

DERRAMES PLEURALES INFECCIOSOS

DERRAMES PLEURALES PARANEUMÓNICOS Y EMPIEMAS

Javier de Miguel Díez, Beatriz Jara Chinarro, Antonio Ventura Álvarez

TUBERCULOSIS PLEURAL

Esteban Pérez Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La neumonía es un proceso infeccioso frecuente, tanto en el ámbito extrahospitalario como en los pacientes hospitalizados. Se asocia a derrame pleural (DP) en un 30 al 50% de los casos⁽¹⁾, más frecuentemente en la población mayor de 65 años⁽²⁾. La acumulación de líquido en el espacio pleural condiciona un aumento de la morbimortalidad de estos pacientes. En un estudio reciente se ha apreciado que el riesgo de muerte de los sujetos con una neumonía adquirida en la comunidad es 7 veces mayor si existe DP bilateral y más de 3 veces superior si el DP es unilateral y de tamaño moderado o grande⁽³⁾. El retraso en la instauración de un tratamiento apropiado para este tipo de DP es responsable de una gran parte del incremento de la morbimortalidad.

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Un derrame pleural paraneumónico (DPP) es aquel que se asocia a una neumonía bacteriana, a un absceso pulmonar o a bronquiectasias⁽⁴⁾. Desde un punto de vista evolutivo puede clasificarse en dos tipos, no complicado y complicado. Mientras el DPP no complicado se resuelve únicamente con tratamiento antibiótico, el complicado requiere para su resolución de la colocación de un tubo de toracostomía⁽⁵⁾.

Por definición, un empiema es la presencia de pus, un líquido espeso blanco-amarillento, en el espacio pleural⁽⁶⁾. Aunque la mayo-

ría de los empiemas tienen un origen paraneumónico, algunos se asocian con un traumatismo o un procedimiento quirúrgico (Tabla 1)⁽⁷⁾.

Se han identificado múltiples agentes causantes de DPP y empiemas. El espectro de los microorganismos más comunes ha cambiado en las últimas décadas, posiblemente debido a la introducción de nuevos antibióticos en el tratamiento de las infecciones respiratorias⁽⁷⁾. Está estrechamente relacionado con la bacteriología de los procesos neumónicos. La mayoría de los derrames en los que el cultivo es positivo son producidos por bacterias aeróbicas, hasta un 15% son causados exclusivamente por gérmenes anaerobios y el resto son provocados por flora mixta⁽⁸⁻¹⁰⁾. Los gérmenes aeróbicos más frecuentemente aislados son *Staphylococcus aureus*, sobre todo después de traumatismos o procedimientos quirúrgicos, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las bacterias anaerobias que se cultivan con mayor frecuencia son *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* y *Fusobacterium*. Otros gérmenes que pueden causar empiema, aunque más raramente, son *Actinomyces*, *Nocardia* o ciertos hongos como *Aspergillus*^(7,9).

FISIOPATOLOGÍA

Independientemente de su origen, en la evolución de un DPP pueden distinguirse tres

TABLA 1. Etiología del empiema pleural según el mecanismo de producción

Neumopatía infecciosa primitiva o secundaria

Neumonía
Absceso pulmonar
Bronquiectasias
Parasitosis
Obstrucción bronquial
Infarto pulmonar
Neumotórax con fístula bronquial

Inoculación directa

Postrauumática
Postquirúrgica

Inoculación indirecta

Infección de la pared torácica
Infección mediastínica
Infección subdiafragmática

Foco infeccioso a distancia con sepsis o bacteriemia (metástasis hematogena)

fases sucesivas: fase aguda o exudativa, fase fibrinopurulenta o de transición y fase crónica o de organización⁽¹²⁾. En la primera de ellas, como respuesta a la inflamación de la pleura y al aumento de la permeabilidad capilar, se produce un acúmulo de líquido en el espacio pleural. En esta fase, el líquido pleural no está loculado y se caracteriza por ser un exudado con predominio de leucocitos polimorfonucleares, con concentraciones normales de lactato deshidrogenasa (LDH) y glucosa, y sin alteraciones del pH. Si se instaura un tratamiento antibiótico correcto en este estadio el DP se resuelve completamente^(5, 7).

En la fase fibrinopurulenta el líquido pleural se hace progresivamente más denso, debido al incremento de polimorfonucleares y bacterias y al depósito de fibrina. Esta última cubre, a modo de láminas, ambas hojas

pleurales, lo que limita la reexpansión pulmonar. Si la infección progresa la formación de membranas de fibrina en el líquido pleural produce loculaciones⁽¹³⁾. Las características del líquido pleural en este estadio son las siguientes: aumento del número de leucocitos polimorfonucleares, descenso de los niveles de glucosa, incremento de la LDH (generalmente mayor de 1.000 UI/l) y disminución del pH⁽¹⁴⁾.

La tercera fase se caracteriza por el crecimiento de fibroblastos dentro del exudado espeso que cubre las superficies pleurales visceral y parietal, lo que da lugar a la formación de una membrana inelástica denominada corteza pleural. Dicha corteza evita la expansión del pulmón por lo que, en estas condiciones, es preciso recurrir a una decorticación para curar al paciente. En este estadio, el líquido pleural es viscoso y multiloculado. Si no se instaura un tratamiento eficaz, el líquido puede drenar espontáneamente a través de la pared torácica (*empiema necessitatis*) o hacia el pulmón, produciendo una fístula broncopleural. Si aparece esta complicación es preciso drenar inmediatamente el pus de la cavidad pleural, por el riesgo de que penetre en el árbol traqueobronquial y produzca una neumonía grave⁽⁵⁾.

CLÍNICA

Las manifestaciones del DPP o del empiema son inespecíficas, por lo que es difícil distinguirlas de las derivadas del proceso de origen. La presentación clínica depende de diversos factores, como el mecanismo etiopatológico, el tipo de germen implicado, el volumen de líquido pleural y el estado general e inmunológico del paciente. Los síntomas más relevantes son la fiebre y el dolor torácico pleurítico en el hemitórax afecto. Los signos más comunes son el dolor a la palpación, la poca movilidad de la pared torácica homolateral, la matidez a la percusión, la disminución de la ventilación pulmonar en la auscultación y la reducción de la transmisión de las vibraciones vocales⁽⁸⁾.

Las características clínicas de los pacientes con neumonía por bacterias aerobias y DPP son similares a las de los enfermos con neumonía bacteriana sin DPP⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Los hallazgos más frecuentes en este caso son un cuadro febril agudo, tos con expectoración purulenta, dolor torácico y leucocitosis. La prevalencia de dolor torácico y el nivel de leucocitosis son comparables en los sujetos con y sin DPP^(15,18). En ocasiones, sobre todo en pacientes hospitalizados o debilitados, con tratamiento esteroideo, o en enfermos cirróticos con un empiema espontáneo, la fiebre está ausente y existen pocos síntomas torácicos⁽¹⁹⁾.

La presentación clínica de los pacientes con neumonía por bacterias anaerobias suele ser más subaguda o crónica, con una mayor duración de los síntomas y frecuente pérdida de peso acompañante⁽¹⁸⁾. A menudo, estas infecciones son causadas por la aspiración del contenido oral o gástrico del enfermo. La mayoría de estos sujetos tienen una higiene oral deficiente, con colonización anaeróbica de la orofaringe y suelen tener algún factor que predispone a la aspiración, como historia de alcoholismo o episodios previos de pérdida de conocimiento. La analítica sanguínea suele revelar leucocitosis y anemia moderada⁽²⁰⁾.

El hallazgo de un derrame purulento sin neumonía puede estar en relación con un empiema postneumónico, donde los infiltrados pulmonares ya se han resuelto. Sin embargo, siempre debe tenerse en cuenta que no todos los empiemas son causados por neumonías⁽⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial de todo paciente con una neumonía bacteriana debe considerarse la posibilidad de que exista un DPP⁽²⁰⁾. Suele sospecharse por la historia clínica y la exploración física. El siguiente paso consiste en la realización de diferentes técnicas de imagen, que permiten confirmar la existencia del derrame. No obstante, la obtención de líquido pleural mediante toracocentesis es la técnica

que permite establecer el diagnóstico definitivo⁽⁸⁾.

Técnicas de imagen

La radiografía de tórax convencional sugiere la existencia de un DPP cuando aparece un infiltrado parenquimatoso pulmonar asociado a un DP unilateral. La proyección lateral permite objetivar, en la mayoría de las ocasiones, la presencia de una cantidad significativa de líquido pleural. Si el DP no se identifica con facilidad con las proyecciones posteroanterior y lateral, o si existen dudas sobre su localización, debe realizarse una radiografía en decúbito lateral ipsilateral para confirmarlo. El signo más típico de un empiema es la presencia de un DP encapsulado localizado en una posición atípica^(7,21).

La ecografía es un buen método para guiar la realización de una toracocentesis o la colocación de un tubo de drenaje. Esta técnica es especialmente útil cuando la cuantía del DP es escasa o en casos de DP multiloculados⁽⁷⁾. Además, puede aportar información sobre la naturaleza del derrame. Así, aquellas colecciones pleurales que muestran una ecogenicidad más heterogénea, con múltiples ecos dispersos, o con septos y tabiques, suelen asociarse con derrames complicados o empiemas⁽²²⁾.

La tomografía computarizada (TC) torácica es una prueba válida para establecer el diagnóstico diferencial entre la enfermedad parenquimatosas y pleural, determinar la existencia de tabicación, informar sobre las características de las superficies pleurales y guiar la colocación de un tubo de drenaje en la cavidad pleural (Fig. 1)⁽²³⁾. La combinación del líquido entre las capas pleurales engrosadas se ha denominado "signo del guisante rojo del empiema"⁽²⁴⁾.

Las imágenes de resonancia magnética, especialmente las sagitales a nivel de T1, permiten realizar un análisis detallado de las capas de la pared torácica y de su posible infiltración por un proceso inflamatorio o maligno. Así, los DPP no complicados no parecen inducir cambios visibles en la pared torácica, mientras que los DP malignos se asocian frecuen-

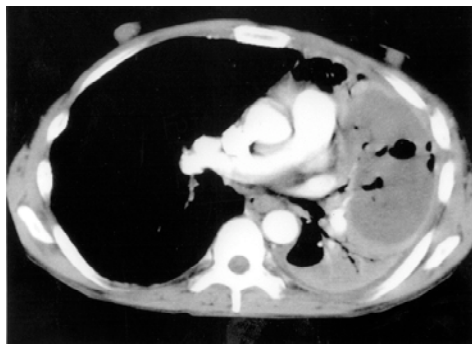


FIGURA 1. Neumonía basal izquierda y extenso derrame pleural con cavitaciones, sugestivo de corresponder a un empiema.

temente con alteraciones de la capa grasa peripleural y de los músculos intercostales. Es posible que los derrames complicados y los empiemas muestren una infiltración de la pared torácica similar a la encontrada en las enfermedades malignas⁽⁷⁾.

Análisis del líquido pleural

Ante un paciente con un posible DPP, debería realizarse una toracocentesis si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: si su espesor es mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral⁽⁵⁾, si está loculado o si se asocia con un engrosamiento de la pleura parietal en la TC torácica con contraste, un hallazgo sugestivo de empiema⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Los estudios que deben realizarse en el líquido pleural son: recuento celular y fórmula leucocitaria, proteínas totales, glucosa, LDH, pH, tinción de Gram y cultivos para aerobios y anaerobios. El líquido pleural de un DPP varía desde un exudado claro hasta pus espeso y maloliente. Si su olor es fétido orienta hacia una infección pleural por anaerobios^(28,29). El recuento diferencial de leucocitos casi siempre revela un predominio de neutrófilos. Sin embargo, la cifra de leucocitos tiene poca utilidad en el tratamiento de los pacientes con un DPP, a diferencia de los valores de pH, LDH y glucosa en el líquido pleu-

ral⁽³⁰⁾. Estos parámetros se han utilizado para valorar la severidad y predecir el curso de un DPP. Aquellos pacientes con un DPP complicado tienden a presentar niveles más bajos de pH y glucosa y más altos de LDH. Además, la concentración de glucosa se correlaciona directamente con el pH^(4,15,31). En un metaanálisis de siete estudios se ha confirmado la superioridad de este parámetro sobre las medidas de glucosa o LDH en los DPP⁽³²⁾. Sin embargo, la determinación del pH debería interpretarse en conjunto con otros datos, como la situación clínica, la presencia de loculación o los hallazgos bacteriológicos. Es importante tener en cuenta que el valor de pH puede tener poco valor en pacientes con alteraciones del pH sistémico (por ejemplo, en presencia de acidosis sistémica)⁽⁴⁾ y en infecciones debidas a *Proteus species*, ya que estos agentes pueden inducir una alcalosis metabólica local⁽³³⁾. Además, hay que tener en cuenta que existen otros procesos que pueden acompañarse de acidosis en el líquido pleural, como los derrames malignos, los tuberculosos, o las pleuritis reumatoideas o lúpicas⁽⁶⁾.

Se han hecho diversas recomendaciones para la interpretación del pH en los DPP. En el metaanálisis previamente referido se concluía que un pH entre 7,21 y 7,29 podría constituir un umbral adecuado para considerar el drenaje de un DPP complicado⁽³²⁾. En un consenso reciente se ha sugerido drenar aquellos derrames con un pH < 7,20⁽²⁰⁾.

Es importante reseñar que no todos los DPP son iguales. Un paciente con un DPP muy pequeño suele evolucionar bien si se instaura a tiempo un tratamiento antibiótico adecuado. Por el contrario, un enfermo con un DP multiloculado, con pus en la cavidad pleural, puede requerir una decorticación. Debido a ello, un comité de expertos del *American College of Chest Physician (ACCP)* ha desarrollado unas recomendaciones para el manejo de los DPP, basándose en los datos obtenidos de una revisión crítica de la bibliografía y en opiniones consensuadas. Este panel de investigado-

TABLA 2. Clasificación de los pacientes con derrame pleural paraneumónico según el riesgo de mala evolución (American College of Chest Physician)^a

| Anatomía del espacio pleural | Bacteriología del LP | Características bioquímicas del LP ^b | Categoría | Riesgo de mala evolución | Drenaje ^c |
|---|-------------------------------|---|-----------|--------------------------|----------------------|
| Mínimo (< 1 cm en decúbito lateral) ^d | Y Gram y cultivo desconocidos | Y pH desconocido | 1 | Muy bajo | No |
| Pequeño-moderado (> 1 cm y < 1/2 hemitórax) | Y Gram y cultivo negativos | Y pH 7,20 | 2 | Bajo | No ^e |
| Grande (1/2 hemitórax), loculado o con engrosamiento de la pleura parietal en la TC | O Gram y cultivo positivos | O pH < 7,20 | 3 | Moderado | Sí |
| | Pus | | 4 | Alto | Sí |

Abreviaturas. LP = líquido pleural; TC = tomografía computarizada.

^aAdaptado de Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Chest 2000; 18: 1158-71.

^bSi no existe un analizador de gases disponible para medir el pH, se puede valorar la cifra de glucosa en el LP (glucosa 60 mg/dl; glucosa < 60 mg/dl). En cualquier caso, los puntos de corte idóneos para el pH y la glucosa no están bien establecidos. Lo mismo sucede con el tamaño del LP en relación con la toma de decisiones clínicas.

^cCualquier aproximación terapéutica debe incluir el empleo de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente.

^dLa experiencia clínica sugiere que los derrames de este tamaño no requieren toracocentesis para su evaluación, ya que casi siempre se resuelven con un tratamiento antibiótico apropiado. No obstante, si se realiza una toracocentesis en un paciente con esta categoría y la bacteriología es positiva, la experiencia clínica sugiere que este hallazgo puede ser un falso positivo. En esta situación, si el derrame aumenta o la situación clínica del paciente se deteriora, debería plantearse la repetición de la toracocentesis.

^eSi empeora la situación clínica del paciente debería considerarse la repetición de la toracocentesis y la práctica de un drenaje torácico.

res define el riesgo de mala evolución de un DPP en función de tres variables: anatomía del espacio pleural, bacteriología y características bioquímicas del líquido pleural (Tabla 2). En base a estos apartados se establecen cuatro categorías, que constituyen la base para decidir si debe drenarse o no el DPP. Así, se

establece que los pacientes que se clasifican en las categorías 1 y 2 no precisan drenaje pleural. Esta medida se recomienda en las categorías 3 y 4, si bien se reconoce que la toracocentesis terapéutica o el tubo de toracostomía pueden ser medidas insuficientes para tratar a la mayoría de estos sujetos, por lo que

TABLA 3. Opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con derrame pleural paraneumónico^a

| |
|--|
| Toracocentesis terapéutica |
| Tubo de toracostomía |
| Tubo de toracostomía con administración de fibrinolíticos intrapleurales |
| Toracoscopia con rotura de adherencias |
| Toracotomía con decorticación pleural |

^aCualquier aproximación terapéutica debe incluir el empleo de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente.

en algunos casos puede ser necesario recurrir al empleo de fibrinolíticos, a la toracoscopia o a la cirugía⁽²⁰⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No todos los pacientes con fiebre, infiltrados pulmonares y DP tienen una neumonía bacteriana. Otras enfermedades que pueden producir un cuadro similar son la embolia pulmonar, la tuberculosis, la pancreatitis aguda, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades pleuropulmonares inducidas por drogas. La posibilidad de que exista una embolia pulmonar debe tenerse siempre en cuenta, por lo que deben solicitarse estudios específicos para descartar este diagnóstico si el paciente no tiene esputo purulento o no presenta una cifra de leucocitos superior a 15.000/mm³. En cuanto a la posibilidad de tuberculosis, la mayoría de los pacientes con pleuritis tuberculosa aguda no tienen infiltrados en la radiografía en decúbito contralateral al derrame. Por otra parte, si la concentración de amilasa en el líquido pleural es normal, la posibilidad de pancreatitis queda excluida. En cualquier caso, siempre que el líquido pleural no muestre un predominio de neutrófilos deben buscarse diagnósticos alternativos^(8,30).

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico de los pacientes con DPP se sustenta en dos pilares básicos, la administración de antibióticos por vía sistémica y el drenaje de la cavidad pleural (Tabla 3). No obstante, el tratamiento debe individualizarse en cada caso teniendo en cuenta el estadio del DPP.

Tratamiento antibiótico

Los pacientes con neumonía y DPP deben tratarse con antibióticos. La selección antibiótica inicial debe tener en cuenta el lugar de adquisición de la neumonía (comunitario u hospitalario) y la severidad de la enfermedad. La elección de la dosis no debe estar influenciada por la presencia o ausencia de DP. Si se ha identificado el agente etiológico, la antibioterapia se basará en este dato. Si no se conoce el patógeno, el régimen empírico debe incluir aquellos antibióticos que son activos frente a las bacterias que más frecuentemente causan DPP. Así, en los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad debería instaurarse un agente betalactámico (una cefalosporina de segunda o tercera generación o un betalactámico asociado a un inhibidor de betalactamasas) con o sin un macrólido. Una opción igualmente aceptable es la utilización de una fluorquinolona de última generación, que posee buena actividad antineumocócica y también es eficaz frente a los gérmenes atípicos. Si existe la posibilidad de infección por anaerobios debe asociarse clindamicina o metronidazol al tratamiento. En pacientes con neumonía nosocomial grave las cefalosporinas de tercera generación con actividad antipseudomona o el imipenem (que también tiene actividad frente a organismos anaerobios) son opciones válidas^(7,30,34). Los aminoglucósidos no se recomiendan, ya que su penetración y actividad son escasas en presencia de un exudado purulento, acidosis o bajo contenido de oxígeno^(35,36). Una vez conocidos los resultados de las tinciones y cultivos debe ajustarse el tratamiento antibiótico inicialmente pausado.

Toracocentesis terapéutica

La toracocentesis terapéutica es la opción menos invasiva en el tratamiento del DPP complicado. A pesar de su escasa aceptación en las últimas décadas, algunos trabajos recientes señalan que puede tener un papel en el manejo de estos pacientes⁽³⁷⁻³⁹⁾. Sin embargo, no existen estudios controlados que hayan comparado su eficacia con el tubo de toracostomía de pequeño calibre en los casos de DPP no loculado. En cualquier caso, si después de realizar una toracocentesis terapéutica inicial vuelve a formarse el DP debe considerarse la colocación de un tubo de drenaje, en función de la evolución clínica del paciente y de las características bioquímicas y microbiológicas del líquido pleural⁽⁴⁰⁾.

Tubo de toracostomía

La modalidad terapéutica inicial para la mayoría de los pacientes con un DPP complicado es el tubo de toracostomía. Éste debe colocarse en la porción más declive del espacio pleural y conectarse a un sistema de aspiración continua a -20 cmH₂O. Su correcta inserción debe comprobarse mediante una radiografía de tórax. Si el DP está tabicado puede precisarse la colocación de más de un tubo y si se halla en una situación de difícil acceso, la inserción del drenaje puede realizarse bajo control radiológico. El drenaje se retira cuando el débito es inferior a 50 ml/24 horas de líquido seroso (en general se requieren 7 a 10 días)⁽⁴¹⁾. Si pasadas las primeras 48-72 horas de su colocación no existe mejoría clínica ni radiológica, debería plantearse la realización de una prueba de imagen (ecografía o TC torácica) para descartar una de las siguientes opciones: a) que el DP esté tabicado, por lo que no puede eliminarse en su totalidad con un tubo torácico; b) que se haya formado una capa fibrosa sobre la pleura visceral que impida la expansión del pulmón subyacente; c) que el tubo torácico esté obstruido por líquido, fibrina o sangre, o que esté acodado o incorrectamente colocado^(30,40,41). Un tubo que no funciona debe retirarse cuanto antes ya que, además de que no

cumple ninguna finalidad, es una vía de sobreinfección del espacio pleural. Por otra parte, si no está situado en una posición adecuada se podría retirar parcialmente para recolocararlo, pero siempre se debe evitar introducirlo más por el riesgo de producir una lesión pulmonar o una infección del espacio pleural⁽⁴¹⁾.

Un tema debatido es qué tamaño de tubo torácico utilizar. Los drenajes de pequeño calibre son útiles para evacuar DPP no purulentos^(42,43). La ventaja de los tubos pequeños reside en su fácil colocación y en la mayor comodidad que suponen para el paciente⁽⁴⁴⁾. Sin embargo, es conveniente comprobar periódicamente su permeabilidad y purgarlos, si es preciso, con suero salino o fibrinolíticos⁽⁴⁵⁾. Esta maniobra puede efectuarse utilizando una llave de tres vías, con lo que se evitan las desconexiones repetidas y el riesgo consecuente de neumotórax e infección⁽⁴¹⁾. Por el contrario, cuando el líquido pleural es pus franco es preferible utilizar tubos torácicos de mayor calibre⁽³⁴⁾.

Fibrinolíticos intrapleurales

La principal razón para que falle un drenaje pleural bien colocado es su obstrucción por un líquido empiematoso, organizado y con múltiples tabiques. Este hecho originó el uso de fibrinolíticos en la cavidad pleural. Aunque su eficacia no se ha valorado adecuadamente en grandes estudios prospectivos comparativos, en estudios recientes se han comunicado porcentajes de éxito entre el 70 y el 90 % de los casos⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. En uno de ellos, se distribuyeron aleatoriamente 24 pacientes para recibir estreptocinasa intrapleural (250.000 UI diarias) o una solución salina durante tres días⁽⁴⁸⁾. El grupo con estreptocinasa drenó una cantidad significativamente mayor de líquido pleural. Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en ambos grupos en la necesidad de una cirugía más invasiva o en la mortalidad. Más recientemente, Bouros y cols. aleatorizaron a 31 pacientes para recibir urocinasa intrapleural (100.000 UI diarias) o suero salino durante tres días⁽⁴⁹⁾. También aquí, la can-

tividad de líquido pleural drenado fue significativamente mayor en el grupo con urocinasa. Además, la duración de la hospitalización y la necesidad de una intervención quirúrgica más invasiva se redujo de forma significativa en este grupo y no se observaron complicaciones hemorrágicas locales o sistémicas.

El tratamiento con fibrinolíticos intrapleurales debe considerarse en pacientes con un DPP complicado que tienen un DP loculado o que presentan un drenaje inadecuado después de 24 horas de tratamiento con un tubo de toracostomía⁽⁵⁰⁾. Puede administrarse estreptocinasa o urocinasa (250.000 UI o 100.000 UI, respectivamente, diluidas en 50-100 ml de suero salino) a través del tubo⁽⁵⁰⁾. Posiblemente la eficacia de ambos agentes sea similar, aunque la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas es mayor cuando se emplea la estreptocinasa⁽⁵¹⁾. Tras su introducción debe pinzarse el tubo de toracostomía durante 2 a 4 horas, periodo en el que el paciente puede realizar cambios posturales para que los fibrinolíticos se distribuyan uniformemente por la cavidad pleural. Estos agentes pueden administrarse diariamente o varias veces al día sin causar fibrinólisis sistémica, hasta que el drenaje sea inferior a 50 ml/día, el líquido sea amarillento y la radiografía de tórax haya mejorado de una manera considerable (a veces se requieren hasta dos semanas de tratamiento)^(7,50). No obstante, si no se consigue una mejoría después de las tres primeras dosis, debería plantearse la realización de otros procedimientos más invasivos como la toracoscopia o la toracotomía. Hay que tener en cuenta que la probabilidad de que los agentes fibrinolíticos sean eficaces es menor si la duración del proceso es mayor de 7 días o si el líquido pleural es muy purulento⁽⁵⁰⁾. Por otra parte, la existencia de una fístula broncopleural contraindica el empleo de estos agentes⁽⁴¹⁾.

Toracoscopia

Es el procedimiento de elección cuando fracasa el tubo de toracostomía, con o sin fibri-

nolíticos. Permite el desbridamiento de las adherencias y el adecuado drenaje del espacio pleural⁽⁵⁰⁾. El éxito del procedimiento es mayor cuando se realiza en una fase temprana, dado que puede fallar si existen múltiples adherencias pleurales⁽⁵²⁾. De este modo, un procedimiento toracoscópico puede, en algunas ocasiones, seguirse de una toracotomía abierta si no se consigue un drenaje pleural adecuado y una reexpansión pulmonar. En un estudio retrospectivo, en el que se evaluaron 42 pacientes con empiema tratados inicialmente con toracoscopia, se encontró que sólo 12 de ellos (29%) requirieron finalmente una decorticación pleural⁽⁵³⁾. En series más recientes se han obtenido también porcentajes similares⁽⁵⁴⁾.

Aunque las indicaciones específicas de la toracoscopia no están completamente establecidas, esta intervención puede emplearse para facilitar el drenaje de los derrames multiloculados como una alternativa al tratamiento fibrinolítico. Los resultados de varios estudios de pequeño tamaño sugieren que la toracoscopia puede ser superior. Así, por ejemplo, en un estudio reciente se ha demostrado que realizar directamente una toracoscopia es más rentable que efectuar un paso intermedio con fibrinolíticos⁽⁵⁵⁾. La estancia media hospitalaria después de la toracoscopia es de alrededor de 10 días y su mortalidad en estas situaciones es de un 5%⁽⁵²⁾.

Decorticación

En determinados casos, en los que fracasan los métodos anteriores, puede optarse por realizar una toracotomía con decorticación pleural⁽⁵⁶⁾. Con esta intervención se elimina todo el material fibrinoso y purulento del espacio pleural, lo que permite la expansión del pulmón subyacente⁽⁵⁰⁾. Su porcentaje de éxitos es elevado (hasta el 95% de los casos), con una baja morbimortalidad⁽¹⁰⁾. No obstante, es un procedimiento de cirugía mayor, por lo que no debería realizarse en pacientes muy debilitados^(7,30). La única razón que justifica la realización de una decorticación en las primeras semanas de tratamiento del empiema es

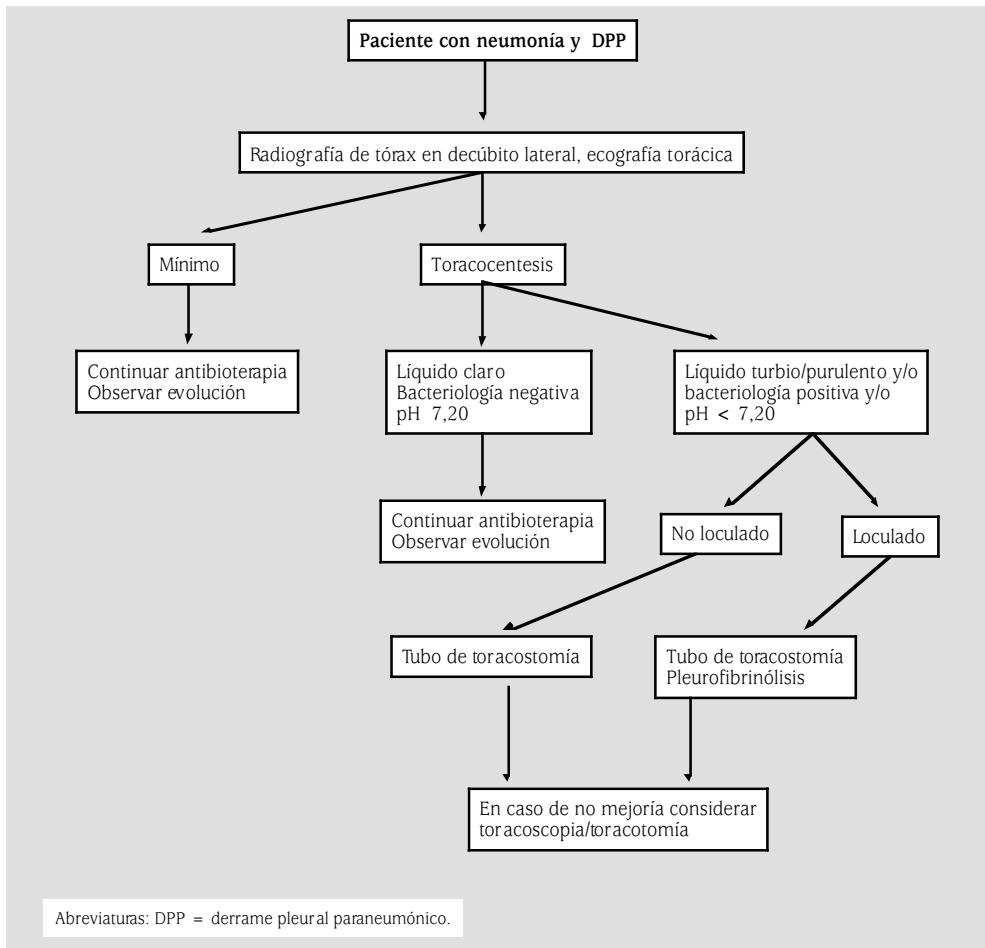


FIGURA 2. Algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico del derrame pleural paraneumónico (DPP).

el control de la infección. Así, durante dicho periodo no debería efectuarse esta intervención sólo para eliminar el engrosamiento pleural, ya que éste puede resolverse de forma espontánea en varios meses. No obstante si, una vez pasado ese tiempo, la pleura continúa engrosada y la capacidad pulmonar del paciente está lo suficientemente deteriorada como para limitar sus actividades habituales, debería considerarse esta opción terapéutica^(7,30).

Drenaje abierto

Es un procedimiento que se realiza en ocasiones en pacientes con un riesgo eleva-

do para someterse a una toracoscopia o toracotomía. Suele reservarse para pacientes ancianos, con comorbilidad y para casos deempiemas multiloculados avanzados. No obstante, antes de plantear esta intervención debería intentarse un tratamiento fibrinolítico intrapleural⁽⁷⁾.

Con este procedimiento quirúrgico se resecan las porciones de las costillas que cubren la parte inferior de la cavidad del empiema y se insertan en ésta uno o más tubos cortos de grueso calibre. Después de su realización se irriga diariamente la cavidad con una solución antiséptica y se recoge el material proceden-

te de los tubos en una bolsa de colostomía. Hay que tener en cuenta que el tiempo de cierre del área de drenaje es prolongado y pueden necesitarse entre 60 y 90 días para completarlo. Incluso, en algunas series, se ha comunicado un tiempo medio de 142 días⁽²⁸⁾.

Algoritmo diagnóstico-terapéutico

En la figura 2 se muestra un algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico del DPP. En él se resumen, de una manera práctica, todas las aportaciones realizadas a lo largo de este capítulo.

Ante la sospecha de un DPP debe confirmarse, en primer lugar, su existencia. Si existe líquido pleural libre y su espesor es mayor de 10 mm en la radiografía de tórax en decúbito lateral, debe efectuarse una toracocentesis diagnóstica. La obtención de líquido pleural en esta situación es importante, ya que

permite determinar si existe algún factor de riesgo de mala evolución.

Las opciones terapéuticas dependen también de las características del líquido pleural. Cualquier aproximación debe incluir el uso de antibióticos para el tratamiento de la neumonía subyacente. En general, deberían emplearse primero tratamientos menos invasivos y, en caso de mala respuesta, avanzar hacia otros más invasivos. Entre las primeras opciones se encuentran la toracocentesis terapéutica y el tubo de toracostomía con administración de fibrinolíticos intrapleurales. Sin embargo, si no se obtiene un drenaje completo con la instilación de estos agentes, debería plantearse la práctica de una toracoscopía. Igualmente, si este procedimiento no fuera eficaz, no debería retrasarse la realización de una toracotomía con decorticación pleural.

TUBERCULOSIS PLEURAL

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis pleural (TBpl) se expresa como un derrame pleural con características de exudado, y puede encontrarse aislada o asociada a TB pulmonar.

Es una manifestación frecuente de la tuberculosis extrapulmonar⁽¹⁾, y en población VIH positiva, puede representar hasta el 60% de todos los casos de TB^(2,3). Su coexistencia con la TB pulmonar varía entre el 34-50%⁽⁴⁾.

Desde la introducción de los agentes anti-tuberculosos y tras las medidas de control, ha descendido significativamente la incidencia de tuberculosis en el mundo desarrollado. En la actualidad, la enfermedad pleural expresa más una reactivación que una infección primaria⁽⁵⁾.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis (TB) es hoy una de las causas de muerte más frecuentes inducidas por un patógeno identificable en cualquier parte del mundo. Según datos de la *World Health Organization (WHO)*, 8 millones de nuevos casos de tuberculosis y 19 millones de muertes ocurren cada año. Representa un 7% de todas las causas de muerte y el 26% de muertes prevenibles en países en desarrollo^(6,7). La pobreza, las políticas de control de TB, las guerras, y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), han empeorado el estado de la TB en muchas partes del mundo^(8,9).

La TBpl es una manifestación frecuente de TB extrapulmonar. Difiere de unos países a otros. En España, la pleura se ve afectada en el 23% de todos los pacientes con TB⁽¹⁰⁾ y en EE.UU. en el 4%, y su coexistencia con TB pulmonar varía entre el 34-50%⁽⁷⁻¹¹⁾.

En pacientes con infección por VIH la incidencia de TBpl se incrementa. En Rwanda, el 83% pacientes con TB pleural, fueron VIH positivos⁽¹²⁾. En cinco estudios realizados en África en pacientes VIH positivos, la TBpl

representó el 60% de las TB extrapulmonares⁽¹³⁾. No obstante hay estudios que no encuentran incrementos de TBpl en VIH positivos. Mlikan-Cabane⁽¹⁴⁾ estudian prospectivamente las características radiográficas de 146 casos de TB intratorácica en Tanzania de los que 80 fueron VIH positivos y no encontró diferencias significativas de TBpl entre VIH positivos (41%) y negativos (35%). Los mismos autores usan el mismo diseño de estudio con 158 pacientes con TB intratorácica en Burundi⁽⁵⁾ y encuentran que la incidencia de TBpl es similar en positivos (24%) que en negativos (28%). Cuando estos autores combinan los datos de Tanzania y Burundi y calculan la probabilidad de que un paciente con TB fuera VIH positivo, la presencia del derrame pleural no predijo la seropositividad VIH. El derrame pleural estaba presente en el 31% de los VIH seropositivos y en el 32% de los seronegativos.

Esta disparidad probablemente se justifica por el status inmunológico de los VIH positivos. Jones y cols.⁽¹⁵⁾ refieren que la TBpl en pacientes VIH positivos fue más frecuente en pacientes con altos niveles de CD4. Esto ratifica la opinión de los que pensamos que el derrame pleural de la TBpl parece ser más expresión de respuesta inmunológica que de número de población bacilar.

El derrame pleural tuberculoso es uno de los exudados más frecuentes en pacientes inmunocompetentes. Si excluimos la enfermedad pulmonar subyacente, la tuberculosis es la causa más común de exudado pleural en muchas áreas del mundo^(16,17).

PATOGENIA

La TBpl refleja una activación compartimentalizada de inmunidad mediada por células en el espacio pleural. Las micobacterias acceden a este espacio a través de una rup-

tura de foco subpleural 6-12 semanas después de una infección primaria⁽¹⁸⁾. También puede desarrollarse por reactivación tuberculosa, y justificar su presencia en adultos. Moudgil y cols. en un estudio realizado entre 1980 y 1991, encontraron la reactivación tuberculosa como causa de TB en el 64% de los casos⁽¹⁹⁾.

En un modelo animal, con derrame pleural inducido por PPD (*purified protein derivative*), los neutrófilos son las células predominantes en la fase inicial, y después del tercer día los linfocitos⁽²⁰⁾. El fluido pleural de la TB es predominantemente linfocítico. Muchos de los linfocitos son CD4⁽²¹⁾.

Este componente celular expresa la reacción inmunológica de la pleuresía tuberculosa en la que participan células mesoteliales, neutrófilos, linfocitos, monocitos y sus citocinas⁽²²⁾. La hipótesis más verosímil en la patogenia de la TB pleural sugiere las células endoteliales y mesoteliales como protagonistas incipientes del proceso (Fig. 3). Éstas, frente a estímulos inflamatorios derivados de determinantes micobacterianos (glucolípidos y lipoproteínas), liberan interleucinas (IL) 1-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y quimiocinas alfa y beta^(23,24). Las quimiocinas alfa atraen neutrófilos y linfocitos (IL-8, NAP-2) y las beta, proteínas de monocitos: MIP-1 (*activating factor macrophage inflammatory protein*) y MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein*)⁽²⁵⁾.

Kamal Nareen y cols.^(23,24), estimulando la célula mesotelial *in vitro* con bacilos de Calmette-Guérin o interferón gamma, han demostrado la migración transmesotelial de los monocitos, reclutados por citocinas procedentes de la propia célula mesotelial (quimiocinas -beta: MIP-1, MCP-1 y TNF-alfa). Los monocitos tras fagocitar la micobacteria, exponen componentes de ésta al linfocito T reclutado por IL8 que, activado, promueve la diferenciación de macrófagos a través de la liberación de interferón gamma e IL12^(27,28). El macrófago activado libera IL-1 y TNF-alfa y facilita la proliferación de natural killer, TGF-beta IL-6, 10 y a su vez la IL-1 y TNF-alfa son

los principales responsables para la activación de los linfocitos TH1⁽²⁶⁾. Este mecanismo celular interactivo facilita la concentración y activación de citocinas, promueve la formación de granulomas (TNF-alfa) e incrementa la capacidad micobactericida.

Esto justifica que el fluido pleural del paciente con TB pleural sea predominantemente linfocítico. De hecho, valores superiores al 85% son descritos como muy sugestivos de su diagnóstico^(29,30), y sólo en fase precoz de la TB pleural podemos encontrar un predominio de neutrófilos⁽³¹⁾.

En pacientes VIH positivos la respuesta inmunológica puede estar deprimida y podría justificar una menor respuesta en la TBpl. Los resultados de Kitinya y cols.⁽³²⁾ ratifican esta hipótesis. En su serie de 57 pacientes con TBpl, de los que 36 fueron VIH-positivos, encontraron que en éstos era más frecuente el hallazgo de micobacterias en fluido (69 vs 38%) y menos habitual la presencia de granulomas (61 vs 90%) en la biopsia pleural respecto a los VIH negativos.

Jones BE y cols.⁽¹⁵⁾ encontraron que en pacientes con VIH y TBpl con niveles de CD4 > 200/uL desarrollaron más derrame pleural (8 de 29) que aquellos con CD4 < 200/uL (6 de 58). Esto sugiere una relativa necesidad de preservación del estado inmune en los casos que desarrollan TBpl⁽⁴⁶⁾ y justifica que el derrame pleural por TB exprese sobre todo una reacción inmunológica frente a componentes antigénicos del *M. tuberculosis*, dependiente de la actividad de los CD4.

La pleuritis tuberculosa, después de la infección primaria, no confiere protección de extensión de la enfermedad. El 65% de los pacientes no tratados pueden desarrollar enfermedad pulmonar activa⁽³³⁾, tras acantonamiento intracelular en macrófagos del *M. tuberculosis* y posterior reactivación. Algunos trabajos han demostrado que las células T de sangre periférica sufren apoptosis en presencia de antígenos procedentes del *M. tuberculosis*, ratificado en modelos animales⁽³⁴⁾. En cambio, con los macrófagos se ha referido

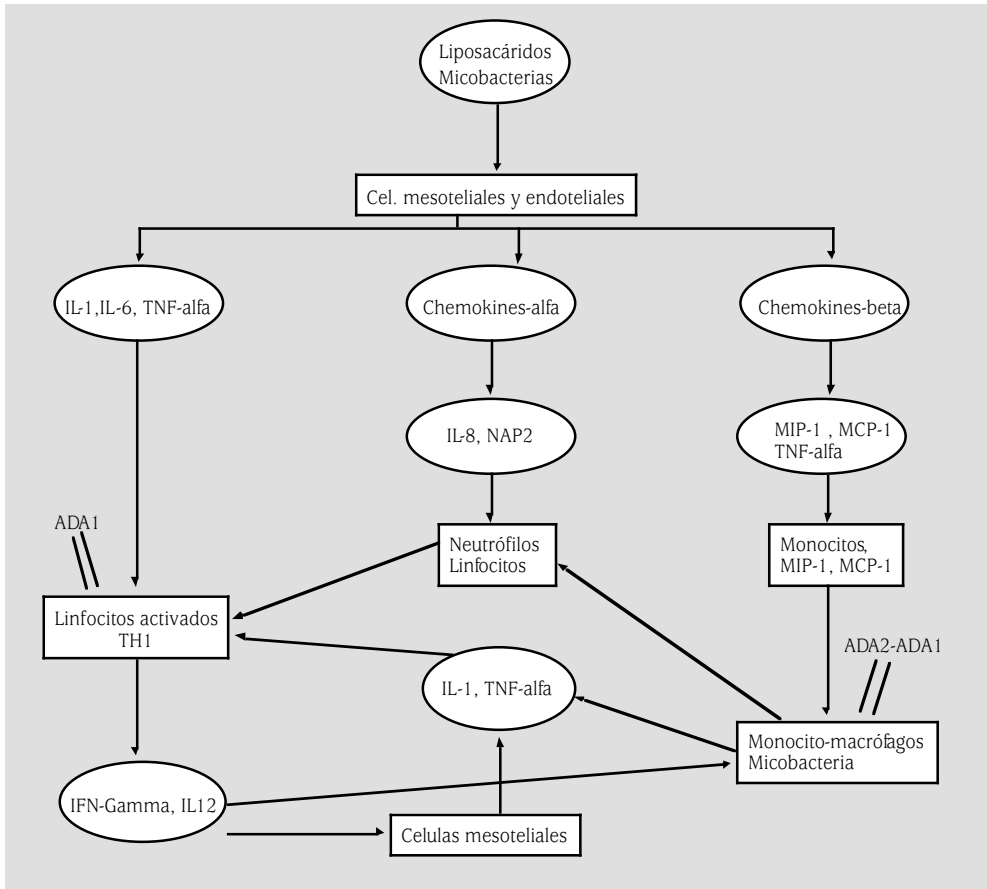


FIGURA 3. Patogénesis de la tuberculosis pleural.

que componentes del *M. tuberculosis* (*mannose-capped lipoarabinomannan* = Man-LAM) inhiben la apoptosis de éstos, al estimular la fosforilización de Bad (proteína pro-apoptoica)⁽³⁵⁾, y la propia célula infectada secreta factores de necrosis tumoral que pueden bloquear su destrucción⁽³⁵⁾. Esto preservaría los macrófagos con capacidad microbicida reducida y con presencia de componentes antígenos⁽³⁶⁾.

CLÍNICA Y HALLAZGOS DE LABORATORIO

La TBpl afecta más frecuentemente a hombres que a mujeres, con una proporción aproximada de 3/1. Incide preferentemente en adultos jóvenes en torno a los 35 años⁽³⁷⁾, con

un progresivo desplazamiento hacia la 5ª década, descrito especialmente en los casos de reactivación tuberculosa⁽³⁸⁾ y un 15-20% son mayores de 70 años con comorbilidad asociada lo cual dificulta su diagnóstico. La presentación clínica de comienzo suele ser aguda o subaguda y el intervalo, síntomas hasta el diagnóstico inferior a un mes en la mayoría de los pacientes⁽⁶²⁾. Los síntomas más comunes son la tos (71-94%), fiebre (71-100%), dolor torácico (78-82%) y disnea⁽³⁹⁾. Son raros los pacientes asintomáticos, y éstos se refieren más en ancianos. El examen físico destaca la disminución de la ventilación en zona afectada y matidez a la percusión. Rara vez se ausculta un roce pleural⁽⁶¹⁾. El Mantoux con

5 unidades PPD es negativo en el 30 % de los casos.

En pacientes VIH positivos la presentación clínica de la tuberculosis es diferente⁽⁶⁴⁾. Richter y cols.⁽⁴⁰⁾ en Tanzania, encuentran que presentan un intervalo síntomas-diagnóstico más prolongado, son más sintomáticos (fiebre, disnea, sudoración nocturna y astenia), y en el examen físico es frecuente el hallazgo de hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías. El Mantoux es más frecuentemente negativo en VIH-positivos (47-59 %), que en VIH-negativos (12-24 %)⁽⁴⁰⁾.

La identificación de micobacterias en esputos, en la TBpl aislada, es baja (4-7 %)⁽⁴¹⁾, y del 28-50 % si se asocia a infiltrados pulmonares⁽⁵⁸⁾. Los estudios rutinarios de laboratorio son inespecíficos. Es frecuente el hallazgo de la velocidad de sedimentación elevada con conteo de leucocitos normales.

La toracocentesis muestra un líquido serofibrinoso o sero-hemático, compatible con un exudado, de predominio linfocítico, siendo muy sugestivo de tal diagnóstico si es joven (85 %)⁽²⁹⁻⁴²⁾. Puede ser neutrófilo en la fase inicial⁽²⁰⁻³¹⁾ y la eosinofilia > 10 % en primera toracocentesis resulta excepcional y prácticamente excluye su diagnóstico⁽⁴³⁾. El hallazgo de > 5 % de células mesoteliales es muy poco común en la TBpl⁽⁴⁴⁾.

RADIOLOGÍA

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con TBpl presentan enfermedad radiológica ipsilateral en el parénquima pulmonar⁽¹⁻⁴⁾.

Generalmente es un derrame pleural unilateral de pequeño a moderado tamaño aunque un 14-29 % de ellos pueden ser masivos, preferentemente en pacientes con TBpl primaria⁽³⁸⁻⁴¹⁾. No obstante, es una de las tres causas más frecuentes de exudados pleurales masivos: malignos, empiemas y tuberculosis. En una serie de derrames masivos, el 8,9 % (11 de 124 masivos) fueron de etiología tuberculosa y 11 de 114 TBpl (9,6 %) fueron masivos⁽⁴⁵⁾. Joseph J y cols.⁽⁴⁶⁾ encontraron que era el más frecuente de los masivos cuando se tra-

taba de pacientes VIH. Menos del 10 % son bilaterales y generalmente se encuentran también asociados a pacientes VIH positivos^(25-40,41).

Identificar si se trata de una TBpl primaria o de reinfección puede ser de gran dificultad⁽⁴⁷⁾. Habitualmente se utilizan criterios radiológicos para ello. De tal forma que si presenta adenopatías o el infiltrado pulmonar es en los lóbulos inferiores corresponde a primo-infección, y si los infiltrados se localizan en segmentos uno, tres o seis sería reactivación. En los casos descritos como TBpl de reactivación, se describen: edad más avanzada, fumadores, bebedores, mayor pérdida de peso, presencia de *M. tuberculosis* en el esputo y derrames pleurales de menor volumen⁽⁵⁸⁾. No obstante, el 8-20 % de las tuberculosis pulmonares tienen localizaciones radiológicas atípicas, y su identificación precisa del uso de criterios inmunológicos⁽⁴⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica y la presentación radiológica son parámetros que definen la presunción diagnóstica de TBpl. Ésta varía dependiendo de la prevalencia de TB y la co-infección VIH (sensibilidad 71,4 % y especificidad 52 %). Tattevin⁽⁴⁸⁾, aplicando un score basado en variables clínico-radiológicas, vacunación con bacilos de Calmette-Guérin y origen de inmigración, mejoró la sensibilidad al 100 % y mantuvo una especificidad del 48,4 %

El fluido pleural de la TB usualmente corresponde a un exudado de predominio linfocítico, no eosinófilo (< 10 %), y con < 5 % de células mesoteliales.

El diagnóstico convencional se realiza a través de la identificación de micobacterias en líquido pleural por tinción directa o cultivo, con rendimientos rara vez superiores al 50 % (23-86 %) y en tejido de biopsia pleural ciega 39-71 %. El hallazgo de granulomas necrotizantes en espécimen biopsico, es el test más rentable (51-87,8 %) (Tabla 4)^(1,16,17,25,39,49-52). La integración de todos los tests ofrece un rendimiento del 82-98 %. El aumento en el número de especímenes obtenidos por biopsia pleu-

TABLA 4. Diagnóstico convencional de la pleuritis tuberculosa

| Autores | Nº casos | Cultivo fluido positivo % | Histología positiva % | Cultivo biopsia positivo % |
|--------------------------------------|----------|---------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Seibert y cols. ⁽¹⁾ | 70 | 58 | 84 | 67 (12/18) |
| Valdes y cols. ⁽¹⁶⁾ | 81 | 38 | 76,5 | 56,8 |
| Moudgil y cols. ⁽¹⁹⁾ | 62 | 54 | 60 | NR |
| Relkin y cols. ⁽²⁵⁾ | 70 | 86 | 80 | 66 |
| Chan y cols. ⁽³⁹⁾ | 83 | 23 | 51 | 40 (2/5) |
| Antoniskis y cols. ⁽⁴⁹⁾ | 59 | 77 | 58 | 52 |
| Maartens and Bateman ⁽⁵⁰⁾ | 62 | 47 | 84 | 71 |
| Kirsch y cols. ⁽⁵¹⁾ | 30 | NR | 80 | 60 |
| Valdes y cols. ⁽⁵²⁾ | 254 | 36,6 | 79,8 | 56,4 |

NR: no referencia.

ral ciega no incrementa significativamente el rendimiento diagnóstico, probablemente por tratarse de una afectación difusa de la superficie pleural a diferencia de la enfermedad maligna⁽⁵³⁾.

El rendimiento diagnóstico cambia según status VIH. La anergia es más frecuente en VIH positivos (47-59 %) que negativos (12-24 %). El aislamiento en esputo incrementa en VIH positivos (53 vs 23 %)⁽³²⁻⁴⁵⁾. La identificación de micobacterias en fluido pleural por tinción directa es superior en VIH positivos (15 vs 8 %), así como por cultivo (91 vs 78 %), y el hallazgo de granulomas es menos frecuente (77 vs 88 %).

El bajo rendimiento en el hallazgo de micobacterias en fluido pleural ha justificado que la biopsia pleural ciega haya sido el proceder diagnóstico convencional de la pleuresía tuberculosa, en los últimos 40 años. Parámetros alternativos en el fluido pleural, al ser menos invasivos, están siendo utilizados para obviar ésta.

Estos nuevos estudios han ido dirigidos a la identificación de micobacterias en fluido pleural (BACTEC y PCR), y a determinar parámetros con adecuadas sensibilidad y especificidad, derivados de su mecanismo inmuno-

lógico-metabólico (ADA, isoenzimas de ADA interferón gamma, lisozima, ácido tuberculosteárico, SC5b-9, IL2-6-12).

El cultivo mediante sistema BACTEC (*radio-metric mycobacterial culture system*), acelera el diagnóstico en 2-3 semanas respecto al cultivo convencional⁽⁵⁰⁾.

La PCR (*polymerase chain reaction*) aplicada para la identificación de DNA de micobacterias facilita un diagnóstico rápido, puede amplificar secuencias genómicas para identificar el tipo de micobacteria, es útil para determinar la susceptibilidad a drogas, pero ofrece rendimientos dispares⁽⁵⁴⁾. En el fluido pleural la sensibilidad es del 61-94 % y la especificidad del 78-100 %^(55,56). Querol y cols.⁽⁵⁵⁾ encontraron que la sensibilidad de la PCR fue del 100 % en TBpl con cultivos positivos y del 60 % en los casos con cultivos negativos. En todo caso, siempre superior a la tinción directa (14 %) y cultivo (52 %)⁽⁵⁶⁾. No obstante, se precisa superar la permanente controversia de su validación clínica, futuras mejoras técnicas y reducción del coste para su aplicación rutinaria⁽⁵⁴⁾.

El parámetro más interesante en el diagnóstico de la TBpl es el ADA (*adenosin-dea-*

TABLA 5. Utilidad del ADA en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa

| Autores | Nº pacientes | Nº pleuritis TB | Nivel de corte | Sensibilidad | Especificidad |
|---------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|--------------|---------------|
| Maertens y cols. ⁽⁵⁰⁾ | 109 | 82 | 45 | 77 | 83 |
| Burgess L y cols. ^{*(58)} | 303 | 143 | 50 | 91 | 81 |
| Valdes L y cols. ^{*(59)} | 405 | 91 | 47 | 100 | 95 |
| Valdes L y cols. ^{*(60)} | 350 | 76 | 47 | 100 | 91 |
| Bañales J y cols. ^{** (61)} | 218 | 82 | 70 | 98 | 96 |
| Segura RM y cols. ^{** (62)} | 600 | 170 | 71 | 100 | 92 |
| Ocaña I y cols. ^{** (63)} | 182 | 46 | 45 | 100 | 97 |
| Pérez-Rguez/ cols. ^{** (64)} | 304 | 48 | 40 | 88 | 97 |
| De Oliveira y cols. ⁽⁶⁵⁾ | 276 | 54 | 40 | 91 | 96 |
| Blake Berman ⁽⁶⁶⁾ | 202 | 82 | - | 95 | 96 |
| Maritz FJ. y cols. ⁽⁶⁷⁾ | 368 | 107 | - | 93 | 81 |
| Total | 3317 | 981 | 40-71 | 93,9% | 91,3% |

*Método de Galanti y Giusti. **Método de Blake Berman.

minasa)⁽²²⁾. El incremento de ADA en la TBpl deriva del incremento de actividad metabólica requerido por los monocitos y linfocitos^(16,17,23,24,27,57)(Fig 3).

Existen muchas evidencias que confirman el incremento de ADA en fluido pleural de pacientes con pleuresía tuberculosa (Tabla 5)⁽⁵⁸⁻⁶⁷⁾. No obstante, elevados niveles de ADA pueden también ser encontrados en otras patologías, como empiemas, linfomas malignos y enfermedades colágeno-vasculares. Su utilidad para el diagnóstico de TB pleural muestra una sensibilidad del 77-100% y una especificidad del 81-97%.

Burges y cols.⁽⁵⁸⁾ analizaron el rendimiento diagnóstico del ADA individual y asociado al valor de linfocitos en fluido pleural. En una serie de 303 casos, de los que 143 fueron TBpl, el ADA con un valor de corte de 50UI, encontraron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 81%. Cuando asoció la proporción linfocitos/neutrófilos igual o superior a

0,75, la sensibilidad fue del 88% y la especificidad del 95%.

Valdés y cols.⁽⁵⁹⁾ en 405 casos, de los que 91 fueron tuberculosis, con un valor de corte igual o superior a 47, encontraron sensibilidad del 100% y especificidad del 95%. El número de falsos positivos fue de 16 casos (3,5%). Los mismos autores en una serie de 129 casos de los que 39 fueron TB, en pacientes con edades inferiores a 35 años, encontró con un valor de corte de 47 UI, sensibilidad del 100% y especificidad del 87,5%. Todos los falsos positivos fueron empiemas. Sugieren que la biopsia puede ser innecesaria en regiones donde la prevalencia de TB sea alta, en edades inferiores a 35 años con ADA superior a 47UI, dado que los falsos positivos empiemas son fácilmente identificables.

Parece razonable asumir que el nivel de ADA es un buen parámetro discriminante para identificar a la TBpl, y que la asociación con la proporción linfocitos/neutrófilos superior

a 0,75, en población menor de 35 años, mejora su especificidad diagnóstica. Esto, aplicable a regiones con alta prevalencia de la enfermedad, resulta muy sugerente.

En población VIH, como han objetivado Kitinya y cols.⁽³²⁾, existe una menor respuesta inmunológica, y cabe esperar un descenso en la significación del ADA. Sin embargo, Riantawan y cols.⁽²⁶⁾, al comparar dos grupos de población con TBpl, según status VIH, no encuentran diferencias en la utilidad diagnóstica del ADA. En su serie, 52 fueron VIH negativos y 37 VIH positivos. El nivel medio de ADA fue de 110 y 114 UI/l respectivamente, y al aplicar un valor de corte de 60 UI/l, la sensibilidad en ambos grupos fue del 95%. El porcentaje de linfocitos en suero fue inferior en los VIH positivos vs VIH negativos 1.509 y 4.634 respectivamente, y en cambio en fluido pleural dicho porcentaje fue similar en ambos grupos.

El ADA en fluido pleural representa la suma de dos isoenzimas ADA1 + ADA2⁽²²⁾. El ADA 1 es ubicuo, garantiza la regulación de purinas y adenosinas y su déficit revela una disfunción de la respuesta inmune, debido a una inadecuada homeostasis de la 2' deoxiadenosina en la célula inmune. En cambio el ADA2 no es ubicuo, y coexiste con el ADA1 sólo en monocitos macrófagos.

Esto justifica que algunos trabajos encuentren correlación del ADA con los monocitos en TBpl y no con linfocitos, y que el ADA en los casos falsos positivos exprese más incrementos de ADA1 dependiente de los linfocitos⁽⁶⁸⁾.

Para una mejor capacidad discriminante en el diagnóstico de la TBpl, algunos autores^(60,68) han usado los niveles de ADA2 o, mejor, la proporción de ADA2 respecto al ADA total, de forma indirecta, a través de la determinación del ADA1 (ADA1/ADA total), mejorando muy significativamente la sensibilidad (100%) y la especificidad (97-98,6%), respectivamente (Tabla 6). Con un nivel de corte igual o inferior a 0,42 identifica la TBpl, y corrige muchos falsos positivos y todos los negativos en series amplias de toracocentesis consecuti-

vas. Los autores recomiendan su uso en regiones de alta prevalencia, con limitaciones en la realización de la biopsia pleural (motivos técnicos, edad infantil), siempre que haya validado la determinación de ADA e isoenzimas en su medio, y exista incertidumbre diagnóstica tras conocer los niveles de ADA.

El interferón gamma, se incrementa en la TB pleural, con valores significativamente superiores respecto a otras etiologías (sensibilidad 74-100%, especificidad 91-100%)^(59,69), usando como valor de corte 140 picogramos/ml y 3,7 U/ml. Falsos positivos se han descrito en paraneumónicos, linfomas, leucemia linfocítica crónica y otros malignos. El coste y la celeridad de resultados han limitado su uso rutinario.

La lisozima también frecuentemente se encuentra elevada en la TB pleural, pero su baja especificidad ha justificado su desuso⁽⁵⁹⁾.

Otros parámetros menos relevantes estudiados han sido: el ácido tuberculosteárico, anticuerpos monoclonales, SC5b-9 y otras citocinas (IL-2-3-4-5-6-10-12).

TRATAMIENTO

La TBpl se puede resolver espontáneamente en 2-4 meses. Pero, si no reciben tratamiento, el 65% de los pacientes terminan desarrollando tuberculosis pulmonar en los próximos 5 años⁽⁷⁰⁾. De ahí la importancia de realizar el tratamiento.

El tratamiento de los pacientes con tuberculosis en general debe ser monitorizado por centros oficiales de salud pública, para asegurar su realización, prevenir la emergencia de micobacteriosis resistente, coordinar la evaluación de contactos, monitorizar el patrón de resistencias de drogas en la comunidad, proveer educación a los pacientes e identificar posibles brotes⁽⁷¹⁾. El soporte terapéutico en la TBpl, al igual que la tuberculosis pulmonar, está basado en el uso de regímenes terapéuticos con combinación de drogas dirigidas a reducir la población de micobacterias sin riesgo de crear resistencias y de esterilizar las lesiones durante la fase de tratamiento prolongado. La duración del tratamiento,

TABLA 6. ADA y ADA1/ADA pleural en el diagnóstico de la pleuritis tuberculosa

| ADA1/ADA pleural | | | | | | | | |
|---------------------------------------|----------|-------|----------|-----|----------|------|----------|-----|
| Autores | Nº casos | Sens. | Especif. | Ef. | Nº casos | Sens | Especif. | Ef. |
| Valdés y cols. ⁽⁶⁰⁾ | 350 (76) | 100 | 93 | | 101 (76) | 100 | 97 | 98 |
| Pérez-Rodríguez/cols. ⁽⁶⁸⁾ | 103 (27) | 88,8 | 92 | 91 | 103 (27) | 100 | 95,6 | 98 |

el número de drogas, el uso de esteroides y el drenaje terapéutico son aspectos de posible controversia.

El régimen terapéutico más recomendado incluye un tratamiento de seis meses. Una fase inicial con isoniazida (300 mg/d), rifampicina (600 mg/d) y pirazinamida (1,5-2 g/d) administrado diariamente durante 2 meses, seguido por isoniazida y rifampicina diariamente durante los siguientes cuatro meses⁽⁷²⁾. Si el paciente habita en una región con más de un 4% de resistencias primarias a la isoniazida, o procede de un área donde se describen niveles altos de microorganismos resistentes, ha recibido tuberculostáticos previamente, o expuesto a pacientes con tuberculosis multi-resistente conocida, el etambutol (15 mg/kg/d) debe ser añadido hasta que los estudios de sensibilidad sean conocidos⁽⁷³⁾. La escasa presencia bacilar en fluido y biopsia pleural, sugiere su simplificación y el uso de sólo dos drogas. La isoniazida y la rifampicina durante seis meses han mostrado ser efectivas, tanto en pacientes inmunocompetentes como en VIH positivos, sin evidencias de recaídas, con seguimiento superior a tres años. El 75% presentan resolución completa a los seis meses y prácticamente todos a los 14 meses de iniciado el tratamiento⁽⁷⁴⁾. Durante la fase inicial del tratamiento, algunos pacientes pueden mostrar un incremento del derrame pleural, sin que ello implique fallo terapéutico.

En general a los pacientes VIH positivos con TBpl, se les recomienda el tratamiento estándar, basado en estudios de pacientes coinfectados con tuberculosis pulmonar. No obstante, el tratamiento debe ser prolongado, si

la respuesta clínica o bacteriológica es lenta o subóptima⁽⁷⁵⁾.

¿Son útiles los esteroides en el tratamiento de la TBpl? Éstos se han justificado, porque la TBpl se asocia a inflamación y fibrosis, y los esteroides podrían reducir el efecto de la inflamación y, consecuentemente, la paquipleuritis residual. Una revisión reciente realizada por Matchaba y cols.⁽⁷⁶⁾ encuentra que sólo tres de diez trabajos cumplían criterios de aleatorización, doble ciego, placebo-control. Éstos analizan los efectos de los corticoides en términos de control de síntomas, fluido pleural residual y paquipleuritis residual. Concluyen que hay insuficiente evidencia para definir si los esteroides son útiles en la TBpl. Los síntomas de fiebre, dolor pleurítico y disnea se normalizaron después de la primera semana de tratamiento, en los que tomaron corticoides respecto a los que recibieron placebo, y todos los pacientes estaban asintomáticos antes de los catorce días en este estudio. No obstante, otros no han encontrado diferencias significativas en la mejoría de los síntomas con la administración de corticoides. El fluido pleural residual al finalizar el tratamiento fue inferior en los que recibían corticoides y la paquipleuritis residual, fue similar en los tres estudios. Basado en estas experiencias el uso de los corticoides no puede ser recomendado de forma rutinaria, y pudiera ser discutible su uso en el control y acortamiento del periodo sintomático. Sin embargo, el drenaje terapéutico del derrame pleural mejora significativamente los síntomas⁽⁴⁾ y, aunque no altera la posibilidad de paquipleuritis residual, su utilidad parece mas objetiva.

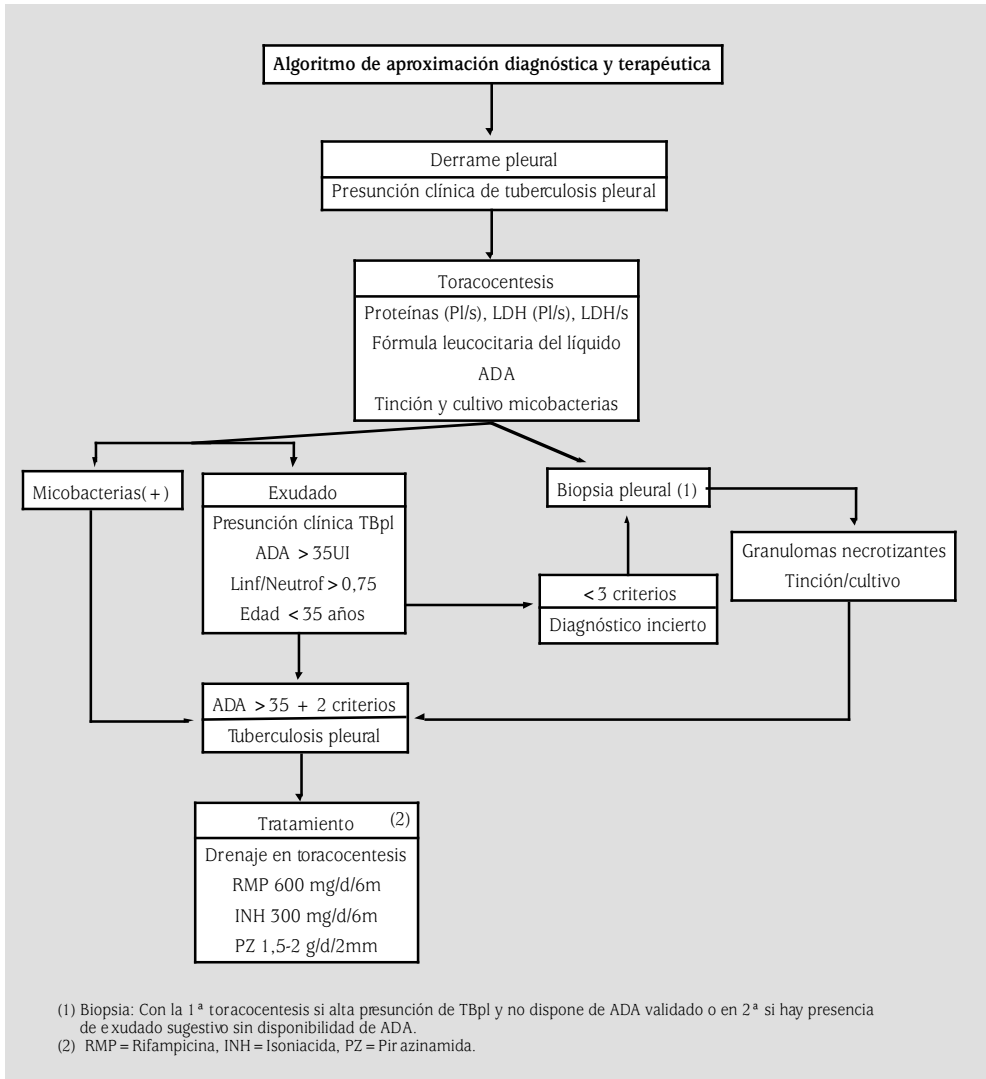


FIGURA 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de la tuberculosis pleural.

Un razonable manejo de la TBpl podría ser realizar una toracocentesis terapéutica a la vez que diagnóstica, especialmente en efusiones de gran volumen, con la intención de drenar todo el fluido posible e iniciar el tratamiento antituberculoso (Fig. 4).

COMPLICACIONES

La paquipleuritis residual, el empiema y la infección de pared torácica son las complica-

ciones más frecuentemente descritas. Otras como linfomas no Hodgkin, sarcomas y otras malignas pueden presentarse después de procesos inflamatorios crónicos, y su presentación es poco común.

La paquipleuritis residual es la complicación más frecuente. Su incidencia varía según el momento de valoración y el grado de grosor. Al finalizar el tratamiento, el 43-50% de los pacientes presentan engrosamiento pleu-

ral superior a 2 mm y 20% superior a 10 mm⁽⁷⁷⁾. El engrosamiento pleural residual se ha descrito más frecuentemente asociado a: baja concentración de glucosa en fluido, bajo nivel de pH, elevado nivel de lisozima y de niveles factor de necrosis tumoral alfa, presencia de micobacterias en fluido o biopsia pleural, volumen del derrame elevado⁽⁷⁷⁾, duración de los síntomas, bajo nivel de hemoglobina y pérdida de peso⁽⁷⁸⁾, sin que muestren diferencias significativas. En población con VIH positiva con TBpl, la paquipleuritis residual se ha descrito inferior al paciente VIH negativo⁽⁷⁹⁾. No obstante, todos coinciden en el escaso impacto que en la función pulmonar tiene la paquipleuritis residual, cuando está presente.

El empiema es una complicación inusual, habitualmente relacionada con fístulas broncopleurales⁽⁸⁰⁾. La respuesta terapéutica, limitada en estos casos por la barrera que el engrosamiento pleural comporta, hace que la toracostomía de drenaje⁽⁸¹⁾ o la decorticación pueda ser requerida⁽⁸²⁾, tras el fracaso de toracocentesis repetidas, y tratamiento triple durante 24 meses⁽⁸³⁾. Aislados casos de empiemas necessitatis y participación costal por vecindad han sido descritos⁽⁸⁴⁾, así como fístula y absceso de pared torácica, en el trayecto de la toma de biopsia pleural⁽⁸⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

Derrames pleurales paraneumónicos y empiemas

- Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *New Eng J Med* 1995; 333: 1618-24.
- McFarlane JT, Finch RG, Ward MJ, Macrae AD. Hospital study of adult community-acquired pneumonia. *Lancet* 1982; 2: 255-8.
- Hasley PB, Albaum MN, Li YH, Fuhrman CR, Britton CA, Marrie TJ et al. Do pulmonary radiographic findings at presentation predict mortality in patients with community-acquired pneumonia?. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2206-12.
- Light RW, MacGregor MI, Ball WC Jr, Luchsinger PC. Diagnostic significance of pleural fluid pH and PCO₂. *Chest* 1973; 64: 591-6.
- Light RW. Pleural diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:184-234.
- Hamm H, Light RW. Parapneumonic effusion and empyema. *Eur Respir J* 1997; 10: 1150-6.
- López Pujol FJ, Álvarez Kindelán A, Cerezo Madueño F, Salvatierra Velázquez A. Empiema pleural. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Manual de neumología y cirugía torácica. Madrid: Editores Médicos SA; 1998. p. 1695-1708.
- Brook I, Frazier EH. Aerobic and anaerobic microbiology of empyema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* 1993; 103: 1502-7.
- LeMense GP, Strange C, Sahn SA. Empyema thoracic: therapeutic management and outcome. *Chest* 1995; 107: 1532-7.
- Alfageme I, Muñoz F, Peña N, Umbria S. Empyema of the thorax in adults: etiology, microbiologic findings, and management. *Chest* 1993; 103: 839-43.
- Andrews NC, Parker EF, Shaw RR, Wilson NJM, Webb WR. Management of nontuberculous empyema. A statement of the subcommittee on surgery. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 935-6.
- Strange C, Tomlinson JR, Wilson C, Harley R, Miller KS, Sahn SA. The histology of experimental pleural injury with tetracycline, empyema and carrageenan. *Exp Mol Pathol* 1989; 51: 205-19.
- Sahn SA, Reller LB, Taryle DA, Antony VB, Good JT. The contribution of leukocytes and bacteria to the low pH of empyema fluid. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 811-5.
- Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. *Am J Med* 1980; 69: 507-11.
- Taryle DA, Potts DE, Sahn SA. The incidence and clinical correlates of parapneumonic effusions in pneumococcal pneumonia. *Chest* 1978; 74: 170-3.
- Van de Water JM. The treatment of pleural effusion complicating pneumonia. *Chest* 1970; 57: 259-62.
- Bartlett JC, Gorbach SL, Thadepalli HT, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1338-40.
- Sahn SA, Lakshminayaran S, Char DC. "Silent" empyema in patients receiving corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107: 873-6.

20. Colice GL, Curtis A, Deslauriers J, Heffner J, Light R, Littenberg B et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline. *Chest* 2000; 118: 1158-71.
21. Jurado Gámez B. Neumonía y derrame pleural. Manejo terapéutico. *An Med Interna* 1997; 14: 419-24.
22. Yang PC, Luh KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusions: analysis of 320 cases. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 29-35.
23. Jurado Gámez B, Jiménez Murillo L, Calderón de la Barca Gázquez JM, Montero Pérez FJ, Cosano Povedano A. Derrame pleural paraneumónico. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 315-8.
24. Levin DL, Klein JS. Imaging techniques for pleural space infections. *Semin Respir Infect* 1999; 14: 31-8.
25. Aquino SL, Webb WR, Gushiken BJ. Pleural exudates and transudates: diagnosis with contrast-enhanced CT. *Radiology* 1994; 192: 803-8.
26. Waite RJ, Carbonneau RJ, Balikian JP, Umali CB, Pezzella AT, Nash G. Parietal pleural changes in empyema: appearances at CT. *Radiology* 1990; 175: 145-50.
27. Kearney SE, Davies CW, Davies RJ, Gleeson FV. Computed tomography and ultrasound in parapneumonic effusions and empyema. *Clin Radiol* 2000; 55: 542-7.
28. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 56-77.
29. Sullivan KM, O'Toole RD, Fisher RH, Sullivan KN. Anaerobic empyema thoracic. *Arch Intern Med* 1973; 131: 521-7.
30. Light RW, Porcel JM. Derrame pleural paraneumónico y empiema. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 384-91.
31. Potts DE, Levin DC, Sahn SA. The glucose-pH relationship in parapneumonic effusions. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1378-80.
32. Heffner JE, Brown LK, Barbieri C, De Leo JM. Pleural fluid chemical analysis in parapneumonic effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1700-8.
33. Pine JR, Hollman JL. Elevated pleural fluid pH in *Proteus mirabilis* empyema. *Chest* 1983; 84: 109-11.
34. Light RW, Rodríguez M. Management of parapneumonic effusions. *Clin Chest Med* 1998; 19: 373-82.
35. Sahn SA. Management of complicated parapneumonic effusions. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 813-7.
36. Teixeira LR, Sasse SA, Villarino MA, Nguyen T, Mulligan ME, Light RW. Antibiotics levels in empyemic pleural fluid. *Chest* 2000; 117: 1734-9.
37. Storm HKR, Krasnik M, Bang K, Frimodt-Moller N. Treatment of pleural empyema secondary to pneumonia. Thoracocentesis regimen versus tube drainage. *Thorax* 1992; 47: 821-4.
38. Mandal AK, Thadepalli H. Treatment of spontaneous bacterial empyema thoracic. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94: 414-8.
39. Ferguson AD, Prescott RJ, Selkon JB, Watson D, Swinburn CR. The clinical course and management of thoracic empyema. *QJM* 1996; 89: 285-9.
40. Porcel JM, Rodríguez-Panadero F. ¿Cuándo y cómo drenar un derrame pleural? *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 265-7.
41. Sánchez F. Empiema pleural. En: Gatell JM, Moreno A, Mensa J, editores. Curso de formación continuada en enfermedades infecciosas para médicos internos residentes. D-11. p. 1-5.
42. Kerr A, Vasudevan VP, Powell S, Ligenza C. Percutaneous catheter drainage for acute empyema. Improved cure rate using CAT scan, fluoroscopy, and pigtail drainage catheters. *NY State J Med* 1991; 91: 4-7.
43. Silverman SG, Mueller PR, Saini S, Hahn PF, Simeone JF, Forman BH et al. Thoracic empyema: management with image-guided catheter drainage. *Radiology* 1988; 169: 5-9.
44. Parulekar W, Di Primio G, Matzinger F, Dennie C, Bociek G. Use of small-bore vs large-bore chest tubes for treatment of malignant pleural effusions. *Chest* 2001; 120: 19-25.
45. Tattersall DJ, Traill ZC, Gleeson FV. Chest drains: does size matter? *Clin Radiol* 2000; 55:415-21.
46. Jerjes-Sánchez C, Ramírez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra Pérez C et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema. A multicenter trial. *Chest* 1996; 109: 1514-9.
47. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pess SB Jr, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracic. *Chest* 1996; 110: 102-6.
48. Davies RJO, Traill ZC, Gleeson FV. Randomized controlled trial of intrapleural streptoki-

- nase in community acquired pleural infection. *Thorax* 1997; 52: 416-21.
49. Bouros D, Schiza S, Tzanakis N, Chalkiadakis G, Drositis J, Siafakas N. Intrapleural urokinase versus normal saline in the treatment of complicated parapneumonic effusions and empyema. A randomized, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 37-42.
 50. Laserna-Martínez E, Rodríguez-Panadero F. Fibrinólisis en el derrame pleural. *Arch Bronconeumol* 2000; 36 (Supl 1): 41-6.
 51. Bouros D, Schiza S, Patsourakis G, Chalkiadakis G, Panagou P, Siafakas NM. Intrapleural streptokinase versus urokinase in the treatment of complicated parapneumonic effusions. A prospective, double-blind study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 291-5.
 52. Cassina PC, Hauser M, Hillejan L, Greschuchna D, Stamatís G. Video-assisted thoracoscopy in the treatment of pleural empyema. Stage-based management and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 234-8.
 53. Lawrence DR, Ohri SK, Moxon RE, Townsend ER, Fountain SW et al. Thoracoscopic debridement of empyema thoracic. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 1448-50.
 54. Striffeler H, Gugger M, Im Hof V, Cerny A, Furrer M, Ris HB. Video-assisted thoracoscopic surgery for fibrinopurulent pleural empyema in 67 patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 319-23.
 55. Wait MA, Sharma S, Hohn J, Dal Nogare A. A randomized trial of empyema therapy. *Chest* 1997; 111: 1548-51.
 56. Thurer RJ. Decortication in thoracic empyema. Indications and surgical technique. *Chest Surg Clin North Am* 1996; 6: 461-90.
- roids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo- controlled, randomised study. *Chest* 1996; 110: 333-8.
5. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis; a report of 5480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 2031-5.
 6. Die C, Scheele S, Dolin P et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282: 677-86.
 7. Raviglione MC, Snider DE jr, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a worleide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220-6.
 8. Wilkinson D, Davies GR. The increasing burden of tuberculosis in rural South Africa, impact of the VIH epidemic. *S Afr Med J* 1997; 87: 447-50.
 9. Rose AMC, Watson JM, Graham C et al. Tuberculosis at the end of the 20 th century in England and Wales: results of a national survey in 1998. *Thorax* 2001; 56: 173-9.
 10. Vidal R, de Gracia J, Fite E, Monso E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis: diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas terapéuticos de 9 y 6 meses. *Med Clin* 1986; 87: 368-70.
 11. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Tuberculosis pleurisy as a manifestation of primary and reactivation disease in a region with a high prevalence of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 816-22.
 12. Batungwanayo J, Taelman H, Allen S et al. Pleural effusion, tuberculosis and VIH infection in Kigali, Rwanda. *AIDS* 1993; 7: 73-9.
 13. Davies PDO, editor. The association between VIH and tuberculosis in the developing world. Table 12b.11.in. *Clinical Tuberculosis* 1995; 253.
 14. Mlika Cabane N, Brauner M, Mugusi F et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human deficiency virus infection: results from Dar-es-Salaam, Tanzania, scoring system. *Am Rev Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 786-93.
 15. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1993; 148: 1292-7.
 16. Valdés L, Álvarez D, San José E et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of

Tuberculosis pleural

1. Seibert AF, Haynes JJBR, Middleton R, Bass JB. Tuberculous pleural effusion. Twenty years experience. *Chest* 1991; 99: 883-6.
2. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. *Chest* 1991; 99: 1134-8.
3. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu G et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection, methods and preliminary results from Bujumbura, Burundi. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 794-9.
4. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, Van Schalwyk, EM, Van de Wal, BW. Corticoste-

- tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; 50: 600-3.
17. Pérez-Rodríguez E, Ortiz de Saracho J, Sanchez JJ et al. Is adenosine deaminase in pleural effusion an expression of lymphocytic or monocytic activity?. *Eur Respir J* 1995; 8: 309s.
 18. Stead W, Eichenholz A, Stauss HK. Operative and pathologic findings in twentyfour patients with syndrome idiopathic pleurisy with effusion, presumably tuberculous. *Am Rev Tuberc*. 1955; 71: 473-502.
 19. Mougdil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: the commonest form of tuberculosis pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med* 1994; 88: 301-4.
 20. Wisdrow O, Nilsson BS. Pleurisy induced by intrapleural BCG in immunized guinea pigs. *Eur J Respir Dis* 1982; 63: 425-34.
 21. Rossi GA, Balbi B, Manca F. Tuberculous pleural effusions: evidence for a selective presence of PPD-specific T-lymphocytes at the site of inflammation in the early phase of the infection. *Am Rev Respir Dis* 1984; 136: 575-9.
 22. Pérez-Rodríguez E, Jiménez Castro D. The use of adenosine deaminase isoenzymes in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 259-66.
 23. Mohamed KA, Nasreen N, Ward MJ et al. Mycobacterium mediated chemokine expression in pleural mesothelial: role of C-C chemokines in tuberculosis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1450-8.
 24. Nasreen N. Mycobacterium induced trans-mesothelial migration of monocytes into pleural space: role of intercellular adhesion molecule-1 in tuberculous pleurisy. *J Infect Dis* 1999; 180: 1616-23.
 25. Relkin F, Aranda CP, Garay SM et al. Pleural tuberculous and VIH infection. *Chest* 1994; 105: 1338-41.
 26. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, Rojanarawee Wong P. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to VIH coinfection and a Bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97-103.
 27. Pace E, Gjomarkaj M, Melis M et al. Interleukine 8 induces lymphocytes chemotaxis into the pleural space: role of pleural macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1592-9.
 28. Zhang M, Gately MK, Wang E et al. Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 1733-9.
 29. Sahn SA. The pleura (state of the art). *Am Rev Respir Med* 1988; 138: 184-234.
 30. Pérez-Rodríguez E, Jiménez Castro D, Gaudo Navarro J. Valoración diagnóstica del derrame pleural. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 74-7.
 31. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guérin stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural space in vitro. *J Clin Invest* 1985; 76: 1514-21.
 32. Kitinya JN, Richter C, Perenboom R et al. Influence of VIH status on pathological changes in tuberculous pleuritis. *Tuberc Lung Dis* 1994; 75: 195-8.
 33. Sibley J. A study of 200 cases of tuberculous pleurisy with effusion. *Am Rev Tuberc* 1950; 62: 314-23.
 34. Watson VE, Hill LL, Owen-schaub L et al. Apoptosis in mycobacterium tuberculosis infection in mice exhibiting varied immunopathology. *J Pathol* 2000; 190: 211-20.
 35. Fratazzi C, Arbeit RD, Carini C et al. Macrophage apoptosis in mycobacterial infections. *J Leukoc Biol* 1999; 66: 763-4.
 36. Noss EH, Harding CV, Boom WH et al. Mycobacterium tuberculosis inhibits MHC class II antigen processing in murine bone marrow macrophages. *Cell Immunol* 2000; 201: 63-74.
 37. Aktogu S, Yorgancioglu A, Cirak K, Kose T, Dereli SM. Clinical spectrum of pulmonary and pleural tuberculosis: a report of 5480 cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 2031-5.
 38. Arriero JM, Romero S, Hernández L, Candela A, Martín C, Gil J et al. Tuberculous pleurisy with or without radiographic evidence of pulmonary disease. Is there any difference? *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 513-7.
 39. Chan C, Arnold M, Mak T et al. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58: 171-5.
 40. Richter C, Perenboom R, Mtoni I et al. Clinical features of VIH-seropositive and VIH-seronegative patients with tuberculous pleural effusion in Dar es Salaam, Tanzania. *Chest* 1994; 106: 1471-5.
 41. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. *Chest* 1987; 91: 106-9.
 42. Light RW, Erozan YS, Ball WC. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med* 1973; 132: 854-60.

43. Díaz Nuevo G, Jiménez Castro D, Pérez Rodríguez E et al. Eosinofilia pleural: su significado diagnóstico y pronóstico. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 573-5.
44. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax* 1968; 15: 169-71.
45. Gil Montoro D, Pérez-Rodríguez E, de Francisco G et al. Derrames pleurales masivos: incidencia y significado en 1098 casos. *Rev Patol Respir* 2001; 4: 67-70.
46. Joseph J, Strange C, Sahn S. Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS. *Ann Intern Med* 1993; 118: 856-9.
47. Navio P, Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Gaudó J, Lastra E, Valiño J. Atypical locations of pulmonary tuberculosis and the influence of the roentgenographic patterns and sample type in its diagnosis. *Respiration* 1997; 64: 296-9.
48. Tattevin P, Casalino E, Fleury L, Egmann G, Ruel M, Bouvet E. The validity of medical history, classic symptoms and chest radiographs in predicting pulmonary tuberculosis: Derivation of a pulmonary tuberculosis prediction model. *Chest* 1999; 115: 1254-8.
49. Antoniskis D, Amin K, Barnes P. Pleuritis as a manifestation of reactivation tuberculosis. *Am J Med* 1990; 89: 447-50.
50. Maertens G, Bateman ED. Tuberculous pleural effusions: Increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 1991; 46: 96-9.
51. Kirsh C, Kroe M, Azzi R et al. The optimal number of pleural biopsy specimens for a diagnosis of tuberculous pleurisy. *Chest* 1997; 112: 702-7.
52. Valdés L, Álvarez D, San José E et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 patients. *Arch Int Med* 1998; 158: 2017-21.
53. Jiménez Castro D, Pérez-Rodríguez E, Navio Martín P, Díaz Nuevo G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number to obtain with needle biopsy of the pleura. *Respir Med* 2002; 96: 14-7.
54. Roth A, Schaberg T, Mauch H. Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives. *Eur Respir J* 1997; 10: 1877-91.
55. Querol JM, Mínguez J, García Sánchez E et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1977-81.
56. Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect* 1998; 26: 212-21.
57. Sorribas Vivas A, Blanco Vaca F, Gómez Gerique JA, González Sastre F. Adenosina desaminasa: Características bioquímicas y significación clínica de una enzima clave para la inmunidad celular. *Med Clin* 1988; 90: 548-52.
58. Burges LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard F. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest* 1996; 109: 414-9.
59. Valdés L, San José E, Álvarez D et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; 103: 458-65.
60. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusion: diagnostic role, relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-75.
61. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald M, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions. A report of 218 patients and review of the literature. *Chest* 1991; 99: 355-7.
62. Segura RM, Pascual C, Ocaña I, Martínez JM, Ribera E, Ruiz I. Adenosine deaminase in body: a useful diagnostic tool in tuberculosis. *Clin Biochem* 1989; 22: 141-8.
63. Ocaña I, Martínez Vazquez JM, Segura RM, Fernandez de Sevilla T, Capdevilla JA. Adenosine deaminase in pleural fluid: test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 1983; 84: 51-3.
64. Pérez-Rodríguez E, Oriz de Saracho J, Sánchez JJ et al. Tamayo. Pleural adenosine deaminase (ADAp) and its iso-enzymes in tuberculous effusions. *Eur Resp J* 1995; 8: 554s.
65. De Oliveira HG, Rossato ER, Prolla JC. Pleural Fluid adenosine deaminase and lymphocyte proportion: clinical usefulness in the diagnosis of tuberculosis. *Cytopathology* 1994; 5: 27-32.
66. Blake J, Berman P. The use of adenosine deaminase assays in the diagnosis of tuberculosis. *S Afr Med J* 1982; 62: 19-21.
67. Maritz FJ, Malan C, Le Roux I. Adenosine deaminase estimation in the differentiation of pleural effusions. *S Afr Med J* 1982; 62: 556-8.

68. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton II, Sánchez Hernández JJ et al. ADA1/ADAp ratio in pleural Tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999; 93: 816-21.
69. Villena V, López Encuentra A, Echave Sustaeta E, 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: 2635-9.
70. Roper W, Waring J. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc* 1955; 71: 615-35.
71. Small PM, Fujiwara PI. Medical progress: Management of tuberculosis in the United States. *New Eng J Med* 2001; 345: 189-200.
72. Bass JB, Farer LS, Hopewell PC et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74.
73. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-48.
74. Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, et al. Short-course chemotherapy for tuberculous pleural effusion and culture negative pulmonary tuberculosis. *Tuberc Lung Dis* 1995; 76: 25-7.
75. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47 (RR-20): 1-58.
76. Matchaba PT, Volmink J. Steroids for treating tuberculous pleurisy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
77. 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: 1293-7.
78. Barbas CS, Culier A, de 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: 1264-7.
79. Lawn SD, Evans AJ, Sedgwick PM, Acheampong JW. Pulmonary tuberculosis: radiological features in west Africans coinfectd with VIH. *Br J Radiol* 1999; 72: 339-44.
80. Jenssen AO. Chronic calcified pleural empyema. *Scand J Respir Dis* 1969; 50: 19-27.
81. Ali S, Siddiqui A, McLaughlin J. Open drainage of massive tuberculous empyema with progressive reexpansion of the lung: an old concept revisited. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 218-24.
82. Mouroux J, Maalouf J, Padovani B, Rotomondo C, Richelme H. Surgical management of pleuropulmonary tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 662-70.
83. Neihart RE, Hof DG. Successful nonsurgical treatment of tuberculous empyema in an irreducible pleural space. *Chest* 1985; 88: 792-4.
84. Ip M, Chen NK, So SY, Chiu SW, Lam WK. Unusual rib destruction in pleuropulmonary tuberculosis. *Chest* 1989; 95: 242-4.
85. Guest JL, Anderson JN, Simmons EM. Dumbbell granulomatous absces of the chest wall following needle biopsy of the pleura. *South Med J* 1976; 69: 1513-5.