

Engrosamiento pleural residual en la pleuritis tuberculosa. Factores asociados

E. Ruiz, J. Alegre, C. Alemán, S. Vizcaya^a, L. Armadans^b, R.M. Segura^c, J. Andreu^a, D. Iglesias y T. Fernández de Sevilla

Servicios de Medicina Interna, ^aRadiología, ^bMedicina Preventiva y Epidemiología y ^cBioquímica. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

FUNDAMENTO: Estudio de los factores asociados al engrosamiento pleural residual en el derrame pleural tuberculoso.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudiamos a 39 pacientes con derrame pleural tuberculoso. A todos se les realiza una radiografía de tórax al finalizar el tratamiento. Se valoran datos de la historia clínica, análisis del líquido pleural y radiografía de tórax en el momento del diagnóstico. Se define como engrosamiento pleural residual aquel engrosamiento visible mayor de 2 mm en la porción lateral e inferior de la radiografía posteroanterior de tórax.

RESULTADOS: Un 36% de los pacientes presentaron engrosamiento pleural residual. La edad media de los pacientes fue significativamente superior, los varones presentaron un riesgo superior de desarrollar esta afección (RR 3,86) y ningún paciente en los que se observó crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* en medio de Löwenstein-Jensen presentó complicaciones pleurales.

CONCLUSIÓN: El engrosamiento pleural residual es una complicación frecuente del derrame pleural tuberculoso. El engrosamiento pleural residual en la pleuritis tuberculosa se observa con mayor frecuencia en los varones y en pacientes de mayor edad y en los casos en que el cultivo del líquido pleural es negativo para *Mycobacterium tuberculosis*.

Palabras clave: Derrame pleural tuberculoso. Engrosamiento pleural.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 506-509)

Introducción

El derrame pleural tuberculoso (DPT) es una de las causas más frecuentes de derrame pleural exudado, y está íntimamente relacionado con la prevalencia local de tuberculosis¹. El DPT, si bien se suele observar como una primoinfección y como resultado de la rotura de un foco caseoso subpleural dentro del espacio pleural², puede ocurrir en cualquier estadio de la infección activa, pudiendo verse también asociado a la reactivación

Residual pleural thickening in tuberculous pleurisy. Related factors

BACKGROUND: To study the factors related to the development of residual pleural thickening in pleural tuberculosis.

PATIENTS AND METHODS: We studied 39 patients with tuberculous pleural effusion. A chest X-ray was taken of each patient at the end of treatment. The patients' medical histories, pleural fluid findings and diagnostic chest films were evaluated. Residual pleural thickening was defined as thickening that was visibly greater than 2 mm in the lower side portion of the chest film.

RESULTS: Residual pleural thickening developed in 26% of patients and was found mainly in men (RR = 3.86). In no patients with Löwenstein-Jensen cultures positive for *Mycobacterium tuberculosis* did pleural complications develop.

CONCLUSION: Residual pleural thickening is a common complication of tuberculous pleural effusion. Residual pleural thickening in tuberculous pleurisy occurs more often in men and older patients, and in cases in which pleural liquid culture is negative for *M. tuberculosis*.

Key words: Tuberculous pleural effusion. Pleural thickening.

de la tuberculosis (enfermedad posprimaria) y más raramente ser consecuencia de una diseminación hematogénea o por contaminación directa de la enfermedad primaria pulmonar^{3,4}. Si bien el DPT puede resolverse espontáneamente, un tercio de los pacientes no tratados desarrollarán posteriormente una forma más agresiva de tuberculosis⁵. A pesar de que actualmente se dispone de un tratamiento con elevada eficacia, es frecuente observar, una vez finalizado el mismo, complicaciones en forma de engrosamiento pleural residual (EPR)⁶. La frecuencia de EPR varía según las series y en su patogenia se implican dos mecanismos, el primero, o inflamatorio, en el que podría desempeñar un papel importante la activación neutrofílica, y el segundo, o por hipersensibilidad, en el que estaría implicada la activación linfocita-

Correspondencia: Dra. E. Ruiz. Salvá, 48, 1.º 2.ª 08024 Barcelona.

Recibido: 4-1-2000; aceptado para su publicación: 21-3-2000.

ria^{1,6-9}. El mecanismo inflamatorio se comprueba entre otros aspectos por la tendencia a observar valores más elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en el líquido pleural de aquellos pacientes que desarrollan EPR⁶. El mecanismo mediado por una reacción de hipersensibilidad se apoya en la constatación de una mayor tendencia a un test de la tuberculina positivo en los pacientes que evolucionan a EPR⁷. Basados en estas premisas, nos propusimos realizar un estudio para valorar qué factores clínicos, bioquímicos, bacteriológicos y radiológicos del derrame pleural estarían asociados al engrosamiento pleural en la pleuritis tuberculosa.

Pacientes y métodos

Hemos estudiado de forma prospectiva y consecutiva a 39 pacientes diagnosticados de derrame pleural tuberculoso durante un período de 3 años (enero 1994-diciembre 1996). De ellos, 19 eran varones (49%) y 20 mujeres (51%), con edades comprendidas entre los 17 y los 83 años (edad media, 32 años; desviación estándar [DE]: 16). Los criterios diagnósticos de DPT fueron: cultivo del líquido pleural en medio de Löwenstein-Jensen en 8 pacientes (20%), o granulomas caseificantes con tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo positivo en medio de Löwenstein-Jensen para *M. tuberculosis* en la biopsia pleural en tres (8%), o derrame pleural exudado linfocitario con cifras de adenosindeaminasa (ADA) pleural superior a 45 U/l, un porcentaje de linfocitos en líquido pleural superior al 75% y buena respuesta al tratamiento antituberculoso en 28 (72%)^{10,11}. Todos los pacientes diagnosticados de pleuritis tuberculosa por exudado linfocitario con ADA > 45 U/l y respuesta al tratamiento eran menores de 40 años. A todos los pacientes se les incluyó en un protocolo clínico, bioquímico (pH, glucosa, proteínas, ADA, LDH, elastasa polimorfonuclear y celularidad) y microbiológico (cultivo de Löwenstein-Jensen) del líquido pleural y se les practicó una radiografía de tórax posteroanterior y lateral, antes del inicio del tratamiento antituberculoso y al finalizar el mismo. La elastasa polimorfonuclear se determinó mediante método de inmunorreactivación (IMAC, Merk)¹². Se clasificó el tamaño radiológico del derrame pleural considerando si alcanzaba menos de un tercio del hemitórax correspondiente, entre un tercio y dos tercios o bien más de dos tercios del hemitórax en la radiografía posteroanterior. Se consideró una prueba de la tuberculina (PPD) positiva cuando se constató una induración superior a 5 mm, a las 48 h de la misma. Se valoró el EPR como un engrosamiento mayor de 2 mm en la porción lateral e inferior de la radiografía posteroanterior de tórax⁷. Se incluyeron las siguientes variables para estudiar su asociación con el EPR: sexo, edad, hábitos tóxicos, sintomatología acompañante, prueba de la tuberculina, parámetros bioquímicos y citológicos del líquido pleural y el tamaño del derrame pleural. A todos los pacientes se les prescribió tratamiento con isoniácida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses, e isoniácida y rifampicina durante 4 meses más, y se les practicó una toracocentesis evacuadora previa al alta hospitalaria. En ningún caso se prescribieron corticoides ni se realizaron toracocentesis repetidas después de la primera toracocentesis evacuadora.

Análisis estadístico

Dado que las variables no siguen una distribución normal, para estudiar la asociación entre las variables de estudio y la presencia de EPR hemos utilizado la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney (variables continuas) y la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher (variables categóricas).

TABLA I
Descripción de las variables clínicas y radiológicas en el engrosamiento pleural tuberculoso

	EPR		Sin EPR	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
Pacientes	14	36	25	64
Sexo (V/M)	11/3	79/21	8/17	32/68*
Edad media (años)	41		27	*
Sin hábitos tóxicos	6	43	19	76
Tabaquismo	4	29	6	24
Enolismo	1	7	0	
Tabaquismo + enolismo	2	14	0	
ADVP	1	7	0	
Tos	11	78	18	72
Fiebre	13	93	21	84
Dolor pleural	9	64	21	84
Expectoración	3	21	6	24
Sudación nocturna	6	42	8	32
Insuficiencia respiratoria	2	14	0	
Síndrome tóxico	8	57	6	24
PPD +	10	71	22	88
DP unilateral	13	93	24	96
DP < 1/3	6	43	7	28
DP > 1/3 < 2/3	6	43	17	68
DP > 2/3	2	14	1	4

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; PPD: prueba de la tuberculina; DP: derrame pleural; Insuficiencia respiratoria: disnea asociada a PaO₂ < 60 mmHg; V/M: varones/mujeres.

*p < 0,05.

Resultados

En 14 de los 39 pacientes (36%) se observó engrosamiento pleural residual una vez finalizado el tratamiento antituberculoso. En la tabla I se muestran las características de la historia clínica, PPD y radiografía de tórax en el momento del diagnóstico en los pacientes con EPR y sin EPR. Se observa como la edad media de los pacientes que presentaron EPR fue superior (media: 41; DE: 19, con una mínima de 17 y una máxima de 83) a la de aquellos que no desarrollaron esta complicación (media: 27; DE: 8, con una mínima de 17 y una máxima de 46) (p < 0,05).

El EPR fue 3,86 veces más frecuente entre los varones (RR = 3,86; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,27-11,73, p = 0,005). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de EPR y los hábitos tóxicos, sintomatología acompañante, positividad del PPD y el tamaño del derrame pleural al inicio.

En la tabla II se recogen las características microbiológicas y bioquímicas del líquido pleural en la primera toracocentesis. No hallamos ninguna variable que evidenciara diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EPR y aquellos en los que las técnicas de imagen fueron normales, a excepción de que en los 8 pacientes en los que el cultivo en medio de Löwenstein-Jensen fue positivo para *Mycobacterium tuberculosis* no se observó engrosamiento pleural residual (p = 0,03). En la tabla III se expone el número y porcentaje de pacientes con o sin EPR, en los diferentes subgrupos diagnósticos de la pleuritis tuberculosa. Se observa cómo los pacientes con cultivo positivo no presentaban EPR. En el grupo de diagnóstico por biopsia

TABLA II
Descripción de las medianas y rango de las variables bioquímicas y hematológicas del líquido pleural en el engrosamiento pleural tuberculoso

	EPR		Sin EPR	
	Mediana	Rango	Mediana	Rango
pH	7,36	7,18-7,48	7,38	7,22-7,45
Glucosa (mg/dl)	90	57-159	81	8-116
Proteínas (g/dl)	5,55	4,5-6,1	5,3	0,2-6,1
LDH (U/l)	730	209-1622	800	249-2.850
LDH <i>ratio</i> pleura/suero	2,42	0,14-5,6	2,16	0,42-9,1
ADA (U/l)	67,5	38-100	79	46-151
Elastasa (g/l)	202	11-2530	259	1-1.620
Leucocitos (cel/μl)	2.600	300-16.200	3.300	560-14.700
Neutrófilos (cel/μl)	190	70-3.000	200	5-6.200
Linfocitos (cel/μl)	2.096	100-8.100	1.680	100-11.466

LDH: lactato deshidrogenasa; ADA: adenosindeaminasa.

pleural que fue positiva tanto por la presencia de granulomas como el cultivo (que se realizó únicamente en 3 pacientes) se constató que sólo uno de ellos presentaba EPR, y en el grupo de diagnóstico por criterios bioquímicos no se constataron diferencias en la presencia de EPR.

Discusión

La frecuencia de afectación pleural ocurre en aproximadamente un 30% de los pacientes con tuberculosis², siendo una de las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes de la enfermedad. En zonas con alta incidencia de tuberculosis como España, el DPT puede llegar a ser la causa más frecuente de derrame pleural¹³. La aparición de EPR a pesar de un tratamiento correcto y eficaz varía según las series entre un 10 y un 73%^{1,6-8,18}. En nuestra serie, un 36% de los pacientes con DPT desarrollaron EPR una vez finalizado el tratamiento antituberculoso. Estas diferencias pueden atribuirse a una falta en la uniformidad de los criterios de valoración de dicha complicación.

No se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos ni los factores que se asocian a la presencia del engrosamiento pleural residual en la pleuritis tuberculosa. Se implican dos posibles mecanismos, el primero relacionado con un mecanismo de hipersensibilidad y el segundo de características inflamatorias^{1,6-9}. En nuestro estudio no hemos encontrado relación con los marcadores de actividad inflamatoria en el líquido pleural como pH, glucosa, LDH y elastasa polimorfonuclear, ni con los fenómenos de hipersensibilidad secundarios a actividad linfocitaria, como PPD, cifra en líquido pleural de ADA y número de linfocitos en líquido pleural. El hecho de que todos los pacientes en los que se aisló *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural perteneciesen al grupo sin engrosamiento pleural abogarían por la idea de que en la patogenia de dicha complicación están implicados mecanismos fundamentalmente relacionados con fenómenos de hipersensibilidad. Si bien este hecho se recoge en la bibliografía², no hemos encontrado ningún estudio previo en el que la diferencia sea significativa. Junto al cultivo negativo en el líquido

TABLA III
Frecuencia de positividad para cada uno de los grupos diagnósticos en los pacientes con y sin engrosamiento pleural residual

	EPR (n = 14)	Sin EPR (n = 25)
Cultivo positivo en LP (%)	0	8 (100)
Biopsia pleural positiva (%)	1 (33,3)	2 (66,6)
Criterios bioquímicos (%)	13 (46,4)	15 (53,6)

LP: líquido pleural.

pleural, la edad y el sexo también se asociaron de forma estadísticamente significativa con el EPR. Así, la edad media de los pacientes con EPR fue superior a la de aquellos que no lo presentan y resultó ser una complicación 3,86 veces más frecuente entre los varones. Soler et al⁶, al igual que en nuestro estudio, observaron que el EPR es una complicación más frecuente en los varones y los enfermos de mayor edad pero, por otro lado, también encontraron relación entre los valores de LDH tanto en líquido pleural como de su relación pleura/suero con la presencia de EPR, hallazgo que refuerza la hipótesis inflamatoria. De Pablo et al⁸ constataron una relación con el sexo, pero sólo en aquellos pacientes con EPR superior o igual a 10 mm. Por otro lado, hallaron que los pacientes con EPR ≥ 10 mm tenían de forma significativa valores más bajos de glucosa y pH, y más elevados de lisozima y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), hallazgos que sugieren una actividad inflamatoria acrecentada en el espacio pleural de los pacientes que desarrollaron EPR grave. Por contra, Barbas et al⁷ no hallaron diferencias significativas entre el EPR y los valores pleurales de LDH, y Haro et al¹ tan sólo observaron diferencias respecto al EPR en el porcentaje de linfocitos pleurales superior al 80%.

En nuestro estudio, el análisis del líquido pleural en la primera toracocentesis no nos permitió determinar qué parámetros podrían predecir el desarrollo de EPR. La elastasa polimorfonuclear, una proteasa derivada de los gránulos azurófilos del neutrófilo, se halla elevada en el DPT respecto a los derrames pleurales no infecciosos¹⁴. Este mediador inflamatorio se ha encontrado también en los linfocitos T¹⁵ y en los monocitos-macró-

fagos¹⁶ que son las principales células constituyentes de los granulomas tuberculosos y, por consiguiente, aumentos de la elastasa en el DPT podrían indicar una respuesta pleural efectiva para limitar la infección¹⁷. Sin embargo, los valores pleurales de elastasa polimorfonuclear no parecen correlacionarse con la evolución hacia el desarrollo o no de EPR en la pleuritis tuberculosa.

En nuestra serie ningún paciente recibió corticoides como terapia coadyuvante. Estos potentes antiinflamatorios, asociados a la quimioterapia antituberculosa, contribuyen a una mejoría más rápida de síntomas como la fiebre, dolor torácico y disnea y a una mayor rapidez en la resolución del derrame¹⁸, pero no influyen en el desarrollo de EPR a largo plazo^{18,19}. La práctica de toracocentesis repetidas después de la primera toracocentesis evacuadora tampoco ha demostrado influir sobre las complicaciones a largo plazo²⁰.

Nosotros hemos definido el EPR como aquel engrosamiento pleural superior a 2 mm en la porción lateral e inferior en la radiografía posteroanterior de tórax, de acuerdo con la bibliografía consultada^{1,6,7}. Haro et al¹ apuntan la posibilidad de utilizar otras técnicas de imagen que podrían superar a la radiografía simple, con la que dichos engrosamientos pueden no ser visibles o tener una dudosa interpretación. La tomografía axial computarizada (TAC) y la ecografía torácica han demostrado ser técnicas útiles en el diagnóstico del DPT²¹⁻²⁴, pero serían necesarios estudios para definir su utilidad y rentabilidad en la valoración del engrosamiento pleural residual. Woo Kyung Moon et al²⁵ utilizan la TAC para valorar las complicaciones de la tuberculosis pleural en niños, con buenos resultados.

De los resultados obtenidos queremos destacar que el engrosamiento pleural residual es una complicación frecuente del derrame pleural tuberculoso (36%), que es más frecuente en los varones y en pacientes de mayor edad y en los casos en que el cultivo del líquido pleural es negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- Haro M, Ruiz Manzano J, Morera J, Manterola JM, Fiz JA, Izquierdo J. Factores asociados al engrosamiento pleural en la pleuritis tuberculosa. Análisis de 99 casos. *An Med Intern (Madrid)* 1996; 13: 364-368.
- Ferrer J. Pleural Tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-947.
- Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-109.
- Caminero Luna JA. Tuberculosis pleural. *Med Clin (Barc)* 1990; 94: 384-388.
- Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM et al. Tuberculous pleuresy. A study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-2021.
- Soler JJ, Gil Suay V, Cordero P, Perpiñá M, Martínez E, Sanchís J. Engrosamiento pleural en el derrame pleural tuberculoso. Factores asociados. *Arch Bronconemol* 1995; 31: 157-161.
- Barbas CS, Cukier A, Varvalho CR, Barbas Filho JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 1264-1267.
- De Pablo A, Villena V, Echave-Sustaeta J, López Encuentra A. Are pleural fluid parameters related to the development of residual pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997; 112: 1293-1297.
- Chan CHS, Arnold M, Chan CY, Mak TWL, Hoheisel GB. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58: 171-175.
- Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández de Sevilla T, Capdevila JA. Adenosine deaminase in pleural fluids: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-53.
- Light RW. Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 476-481.
- Kleesiek K, Neumann S, Greiling H. Determination of the elastase alfa 1 proteinase inhibitor complex, elastase activity and proteinase inhibitors in the synovial fluid. *Fresenius Z Anal Chem* 1982; 311: 434-435.
- Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 158-162.
- Castaño JL, Amores C. Elastasa leucocitaria y proteína C reactiva en el diagnóstico de derrame pleural de origen infeccioso. *Química Clínica* 1994; 13: 184-189.
- Bristow CL, Lyford LK, Stevens DP, Flood PM. Elastase is a constitutive product of T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 181: 232-239.
- Campbell EJ, Silverman EK, Campbell MA. Elastase and cathepsin G of human monocytes: quantification of cellular content, release in response to stimuli and heterogeneity in elastase mediated proteolytic activity. *J Immunol* 1989; 143: 2961-2968.
- Segura RM, Alegre J, Varela E, Martí R, Suriñach JM, Jufresa J et al. Interleukin-8 and markers of neutrophil degranulation in pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1565-1572.
- Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988; 94: 1256-1259.
- Galarza I, Cañete C, Granados A, Estopá R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy. *Thorax* 1995; 5: 1305-1307.
- Large SE, Levick RK. Aspiration in the treatment of primary tuberculous pleural effusion. *Br Med J* 1958; 1: 1512-1514.
- Carazo Martínez O, Bargas Serrano B, Rodríguez Moreno R. Real-Time ultrasound evaluation of tuberculous pleural effusions. *J Clin Ultrasound* 1989; 17: 407-410.
- Akhman O, Demirkazik FB, Özmen MN, Balkanci F, Özkara S, Cöplü L et al. Tuberculous pleural effusions: ultrasonic diagnosis. *J Clin Ultrasound* 1992; 20: 461-465.
- Hulnick DH, Naidich DP, McCauley DI. Pleural tuberculosis evaluated by computed tomography. *Radiology* 1983; 149: 759-765.
- Yilmaz MU, Kumcuoglu Z, Utkaner G, Yalniz O, Erkmen G. Computed tomography findings of tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 164-167.
- Moon WK, Kim WS, Kim I-O, Im J-G, Kim JH, Yean KM et al. Complicated pleural tuberculosis in children: CT evaluation. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 153-157.