

Características clínicas de la tuberculosis pleural en el paciente con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

P.J. Cordero, V. Gil Suay, J.V. Greses, J.J. Soler, M. Perpiñá, F. Sanchís y J. Sanchís

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo ha sido analizar si existen diferencias en las características de la tuberculosis pleural (TP) entre los pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital de TP durante los años 1986 a 1993.

Resultados: No observamos diferencias significativas en relación a la proporción de TP del total de los pacientes diagnosticados de tuberculosis entre los sujetos con o sin infección por VIH (8 frente a 11%). Se identificaron como TP, 119 casos de los cuales la infección por VIH coexistía en el 10% de los pacientes. Los pacientes con infección por VIH se caracterizaron por presentar formas más graves de TP que los sujetos sin infección por VIH, con una presencia significativamente mayor de derrames pleurales grandes (58 frente a 19%, $p < 0,01$), un mayor porcentaje de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo y líquido pleural (LP) (42 y 45% frente a 13 y 15%, $p < 0,05$) y una proporción mayor de fallecimientos antes de finalizar el tratamiento (17 frente a 1%, $p < 0,05$). Sin embargo, los sujetos con infección por VIH mostraron una menor proporción de positividad en la intradermorreacción de Mantoux (17 frente a 67%, $p < 0,01$) y una menor rentabilidad de la biopsia pleural (BP) (36 frente a 84% de positividad para granulomas, $p < 0,01$).

Conclusiones: En nuestro medio la TP se produjo con una frecuencia similar entre los sujetos con o sin infección por VIH. En los pacientes con infección por VIH y TP, el cultivo del LP y del esputo aporta un mayor rendimiento diagnóstico que la BP, por lo que debe enfatizarse su realización.

Palabras clave: Tuberculosis pleural. Derrame pleural. Síndrome de inmunodeficiencia humana. Virus de la inmunodeficiencia humana.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 512-518

Introducción

La tuberculosis se ha convertido, en los países donde hay una alta prevalencia de esta infección, en la

Correspondencia: Dr. V. Gil Suay.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 14-3-95; aceptado para su publicación: 13-6-95.

Clinical signs of pleural tuberculosis in patients with and without infection by human immunodeficiency virus

Objective: To determine whether or not there are differences in the characteristics of pleural tuberculosis (PT) related to whether patients are or are not infected by human immunodeficiency virus (HIV).

Methods: We conducted a retrospective study of the medical histories of patients diagnosed of PT in our hospital between 1986 and 1993.

Results: We found no significant differences in the proportions of tuberculosis patients with or without HIV infection (8% versus 11%) who were diagnosed of PT. Of the 119 patients diagnosed of PT, 10% were also HIV positive. The HIV patients had more serious forms of PT, and among them there was a higher incidence of pleural discharge, more isolations of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum and pleural fluid (42% and 45% versus 13% and 15%, $p < 0.05$), and more deaths before end of treatment (17% versus 1%, $p < 0.05$). The HIV patients had a lower rate of positive results in Mantoux's intradermal reaction test (17% versus 67%, $p < 0.01$), however, and fewer positive results for pleural biopsy (36% versus 84% positivity for granulomas, $p < 0.01$).

Conclusions: The frequency of PT was similar for subjects with and without HIV infection in our study. In patients with both HIV and PT pleural fluid and sputum cultures are more useful diagnostic tools than pleural biopsy, and the former tests should therefore be stressed.

Key words: Pleural tuberculosis. Pleural discharge. Acquired immunodeficiency syndrome. Human immunodeficiency virus.

patología más frecuentemente asociada al síndrome de la inmunodeficiencia humana (sida). En España, la tuberculosis la padecen en algún momento de su evolución entre el 30-60% de todos los pacientes con sida, observándose la frecuencia más elevada entre los que, además, son usuarios de drogas por vía parenteral, especialmente cuando se hallan en comunidades cerradas o ambientes hacinados¹.



El aumento de la incidencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la importante epidemia de tuberculosis en nuestro país hacen suponer que en un futuro no muy lejano aumentarán también paralelamente los casos de derrame pleural tuberculoso. Desconocemos en la actualidad si las alteraciones inmunitarias presentes en los sujetos con infección por VIH pueden alterar los mecanismos de hipersensibilidad retardada reconocidos en la patogenia de la tuberculosis pleural (TP)², haciendo por tanto que sus características sean distintas a las observadas en la población sin infección por VIH y con una inmunidad celular conservada.

El objetivo de este estudio fue valorar la proporción de TP en los sujetos con tuberculosis e infección por VIH y si las características clínicas, analíticas, microbiológicas, y anatomopatológicas de estos derrames pleurales (DP) difieren de las observadas en los sujetos sin infección por VIH.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital de TP durante el período de tiempo comprendido entre enero de 1986 y enero de 1993. El listado de pacientes fue obtenido mediante la búsqueda informatizada del diagnóstico definitivo codificado al alta hospitalaria. También se obtuvo el número de casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en los pacientes con y sin infección por VIH del registro de casos declarados de nuestro hospital.

El diagnóstico de TP se estableció cuando los pacientes cumplían los siguientes requisitos: a) cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural (LP) y/o biopsia pleural (BP); b) granulomas caseificantes o no caseificantes en la BP con cultivos de esputo, LP y BP negativos para hongos, parásitos y micobacterias atípicas y con respuesta clara al tratamiento antituberculoso, y c) cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* asociado a DP, cuando se descartaron otras causas posibles.

El diagnóstico de infección por VIH se basó en la determinación de los anticuerpos frente al VIH mediante la técnica de ELISA y Western-blot. El test se practicó a todos los pacientes con factores epidemiológicos de riesgo para infección por VIH.

Con arreglo a ello establecimos 2 grupos en función de la presencia o no de infección por VIH concomitante. Puesto que en nuestro país desde enero de 1994 el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH es criterio de sida³, todos los pacientes no diagnosticados previamente de sida serían hoy considerados con sida al ser diagnosticados de TP.

En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables epidemiológicas y clínicas: edad, sexo, duración de la sintomatología, manifestaciones clínicas, cifra de leucocitos con recuento diferencial a su ingreso, hemoglobina, albúmina y colesterol.

El tamaño del DP fue determinado por la altura del menisco en el examen de la radiografía posteroanterior de tórax inicial. Se consideraron DP pequeños los que no sobrepasaron el lomo del diafragma; DP moderados los que lo rebasaron pero quedaban por debajo del nivel del hilio; DP grandes los que sobrepasaron el nivel del hilio y DP masivos los que produjeron una opacificación completa del hemitórax afectado⁴. La presencia de loculación fue determinada por ultrasonidos, tomografía axial computarizada o radiografía de tórax en decúbito lateral⁵.

En todos los sujetos se realizó toracocentesis y biopsia pleural con aguja Tru-cut® y se analizaron los siguientes datos del LP: celularidad con recuento diferencial, pH, glucosa, proteínas, LDH y colesterol. Las muestras de esputo y LP se tiñeron por la técnica de Ziehl-Neelsen, se sembraron en medio de Löwenstein-Jensen y fueron incubadas durante 8 semanas. Las muestras histológicas se procesaron según los métodos histológicos habituales, tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo en medio de Löwenstein. La identificación de micobacterias se efectuó mediante la metodología habitual de laboratorio de microbiología (tiempo de crecimiento de las colonias mayor o menor de 7 días, pigmentación o no pigmentación de las mismas tras exposición a la luz, pruebas de producción de niacina, reducción de nitratos e hidrólisis de Tween-80).

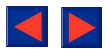
La prueba de Mantoux se practicó según la técnica estandarizada⁶ con 2 U de tuberculina PPD-RT23 (PPD) y se consideró la reacción positiva cuando la induración fue mayor de 5 mm.

En el análisis estadístico se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, para la comparación de las variables cuantitativas, y la prueba de ji cuadrado con la corrección de Yates y el test exacto de Fisher cuando fue necesario, para comparar las variables cualitativas. Se consideró que

TABLA I
Localización de la tuberculosis en los pacientes con y sin infección por VIH

	VIH (n = 147)		No VIH (n = 981)		Razón de odds (IC 95%)	p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje		
Pulmonar	95	65	754	77	0,55 (0,38 a 0,81)	< 0,01
Pleural	12	8	107	11	0,73 (0,35 a 1,37)	NS
Extrapulmonar	40	27	120	12	2,68 (1,73 a 4,10)	< 0,0001
Ganglionar	13	9	21	2	4,43 (1,99 a 9,52)	< 0,0001
Ósea	2	1	11	1	1,22 (0,13 a 5,66)	NS
Meníngea	7	5	21	2	2,29 (0,81 a 5,71)	NS
Renal/vías urinarias	2	1	40	4	0,32 (0,04 a 1,28)	NS
Miliar	6	4	9	1	4,60 (1,32 a 14,68)	< 0,01
Hepática	4	3	2	0	13,69 (1,93 a 152,0)	< 0,01
Laringea	0	0	2	0	0 (0 a 35,0)	NS
Genital	0	0	8	1	0 (0 a 3,92)	NS
Esplénica	4	3	1	0	27,40 (2,60 a 1.351,20)	< 0,01
Otras	2	1	5	1	2,69 (0,25 a 16,60)	NS

IC 95%: intervalo de confianza al 95%.



existía significación estadística cuando $p < 0,05$. Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y como razón de *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Resultados

Durante el período del estudio se diagnosticaron de tuberculosis 1.128 pacientes. Las distintas localizaciones de la enfermedad se observan en la tabla I. La tuberculosis extrapulmonar fue significativamente más frecuente en el grupo de pacientes con infección por VIH (27 frente a 12%, OR = 2,68, $p < 0,0001$), mientras que la localización pulmonar fue más frecuente en los sujetos sin infección por VIH (65 frente a 77%, OR = 0,55, $p < 0,01$). No se observan diferencias significativas en relación a la proporción de TP entre ambos grupos de enfermos (8 y 11% en los pacientes con y sin infección por VIH, respectivamente).

Ciento diecinueve casos se identificaron como TP. Doce sujetos (10%), 10 varones y 2 mujeres de edad

media 30 ± 7 años, presentaron infección por VIH, frente a 107 pacientes (90%), 70 varones y 37 mujeres de edad media 29 ± 14 años, sin infección por VIH. No se observaron diferencias significativas en relación a la edad o al sexo entre ambos grupos de pacientes.

La tabla II muestra las características generales y los resultados microbiológicos y de la biopsia pleural de los pacientes con infección por el VIH y TP. Dos sujetos fueron diagnosticados de sida 5 y 7 meses antes del DP según los criterios del Center for Disease Control⁷. Los factores de riesgo asociados a la infección por VIH fueron en 10/12 sujetos (83%) la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), en 1/12 (8%) las transfusiones de plasma debidas a una hemofilia, y en otro (8%) la homosexualidad. El estudio de las poblaciones linfocitarias en el momento del diagnóstico de la TP mostró que 4 pacientes presentaron una cifra de linfocitos $CD_4 < 200$ células/ μ l mientras que 5 sujetos presentaron una cifra superior a 200 células/ μ l. La presencia de granulomas en la BP y la positividad

TABLA II
Características generales de los pacientes con derrame pleural tuberculoso e infección por VIH

Número de paciente	Edad	Sexo	Factores de riesgo de infección por VIH	Linfocitos CD_4	Intradermorreacción de Mantoux	Cultivo de esputo (Lw)	Cultivo de líquido pleural (Lw)	Biopsia pleural
1	31	V	ADVP	-	N	N	N	PGNC
2	35	V	ADVP*	120	N	P	N	Nr
3	27	V	Hemofílico	312	N	P	N	Nr
4	18	M	ADVP	-	N	N	P	PGNC
5	28	V	ADVP	308	P	P	P	Nr
6	21	M	ADVP	198	N	N	P	IC
7	27	V	ADVP	40	N	N	N	PGC
8	31	V	ADVP	540	P	N	P	IC
9	32	V	ADVP*	-	N	P	-	-
10	44	V	Homosexual	40	N	N	N	PGC
11	29	V	ADVP	289	N	N	P	IC
12	33	V	ADVP	700	N	P	N	IC

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; V: varón; M: mujer; Lw: medio de Löwenstein; PGNG: pleuritis granulomatosa no caseificante; PGC: pleuritis granulomatosa caseificante; IC: inflamación crónica; Nr: pleura normal; P: positivo; N: negativo. *Sida antes de tuberculosis pleural.

TABLA III
Características clínicas y analíticas

	VIH (n = 12)	No VIH (n = 107)	Razón de <i>odds ratio</i> (IC 95%)	p
Duración síntomas hasta hospitalización, días ($\bar{X} \pm DE$)	15 \pm 10	22 \pm 16		NS
Duración síntomas desde inicio tratamiento, días ($\bar{X} \pm DE$)	16 \pm 9	12 \pm 11		NS
Fiebre	10 (83%)	89 (83%)	1,01 (0,19 a 10,26)	NS
Dolor torácico	11 (92%)	95 (89%)	1,39 (0,17 a 64,73)	NS
Tos	11 (92%)	88 (82%)	2,38 (0,31 a 107,5)	NS
Disnea	4 (33%)	40 (37%)	0,84 (0,17 a 3,38)	NS
Hemoptisis	1 (8%)	4 (4%)	2,34 (0,04 a 26,4)	NS
Pérdida de peso	6 (50%)	36 (34%)	1,97 (0,49 a 7,91)	NS
Sudación nocturna	6 (50%)	44 (41%)	1,43 (0,36 a 5,73)	NS
Leucocitos sangre periférica, células/ μ l ($\bar{X} \pm DE$)	7.996 \pm 4.169	7.658 \pm 2.513		NS
Polinucleares (0%) ($\bar{X} \pm DE$)	72 \pm 7	69 \pm 8		NS
Linfocitos (%) ($\bar{X} \pm DE$)	19 \pm 9	20 \pm 6		NS
Hemoglobina (g/dl) ($\bar{X} \pm DE$)	13,7 \pm 3,5	13,4 \pm 1,8		NS
Albúmina (g/l) ($\bar{X} \pm DE$)	3,7 \pm 0,8	3,9 \pm 0,6		NS
Colesterol (mg/dl) ($\bar{X} \pm DE$)	132,8 \pm 39,4	145,7 \pm 27,6		NS

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. NS: no significativo.



TABLA IV
Manifestaciones radiológicas

	VIH (n = 12) (%)	No VIH (n = 107) (%)	Razón de odds ratio (IC 95%)	p
Tamaño del derrame pleural				
Pequeño	3 (25)	35 (33)	0,69 (0,11 a 2,98)	NS
Moderado	1 (8)	49 (46)	0,11 (0 a 0,80)	< 0,05
Grande	7 (58)	20 (19)	6,09 (1,46 a 26,51)	< 0,01
Masivo	1 (8)	3 (3)	3,15 (0,06 a 42,73)	NS
Derrame pleural loculado	4 (33)	28 (26)	1,41 (0,29 a 5,76)	NS
Infiltrado pulmonar	6 (50)	48 (45)	1,23 (0,31 a 4,92)	NS
Adenopatías hiliares y/o mediastínicas	1 (8)	12 (11)	0,72 (0,02 a 5,85)	NS
Cavitación pulmonar	1 (8)	5 (5)	1,85 (0,04 a 18,83)	NS

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NS: no significativo.

de los cultivos de esputo o del LP para *Mycobacterium tuberculosis* no se relacionaron con la cifra de linfocitos CD₄ en sangre periférica.

Las manifestaciones clínicas, duración de la sintomatología, hemograma, albúmina y colesterol en sangre periférica no fueron significativamente diferentes entre los pacientes con y sin infección por VIH (tabla III). En ambos grupos de pacientes los síntomas más frecuentes fueron la tos, el dolor torácico y la fiebre.

En relación a las manifestaciones radiológicas de la TP (tabla IV), en el grupo de pacientes sin infección por VIH predominaron los DP pequeños o moderados, mientras que los sujetos con infección por VIH

tenían una mayor proporción de DP grandes (58 frente a 19%; OR = 6,09, p < 0,01). No se aprecian diferencias valorables en relación a la presencia de DP loculados, infiltrados pulmonares, adenopatías hiliares y/o mediastínicas y cavitación pulmonar entre ambos grupos de pacientes.

El análisis citobioquímico del LP no mostró diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados entre los pacientes con o sin infección por VIH (tabla V). Todos los DP de ambos grupos cumplieron criterios bioquímicos de exudado⁸.

Los datos microbiológicos y anatomopatológicos se recogen en la tabla VI. Únicamente 2/12 (17%) de los pacientes con infección por VIH presentaron una prueba de la tuberculina positiva, frente a 64/96 (67%) de los pacientes sin infección por VIH, OR = 0,10, p < 0,01. En la BP se observaron granulomas en 4/11 (36%) de los pacientes con infección por VIH, frente a 79/94 (84%) de los sujetos sin infección por VIH, OR = 0,11, p < 0,01. No se observan diferencias en relación a la presencia de granulomas caseificantes o no caseificantes y de cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* de la BP entre ambos grupos de enfermos. El cultivo de esputo en medio de Löwenstein fue positivo en 5/12 pacientes (42%) con infección por VIH, y el del LP en otros 5/11 (45%), mientras que en los sujetos sin infección por VIH, el

TABLA V
Características citobioquímicas del líquido pleural

	VIH (n = 10)	No VIH (n = 93)	p
Células, cél/μl	2.542 ± 2.627	3.398 ± 3.653	NS
Polinucleares (%)	14 ± 13	11 ± 18	NS
Linfocitos (%)	82 ± 22	88 ± 17	NS
pH	7,28 ± 0,14	7,30 ± 0,12	NS
Glucosa (mg/dl)	69,8 ± 33,6	74,5 ± 23,2	NS
Proteínas (g/l)	5,38 ± 0,73	5,00 ± 0,61	NS
LDH (U/l)	646 ± 416	561 ± 246	NS
Colesterol (mg/dl)	81,7 ± 32,9	94,5 ± 20,5	NS

Los resultados vienen expresados como X ± DE; NS: no significativo.

TABLA VI
Hallazgos microbiológicos y anatomopatológicos

	VIH	No VIH	Razón de odds ratio (IC 95%)	p
Intradermorreacción de Mantoux	2/12 (17)	64/96 (67)	0,10 (0,01 a 0,52)	< 0,01
Biopsia pleural				
Granulomas	4/11 (36)	79/94 (84)	0,11 (0,02 a 0,50)	< 0,01
Granulomas caseificantes	2/11 (18)	41/94 (44)	0,29 (0,03 a 1,51)	NS
Granulomas no caseificantes	2/11 (18)	38/94 (40)	0,33 (0,03 a 1,72)	NS
Inflamación crónica	4/11 (36)	13/94 (14)	3,56 (0,66 a 16,27)	NS
Cultivo MT positivo	2/6 (33)	10/40 (25)	1,50 (0,12 a 12,33)	NS
Esputo				
Cultivo MT positivo	5/12 (42)	11/87 (13)	4,94 (1,02 a 21,58)	< 0,05
Líquido pleural				
Cultivo MT positivo	5/11 (45)	15/98 (15)	4,61 (1,05 a 20,3)	< 0,05

Los resultados entre paréntesis corresponden al porcentaje. MT: *Mycobacterium tuberculosis*. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. NS: no significativo.

cultivo de esputo fue positivo en 11/87 pacientes (13%) y del LP en 15/98 (15%). En ambos casos se observan diferencias significativas con $p < 0,05$ (OR de 4,94 y 4,61, respectivamente).

Antes de finalizar el tratamiento fallecieron 3 enfermos, dos del grupo de pacientes infectados por el VIH como consecuencia de resistencia a los fármacos de primera línea y diseminación extrapulmonar a varios órganos, y uno del grupo de pacientes sin infección por VIH a consecuencia de un proceso intercurrente no relacionado con la tuberculosis. De esta forma, el porcentaje de muertes fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con infección por VIH al de los sujetos sin infección por VIH, 2/12 (17%) frente a 1/107 (1%), OR = 21,2, IC 95%: 1,32 a 653,7, $p < 0,05$.

Discusión

En nuestro medio, la TP se produjo con una frecuencia similar entre los sujetos con o sin infección por VIH, representando el 8 y el 11%, respectivamente, del global de casos de tuberculosis. En los pacientes con infección por VIH la TP se caracterizó por presentar formas de enfermedad más graves, con una mayor proporción de DP grandes, un mayor porcentaje de aislamientos de *Mycobacterium* en el cultivo de esputo y de LP y un mayor número de fallecimientos. La BP, sin embargo, mostró una rentabilidad diagnóstica menor respecto a los sujetos sin infección por VIH.

Es conocido que los sujetos con infección por VIH presentan con una mayor frecuencia formas extrapulmonares de tuberculosis^{9,10}. Varios estudios¹¹⁻¹³ han demostrado que la enfermedad extrapulmonar se produce en más del 70% de los pacientes con tuberculosis y sida avanzado, y en el 24-45% de los pacientes con estadios más precoces de la enfermedad. En nuestro estudio había un mayor porcentaje de formas extrapulmonares de tuberculosis en los sujetos con infección por VIH que en los sujetos sin infección por VIH, a la vez que proporcionalmente hallamos una menor presencia de formas de localización exclusivamente pulmonar. Sin embargo, la proporción de TP se mantuvo similar en ambos grupos de pacientes, lo que aconseja tener en cuenta esta entidad en el diagnóstico diferencial de todo DP en el paciente infectado por el VIH.

En el grupo de enfermos con TP e infección por VIH, el factor de riesgo más frecuentemente encontrado fue la ADVP, presente en el 83% de los enfermos. Es conocido que la ADVP por las especiales connotaciones que conlleva (desnutrición, promiscuidad, escasa higiene, convivencia en espacios cerrados) facilita la transmisión del bacilo tuberculoso¹⁴ encontrándose una mayor incidencia de tuberculosis entre los pacientes con sida y que además son ADVP^{15,16}.

Las manifestaciones clínicas no mostraron diferencias significativas entre los sujetos con o sin infección por VIH, siendo similares a las descritas en la literatura¹⁷. No encontramos diferencias en cuanto a la dura-

ción de la sintomatología desde su inicio hasta su hospitalización, ni desde el inicio del tratamiento hasta la desaparición de la misma, lo que evidencia que los pacientes que responden al tratamiento lo hacen favorablemente desde el inicio. Tampoco encontramos diferencias en relación a la cifra de leucocitos con recuento diferencial en sangre periférica, hemoglobina, albúmina y colesterol, lo que denota en nuestros pacientes con infección por VIH y TP estadios menos avanzados de la enfermedad.

Las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por el VIH dependen del estadio en el que esta última se encuentra^{18,19}. En general, en los enfermos con infección por VIH y tuberculosis, los DP están presentes entre el 12-29% de los casos²⁰⁻²², mientras que en nuestro estudio sólo encontramos un 8% de TP en los pacientes con infección por VIH. Estas pequeñas diferencias probablemente están relacionadas con los criterios de inclusión exigidos por los diferentes autores²⁰⁻²². En relación al tamaño del DP, en los pacientes con infección por VIH predominaron significativamente los DP grandes. Estos resultados coinciden con los de Joseph et al²³ que al estudiar 59 pacientes con DP y sida observaron que los de etiología tuberculosa se caracterizaron por ser los de mayor tamaño y pueden estar relacionados con una mayor respuesta inflamatoria secundaria a una mayor presencia de gérmenes en el espacio pleural como ocurre en nuestros pacientes.

Las características citobioquímicas del LP no muestran diferencias significativas en los pacientes con o sin infección por VIH. En los sujetos con infección por VIH, sólo en un caso el porcentaje de linfocitos fue inferior al 60%, lo que indica que estos sujetos a pesar de tener la inmunidad celular alterada presentan, como los enfermos sin infección por VIH, una compartimentalización de los linfocitos en el espacio pleural²⁴.

Los pacientes con infección por el VIH presentaban una cifra media de linfocitos CD₄ de 283 células/μl (rango, 40-700), lo que puede explicar la menor frecuencia con que se observó en ellos una intradermorreacción de Mantoux positiva respecto a los pacientes sin infección por el VIH. Se ha sugerido²⁴ que los mecanismos de hipersensibilidad retardada, mediados por los linfocitos CD₄, también desempeñan un papel importante en la patogenia de la TP. La rotura de un foco caseoso subpleural dentro del espacio pleural es capaz de estimular a estas células a segregar interferón gamma en respuesta a la proteína tuberculosa desencadenando una respuesta inflamatoria. Mientras que Jones et al²⁵ observaron que el DP tuberculoso se producía más frecuentemente cuando la cifra de linfocitos CD₄ era mayor de 200 células/μl, cuatro de los pacientes (44%) presentaban una cifra menor de 200 linfocitos CD₄ por μl, por lo que es posible que el derrame pleural tuberculoso se desarrolle por otros mecanismos distintos a los explicados anteriormente.

En nuestro estudio encontramos una menor proporción de granulomas en la biopsia pleural en los pacientes infectados por el VIH respecto a los no infecta-

dos, siendo este porcentaje similar al señalado por otros autores²⁶. Pitchenik y Rubinson²² observaron que los pacientes infectados por VIH y afectados de tuberculosis no presentaban con frecuencia la típica reacción granulomatosa, mientras que Ramírez et al²⁶ encontraron granulomas en 7 de 14 (50%) sujetos con DP tuberculoso e infección por VIH, no observando relación entre la formación de granulomas y la cifra de linfocitos CD₄. Se ha especulado que la formación de granulomas estaría controlada por mecanismos independientes de los linfocitos CD₄. Un mecanismo potencial sería a través del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que es un mediador importante de la formación de granulomas en las infecciones por micobacterias y parásitos^{27,28}. Los macrófagos son la principal fuente de TNF- α y su liberación es independiente de las células CD₄²⁹, por lo que el TNF- α podría inducir la formación de granulomas, a pesar de la severa depleción de células CD₄ que presentan los pacientes con sida. Aunque desconocemos los niveles de TNF- α en LP y sangre periférica en nuestros pacientes, una hipótesis válida que explicaría nuestros hallazgos sería la disminución del TNF- α en el LP de los enfermos con sida. El porcentaje de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo en los sujetos con infección por VIH fue significativamente mayor al de los sujetos no infectados por VIH, al igual que la proporción de sujetos en los que se aisló *Mycobacterium tuberculosis* del LP, lo que coincide con los resultados de otros autores³⁰. Los cultivos de esputo y de LP para *Mycobacterium tuberculosis* en los enfermos con infección por VIH presentaron una rentabilidad superior a la BP, al contrario de lo que sucede en los sujetos sin infección por VIH. Estos hallazgos denotan la relación existente entre el descenso de los CD₄ con formas más graves de tuberculosis, y una mayor presencia de cultivos positivos del LP y del esputo³⁰, y les confiere una rentabilidad superior respecto a la población general no infectada por VIH y con TP.

La mayor mortalidad observada en nuestro grupo de pacientes con infección por VIH se encuentra ligada a formas más graves (diseminadas) y con resistencia a los fármacos habituales, dos hechos que son característicos de la tuberculosis en los pacientes VIH-positivos⁹⁻¹¹.

En resumen, no encontramos diferencias en relación a la proporción en nuestro medio de TP, entre los sujetos con y sin infección por VIH y tuberculosis. La infección por VIH coexistió en el 10% de los pacientes con TP, siendo la ADVP la práctica de riesgo más comúnmente asociada. Los pacientes con infección por VIH se caracterizaron por presentar formas más graves de TP que los sujetos sin infección por VIH, con una presencia significativamente mayor de DP grandes, un mayor porcentaje de aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* en esputo y LP y una proporción mayor de fallecimientos antes de finalizar el tratamiento. Sin embargo, los sujetos con infección por VIH mostraron una menor proporción de positividad en la intradermorreacción de Mantoux y una

menor rentabilidad de la BP. En conclusión, merece destacar que el cultivo del LP y del esputo aporta un mayor rendimiento en estos pacientes que la BP, por lo que debe enfatizarse su realización. Son necesarios por otra parte estudios controlados que establezcan de una forma definitiva los mecanismos etiopatogénicos de estos derrames y determinen los factores que pueden provocar el diferente comportamiento de los mismos, dependiendo de la existencia o no de infección por VIH.

BIBLIOGRAFÍA

- Vidal R, De Gracia X, Juan A. Tuberculosis en la infección por VIH: patogenia, clínica y diagnóstico. Arch Bronconeumol 1992; 28: 39-44.
- Light RW. Pleural diseases (2.^a ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1990; 151-161.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Boletín epidemiológico y microbiológico 1993; 1: 81-102.
- Gravelyn TR, Michelson MK, Gross BH, Sitrin RG. Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions. Cancer 1987; 59: 1.973-1.977.
- Himelman RB, Callen PW. The prognostic value of localizations in parapneumonic pleural effusions. Chest 1986; 90: 852-856.
- Normativa sobre el tratamiento de la enfermedad y la infección tuberculosa. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1987.
- Centres for Disease Control: Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 1987; 36 Supl: 1-15.
- Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972; 77: 507-513.
- Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1.356-1.372.
- Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991; 324: 1.644-1.650.
- Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). JAMA 1986; 256: 362-366.
- Pitchenik AE, Burr J, Suárez M, Fertel D, González G, Moas C. Human T-cell lymphotropic virus-III (HTLV-III) seropositivity and related disease among 71 consecutive patients in whom tuberculosis was diagnosed: a prospective study. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 875-879.
- Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. J Infect Dis 1990; 162: 8-12.
- Jolín L, González M, Parada R, Ojea R. Incidencia y presentación clínica de la tuberculosis en pacientes VIH positivos. Atención Primaria 1991; 8: 310-313.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1989; 320: 545-550.
- Cárcaba V, Cartón JA, Moris J, García Z, García M, Rodríguez M et al. Tuberculosis e infección por VIH. Evaluación de 132 casos. Rev Clin Esp 1993; 193: 12-16.
- 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.
- Barnes PF, Barrows SA. Tuberculosis in the 1990s. Ann Intern Med 1993; 119: 440-410.
- Ellner JJ. Tuberculosis in the time of AIDS. The facts and the message. Chest 1990; 98: 1.051-1.052.



20. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2.201-2.205.
21. Kramer F, Modilevsky T, Waliyany AR, Leedom JM, Barnes PF. Delayed diagnosis of tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1990; 89: 451-456.
22. Pitchenik AE, Rubinson HA. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 393-396.
23. Joseph J, Strange C, Sahn SA. Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 856-859.
24. Barnes PF, Mistry SD, Cooper CL, Pirmez C, Rea TH, Modlin RL. Compartmentalization of a CD4+ T lymphocyte subpopulation in tuberculous pleuritis. *J Immunol* 1989; 142: 1.114-1.119.
25. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.292-1.297.
26. Ramírez M, Tiruvilua P, Johanson WG. Tuberculous pleural effusion in the era of HIV infection. *Chest* 1993; 104 Supl: 137.
27. Kindler V, Sappino A-P, Grau GE, Piguet P-F, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989; 56: 731-740.
28. Amiri P, Locksley RM, Parslow TG, Sadick M, Rector E, Ritter D et al. Tumor necrosis factor α restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 1992; 356: 604-607.
29. Israel-Biet D, Cadranet J, Beldjord K, Andrieu M, Jeffrey A, Even P. Tumor necrosis factor production in HIV-seropositive subjects. Relationship with lung opportunistic infections and HIV expression in alveolar macrophages. *J Immunol* 1991; 147: 490-494.
30. Relkin F, Aranda CP, Garay SM, Smith R, Berkowitz KA, Rom WN. Pleural tuberculosis and HIV infection. *Chest* 1994; 105: 1.338-1.341.