

Diagnóstico de la pleuritis tuberculosa

R.W. Light y J. Ferrer*

Director Pulmonary Diseases, Saint Thomas Hospital, Professor of Medicine, Vanderbilt University, Nashville.

*Servei de Pneumologia, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona.

La pleuritis tuberculosa continúa siendo una de las causas más importantes de derrame pleural en todo el mundo incluyendo por supuesto España¹. El hecho de no tratar a un paciente afectado de una pleuritis tuberculosa tiene claras consecuencias adversas. Aun sin recibir tratamiento, el derrame pleural se suele resolver espontáneamente. Sin embargo, existe entonces una alta probabilidad –de aproximadamente el 65%– de desarrollar una tuberculosis pulmonar o extrapulmonar durante los 5 años siguientes². Por tanto, en toda evaluación de un exudado pleural, es importante descartar el diagnóstico de pleuritis tuberculosa.

¿Cuál es el mejor método para establecer el diagnóstico de una tuberculosis pleural? Durante los últimos 40 años, el método diagnóstico más comúnmente usado ha sido la biopsia pleural con aguja. Sin embargo, más recientemente se han desarrollado tres parámetros que, al poder ser determinados en líquido pleural, tienen una utilidad diagnóstica. Se trata de la adenosina desaminasa (ADA), el interferón gamma y la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), capaz de detectar el ADN de la micobacteria. ¿Pueden estos parámetros sustituir a la biopsia pleural con aguja en el diagnóstico de la tuberculosis pleural?

El ADA es la enzima que cataliza la conversión de adenosina en inosina. Se relaciona de manera preferente con el linfocito T y su actividad plasmática se eleva en aquellas enfermedades en que se activa la inmunidad celular. Las concentraciones de ADA en el líquido pleural de pacientes con tuberculosis pleural se elevan de forma característica. Si se utiliza un punto de corte de 47 U/l, la determinación de ADA en líquido pleural es muy sensible en el diagnóstico de tuberculosis pleural. En un estudio reciente en Santiago de Compostela, de Valdés et al, 253 de 254 pacientes (99,6%) con tuberculosis pleural tuvieron valores de ADA en líquido pleural por encima de 47 U/l³. En otro reciente trabajo, Burgess et al obtuvieron una sensibilidad del 91% en una serie de 143 pacientes, adoptando un punto de corte de 50 U/l⁴. Villena et al, por otra parte, estudiaron 49

pacientes y hallaron una sensibilidad del 90% con un punto de corte de 33 U/l⁵. Si un paciente tiene un valor de ADA en líquido pleural inferior a 47 U/l, es improbable que desarrolle una tuberculosis en el futuro. En una serie publicada, se llevó a cabo un seguimiento de varios años de 40 enfermos con exudado pleural no diagnosticado cuyo valor de ADA en líquido pleural era inferior a 43 U/l y ningún paciente desarrolló una tuberculosis⁶. El ADA parece ser menos útil para diagnosticar una tuberculosis pleural si el paciente está infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Dos de los 5 pacientes en una serie³ y 6 de 13 en otra⁴ con infección VIH y pleuritis tuberculosa presentaron concentraciones bajas de ADA en líquido pleural.

Por lo dicho, parece que aplicando un punto de corte de ADA en líquido pleural de 45 U/l se pueden identificar aproximadamente el 90% de pacientes con tuberculosis. Sin embargo, uno se debe preguntar cuán específica de tuberculosis es la determinación de ADA en líquido pleural. En una serie de Valdés, 6 de 43 pacientes (14%) con exudados pleurales no tuberculosos presentaron valores de ADA en líquido pleural por encima de 47 U/l, pero todos ellos estaban afectados de un empiema⁷. Esto no debería ser un problema, ya que por lo general resulta fácil la distinción clínica entre un empiema y una pleuritis tuberculosa. En una serie de Villena et al⁵, 9 de 151 exudados no tuberculosos tuvieron valores de ADA superiores a 33 U/l. Dos de ellos tenían una pleuritis rematoidea y otros tres derrame pleural paraneumónico, diagnósticos que también se distinguen de la tuberculosis pleural con relativa facilidad. En la serie de Burgess et al, 25 pacientes con exudados no tuberculosos presentaron valores de ADA superiores a 50 U/l. Dieciocho tenían una neumonía bacteriana, tres un linfoma, otros dos sendos derrames malignos, uno un quilotórax y un último un lupus eritematoso sistémico.

Burgess et al han demostrado que la especificidad de la determinación de ADA en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis pleural puede ser incrementada si se exige además que el cociente de linfocitos/neutrófilos en líquido pleural sea superior a 0,75. En su serie, la especificidad de ADA se incrementó del 81 al 95% al aplicar dicho cociente, y con un punto de corte para la ADA de 50 U/l. En diversos estudios, se ha investigado la posibilidad de que la determinación de las isoenzimas de ADA pueda incrementar su especificidad en el diag-

Correspondencia: Dr. R.W. Light.
Saint Thomas Hospital, Vanderbilt University, Nashville.

Recibido: 28-8-98; aceptado para su publicación: 29-9-98.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 105-107)

nóstico de pleuritis tuberculosa; sin embargo, sus resultados no son concluyentes^{8,9}, y por tanto dicha determinación no es actualmente recomendable.

Otro parámetro relativamente sensible en el diagnóstico de la tuberculosis pleural es la determinación de interferón gamma en líquido pleural. El interferón gamma es una linfocina producida por los linfocitos T en respuesta a una estimulación antigénica¹⁰. En una serie de 73 pacientes con tuberculosis pleural, Villena et al hallaron que un valor de interferón gamma superior a 3,7 U/ml tiene una sensibilidad diagnóstica del 99%. En dicho estudio, la sensibilidad del interferón gamma fue superior que la de ADA⁵. Sin embargo, otros autores han hallado sensibilidades inferiores. Por ejemplo, Valdés et al, en un grupo de 35 pacientes y con un punto de corte de 200 p/ml hallaron una sensibilidad del 74%¹¹. Por otra parte, el hecho de detectar un valor alto de interferón gamma parece tener una especificidad superior a la de ADA en el diagnóstico de tuberculosis pleural. Villena et al aportan una especificidad del 98%¹⁰, mientras que Aoki la establece en el 100%¹². Una ventaja adicional del interferón gamma es que se eleva igualmente en el líquido pleural de pacientes tuberculosos con infección por VIH, mientras que esto no se produce con respecto a la ADA, como ya se ha comentado¹⁰.

La RCP para el ADN tuberculoso en líquido pleural parece ser también de utilidad en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa¹³. Su sensibilidad oscila entre el 42 y el 81%^{13,14}. Es probable que dicha sensibilidad pueda incrementarse en el futuro si se mejora la técnica de detección del ADN de la micobacteria.

Una posible crítica al uso de parámetros alternativos al cultivo de Lowenstein en el diagnóstico de la tuberculosis pleural es que no se dispone del resultado del cultivo como guía del tratamiento antituberculoso. La importancia del cultivo se ha incrementado con el aumento de la incidencia de micobacterias resistentes a los medicamentos antituberculosos. El cultivo de la biopsia pleural obtenida con aguja, sin embargo, suele ser positivo en sólo la tercera parte de los pacientes con pleuritis tuberculosa. En una serie reciente de más de 100 pacientes, el 61% de ellos presentaron cultivos positivos en biopsias pleurales obtenidas con aguja, mientras que los cultivos en líquido pleural fueron positivos en el 27% de casos¹¹. Por otra parte, cabe señalar que, por lo que conocemos, no se ha publicado el hecho de que en un paciente con tuberculosis pleural la enfermedad haya sido resistente a los fármacos antituberculosos.

¿Cuáles son las consecuencias de diagnosticar erróneamente a un paciente de tuberculosis pleural? Si el paciente tiene un derrame pleural neoplásico, éste no mejorará con el tratamiento antituberculoso y se deberán llevar a cabo técnicas diagnósticas adicionales como la toracoscopia. Dado que la existencia de derrame pleural por diseminación de una neoplasia hace a ésta inoperable, la demora diagnóstica en este caso no supone un grave perjuicio para el paciente. Si estuviera afectado de un derrame pleural benigno, el principal inconveniente sería su innecesaria exposición a los medicamentos antituberculosos con su riesgo de hepatotoxicidad. En ciertos casos, como por ejemplo de pleuritis fúngica o

por rickettsias, el retraso en el tratamiento adecuado puede comportar un incremento de la morbilidad para el paciente. Teniendo en cuenta todo lo anterior, se propone a continuación un esquema diagnóstico para el sujeto afectado de derrame pleural sin diagnóstico evidente. Cuando se evalúa al paciente por primera vez, se debe llevar a cabo una toracocentesis para obtener líquido pleural, que se remite para la determinación de proteínas, lactodeshidrogenasa, recuento total y diferencial de células, estudio de células neoplásicas, ADA y cultivo de Lowenstein. De manera alternativa, pueden determinarse el interferón gamma o la RCP en el líquido pleural en lugar de ADA. Sin embargo, se recomienda la determinación de ADA, ya que resulta más barata que las otras dos. Si el paciente presenta un valor de ADA superior a 45 U/l, la relación de linfocitos/neutrófilos en líquido pleural es superior a 0,75 y la citología en líquido pleural es negativa para células malignas, el paciente tiene una probabilidad muy alta de tener una tuberculosis pleural y se debe iniciar tratamiento antituberculoso. Si el paciente tiene una ADA superior a 45 U/l pero la relación linfocitos/neutrófilos es inferior a 0,75, se deben considerar diagnósticos alternativos al de tuberculosis pleural. Si se descarta infección bacteriana o pleuritis reumatoidea, debe plantearse llevar a cabo una biopsia pleural con aguja.

Si la ADA en líquido pleural es inferior a 45 U/l y no se ha llegado al diagnóstico tras el estudio del líquido pleural, el próximo paso diagnóstico depende del curso clínico del paciente. Si se produce una clara mejora clínica, no se debe llevar a cabo ningún procedimiento diagnóstico más, ya que es poco probable que el paciente esté afectado de una tuberculosis o de una neoplasia pleural. Si el paciente no mejora, se debe considerar repetir una toracocentesis o llevar a cabo una biopsia pleural mediante aguja o por toracoscopia.

En resumen, el diagnóstico de tuberculosis pleural debe ser excluido en todo paciente con un derrame pleural no diagnosticado. Sin tratamiento, el derrame tuberculoso se resuelve espontáneamente, pero el paciente tiene un riesgo significativo de desarrollar una tuberculosis en el futuro. Los pacientes con pleuritis tuberculosa tienden a tener valores altos de ADA y de interferón gamma y una RCP positiva para ADN tuberculoso en el líquido pleural. Estos parámetros pueden ser considerados como sencillas alternativas a la biopsia pleural con aguja de cara a establecer el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with a high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 158-162.
2. Light RW. *Pleural diseases* (3.ª ed.). Baltimore: Williams and Wilkins, 1995.
3. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM et al. Tuberculosis pleurisy: a study of 254 cases. *Arch Intern Med* (en prensa).
4. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculosis pleuritis. *Chest* 1996; 109: 414-419.

5. Villena V, Navarro-González JA, García-Benayas C, Manzano JA, Echave J, López-Encuentra A et al. Rapid automated determination of adenosine deaminase and lysozyme for differentiating tuberculous and nontuberculous pleural effusions. *Clin Chem* 1996; 42: 218-221.
6. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell RB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. *Chest* 1996; 109: 1,508-1,513.
7. Valdés L, Álvarez D, San José E, Juanatey JRG, Pose A, Valle JM et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 600-603.
8. Venkatesh J, Kaur A, Zachariah A, Oommen A. Molecular forms of adenosine deaminase do not aid the diagnosis of tuberculosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 652-653.
9. Shibagaki T, Hasegawa Y, Saito H, Yamori S, Shimokata K. Adenosine deaminase isozymes in tuberculous pleural effusion. *J Lab Clin Med* 1996; 127: 348-352.
10. Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1996; 9: 2,635-2,639.
11. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomon B et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-465.
12. Aoki Y, Katoh O, Nakanishi Y, Kuroki S, Yamada H. A comparison study of IFN-gamma, ADA, and CA125 as the diagnostic parameters in tuberculous pleuritis. *Resp Med* 1994; 88: 139-143.
13. Querol JM, Mínguez J, García-Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García-DeLomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1,977-1,981.
14. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, Galán A, López-Encuentra A, Palenque E. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 212-214.
15. Haro M, Ruiz-Manzano J, Gallego M, Abad J, Manterola JM, Morera J. Tuberculosis pleural: análisis de 105 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; 15: 285-289.