para los exudados 54%, 38% y 32%, respectivamente.

Tabla 37. Tiempo de supervivencia en relación al tipo de derrame pleural

Tipo de derrame	Media supervivencia
Exudado	61± 12 meses
Trasudado	38± 12 meses

$p=0.68$ (log – rank)

Funciones de supervivencia

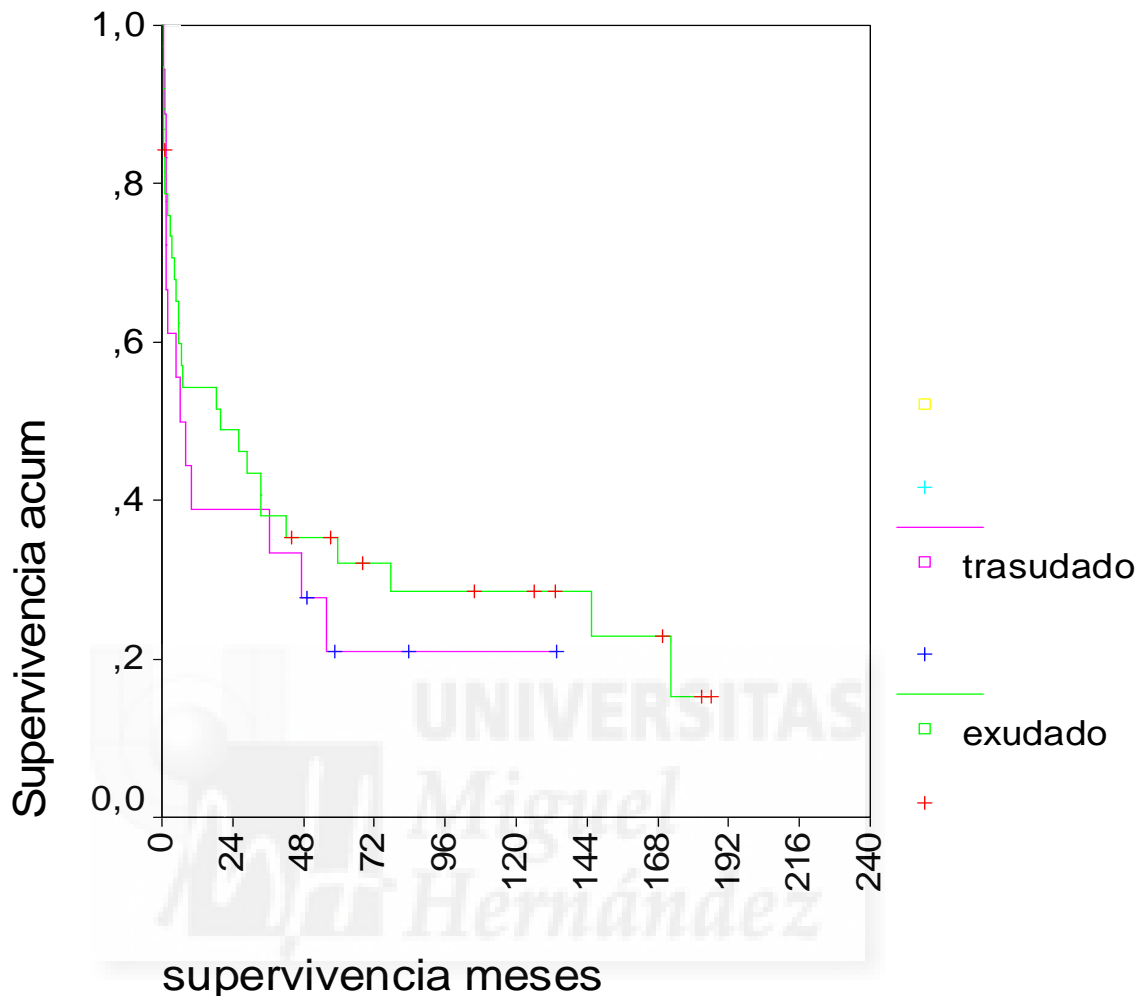


Figura 13. Supervivencia en relación al tipo de quilotorax, exudado o trasudado (log rank: $p=0.68$)

6.2.1. Modelos de supervivencia según el tipo de quilotorax

Aunque el tipo de quilotorax no se comportó como una variable pronóstica de supervivencia, sí que modificó de forma relevante la interpretación del resto de factores pronósticos (Tablas 38 y 39)

Se puede observar que en ambos tipos de quilotorax las variables pronósticas fueron prácticamente las mismas, a excepción del origen neoplásico que solamente se incluyó en los exudados. Sin embargo, la fuerza de la asociación entre las variables pronósticas y la supervivencia (expresada con el Hazard Ratio) fue de mayor magnitud

en los trasudados para el tamaño del derrame pleural (grande/masivo), seguido del incremento de la edad y el descenso de la albumina.

Tabla 38. Regresión de Cox para la identificación de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con quilotórax tipo exudado.

Variables pronósticas	HR (IC95%)	p
Edad (Incremento 1 año)	1,030 (0,996 a 1,066)	0,08
Albúmina líquido pleural (incr 1mg/dL)	0,999 (0,997 a 1,000)	0,015
CEA líquido pleural (incr 1ng/mL)	1,002 (1,000 a 1,004)	0,018
Origen neoplásico	8,81 (1,74 a 44,5)	0,008
Tamaño grande/masivo	2,55 (0,91 a 7,11)	0,07

HR (IC 95%): Hazard Ratio (Intervalo de confianza del 95%)

Tabla 39. Regresión de Cox para la identificación de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con quilotórax tipo trasudado

Variables pronósticas	HR (IC95%)	p
Edad (Incremento 1 año)	1,152 (1,018 a 1,304)	0,025
Albúmina líquido pleural (incr 1mg/dL)	0,997 (0,995 a 0,999)	0,013
CEA líquido pleural (incr 1ng/mL)	1,036 (0,996 a 1,077)	0,079
Tamaño grande/masivo	8,14 (1,32 a 50,1)	0,024

HR (IC 95%): Hazard Ratio (Intervalo de confianza del 95%)

6.3. Supervivencia según etiología del quilotórax

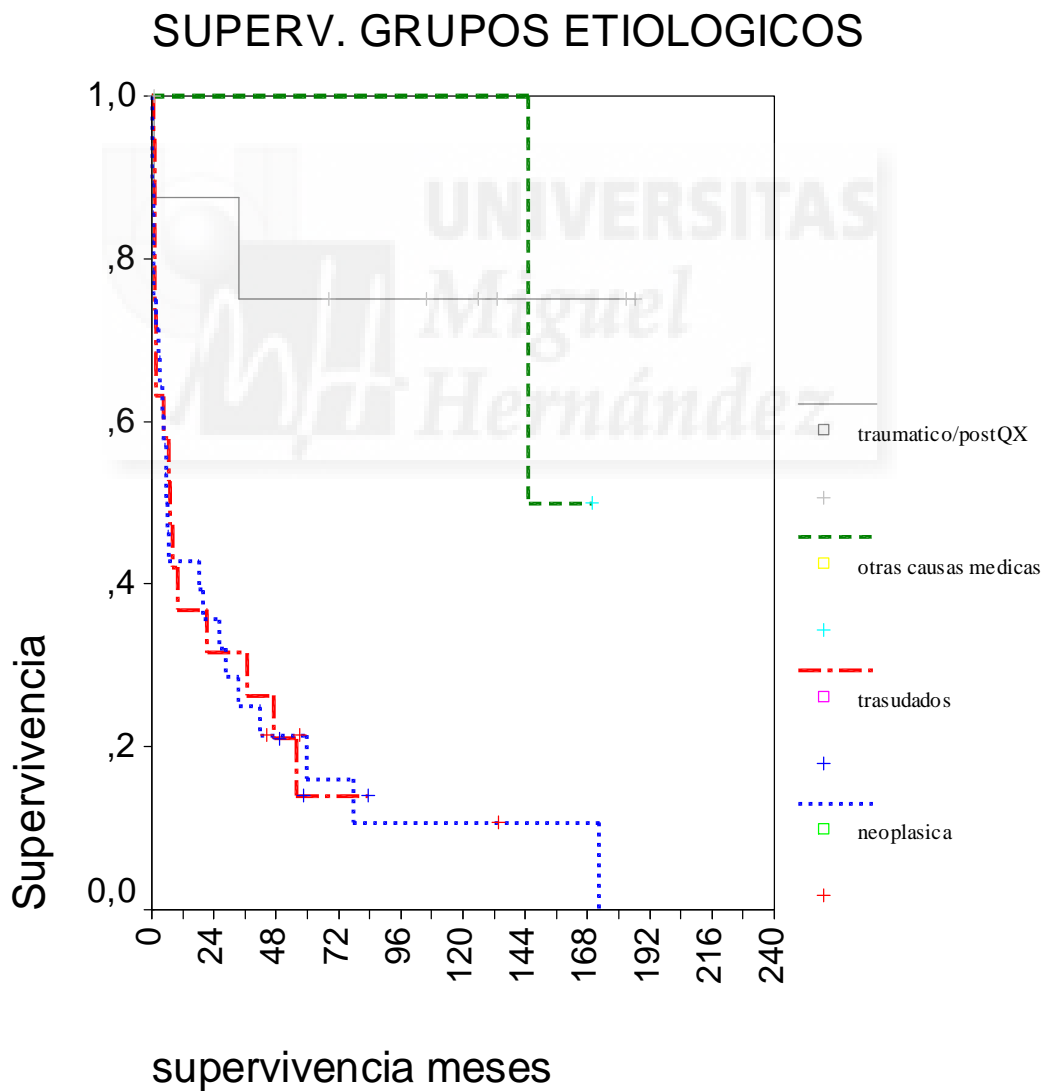
La etiología del quilotórax fue un importante determinante de la supervivencia de estos pacientes, siendo la expectativa de vida menor en los quilotórax trasudativos y de etiología neoplásica, cuyas medianas de supervivencia rondaron el semestre (Tabla 40 y figura 14). La supervivencia actuarial al año, 3 años y 5 años fue para los quilotórax neoplásicos de 43%, 25% y 16%, y para los trasudativos de 37%, 32% y 0%, respectivamente, significativamente peor que para los otros 2 grupos (log rank $p=0,0006$).

Tabla 40. Tiempo de supervivencia en relación a la etiología del quilotórax

Etiología/ Supervivencia	Media \pm SD	Mediana (IC 95%)
Neoplásica (n=28)	33 \pm 11	6 meses (3 - 8)
Trasudado (n=19)	24 \pm 7	7 meses (3 - 12)
Otras causas médicas (n=2)	157 \pm 9	145 meses (---)
Post-traumático/Qx (n=9)	144 \pm 26	> 180 meses (---)

$p=0,0006$ (log-rank)

Figura 14. Supervivencia según etiología del quilotórax



DISCUSION

El quilotórax es un tipo de derrame pleural que ocurre por la rotura u obstrucción del conducto torácico (o alguna de sus ramas tributarias), o por el paso de quilo (líquido linfático de origen intestinal) acumulado en el espacio peritoneal (ascitis quilosa). Como consecuencia de ello, hay una fuga de quilo al espacio pleural. Se trata de un líquido que en la mayoría de los casos tiene apariencia lechosa y con un alto contenido en triglicéridos. Por el contrario, un pseudoquilotórax, que también puede tener un aspecto lechoso, tiene una alta concentración de colesterol o de complejos globulina-lecitina que se acumulan debido a una infección-inflamación pleural crónica. Los pseudoquilotórax son mucho menos frecuentes que los quilotórax. El conocimiento de la anatomía del conducto torácico, los componentes del quilo y las diversas etiologías del quilotórax son importantes para establecer una adecuada pauta diagnóstica y actitud terapéutica.

La baja incidencia del derrame pleural con características de quilotórax ha obligado a obtener los datos epidemiológicos disponibles de estudios generalmente retrospectivos, que abarcan intervalos de tiempo prolongados y gran número de pacientes sometidos a toracocentesis, así como de publicaciones de casos aislados o series pequeñas de casos. En nuestro estudio ha sido igualmente necesario establecer un largo período de inclusión de pacientes, iniciándose el reclutamiento el 1 de Enero de 1996 y finalizando el 31 de Diciembre del 2010. Durante dicho periodo se realizaron 2415 toracocentesis diagnosticas consecutivas en el Servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Alicante. De ellas, 58 (2.4%) cumplieron los criterios de inclusión del estudio, lo que representa una prevalencia similar a la de otras series (24) sin observar un claro predominio por sexo (52% mujeres). Posteriormente se estableció un período de seguimiento que finalizó 4 años después del cierre del estudio.

La sospecha de quilotórax se produce generalmente en el momento de la toracocentesis, al observar el aspecto lechoso del líquido pleural. Teniendo en cuenta que la realización del lipidograma resulta un procedimiento caro, además de técnicamente dificultoso, con una exactitud dependiente de la metodología empleada, la determinación de los valores de triglicéridos en líquido pleural se considera la mejor

manera (más práctica y asequible) de diagnosticar un quilotórax. Los valores de triglicéridos en líquido pleural superiores a 110 mg/dl (criterio 1) tienen una alta sensibilidad diagnóstica pero una baja especificidad. En un trabajo previo, nuestra experiencia fue que todos los líquidos pleurales positivos para quilomicrones tenían valores de triglicéridos > 110 mg/dL (50), pero el valor predictivo positivo de este criterio para quilotórax fue bajo (58%). Sin embargo, ya que los valores de triglicéridos pueden estar también elevados en el pseudoquilotórax, debe exigirse también un cociente de colesterol entre líquido pleural y suero menor de 1 (criterio 3). Se ha propuesto un tercer criterio, que es el cociente de triglicéridos entre líquido pleural y suero mayor de 1 (criterio 2), con la finalidad de excluir a los pacientes con hipertrigliceridemia. Siguiendo las recomendaciones de la Normativa SEPAR sobre diagnóstico y tratamiento del derrame pleural (93) se han aplicado de forma conjunta los 3 criterios propuestos para conducir a una mayor especificidad diagnóstica.

Criterio 1: El punto de corte situado en 110 mg/dL de triglicéridos en líquido pleural exigido para el criterio 1, se fundamentó en la experiencia recogida por la literatura (15, 25, 26, 35) que viene aceptando ese valor de forma casi universal. Algunos autores han utilizado un punto de corte superior (200 mg/dL) que, sin embargo, consideramos inaceptable por reducir significativamente la sensibilidad diagnóstica a expensas de un incremento de la especificidad. (88, 89, 90). Debe recordarse además que muchos de los pacientes con quilotórax son enfermos hiponutridos (neoplásicos, cirróticos, postquirúrgicos, etc) en los cuales es previsible una reducción en el aporte de nutrientes (incluidos triglicéridos) a la circulación linfática desde el intestino, lo que puede enmascarar la presencia de un quilotórax si además se imponen niveles de triglicéridos tan elevados para establecer el diagnóstico.

Criterio 2: El cociente de triglicéridos entre líquido pleural y suero mayor de 1, se exigió para evitar los falsos positivos por hipertrigliceridemia. Esta condición no se cumplió en 2 de los 56 pacientes donde se realizaron las determinaciones en líquido pleural, aunque sí se confirmó en estos 2 pacientes la presencia de quilomicrones. Uno de los pacientes fue diagnosticado de linfoma centrofolicular, mediante citología del líquido pleural, siendo éste la causa del quilotórax y se inició tratamiento con quimioterapia sin llegar a resolver el derrame. La segunda paciente que no cumple el criterio 2, es una gestante de riesgo por oligoamnios, a la que se le practica una cesárea.

Durante la intervención se objetiva la presencia de un absceso en trompa - ovario derechos que se rompe, complicándose el postoperatorio y evidenciando la presencia de diseminación abdominal en TAC de control junto con un flujo vaginal maloliente secundario a fistulización de las colecciones. En una radiografía de tórax realizada a las 48 horas de la cesárea, se observa un derrame pleural izquierdo. Teniendo en cuenta los antecedentes de infección de la paciente, podía pensarse que las características macroscópicas del derrame lechoso no necesariamente debía ser por la presencia de quilo en la cavidad pleural, sino que su origen podría ser infeccioso y estar ante un empiema, pero los hallazgos de la persistencia del aspecto latescente tras la centrifugación y la presencia nuevamente de quilomicrones en el líquido pleural confirmó el diagnóstico.

Criterio 3: el tercer criterio exigido, un cociente de colesterol entre líquido pleural y suero menor de 1, se impuso para desechar los pseudoquilotórax, caracterizados por la presencia de niveles pleurales elevados de colesterol y por tanto de un cociente de colesterol entre líquido pleural y suero mayor de 1. Este criterio no se cumplió en 2 de los 56 pacientes a los que se les realizó la determinación bioquímica. Uno de los pacientes estaba diagnosticado de sarcoma de Kaposi e infección por VIH. Debe recordarse la frecuente presencia de hipertrigliceridemia plasmática en estos pacientes, pero sin embargo fue la ausencia del criterio 3 la que hizo plantear dudas sobre el diagnóstico de quilotórax y la presencia de quilomicrones en líquido pleural lo confirmó. El segundo paciente presentaba un derrame bilateral de escasa cuantía y un cuadro clínico de dolor y edema cervical que desapareció con tratamiento esteroideo. Tras la realización de pruebas diagnósticas sin evidenciar una posible etiología, se diagnosticó de quilotórax idiopático. El derrame pleural se resolvió de manera espontánea y de la misma manera, el diagnóstico se llevó a cabo por la presencia de quilomicrones en líquido pleural.

En un estudio previo realizado por nuestro Servicio se determinaron las concentraciones de colesterol, triglicéridos y lipidograma en líquido pleural y suero de 809 pacientes consecutivos que fueron sometidos a toracocentesis diagnósticas durante 6 años (entre noviembre-1989 y octubre-1995) (50). Sólo 24 pacientes presentaron, al menos en una ocasión, un derrame pleural con los tres criterios exigidos para el diagnóstico bioquímico de quilotórax. En 15 de estos casos se determinó la presencia de

quilomicrones, que siempre resultó positiva, con una sensibilidad diagnóstica del 100%. En nuestro estudio actual, de las 37 determinaciones de quilomicrones realizadas, tan solo 25 fueron positivas, obteniendo una sensibilidad diagnóstica menor (68%). Se ha visto que el análisis de quilomicrones puede resultar falsamente negativo en pacientes en ayunas (47) y ése podría ser el motivo que justificase la baja sensibilidad encontrada, ya que por protocolo la toma de muestra de líquido pleural se realizaba a primera hora de la mañana tras ayunas de 12 horas. En cuanto a los tres criterios diagnósticos bioquímicos alternativos para quilotórax, se obtuvo una sensibilidad del 93%, para el cumplimiento simultáneo de los tres criterios, presentando de esta manera mayor sensibilidad diagnóstica que la determinación de quilomicrones en líquido pleural.

Aunque la apariencia macroscópica del líquido pleural es una característica habitualmente subjetiva, y puede variar cuando se examina en un tubo de muestras de 10mL o en un frasco de vacío durante una toracocentesis terapéutica, la concordancia interobservador es buena (52). La descripción del líquido pleural en un derrame quiloso puede oscilar desde un aspecto hemático a verdoso. El aspecto lechoso está relacionado con el contenido variable de lípidos que es consecuencia directa del estado nutricional del paciente. En menos del 50% de los casos, los quilotórax presentan el aspecto típico lechoso (55). Maldonado y colaboradores objetivaron que el aspecto lechoso estaba presente únicamente en el 44% de los casos, siendo de aspecto seroso en el 26%, serohemático en el 26% y hemático en el 3% de los pacientes con quilotórax (36). En nuestra serie se confirma que el 79% de los quilotórax tenían un aspecto latescente, siendo éste amarillo turbio, amarillo claro, serohemático o hemático en el 21% restante. Sin embargo, aunque es posible que la subjetividad del observador y la falta de sospecha diagnóstica influyan en la descripción del líquido, y que algunos de los derrames descritos como “amarillo turbio” fueran en realidad total o parcialmente latescentes, es poco probable en nuestro caso dado que los médicos encargados de realizar las toracocentesis han sido los mismos durante todo el periodo del estudio. Sin un estudio bioquímico rutinario de parámetros grasos, aquellos quilotórax sin la típica apariencia lechosa pueden pasar inadvertidos, atribuyéndose su turbidez a una complicación infecciosa y no a su naturaleza quilosa (100)

En cuanto a la localización del quilotórax, en la mayoría de las series publicadas los derrames quilosos aparecen con mayor frecuencia en el lado derecho (56). En nuestra serie tanto la localización en hemitórax derecho como la aparición de quilotórax con afectación bilateral se presentó en el 41.4% de los casos, estando la localización izquierda presente en 10 de los 58 pacientes (17%). Esta diferente distribución del quilo se debe a la disposición anatómica del conducto torácico, que al entrar en el tórax por el orificio diafragmático de la aorta, asciende por el lado derecho de la columna vertebral para luego a nivel de la quinta vértebra dorsal, situarse a la izquierda de la columna. Por ello, dependiendo del nivel de la rotura u obstrucción del conducto el derrame quiloso predomina en un lado u otro. (Figura 15)

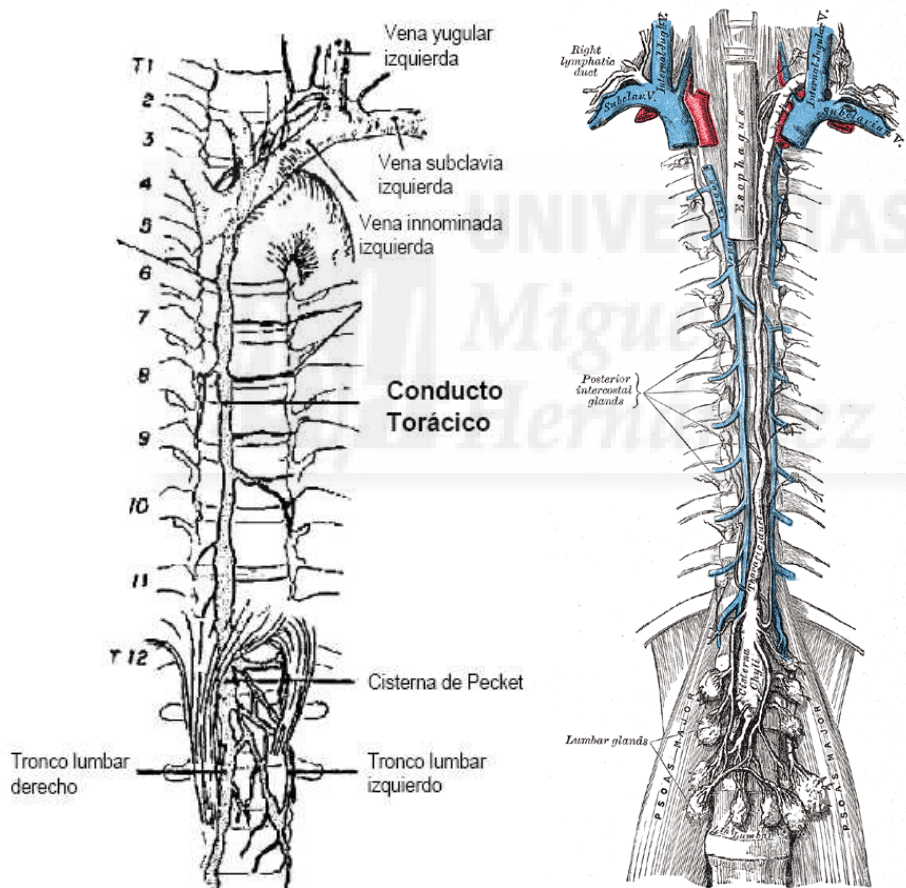


Figura 15. Anatomía del conducto torácico

Hay que destacar también que, en los derrames secundarios a linfoma, fueron los quilotórax los únicos que se presentaron como derrame pleural bilateral (en probable relación con un mecanismo de formación secundario a obstrucción del drenaje linfático por adenopatías mediastínicas), predominando la localización en el hemitórax izquierdo en los derrames linfomatosos no quilosos (por afectación pleural directa) y localizándose con una frecuencia similar en el hemitórax derecho.

En cuanto a la clínica de los pacientes con derrame pleural tipo quilotórax, el síntoma mayoritario en nuestra serie es la disnea, al igual que lo publicado en la literatura (57), presentándola un 78% de los pacientes diagnosticados, seguida del dolor torácico (22%) y del síndrome constitucional (19%). La pérdida continua de proteínas, inmunoglobulinas y linfocitos T en el espacio pleural puede conducir a un estado de inmunosupresión y predisponer al paciente a padecer infecciones oportunistas. Sin embargo, las complicaciones infecciosas de los propios derrames quilosos son infrecuentes debido a las propiedades bacteriostáticas del quilo. En casos avanzados, igualmente se puede observar estados de malnutrición severa. Tan solo un 9% de los pacientes presenta tos, debido a que el quilo no ejerce un efecto irritativo sobre la pleura, lo que también puede justificar la baja frecuencia de dolor torácico. La presencia de un quiloma puede causar síntomas de asma, embolismo pulmonar o infarto agudo de miocardio (46) y la quiloptisis secundaria a la presencia de fístula broncopleural es una manifestación poco frecuente. Estas dos últimas manifestaciones clínicas no se presentaron en ninguno de los pacientes recogidos en nuestra serie.

La composición bioquímica del líquido pleural en los quilotórax puede variar rápidamente, ya que su apariencia lechosa se aclara rápidamente con el ayuno y retorna tras una ingesta rica en grasas. Los niveles de proteínas en el quilo suelen superar los 3 g/dL. Los niveles de LDH en el quilo son bajos y en los quilotórax suelen estar en rango trasudativo y, cuando alcanzan niveles superiores, sugieren la presencia de un mecanismo adicional a la disrupción del conducto torácico con la consecuente fuga de quilo (36). Agrawal y colaboradores observaron de la misma manera que los niveles de LDH permanecían en rango trasudativo y especularon que podría deberse a que los niveles de dicha enzima eran más bajos que la concentración total de proteínas debido a un relativo descenso de la filtración a través de los capilares, por el gran tamaño de la molécula comparado con el menor tamaño de las proteínas plasmáticas. Enunciaron esta

hipótesis ya que observaron que la discordancia entre los niveles exudativos de proteínas frente a los niveles trasudativos de LDH ocurría en aquellos pacientes en los que el origen del quilotórax únicamente era la fuga de quilo al espacio pleural, sin encontrar otra etiología subyacente. En el resto de pacientes donde no se objetivó dicha discordancia, presentaban otras condiciones añadidas que podían ser causas asociadas del derrame pleural (38). Basándonos en estos datos, hemos querido comparar los niveles de LDH en pacientes con quilotórax de etiología traumática frente a otros exudados no traumáticos (excluyendo a los que presentaban criterios de trasudado). Nuestros datos no coinciden con lo publicado en la literatura, ya que nuestros quilotórax traumáticos presentaban niveles de LDH en líquido pleural superiores a 2/3 del valor normal sérico (307 UI/L) y también observamos un aumento significativo de los niveles medios de LDH en los quilotórax exudativos de origen traumático frente a los de etiología no traumática, que podría explicarse por un aumento de la lisis de hematíes en el espacio pleural con la consecuente liberación de LDH eritrocitaria. Esta hipótesis vendría apoyada por los cocientes LP/S de LDH en estos dos grupos, que fue mayor de 1 en los traumáticos frente a 0,66 en los exudados no traumáticos.

Si exceptuamos al feto y al neonato (101) el quilotórax es una enfermedad infrecuente. La mayoría de los estudios dividen la etiología de los quilotórax en adultos en cuatro grandes grupos: tumoral, traumática, idiopática y miscelánea. Las frecuencias alcanzadas por cada grupo oscilan según las series, pero todas coinciden en señalar como más numeroso el grupo de los quilotórax secundarios a patología tumoral. Les sigue a continuación el grupo de los quilotórax traumáticos como la segunda causa más prevalente. Light (91), en una extensa revisión de varias series, relaciona el 54% de los quilotórax con neoplasias, de las cuales hasta el 40% son linfomas, seguidas de los traumatismos, en su mayoría quirúrgicos, que representan el 25% del total. El grupo de quilotórax “idiopáticos” representa un 15% del total y está constituido no sólo por los quilotórax de causa desconocida (6%) sino además por los quilotórax congénitos (15%). Un último grupo etiológico es el denominado “miscelánea”, que incluye procesos muy diversos considerados poco frecuentes y que representan un 6% del total, como son el síndrome de uñas amarillas que se debe a una hipoplasia o dilatación de linfáticos y donde es frecuente encontrar un quilotórax con afectación bilateral, el síndrome de Gorman’s y la linfangioleiomiomatosis, donde el quilotórax está presente en dos tercios de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad (14). Los mecanismos de

formación de quilotórax en la linfangioleiomiomatosis son varios. Por un lado ocurre la fuga de quilo secundario a la obstrucción de los linfáticos proximales desde el conducto torácico o sus tributarios. Por otro lado existe una fuga en general desde los linfáticos de la pleura o colaterales y, en tercer lugar, el paso a través del diafragma de ascitis quilosa. Muchos de estos pacientes requieren pleurodesis o procedimientos quirúrgicos y se debe considerar cuando el quilotórax continúa reaccumulándose a pesar de la realización de toracocentesis evacuadoras.

En nuestra serie, tenemos recogido el caso de una paciente con quilotórax secundario a linfangioleiomiomatosis que se resolvió tras la colocación de un tubo de drenaje pleural. También hay descrito en la literatura un caso secundario a esclerosis mesentérica, que se caracteriza por la inflamación crónica fibrosante del mesenterio del intestino delgado y el 14% de los pacientes asocia ascitis quilosa secundaria a la obstrucción de los linfáticos abdominales por la formación de una masa mesentérica (66). Existen casos publicados de quilotórax y lupus eritematoso sistémico (74). Aunque el quilo ha sido definido como un derrame no inflamatorio, la inflamación es parte del mecanismo responsable de este tipo de derrame pleural y peritoneal, como en otras formas de serositis asociada al lupus. Es posible que la inflamación de los vasos linfáticos y la cisterna del quilo provoquen un aumento de su presión endoluminal y de la permeabilidad de las paredes, condicionando la extravasación del quilo. Dentro de este heterogéneo grupo, algunos autores han incluido casos aislados de cirrosis hepática (92, 93, 94), sin embargo otros omiten esta enfermedad como causante de quilotórax, entre ellos el propio Light (91, 95, 96, 97, 98, 99).

Villena y cols (102) en un análisis sobre la etiología del derrame pleural en 1000 pacientes consecutivos, estudiados entre diciembre-1991 y julio-2000 en un Hospital Terciario de Madrid, describen 14 quilotórax (4 trasudativos, de ellos 3 cirróticos) siendo la etiología predominante la neoplásica (9 pacientes, 6 de ellos secundarios a neoplasias hematológicas). También en nuestra serie existe una predominancia de los quilotórax de origen maligno, que representan el 47% del total, de los cuales la mayoría son linfomas (56). El linfoma es el tumor más frecuente de los que se localizan en el espacio retroperitoneal, por ello los linfomas pueden provocar un quilotórax en ausencia de afectación mediastínica demostrable, ya que comprimen los ganglios paraaórticos y la cisterna de Pequet con la obstrucción subsiguiente del conducto torácico. Otros

mecanismos por los que se forma quilotórax en los linfomas son la infiltración tumoral de la propia pleura, la obstrucción de los ganglios linfáticos mediastínicos por infiltración tumoral y la obstrucción tumoral del propio conducto torácico. Aparte de lo expuesto previamente, y haciendo referencia a lo publicado respecto al origen cirrótico del quilotórax en artículos históricos, en nuestro estudio la cirrosis hepática constituye la segunda etiología más frecuente de quilotórax (17.2%) y el tercer lugar lo ocuparían los quilotórax postquirúrgicos (10.3%).

En estudios publicados posteriormente sí que se reconoce la etiología cirrótica de este tipo de derrame pleural (24, 25, 39), existiendo un artículo publicado por nuestro grupo donde se analiza las características de los pacientes con quilotórax y cirrosis hepática (44). El mecanismo de formación de quilotórax no está definitivamente explicado. En la cirrosis hepática con ascitis el flujo linfático por el conducto torácico está aumentado. El aumento de presión por sobrecarga de los capilares hepáticos ocasiona un incremento en el flujo linfático que es proporcional al incremento de su presión. El aumento de formación de la linfa en pacientes cirróticos ocasiona un flujo linfático superior a la capacidad de los vasos conductores. Por ello parece razonable suponer que la elevación de la presión de los linfáticos del hígado y del conducto torácico en pacientes cirróticos produce una ruptura de los conductos linfáticos con derrame de quilo y producción de quilotórax. El aumento de la repleción e hiperactividad de las paredes del conducto torácico secundarias al hiperflujo ocasionado por la hipertensión portal puede hacer a esta estructura más vulnerable a pequeños traumatismos como los ocasionados por la maniobra de Valsalva secundaria a vómitos vigorosos o la tos. El otro mecanismo por el que se acumula quilo en el espacio pleural es por el paso de ascitis quilosa a través del diafragma por el gradiente de presión que se crea entre la cavidad abdominal y la torácica. Esto ocurre también en los quilotórax secundarios a síndrome nefrótico. El mecanismo de formación de ascitis quilosa en estos pacientes no es del todo conocido, pero una posible explicación es la malabsorción y el edema intestinal que ocurre en el síndrome nefrótico y la elevada cifra de presión portal con los consecuentes cambios degenerativos en los linfáticos en el caso de la etiología cirrótica (39). Teng CL y colaboradores en un estudio retrospectivo de los derrames pleurales estudiados durante 20 años, en un Hospital de Taiwan, recogen 18 casos de quilotórax, de los cuales la mayoría son

postraumáticos/postquirúrgicos (38%), seguidos de los malignos (21%) y refieren 6 quilotórax cirróticos (7%) (56).

Como se ha comentado ya previamente, las neoplasias predominantes fueron las hematológicas, siendo el linfoma no Hodgkin el tipo tumoral más prevalente (48%), seguido por igual de los tumores digestivos (11%), el linfoma de Hodgkin (11%) y el cáncer bronquial (11%). El derrame pleural en los pacientes con linfoma generalmente suele cumplir las características bioquímicas de exudado pleural (52). En raras ocasiones, especialmente en estadios avanzados de linfomas de bajo grado con afectación de varios órganos, el derrame pleural es un trasudado debido a la presencia de compresión venosa, insuficiencia cardíaca, hipoalbuminemia o fallo renal (53). La baja incidencia de los quilotórax secundarios a linfomas en el artículo publicado por la clínica Mayo en 2005 (51), probablemente esté relacionado con el diagnóstico temprano del linfoma y el rápido inicio del tratamiento previo al desarrollo del quilotórax. La mayoría de los quilotórax asociados a linfoma ocurren en pacientes con enfermedad avanzada.

En nuestra serie, todos los pacientes con quilotórax secundarios a linfoma Hodgkin y linfoma no Hodgkin presentaban características bioquímicas de exudado pleural según los criterios de Light, y cuyo mecanismo de formación guarda relación con la compresión de las adenopatías paraórticas a nivel retroperitoneal y la cisterna de Pequet, con la obstrucción subsiguiente del conducto torácico, con o sin afectación mediastínica. En cuanto a la apariencia macroscópica del líquido, en cuatro de los diecisiete pacientes diagnosticados de linfoma, presentaban un aspecto amarillo. Las cifras de triglicéridos de dichos pacientes en líquido pleural eran menores que en el resto que presentaban un aspecto latescente, estando en tres de los cuatro pacientes por debajo de 200 mg/dL, lo que justificaría según lo descrito en la literatura ese hallazgo (37). En todos los pacientes se realizó estudio citológico del líquido pleural, resultando en cuatro de ellos la citología positiva (23.5%). En dos de los diecisiete se realizó biopsia pleural, siendo en los dos casos positiva para el diagnóstico de linfoma. Como observamos en el presente estudio, en los quilotórax secundarios a linfoma, este afecta con menor frecuencia a la pleura parietal o altera de forma significativa la citología del líquido, por ello tanto la biopsia pleural ciega como la citología, procedimientos de alta rentabilidad diagnóstica en el resto de exudados malignos, disminuye su sensibilidad en

este tipo de derrames. Teng CL y colaboradores tuvieron una sensibilidad del 20% para la citología del líquido pleural en pacientes con quilotorax secundario a linfoma. (56). No obstante, diversos autores han propuesto una mayor rentabilidad diagnóstica con el análisis cromosómico (o por citometria de flujo) de las células del líquido pleural (50).

De la misma manera, todos los quilotorax secundarios a otras neoplasias distintas al linfoma presentaban características de exudado pleural. En tres de los once pacientes el aspecto macroscópico del líquido no cumplía la característica latescente típica de quilotorax y comparándolos con el resto de pacientes que presentaban un líquido latescente se sigue observando niveles bajos de triglicéridos. Este hallazgo no concuerda con el estudio de Teng y cols. , que describieron un aumento de la presencia de quilotorax trasudativos por criterios de Light en los pacientes con tumores sólidos frente a los pacientes diagnosticados de linfoma, sin llegar a encontrar una explicación que lo justificase (56).

Teng C-L y colaboradores publicaron recientemente un estudio de 18 pacientes con quilotorax secundario a malignidad (11 secundarios a linfoma y 7 a tumores sólidos) que concluía que la presencia de quilotorax en pacientes diagnosticados de linfoma no ensombrece el pronóstico (con supervivencias del 55% al año y del 36% a los 2 años) y que además, el quilotorax desaparecía si existía una respuesta completa de la enfermedad a la quimioterapia. Dicha supervivencia era superior (aunque no estadísticamente significativa, en probable relación con el pequeño tamaño muestral) con la de los quilotorax secundarios a tumores sólidos (36% al año y 0% a los 2 años).

Para confirmar estos hallazgos seleccionamos a un grupo de 25 pacientes diagnosticados de linfoma que presentaban derrame pleural pero que no cumplían los criterios para el diagnóstico de quilotorax y se comparó la supervivencia de ambos grupos, comprobándose que ésta era significativamente mejor en el grupo que presentaba linfoma con derrame pleural quiloso. Hasta ahora no existen datos en la literatura donde se haya realizado dicha comparación directa, pero cabe pensar que se deba a un diferente mecanismo de formación del derrame pleural: en el quilotorax por adenopatías con obstrucción del drenaje linfático, y en el resto por invasión pleural directa como mecanismos predominantes. Estos hallazgos se corroboran con los datos publicados por Teng CL y colaboradores que describen la presencia de afectación

mediastínica en 5 de sus 11 pacientes con quilotorax por linfoma (45%) y en 3/7 secundarios a tumores sólidos (42%) (56).

La baja prevalencia de los quilotorax quirúrgicos (un 10% del total) frente a lo publicado en la literatura, puede deberse a que el estudio ha sido proyectado por un servicio médico y se ha abastecido de pacientes procedentes, en su mayoría, de servicios médicos. En este hospital universitario, que es referencia provincial para muchos tipos de cirugías, los pacientes quirúrgicos complicados son en general asistidos en Reanimación o UCI escapando a nuestro control. Por otro lado, la completa autonomía del servicio de Pediatría, impidió que se registrara ningún caso secundario a anomalías congénitas del sistema linfático. Excluidos los quilotorax congénitos, el grupo “idiopático” quedó representado por un solo paciente, en el que no pudo hallarse la causa del derrame (un 1.7% del total).

El resto de las etiologías de quilotorax identificadas en nuestro estudio fueron la insuficiencia cardiaca en cinco pacientes (8.6%), la hipoalbuminemia en tres pacientes (5.2%), el origen postraumático también presente como causa en tres pacientes (5.2%) y por último un paciente diagnosticado de linfangioleiomiomatosis (1.7%). Los mecanismos que se postulan como implicados en la aparición de quilotorax en pacientes con insuficiencia cardiaca son varios e incluyen un aumento de producción de linfa debido al aumento de la presión venosa pulmonar, descenso del flujo del conducto torácico por aumento de la presión venosa central y la formación de vasos linfáticos colaterales con fugas de quilo hacia espacio pleural y la cavidad peritoneal. En la literatura únicamente hay publicados casos aislados hasta la fecha secundarios a esta patología.

En dos de los pacientes se consideró una doble etiología. La primera se trataba de una paciente diagnosticada de linfoma no Hodgkin y que en el momento diagnóstico de quilotorax presentaba progresión de la enfermedad hematológica con presencia de adenopatías retroperitoneales y mesentéricas de más de 1 cm de diámetro menor, junto con ascitis quillosa por hipertensión portal secundaria a cirrosis hepática por virus de la hepatitis C. Al aplicarle los criterios de Light, se trataba de un exudado únicamente por el valor del cociente de proteínas en líquido pleural y suero, pero no por el cociente de LDH. La segunda es una paciente diagnosticada de carcinoma de colon con adenopatías

mesentéricas y metástasis hepáticas, que fue intervenida y en el postoperatorio sufrió una descompensación cardiorrespiratoria con signos de isquemia en el electrocardiograma, junto con aparición de derrame pleural bilateral y pericárdico. Además, presentaba hipoalbuminemia considerándola como la segunda etiología posible del quilotórax trasudativo, además de la insuficiencia cardíaca. Agrawal y cols defienden en su trabajo de quilotórax la posibilidad de múltiples mecanismos etiológicos, simultáneos en el mismo paciente, en el desarrollo de un quilotórax.

El hallazgo más importante del presente estudio es la presencia de 19 de 58 (31%) pacientes diagnosticados de derrame pleural que cumplen criterios diagnósticos para quilotórax y que tienen un carácter trasudativo, secundarios todos ellos a enfermedades de origen benigno. Los quilotórax secundarios a cirrosis o a otros procesos con derrames de tipo trasudativo (síndrome nefrótico, fallo cardíaco, etc), son excepcionalmente diagnosticados, no sólo por su inherente rareza sino muy probablemente porque la toracocentesis no se realiza de forma rutinaria. En 1998 se publicó la experiencia de nuestro servicio durante un período de 6 años (44). En dicho estudio se apreció que 5 de los 24 pacientes incluidos con el diagnóstico de quilotórax (21%) eran secundarios a cirrosis hepática, resultando todos ellos derrames pleurales de carácter trasudativo. Tras dieciséis años se vuelve a revisar nuestra experiencia comprobando un aumento de la incidencia de los quilotórax trasudativos en relación probablemente, con la búsqueda sistemática de los parámetros grasos en el líquido pleural de todos aquellos pacientes a los que se les realizaba toracocentesis diagnóstica, independientemente del aspecto macroscópico y del origen del derrame.

Además de la cirrosis hepática, hemos observado otras causas como la insuficiencia cardíaca (5 de 19 pacientes) y la hipoalbuminemia (3 de 19 pacientes). Dichas etiologías coinciden con lo hasta ahora, escasamente publicado respecto a quilotórax trasudativos. Díaz-Guzmán y colaboradores publican en 2005, a propósito de dos casos de quilotórax trasudativos, una revisión de la literatura desde el año 1966 hasta el 2003 donde únicamente obtienen 13 pacientes que presenten dicho diagnóstico, siendo la mayoría secundarios a cirrosis hepática (6 de 13) y a síndrome nefrótico (4 de 13). También se presenta un caso secundario a insuficiencia cardíaca, otro secundario a trombosis de la vena cava superior y por último otro debido a amiloidosis sistémica (39).

En nuestro estudio, la causa mayoritaria de quilotórax trasudativo es la cirrosis hepática, coincidiendo con lo publicado en la literatura (38, 39, 43). De la misma manera, todos los pacientes cuya causa del quilotórax era la cirrosis hepática, presentaban características de trasudado. Otra característica común en los pacientes con cirrosis y quilotórax es que todos ellos asociaban ascitis, salvo un paciente con cirrosis de origen enólico y diagnosticado de adenocarcinoma de recto-sigma con metástasis hepática única en 2001 practicándole hepatectomía del lóbulo derecho. A los dos años de dicha intervención, acudió por aumento de disnea evidenciando en radiografía de tórax un derrame pleural derecho cuyo análisis fue compatible con quilotórax. En la exploración no se observaron signos de ascitis, que tampoco se evidenció en ecografía abdominal realizada, ni edemas en miembros inferiores. En algunos casos de quilotórax secundario a cirrosis no se detecta ascitis, pero esto no descarta el origen abdominal. Esto suele ocurrir cuando se alcanza un equilibrio entre el flujo desde el abdomen a cavidad pleural a través de los poros diafragmáticos, favorecido por la presión negativa intratorácica y la producción de ascitis. Como hemos demostrado previamente, tras la inyección intraabdominal de un agente radioactivo (^{99m}Tc -sulfur colloid) en pacientes con ascitis y quilotórax cirrótico, la gammagrafía demuestra el paso del agente a la cavidad pleural dentro de los 90 minutos de la administración intraperitoneal (44). El aumento del flujo esplácnico linfático ocasiona la ruptura de pequeños linfáticos y la fuga del contenido de los linfáticos intestinales en el líquido ascítico. Como resultado de la dilución por la coexistencia de la hipertensión portal, el quilo en ascitis tiene niveles más bajos de triglicéridos y linfocitos.

De la misma manera que se hizo con los pacientes diagnosticados de quilotórax secundario a linfoma, se seleccionó un grupo consecutivo de 48 pacientes diagnosticados de cirrosis y que presentaban derrame pleural trasudativo, estudiados mediante toracocentesis diagnóstica en nuestro Servicio durante el mismo período, pero sin cumplir los criterios para el diagnóstico de quilotórax, con el objetivo de comparar la supervivencia de dicho grupo con la de los diez pacientes diagnosticados de quilotórax secundario a cirrosis, comprobando que la supervivencia era similar en ambos grupos.

En cuanto a los pacientes con quilotórax trasudativo secundario a insuficiencia cardiaca, el 100% presentaba una localización derecha del derrame, cumpliendo los

criterios bioquímicos de Light para trasudados y presentando el líquido pleural un aspecto latescente en 4 de los 5 pacientes. El paciente que presentaba una muestra de líquido de aspecto amarillo contaba con un ecocardiograma donde se verificaba la presencia de disfunción diastólica, y los niveles de triglicéridos en líquido pleural estaban por debajo de 200mg/dL, a diferencia del resto de los pacientes pertenecientes a este grupo que presentaban niveles superiores (a excepción del primero, que presenta niveles bajos de triglicéridos en líquido pleural en el contexto de un estado de desnutrición calórico-proteica).

Se compararon las cifras de colesterol, triglicéridos, proteínas y LDH en líquido pleural y suero, así como sus cocientes, de los pacientes con quilotórax trasudativo secundario a cirrosis frente a los secundarios a insuficiencia cardíaca, con resultados semejantes.

En cuanto a las características bioquímicas de los quilotórax trasudativos, se ha comprobado en nuestra serie, que tanto los niveles de colesterol como los de triglicéridos son significativamente menores que en el caso de los pacientes con quilotórax exudativos. De la misma manera, dichos niveles se encuentran disminuidos en pacientes con quilotórax trasudativos a nivel sérico alcanzando también la significación estadística. Estos resultados coinciden con los publicados por Valdés y colaboradores (53) en cuya serie también observaron los menores niveles de triglicéridos y del cociente de estos entre líquido pleural y suero en los quilotórax trasudativos frente a los exudativos. Una posible explicación que postularon fue la ruptura de glóbulos rojos y blancos de la pleura, ricos en triglicéridos, especialmente los linfocitos, pero no encontraron correlación entre el número de células rojas y blancas y el nivel de triglicéridos en derrames trasudativos y exudativos. Otra hipótesis que barajaron fue la procedencia de los triglicéridos desde el plasma, por lo que en los exudados donde existe un aumento de permeabilidad capilar, presentan mejor paso de moléculas de alto peso como son los triglicéridos, a la cavidad pleural. Sin embargo, vieron que los niveles de triglicéridos en líquido pleural se correlacionaban con los niveles en sangre en el caso de los exudados pero no en el caso de los trasudados. Por tanto, no pudieron establecer una causa del aumento de triglicéridos en los derrames exudativos. Los diferentes mecanismos de formación del quilotórax en los derrames pleurales trasudativos (aumento de la presión sistémica, con menor drenaje del conducto

torácico en la circulación venosa, menor absorción por enlentecimiento del flujo,...) y exudativos podría justificar estas diferencias.

Con respecto a la supervivencia, al comparar los quilotórax exudativos frente a los trasudativos, aunque dicha variable no se comportó como variable pronóstica de supervivencia, sí que modificó la interpretación del resto de factores pronósticos independientes (edad del paciente, niveles de albúmina y CEA en líquido pleural, origen de la neoplasia y el tamaño del derrame). De tal forma que en los trasudados la fuerza de asociación entre las variables pronósticas y la supervivencia fue de mayor magnitud para el tamaño del derrame, seguido del incremento de la edad y el descenso de la albúmina.

En cuanto a las opciones terapéuticas, cuando nos enfrentamos con el diagnóstico de quilotórax, el abanico de posibilidades es bastante amplio y habrá que tomar una decisión en función de la etiología del derrame y las características del paciente. El diferenciar el tipo de quilotórax es importante ya que el tratamiento va a diferir en función de su origen trasudativo o exudativo, al igual que ocurre con los derrames trasudativos no quilosos.

Se puede hablar de tres tipos de tratamientos: el tratamiento de la etiología del derrame, el tratamiento conservador y por último el abordaje quirúrgico. El tratamiento de la enfermedad subyacente puede ocasionar importantes beneficios para el paciente, además de conseguir una mejoría del quilotórax y en algunos casos su resolución, como ocurre en los pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben tratamiento diurético, pero por otro lado, puede mejorar la carga de enfermedad como ocurre en el caso de los linfomas, pero no necesariamente mejoran el quilotórax y es entonces cuando nos debemos plantear asociar otras opciones terapéuticas. El flujo linfático diario a través del conducto torácico ronda los 1500 a 2400 mL, y aumenta con una dieta rica en grasas. El tratamiento conservador engloba el reemplazamiento de la pérdida de nutrientes y el drenaje del quilotórax mediante toracocentesis evacuadoras o a través de tubos de drenaje endotorácicos. Una dieta rica en ácidos grasos de cadena media resuelve el 50% de los quilotórax congénitos y traumáticos (26). Los ácidos grasos de cadena media se absorben directamente en el sistema portal, evitando el sistema linfático intestinal y por tanto reduciendo el flujo de quilo en el conducto torácico.

Asimismo, la somatostatina y su análogo el octeotrido reducen la producción de quilo intestinal, teniendo indicación por tanto en el tratamiento conservador del quilotórax (103). Sus efectos adversos incluyen el flush cutáneo, náuseas, diarreas, dolor en el sitio de inyección, hipotiroidismo transitorio y elevación de transaminasas. Con el empleo exclusivo de medidas dietéticas, se ha comunicado el cierre espontáneo de la fístula en al menos el 75% de los pacientes. Con la nutrición parenteral el éxito está entre el 54-81% y cuando se comparan ambas modalidades, la nutrición parenteral consigue mayor porcentaje de cierre espontáneo de fístula y menor duración del tratamiento conservador (42).

Si persiste el quilotórax a pesar del tratamiento conservador, estaría indicada la realización de una toracotomía exploradora con el objetivo de descartar origen infra-diafragmático y a la vez, aprovechar el mismo acto quirúrgico para proceder a la ligadura del conducto torácico y además obtener muestras de biopsia para diagnóstico en los casos en los que sea necesario (85, 105). En pacientes terminales donde existe contraindicación para la cirugía se prefieren otras opciones terapéuticas, como la implantación de shunts pleuroperitoneales donde se establece una comunicación subcutánea o externa unidireccional entre la pleura y el peritoneo, o la realización de pleurodesis, útil para paliar los síntomas de derrame pleural recurrente. El shunt pleuroperitoneal suele fallar en pacientes con ascitis quilosa ya que los linfáticos del abdomen son igualmente incapaces de hacer frente al quilo presente en la cavidad abdominal, y en los quilotórax secundarios a ascitis quilosa, se deben cerrar los defectos del diafragma con pegamento quirúrgico o sutura (106). En el caso de los quilotórax de origen traumático, el tratamiento quirúrgico ofrece mejores resultados que el conservador cuando el débito excede de 1.5 L al día en adultos o más de 100 mL/Kg de peso/día en niños. La linfangiografía es útil para determinar la anatomía de los canales linfáticos y del conducto torácico, así como para determinar la zona de disrupción del mismo. Es el método tradicional para detectar el conducto torácico. No obstante, esta técnica tiene un índice bajo de detección incluso de la cisterna del quilo, de aproximadamente el 53% (54). Además, tiene ciertas limitaciones como la necesidad de administrar contrastes grasos y un largo examen. En los últimos tiempos, las secuencias T2WI de resonancia magnética han demostrado su importancia para visualizar el conducto torácico. De-Xin Yu y colaboradores (54) concluyeron en su estudio que las secuencias T2WI y 3DMIP son útiles para ilustrar la disrupción del conducto torácico y

para visualizar la dilatación y la configuración tortuosa del mismo y los canales accesorios en pacientes con quilotórax. Por tanto, una técnica sencilla y no invasiva como la resonancia magnética parece ser útil para valorar las anomalías del conducto torácico y sus canales accesorios ayudando a diseñar un adecuado plan terapéutico y el seguimiento de la eficacia terapéutica en los pacientes con quilotórax.

El uso de agentes esclerosantes, radioterapia o embolización percutánea del conducto torácico se han introducido recientemente como tratamiento del quilotórax para disminuir las reintervenciones quirúrgicas. La embolización percutánea del conducto torácico (75) se inicia con la realización de una linfangiografía para localizar la cisterna del quilo y efectuar su punción, y a través de ella se avanza con una microguía a lo largo del conducto torácico por la que se introduce un catéter con contraste radioopaco para localizar la fuga. Una vez localizada, se emboliza con microcoils o pegamento biológico de fibrina, teniendo una tasa de curación o respuesta de hasta el 74% en algunas series (63). Entre sus complicaciones se encuentra el edema de miembros inferiores, infección de la herida y/o dehiscencia de la misma, y embolización del pegamento quirúrgico a la arteria pulmonar.

En la literatura se recogen datos sobre el éxito terapéutico de la minociclina intrapleural, derivado de la tetraciclina en la resolución del quilotórax (60). Otros agentes como la midodrina (alfa-agonista) también han tenido su papel en el tratamiento de este tipo de derrames, basándose en su capacidad para producir contracción del músculo liso con la consecuente disminución del diámetro de los vasos linfáticos. Este mecanismo consigue disminuir el flujo de quilo y contribuye así al cierre espontáneo de la fuga, pudiendo ser útil en el tratamiento de fístulas quilosas refractarias al tratamiento quirúrgico. También hay casos publicados en la literatura donde se emplea la estreptoquinasa intrapleural con mejoría del derrame (62). Por último, los TIPS constituyen otra opción terapéutica en el tratamiento de los quilotórax secundarios a cirrosis, ya que consiguen disminuir la presión portal y direccionan la hipertensión sinusoidal que ocasiona la formación de líquido ascítico. Gordon y colaboradores en su serie comprobaron que los TIPS resolvían el 58% de los hidrotórax, en 21% de los pacientes empeoraban su función hepática, el 4% murieron por sepsis y en un 37.5% se desarrolló encefalopatía hepática (69)- Por tanto, los TIPS mejoran la sintomatología pero va asociado a un porcentaje no despreciable de complicaciones.

En nuestra serie, los principales tratamientos fueron la quimioterapia y radioterapia (24%) aplicándose en aquellos pacientes que presentaban un quilotórax exudativo secundario a enfermedad neoplásica, estando la mayoría (71%) diagnosticados de linfoma y en los cuatro pacientes restantes el origen de la neoplasia fue bronquial en dos de ellos, ovárico y gástrico. En los 13 pacientes restantes cuya causa fue una enfermedad neoplásica, se combinó el tratamiento quimioterápico con los diuréticos, la realización de toracocentesis evacuadoras, la colocación de drenajes endotorácicos y la pauta de una dieta baja en ácidos grasos de cadena media junto con somastostatina según el caso.

Aunque no existen consensos o guías basadas en la evidencia sobre el tratamiento del quilotórax, el tratamiento inicial no parece estar en discusión y va a consistir en la descompresión del espacio pleural y de los linfáticos torácicos mediante drenaje continuo, preferiblemente a través de un tubo de tórax en lugar de toracocentesis evacuadora repetidas, ya que proporciona una monitorización precisa del débito del quilo. La combinación de las diferentes opciones terapéuticas se aplicará atendiendo a una secuencia lógica en función de la etiología, estado nutricional, así como la ausencia de complicaciones quirúrgicas, y el tratamiento de la enfermedad de base se realizará siempre que sea factible.

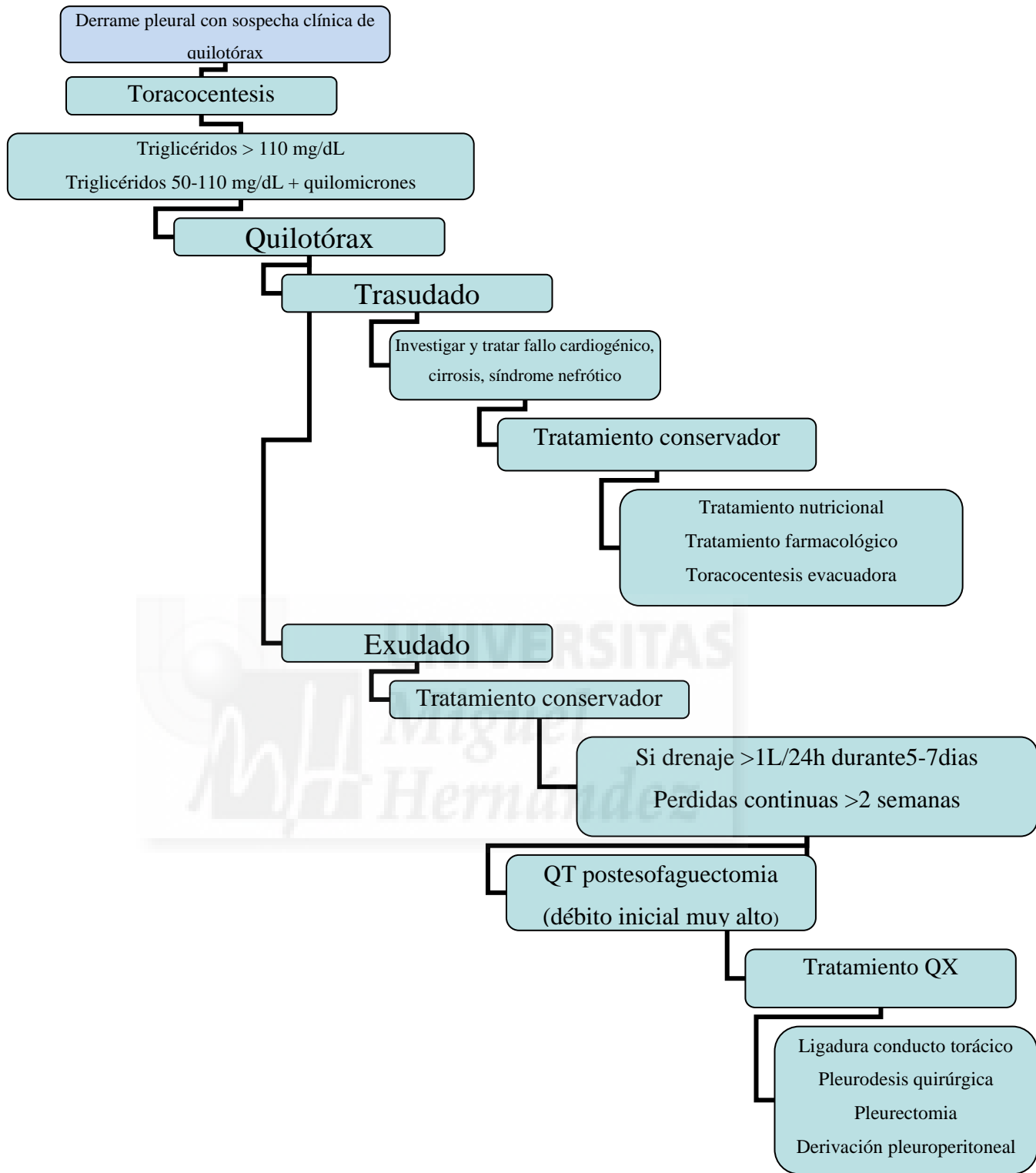


Figura 16. Algoritmo terapéutico en el quilotórax. (87)

CONCLUSIONES

1. En nuestro medio, los quilotórax representan una minoría de todos los derrames pleurales estudiados, teniendo un tercio de ellos un carácter trasudativo.
2. La etiología más prevalente de quilotórax es su origen neoplásico y dentro de ellas las de origen hematológico, seguida por los quilotórax secundarios a cirrosis hepática y en el tercer lugar el origen traumático.
3. Dentro del grupo de los quilotórax trasudativos, la etiología más frecuente fue la cirrosis hepática
4. En ausencia de determinación de quilomicrones en líquido pleural, el cumplimiento simultáneo de los tres criterios bioquímicos para quilotórax constituye una herramienta válida alcanzar el diagnóstico.
5. La mayoría de los quilotórax presentan un aspecto macroscópico latescente en nuestra serie, pero en el 20% de los casos no se cumplía dicha característica. Por tanto, resulta útil como orientación diagnóstica pero no como criterio diagnóstico absoluto.
6. En los pacientes con cirrosis hepática y derrame pleural, la naturaleza quilosa del derrame no implica un peor pronóstico
7. Dentro de los quilotórax secundarios a patología tumoral, en aquellos que están diagnosticados de linfoma se observa una tendencia a presentar una mayor supervivencia que los secundarios a tumores sólidos.
8. Los pacientes con linfoma y quilotórax presentan una mayor supervivencia que los diagnosticados de linfoma con derrame pleural no quiloso.

9. La edad, los niveles de albumina y CEA en líquido pleural, la etiología neoplásica y el tamaño del derrame fueron factores independientes asociados a un peor pronóstico.

10. Aunque la naturaleza trasudativa o no del quilotórax no se comporta como una variable pronóstica, sí que modifica de forma relevante la interpretación del resto de los factores, siendo esta asociación mayor en los quilotórax trasudativos



BIBLIOGRAFÍA

1. Rodriguez P, Freixenet J, López Artalejo A, Hussein M. Embriología y anatomía de la pleura. En: Editores médicos. Tratado de cirugía torácica. 2010; 57-63
2. Testut L, Laterjet A. La pleura. En: Salvat Editores Tratado de Anatomía humana. 1974; 1003
3. Light RW. Anatomy of the pleura. En: Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 1-7.
4. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, Staub NC. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. J Appl Physiol 1991; 70: 123-34
5. Stauffer JL, Potts DE, Sahn SA. Cellular content of the normal rabbit pleural space. Acta Cytol 1978; 22: 520-4
6. Antony VB, Sahn SA, Mossman B et al. Pleural cell biology in health and disease. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1236-39
7. Gaudio E, Rendina EA, Pannarale et al. Surface morphology of the human pleura: a scanning electron microscopic study. Chest 1988; 92: 149-53
8. Wang NS. Anatomy and physiology of the pleural space. Clin Chest Med 1985; 6: 3-16.
9. Wang NS. The preformed stomatas connecting the pleural cavity and the lymphatics in the parietal pleura. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 12-20
10. Light RW. Anatomy of the pleura. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 1-2

11. Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C. Pleural liquid and solute exchange. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 825-47
12. Shan SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234
13. McLaughlin RF, Tyler WS, Canada Ro. The subgross pulmonary anatomy in various animals and man. *JAMA* 1961; 175: 694-7
14. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J*. 1997; 100: 219-25
15. Sukumaran K. Nair, Matus Petko, Martin P. Hayward. Aetiology and management of chylothorax in adults. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* 2007; 32: 362-69.
16. Nakamura T, Hara H, Ijima F et al. The effect of changing the contact surface area between pleural liquid and pleura on the turnover of pleural liquid. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 481-84
17. Nakamura T, Tanaka Y, Fukabori T et al. The role of lymphatics in removing pleural liquid in discrete hydrothorax. *Eur Respir J* 1988; 1: 826-31
18. Romero-Candeira S, Fernández C, Martín C, Sánchez Paya J, Hernández L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 110: 681-6
19. Villena Garrido V. Diagnóstico del derrame pleural tumoral. Utilidad del antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15.3, antígeno carbohidrato 19.9 y antígeno carbohidrato 72.4. Análisis multivariante. Tesis doctoral 1994; 188
20. Eid AA, Keddissi JI and Kinasewitz GT. Hypoalbuminemia as a cause of pleural effusions. *Chest* 1999; 115: 1066-69
21. Light RW, Jenkinson SG, Minh V et al. Observations on pleural pressures as fluid is withdrawn during thoracentesis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 799-804

22. Light RW. Physiology of the pleural space. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 7-16
23. Porcel JM, Light RW. Pleural fluid analysis for evaluating pleural effusions. *Curr Respir Med Rev* 2008; 4: 216-24
24. Romero S, Hernández Blasco L. Nontraumatic chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 287-91
25. Skouras V; Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 387-93
26. Emmet E. McGrath, Zoe Blades, Paul B. Anderson. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2010; 104: 1-8
27. Broaddus VC. What is the origin of pleural transudates and exudates?. *Chest* 1992; 102 (3): 658-9
28. Light RW. Approach to the patient. En Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 75-83
29. Light RW, McGregor MI, Ball WC et al. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest* 1973; 132: 854-60
30. Light RW. Clinical manifestations and useful test. En Light RW, ed Pleural diseases. Williams & Wilkins 1995; 36-74
31. Marel M, Zrustová M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104: 1486-8.
32. Dhande V, Kattwinkel J, Afford B. Recurrent bilateral pleural effusions secondary to superior vena cava obstruction as a complication of central venous catheterization. *Pediatrics* 1983; 72: 109-113

33. Stark D, Shades J, Baron RL, Koch D. Biochemical features of urinothorax. Arch Intern Med 1982; 142: 1509-11
34. Goetteher A, Roa J, Standord GG et al. Hypothyroidism and pleural effusions. Chest 1990; 98: 1130-32
35. Bynum IJ, Wilson JE. Characteristics of pleural effusions associated with pulmonary embolism. Arch Intern Med 1976; 136: 156-9
36. Bruce A, Ralph D, Letty L, David E, Udaya B, Kenneth O. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. Mayo Clin Proc 1980; 55: 700-704
37. Maldonado F, Hawkins FJ, Daniels CE, Doerr CH, Decker PA, Ryu JH. Pleural fluid characteristics of chylothorax. Mayo Clin Proc 2009; 84(2): 129-33
38. Agrawal V, Doelken P. and Sahn SA. Pleural fluid analysis in chylous pleural effusion. Chest 2008; 133: 1436-41
39. Díaz-Guzmán E, Culver DA and Stoller JK. Transudative chylothorax: report of two cases and review of the literature. Lung 2005; 183: 169-75.
40. Vilaplana MB, Santos AP, Parra Ordaz O. Quilotorax y ascitis quilosa: manifestación inicial de un síndrome nefrótico. Med Clin 2006; 127(18): 716-9
41. Hanna J, Truemper E, Burton E. Superior vena cava thrombosis and chylothorax: relationship in pediatric nephrotic syndrome. Pediatr nephrol 1997 11 (1): 20-2
42. Hillerdal G. Chylothorax and pseudochylothorax. Eur Respir J 1997; 10: 1157-62
43. Sirvent Ochando M., López Villodre P, Martínez Seguí M.J. Soporte nutricional y tratamiento con octreótido del quilotórax. Nutr Hosp 2010; 25(1): 113-19

44. Romero S, Martín C, Hernández L, Verdu J, Trigo C, Perez-Mateo M, Alemany L. Chylotorax in cirrosis of the liver: análisis of its frequency and clinical characteristics. *Chest* 1998; 114: 154-59
45. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Soler MJ, Muñoz A, Aranda I. Biochemical and cytologic characteristics of pleural effusions secondary to pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 465-69
46. de Beer HG, Mol MJ, Janssen JP. Chylothorax. *The Neth J Med* 2000; 56: 25-31
47. Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UBS, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 700-4
48. Ham H, Pfalzer B, Fabel H. Lipoprotein analysis in a chyloform pleural effusion: implications for pathogenesis and diagnosis. *Respiration* 1991; 58: 294-300
49. Slater BJ, Rothenberg SS. Thoracoscopic Thoracic Duct Ligation for Congenital and Acquired Disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015 Jan 28. [Epub ahead of print]
50. Romero S, Navarro P, Trigo C, Valdes AJ, Martin C. Utilidad de la determinación de parámetros grasos en los derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 450-3
51. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC 3rd, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (7): 867-70
52. Villena V, Lopez-Encuentra A, García-Luján R, Echave-Sustaeta J, Alvarez-Martínez CJ. Clinical implications of appearance of pleural fluid at thoracentesis. *Chest* 2004; 125: 156-59
53. Valdés L, San Jose ME, Pose A, Estévez JC, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño, Light R. Usefulness of triglyceride levels in pleural fluid. *Lung* 2010; 188: 483-89

54. Yu DX, Ma XX, Wang Q, Zhang Y, Li CF. Morphological changes of the thoracic duct and accessory lymphatic channels in patients with chylothorax: detection with unenhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013; 23: 702-11
55. Serra Batlles J, Xaubet A, Picado C, Agustí Vidal A. Etiología de los quilotórax de origen no traumático. *Med Clin* 1986; 86: 187-89
56. Teng CL, Li KW, Yu JT, Hsu SL, Wang RC, Hwang WL. Malignancy-associated chylothorax: a 20-year study of 18 patients from a single institution. *Eur J Cancer Care* 2012; 21: 599-605
57. Glacer M, Berkman N, Lafair JS, Kramer MR. Successful Talc Slurry Pleurodesis in patients with non-malignant pleural effusion. Report of 16 cases and review of the literature. *Chest* 2000; 117: 1404-09.
58. Zabeck H, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Management of chylothorax in adults: When is surgery indicated? *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 243-46
59. Huang PM, Lee YC. A new Technique of continuous pleural irrigation with minocycline administration for refractory chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 436-38.
60. Liou DZ, Warren H, Maher DP, Soukiasian HJ, Melo N, Salim A, Ley EJ. A novel therapeutic for refractory chylothorax. *Chest* 2013; 144(3): 1055-57
61. Kuan YC, How SH, Ng TH, Abdul Rani MF. Intrapleural streptokinase for the treatment of chylothorax. *Respir Care* 2011; 56(12): 1953-1955
62. Santacruz CC, Martín JA, Martín ES, Montero JV, García AJ. Embolización por vía percutánea de una fístula del conducto torácico cervical. *Cir Esp* 2011; 89 (5): 325-27
63. Nadolski GJ, Itkin M. Thoracic duct embolization for nontraumatic chylous effusion. *Chest* 2013; 143 (1): 158-63.

64. Sziklavari Z, Allgäuer M, Hübner G, Neu R, Ried M, Grosser C, Szöke T, Schemm R, Hofmann HS. Radiotherapy in the treatment of postoperative chylothorax. *J cardiothorac surg* 2013; 8: 72
65. Roehr CC, Jung A, Proquitté H, Blankenstein O, Hammer H, Lakhoo K, Wauer R. Somatostatin or octreotide as treatment options for chylothorax in young children: a systematic review. *Intensive Care Med* 2006; 32: 650-57
66. Rice B, Stoller J, Heresi G. Transudative chylothorax associated with sclerosing mesenteritis. *Respir care* 2010; 55 (4): 475-477
67. Lutz P, Strunk H, Schild HH, Sauerbruch T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory chylothorax due to liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (7): 1140-1142
68. Garcia N Jr, Mihas AA. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis and management. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 52-8.
69. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25: 1366-69
70. Valdes L, Alvarez D, Pose A, Valle JM. Cirrhosis of the liver, an exceptional cause of chylothorax: two cases. *Respir Med* 1996; 90: 61-2
71. Kinney TB, Ferrara SL, Miller FJ, Roberts AC, Hassanein T. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation as treatment for refractory chylous ascites and chylothorax in a patient with cirrhosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15: 85-9.
72. Ryu JH, Doerr CH, Fisher SD, Olson EJ, Sahn SA. Chylothorax in lymphangioliomyomatosis. *Chest* 2003; 123: 623-27.

73. Palmeiro R, Arosa V, Cuerda C, Breton I, Camblor M, Rodriguez MC, Gracia Peris P. Quilotórax persistente en paciente con linfangioleiomiomatosis. *Nutr Hosp* 2012; 27 (3): 940-2
74. Soysal DE, Hizar Turan S, Ozmen M, Pekdiker M, Kalender ME, Koc E, Karakus V. A rare case of systemic lupus erythematosus with chylous ascites and chylothorax. *Case report in rheumatology* 2013. Doi: 10.1155/2013/797696.
75. Lopez-Gutierrez JC, Tovar JA. Chylothorax and chylous ascites: management and pitfalls. *Semin Pediatr Surg.* 2014. 23(5):298-302.
76. Cortés Télles A, Sandoval R. An unusual presentation of follicular lymphoma. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(1): 52-7.
77. Vendrell M, De Gracia J. Quilotórax asociado a fibrosis retroperitoneal y mediastínica idiopáticas. *Arch Bronconeumol* 2009; 45(10): 524-8
78. Honguero AF, Arnau A, Pérez D, Estors M, Cortés CM, Cantó A. Quilotórax bilateral postparto: un caso infrecuente resuelto mediante pleurodesis con talco por videotoracoscopia. *Cir Esp* 2006; 80 (6): 400-2
79. O'Callaghan AM, Mead GM. Chylothorax in lymphoma: mechanisms and management. *Ann Oncol* 1995; 6: 603-7
80. Nadolski G, Itkin M. Thoracic duct embolization for the management of chylothoraces. *Curr Opin* 2013; 19 (4): 380-6
81. Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A, Trerotola SO, Kaiser LR. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: Experience in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139 (3): 584-90.
82. Bibby AC, Maskell NA. Nutritional management in chyle leaks and chylous effusions. *Br J Community Nurs* 2014; 11: 56-8.

83. Gibbons SM, Ahmed F. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? *Ann Clin Biochem* 2015; 52(1): 173-6
84. Bryant AS, Minnich DJ, Wei B, Cerfolio RJ. The incidence and management of postoperative chylothorax after pulmonary resection and thoracic mediastinal lymph node dissection. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 232-7
85. Bender B, Murthy V, Chamberlain RS. The changing management of chylothorax in the modern era. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015 Mar 1. Pii: ezv041. [Epub ahead of print]
86. Das J, Thambudoral R, Ray S. Lymphoscintigraphy combined with single-photon emission computed tomography (SPECT-CT): a very effective imaging approach for identification of the site of leak in postoperative chylothorax. *Indian J Nucl Med* 2015; 30 (2): 177-9
87. Villena V, Cases E, Fernández A, de Pablo A, Pérez E, Porcel JM, Rodriguez F, Ruiz C, Salvatierra A, Valdés L. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualizacion. *Arch Bronconeumol* 2014; 50 (6): 235-49
88. Vidal F, Pujol F, Bové A, Baguer A, Torre L, Richard C. Ascitis quilosa del adulto. *Rev Clin Esp* 1985; 177: 31-4
89. Castellote J, Porta F. Ascitis quilosa secundaria a cirrosis hepatica. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 86: 912-4
90. Press OW, Press NO, Kaufman SD. Evaluation and management of chylous ascites. *Ann Intern Med* 1982; 96: 358-64
91. Light WR. Chylothorax and pseudochylothorax. En: *Pleural diseases*. 2^a ed. Philadelphia: Lea & Fabiger, 1990; 269-82
92. Roy PH, Carr DT, Spencer W. The problem of chylothorax. *Mayo Clin Proc* 1967; 42: 457-67

- 93 Villena V, Ferrer J, Hernandez L et al. Normativa SEPAR sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Arch Bronconeumol 2006; 42: 349-72
94. Poux JM, Benevent D, Guiserix J, Le Meur Y, Lagarde C, Leroux-Robert C. Ascite chyleuse chez douze patients traités par dialyse péritoneale. Nephrologie 1994; 15: 201-5
95. Fairfax AJ, McNabb WR, Spiro SG. Chylothorax: a review of 18 cases. Thorax 1986; 41: 880-5
96. Seaton A, Seaton D, Gordon A: Disease of the pleura. En: Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 4ª ed. London: Blackell Scientific Publications 1989; 1096-8.
97. Strausser JL, Flye MW. Management of nontraumatic chylothorax. Ann Thorac Surg 1981; 31: 520-6
98. Fraser RG, Paré JAP, Paret PD, Fraser RS, Genereux GP.: The pleura. En: Diagnosis of diseases of the chest, 3ª ed. Vol IV. Philadelphia: WB Saunders, 1988; 2740-1
99. Winterbauer RH: Derrames pleurales no neoplásicos. En: Fishman AP (ed). Tratado de Neumología. 2ª ed. Vol. 3. Barcelona: Doyma, 1991: 1986-2002
100. Gibbons SM, Ahmed F. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? Ann Clin Biochem. 2015 Jan; 52(Pt 1):173-6.
101. Bialkowski A, Poets CF, Franz AR. Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland Study Group. Congenital chylothorax: a prospective nationwide epidemiological study in Germany. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015 Mar; 100(2):F169-72.
102. Villena V, López Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Álvarez-Martínez C, Martín Escribano P. Estudio prospectivo de 1000 pacientes consecutivos con derrame pleural.

Etiología del derrame y características de los pacientes. Arch Bronconeumol 2002; 38:21-6.

103. Ismail NA, Gordon J, Dunning J. The use of octreotide in the treatment of chylothorax following cardiothoracic surgery. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Mar 16. pii: ivv046. [Epub ahead of print].

ⁱ Kaplan E, Meier P: Non parametric estimation for incomplete observations. Am Stat Assoc J 1958; 53: 457-481.

ⁱⁱ Cox DR, Oakes D: Analysis of survival data. London, United Kingdom, Chapman & Hall, 1984.

