

Relación entre los niveles de adenosina deaminasa y desarrollo de engrosamiento pleural residual en tuberculosis pleural

Carlos Elí Martínez, Rodrigo Rubio, Fanny E. Morón, María Angélica Bazurto

Introducción: el engrosamiento pleural residual (EPR) es frecuente en tuberculosis pleural (TBCP) y no es claro si puede pronosticarse con la toracentesis inicial.

Objetivo: evaluar la relación entre los índices de inflamación y la activación linfocitaria pleural especialmente la adenosina deaminasa (ADA) y el desarrollo de EPR en TBCP.

Tipo de estudio: observacional analítico de cohorte prospectiva.

Lugar de estudio: programa de tuberculosis en el hospital de referencia.

Material y métodos: pacientes con diagnóstico de TBCP a quienes se les realizó toracentesis incluyendo determinación de ADA y fueron tratados y controlados sin recibir glucocorticoides.

Se definió EPR con métodos radiológicos. Los datos se recolectaron en forma prospectiva. La relación entre predictores y EPR se evaluó con prueba no paramétrica con una $p < 0,01$ de significativa.

Resultados: durante 48 meses, 57 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; el diagnóstico se realizó en 84% con biopsia pleural. Se desarrolló EPR en 33 pacientes (58%) y no hubo EPR en 24 (42%). Los valores de LDH, proteínas, porcentaje de linfocitos y concentración de glucosa fueron similares en ambos grupos. La concentración de ADA fue similar (grupo con EPR: 97 ± 48 ; grupo sin EPR: 106 ± 45 ; $p = 0,48$, Mann-Whitney) en los dos grupos y no se encontró un punto de corte con apropiada discriminación para pronosticar EPR.

Conclusión: en este grupo de pacientes ningún hallazgo de la toracentesis inicial se relacionó con el desarrollo de EPR. Los resultados son similares a los informados por otros investigadores, pero es la primera vez que se describen para el nivel de ADA pleural.

Introducción
La terapia específica antibacilar logra la curación clínica de la TBCP en la mayoría de los pacientes y disminuye el riesgo posterior de tuberculosis pulmonar, el cual en ausencia de tratamiento puede ser de 65% a los cinco años (1). A pesar de ello, una proporción significativa de los pacientes tratados desarrollan engrosamiento pleural residual (EPR), que de acuerdo con la definición que se utilice puede demostrarse en más de 50% de los pacientes tratados (2-5). La prevención del EPR en TBCP ha sido motivo de estudios limitados, en los que se han evaluado los glucocorticoides sistémicos y el drenaje del líquido pleural, sin demostrar cambios significativos en la evolución final de los pacientes (6-7)

Dr. Carlos Elí Martínez D.: Jefe Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Santa Clara. Instructor Asociado Escuela Colombiana de Medicina. Universidad El Bosque. Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital San Juan de Dios. Fellow Epidemiología Clínica, Universidad Javeriana. Dr. Rodrigo Rubio R.: Residente V Medicina Interna y Neumología. Hospital Santa Clara, Escuela Colombiana de Medicina. Dra. Fanny Emilia Morón M.: Residente IV Radiología e Imágenes Diagnósticas, Hospital de San Ignacio, Universidad Javeriana; Dra. María Angélica Bazurto Z.: Residente IV Medicina Interna y Neumología. Hospital Santa Clara. Escuela Colombiana de Medicina. Santa Fe de Bogotá.

Es probable que estas estrategias logren atenuar los síntomas sistémicos de inflamación, pero la frecuencia del EPR parece ser la misma en los grupos tratados y en los no tratados.

La predicción del EPR, una causa de enfermedad pulmonar restrictiva prevenible, desde el momento del diagnóstico de la TBCP es un asunto atractivo, pues permitiría identificar los pacientes en mayor riesgo de la complicación, que podrían beneficiarse de intervenciones tempranas, o ser los candidatos más apropiados para incluirse en ensayos clínicos de prevención farmacológica o con drenaje. De acuerdo con las propuestas de algunos autores, la predicción del EPR sería el primer paso hacia la prevención de una forma relativamente frecuente de restricción pulmonar. Diferentes factores se han postulado como relacionados con el desarrollo de EPR, incluyendo las características clínicas y los índices bioquímicos e inmunológicos del líquido pleural, pero los resultados no han sido consistentes entre los diferentes trabajos publicados. No es claro si la severidad de la inflamación o una respuesta de hipersensibilidad retardada local son la base fisiopatológica del EPR.

En los últimos años se adicionó la determinación de adenosina-deaminasa (ADA) a las herramientas diagnósticas en TBCP (8, 9) Esta enzima, liberada por los linfocitos T activados, se considera como un índice de la activación inmunológica en el compartimiento pleural, y su relación con el desarrollo de EPR no ha sido evaluada. En este trabajo se buscó evaluar la relación entre los índices bioquímicos del

líquido pleural, especialmente la concentración de ADA, y el desarrollo de EPR en pacientes con tuberculosis pleural atendidos en nuestro hospital.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional analítico en una cohorte prospectiva.

Lugar del estudio

Consulta del programa de tuberculosis del Hospital Santa Clara de Santafé de Bogotá, institución universitaria de tercer nivel, con interés en enfermedades médicas y quirúrgicas del tórax.

Período de estudio

Cuatro años, entre julio de 1992 y junio de 1996.

Pacientes

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de TBCP, definida como la presencia de síntomas de enfermedad pleural, el hallazgo clínico e imagenológico de derrame pleural y la presencia de bacilos en el líquido pleural o en su cultivo o de granulomas de caseificación con o sin bacilos en una muestra de biopsia pleural percutánea. Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso acortado-supervisado y fueron controlados en forma periódica en la consulta del programa de tuberculosis. Además el paciente debería tener estudio radiológico inicial antes de la toracentesis, lo mismo que radiografía de tórax de control luego de terminar el tratamiento. La toracentesis inicial debería tener determinación completa de los parámetros bioquímicos y citológicos usuales e incluir concentración

pleural de ADA. Se excluyeron los pacientes que se remitieron para tratamiento a otras instituciones, los que abandonaron el tratamiento o se consideraron perdidos, aquellos en los que no se realizó radiografía de control y los casos en los que la toracentesis inicial no incluía determinación de ADA.

Variables estudiadas

Las características demográficas (edad, género) se determinaron al momento del diagnóstico, lo mismo que el tiempo de evolución de los síntomas. Del líquido pleural se registraron los niveles de glucosa, proteínas, dehidrogenasa láctica (LDH), el contenido celular y el recuento diferencial, por las técnicas usuales (10). La concentración de ADA se determinó con la misma técnica durante todo el período de estudio. La altura del derrame pleural inicial se cuantificó como el porcentaje de opacidad en la proyección PA respecto de la altura total del hemitórax y la presencia de EPR se definió, de acuerdo con la propuesta de Barbas, como un engrosamiento mayor de 2 mm en la porción lateral e inferior de la radiografía inferolateral obtenida luego de darse de alta el paciente (2). Las radiografías inicial y final fueron analizadas, por dos de los investigadores en dos oportunidades distintas y las divergencias en el diagnóstico de EPR se resolvieron por consenso. Los datos clínicos fueron recolectados por dos investigadores diferentes. Ninguno de los pacientes recibió glucocorticoides durante el período de estudio. Los investigadores no participaron en el manejo de los pacientes.

Estadística

Para la descripción de las variables continuas se utilizó la media y la desviación estándar; las variables discretas se resumen como proporción. La diferencia entre las características del líquido pleural en pacientes con y sin EPR se evaluaron con la prueba de Mann Whitney U, debido a la distribución no normal de las variables (11). La capacidad pronostica del nivel de ADA para diferenciar EPR se evaluó con la curva de características operativas para el receptor (COR). Para todas las pruebas se aceptó un riesgo alfa de 0,01, correspondiente a un riesgo inicial de 0,05 ajustado para corrección por múltiples pruebas no independientes. Todos los cálculos se realizaron en el programa EpiInfo 6,04 (Centers for Diseases Control and World Health Organization, febrero 1997) y la curva COR se realizó mediante el programa Stata ver-

sión 5.0 (Stata Corporation, 1996).

Resultados

Durante el período de estudio se manejaron en el programa de tuberculosis hasta ser dados de alta 101 pacientes con TBCP pero en 44 de ellos la toracentesis inicial no incluyó determinación de ADA. Los restantes 57 pacientes (100% de los potenciales miembros de la cohorte definida por el diagnóstico y el estudio completo del líquido pleural) forman el grupo de estudio. La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (68%) y la edad promedio (Ö desviación estándar) fue de 43,5 años (Ö 16,6 años) con un rango entre 15 y 85 años. El método diagnóstico más frecuente fue la biopsia pleural (84%). Los síntomas más frecuentes en el grupo fueron tos (79%), dolor pleurítico (72%), disnea (68%) y fiebre (63%); la pérdida de peso

se presentó en 33% de los pacientes. La duración de los síntomas fue en promedio 7,3 semanas y la localización de los derrames mostró frecuencia similar en ambos hemitórax (derecho 51%, izquierdo 49%). Al terminar el tratamiento 33 pacientes (58%) presentaban engrosamiento pleural (grupo I), en tanto que en 24 casos no se apreció EPR (42%). Las características clínicas de los pacientes fueron similares en los dos grupos (Tabla 1). Al comparar los datos bioquímicos y citológicos de la toracentesis inicial entre los dos grupos (definidos por la presencia de EPR) no se encontraron diferencias significativas (Tabla 2). La concentración de glucosa en el líquido pleural no mostró diferencias en los pacientes con y sin EPR. En el primer grupo el promedio fue de 59 mg/dL (\pm 24) con una mediana de 93,5 mg/dL, mientras que en el segundo grupo (sin EPR) el promedio fue de 71,8 mg/dL (\pm 16) con mediana de 66.5 mg/dl. La diferencia no alcanzó el nivel de significación previamente establecido (Figura 1). Para la LDH pleural, el promedio en el grupo I fue de 417 U/l (\pm 237) con mediana de 365 U/l y para el grupo II el promedio fue 393 U/l (\pm 237) con mediana 327 U/l (Figura 2). Tampoco apareció relación entre el porcentaje de linfocitos y el desarrollo de EPR: el porcentaje fue en promedio de 75% (\pm 24) con mediana de 79 en el grupo con EPR y en promedio 72% (\pm 23) con mediana de 79 en el grupo II (Figura 3). La distribución de los valores de concentración de ADA pleural tampoco mostró diferencias entre los grupos (Figura 4): en el grupo I el promedio fue de

	Grupo I (n = 33)	Grupo II (n = 24)
Hombres (%)	67%	71%
Edad años (prom \pm des. est)	45,8 (\pm 21,6)	40,3 (\pm 21,4)
Disnea (%)	73%	63%
Dolor pleurítico (%)	70 %	75%
Fiebre (%)	61%	67%
Derrame derecho (%)	46%	58%

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con EPR (grupo I) y sin EPR (grupo II). Hospital Santa Clara, 1992-1996.

	Grupo I (n = 33)	Grupo II (n = 24)	Valor P *
Glucosa (mg/dL) **	59 \pm 24	72 \pm 16	0,031
LDH (U/l)	417 \pm 237	394 \pm 181	0,974
Linfocitos (%)	75 \pm 24	72 \pm 23	0,496
Proteínas (g/L)	4,55 \pm 1,65	4,92 \pm 1,80	0,692
ADA (U/L)	98,47 \pm 49,31	106,29 \pm 45,20	0,482
* En todos los casos prueba de Mann-Whitney U			
** En todos los casos promedio \pm desviación estándar			

Tabla 2. Características del líquido pleural en pacientes con EPR (grupo I) y sin EPR (grupo II). Hospital Santa Clara, 1992 - 1996.

98,5 U/l (± 49) con mediana de 97 U/l y en quienes no desarrollaron EPR el promedio fue de 106 U/l (± 45), con mediana de 93,5 U/l. La capacidad para pronosticar desarrollo de EPR a partir de diferentes puntos de corte en el valor de ADA no existe, como lo demuestra la curva COR, con área bajo la curva de 0,55 (Figura 5).

Discusión

El desarrollo de EPR en pacientes con TBCP tratada es muy frecuente. En la era anterior a la quimioterapia Roper y cols (12), detectaron EPR en 34% de los 141 pacientes manejados con reposo y cuidados generales. Barbas y cols (2), en 1991, encontraron esta secuela en 23 de los 44 pacientes que siguieron. Soler y cols (3), en 1995, informaron del desarrollo de EPR en 72,6% de los 62 casos seguidos por ellos y en 1996 Wyser y cols (7), encontraron engrosamiento pleural en 50% de sus 74 pacientes. La fibrosis pleural apareció en 42,8% de los 56 pacientes informados por D'Pablo y cols (5), en 1997 y en 64% de los 99 manejados por Haro y cols (4). El desarrollo de EPR en nuestro grupo de pacientes, definido con los mismos criterios utilizados por estos investigadores, se presentó en 58% de ellos, cifra similar a la de los demás estudios.

Tan elevada frecuencia de EPR ha motivado el estudio en busca de los factores relacionados con su desarrollo, como paso inicial para modificar su frecuencia y curso clínico. Existen dos hipótesis para explicar el desarrollo de esta secuela de la TBCP (3). La primera, hipótesis "inflamatoria", señala que la severidad

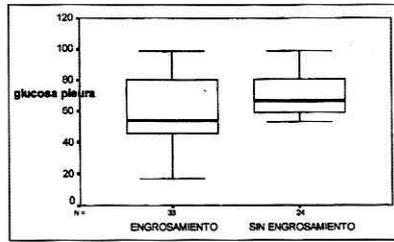


Figura 1. Distribución de los valores de glucosa en el líquido pleural (mg/dL). La distribución de los valores es similar en los pacientes con y sin engrosamiento.

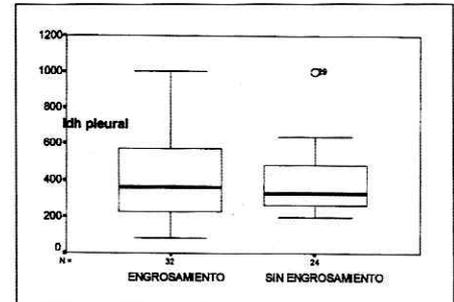


Figura 2. Distribución de los valores de LDH en líquido pleural. La distribución de los valores es similar en ambos grupos.

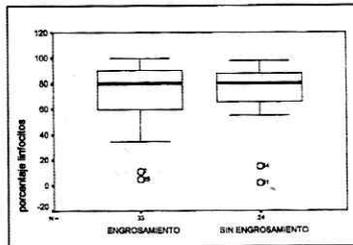


Figura 3. Porcentaje de linfocitos en líquido pleural. No se observa diferencia en la distribución de los valores.

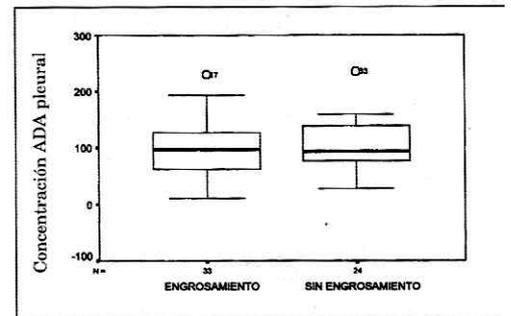


Figura 4. Niveles de ADA pleural en pacientes con y sin fibrosis. No se observan diferencias en la distribución de los valores entre grupos.

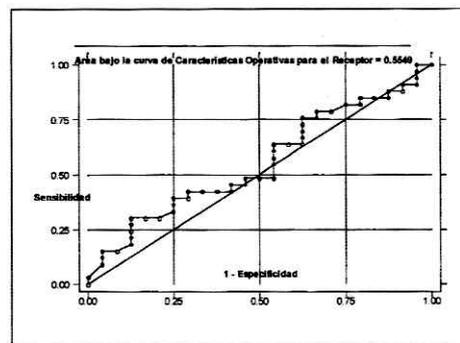


Figura 5. Gráfica de las Características Operativas para el receptor (COR) de la capacidad predictiva del nivel de ADA pleural para pronosticar el desarrollo de engrosamiento pleural residual postratamiento. el área bajo la curva (0,55) y la forma casi idéntica a la diagonal, señalan la pobre utilidad de la prueba.

de la inflamación pleural inicial tendría relación con la aparición de la complicación fibrótica. De los índices inflamatorios propuestos (glucosa, LDH, y proteínas pleurales) solamente en un trabajo se ha sugerido la posible relación entre el nivel de glucosa del líquido y el ulterior desarrollo de EPR (5) y en otro entre la aparición de fibrosis pleural y la relación entre LDH pleural y sérica (3). Los hallazgos negativos en los demás estudios han disminuido el interés por esta hipótesis.

La segunda hipótesis (hipersensibilidad retardada) sugiere que la hipersensibilidad a proteínas de la micobacteria, mediada por los linfocitos T, especialmente de las subpoblaciones T4, que producen citocinas estimulantes de la proliferación local de fibroblastos, desencadenaría desde muy temprano, al aparecer el derrame, el comienzo del proceso de fibrosis pleural. En apoyo de esta teoría, Barbas y cols (2) relacionaron la presencia de reacciones cutáneas a tuberculina altas con desarrollo de EPR, y D'Pablo (5) asoció la aparición de fibrosis pleural con niveles más altos de factor de necrosis tumoral y lisozima en el líquido pleural inicial.

La enzima ADA participa en el metabolismo de las purinas y aunque se encuentra en diferentes líneas celulares, su concentración es más alta en los linfocitos, especialmente en los más inmaduros (13). En el líquido pleural se ha demostrado que existe correlación entre la concentración de ADA y el número de linfocitos CD4+ (13). La utilidad diagnóstica de ADA para diferenciar exudados tuberculosos de otros con origen diferente

(exceptuando los relacionados con enfermedades autoinmunes) ha sido avalada en diferentes estudios, especialmente entre poblaciones con mayor prevalencia de TBCP como causa de exudado (14-16). En nuestro medio su utilidad ya ha sido validada (17-19) y se utiliza con alta frecuencia.

Al convertirse en un marcador de la activación de los linfocitos T, especialmente de las subpoblaciones con mayor potencial fibrogénico (13), la concentración de ADA se convierte en un marcador atractivo de la posible hipersensibilidad retardada, relacionada por algunos con el desarrollo de EPR. Esta hipótesis no ha sido estudiada hasta ahora. En este trabajo se incluyeron solamente pacientes con determinación de ADA en líquido pleural al momento del diagnóstico, para evaluar su relación con la aparición de EPR. Además se determinaron los índices usuales de inflamación pleural.

Nuestros resultados apuntan en la misma dirección de estudios previos, que no demuestran relación alguna entre los parámetros bioquímicos del líquido pleural y la aparición de EPR postratamiento (2-5). Los índices inflamatorios usuales (proteínas, glucosa y LDH) fueron similares en los dos grupos de pacientes. Por su parte, los índices de activación celular inmunológica (como el porcentaje de linfocitos en el líquido) también fueron similares en pacientes con y sin EPR. Finalmente, la concentración de ADA no mostró diferencia entre los dos grupos. No se encuentra, entonces, sustento para la teoría inflamatoria, y tampoco para la hipótesis de hipersensibilidad retardada como

génesis del EPR. Es posible que el desarrollo de fibrosis pleural como secuela de la TBCP no sea pronosticable a partir de estos marcadores. En apoyo de esta afirmación están los trabajos de prevención del engrosamiento pleural, en los que ni la toracentesis ni el uso de glucocorticoides han logrado modificar el curso clínico del trastorno (67).

Una de las críticas a este trabajo puede ser la definición de EPR, que es muy sensible y por tanto incluye los casos leves y los moderados y severos. Esta definición es la misma que se ha utilizado en todos los estudios publicados (24). Sin embargo, D'Pablo y cols lograron demostrar alguna asociación entre los factores de riesgo (glucosa baja y altos niveles de factor necrosante tumoral y lisozima) y el EPR, solamente cuando estudiaron los 11 pacientes con EPR superior a 10 mm (5). Esta definición tiene la limitación de que disminuye el tamaño de la muestra disponible para los estudios. Tampoco se conoce con claridad cuál es la relación entre las secuelas funcionales como la restricción pulmonar y la imagen radiológica. A partir de la relación entre estos dos factores podría desarrollarse una definición funcional de EPR, para buscar determinantes de un desenlace de interés clínico, no solamente radiológico. Todas estas preguntas deben ser motivo de futuros estudios.

Conclusión

En este grupo de pacientes con TBCP ninguno de los índices de inflamación ni de actividad linfocitaria en la toracentesis inicial se relacionó con el desa-

rollo final de EPR. Los resultados son similares a los descritos en la literatura pero es la primera vez que se estudian para la concentración de ADA pleural. Es necesario desarrollar definiciones menos sensibles de EPR y con mayor implicación clínica y funcional para futuros estudios. Por ahora, parece que el desarrollo de EPR en TBCP no es pronosticable ni previsible.

Summary

Background: pleural thickening in patients with pleural tuberculosis is frequent and the factors related with this complication remain uncovered.

Objective: to determine if residual thickening after treatment for pleural tuberculosis can be predicted from the initial pleural findings, with emphasis on level of adenosine deaminase (ADA).

Design: observational analytic study in a prospective cohort

Setting: outpatient tuberculosis clinic at a university hospital.

Patients and Methods: patients with diagnosis of pleural tuberculosis with initial thoracentesis including ADA determination, managed at the tuberculosis outpatient clinic. Post-treatment chest X-ray film was necessary for inclusion. All patients were treated with standard anti-tuberculous protocol, without corticosteroids. Pleural thickening was determined in the post-treatment film.

Clinical, biochemical and x-ray data were collected in a prospec-

tive fashion. Association between predictors and residual pleural thickening were evaluated with nonparametric tests. An alpha risk of 1% was selected for all statistics.

Results: During a 48 month period 57 patients were included in the study. 84% of diagnoses were based on a pleural biopsy sample. Post-treatment pleural thickening was detected in 58%. LDH, proteins and glucose levels were similar in both groups. ADA level in pleural fluid did not show difference in patients with (mean \pm sd 97 \pm 48 U/l) or without (106145 U/l) pleural thickening ($p=0,48$, Mann-Whitney).

Conclusions: in these patients, the biochemical findings at the initial thoracentesis couldn't predict the post-treatment development of residual pleural thickening. Results are similar to previous investigations, but this is the first report that include evaluation of the relationship with pleural ADA.

Referencias

1. **Patiala J, Mattila M.** Effect of chemotherapy of exudative tuberculous pleuresy on the incidence of post-pleuritic tuberculosis. *Acta rubere Scand* 1964; **44**: 290-296.
2. **Barbas CSV, Cukier A, de Varvalho CRR, et al.** The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patients with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; **100**: 1264-1267.
3. **Soler JJ, Gil Suay V, Cordero P, et al.** Engrosamiento pleural en el derrame tuberculoso. Factores asociados. *Arch Bronconeumol* 1995; **31**: 157-161.
4. **Haro M, Ruiz-Manzano J, Morera J, et al.** Factores asociados con engrosamiento pleural en tuberculosis pleural. Revisión de 99 casos. *An Med Interna* 1996; **13**: 364-368.
5. **De Pablo A, Villena V, Echave-Sustaeta, et al.** Are pleural fluid parameters related to the development of pleural thickening in tuberculosis? *Chest* 1997; **112**: 1293-1297.
6. **Lee Ch, Wang WJ, Lan RS, et al.** Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy: a double blind, placebo-controlled randomized study. *Chest* 1988; **94**: 1256-1259.
7. **Wyser C, Walzl G, Smedema JP, et al.** Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleuresy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1996; **110**: 333-338.
8. **Bothamley GH.** Tuberculous pleuresy and adenosine deaminase. *Thorax* 1995; **50**: 593-594.
9. **Ferrer J.** Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; **10**: 942-947.
10. **Sahn SA.** The diagnostic value of pleural fluid analysis. *Sem Resp Crit Care Med* 1995; **16**: 269-278.
11. **Siegel S.** Estadística no Paramétrica. 3a. ed. México: Editorial Trillas; 1991; 143.
12. **Roper WH, Waring JJ.** Primary serofibrinous pleural effusions in military personnel. *Am Rev Resp Dis* 1955; **71**: 616-634.
13. **Baganha MF, Pego A, Lima MA, et al.** Serum and pleural adenosine deaminase; correlation with lymphocytic populations. *Chest* 1990; **97**: 605-610.
14. **Valdés L, San José E, Alvarez D, et al.** Diagnosis of tuberculous pleuresy using the biological parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest* 1993; **103**: 458-465.
15. **Valdés L, Alvarez D, San José E, et al.** Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax* 1995; **50**: 600-603.
16. **Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al.** Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleuresy. *Thorax* 1995; **50**: 672-674.
17. **Durán M, Gómez M.** Adenosin deaminasa como método diagnóstico en tuberculosis pleural. *Rev Colomb Neumol* 1995; **7**: 201-204.
18. **Betancur CA, Granada JF, López LM, Morales G.** Valor diagnóstico de la adenosin deaminasa en pacientes con pleuritis tuberculosa en la ciudad de Medellín, 1991-1993. *Acta Med Colomb* 1994; **19**: 172-179.
19. **Naranjo N, Guerrero MI, León CI, et al.** Métodos bacteriológicos y no bacteriológicos en el diagnóstico de la tuberculosis pleural. *Acta Med Colomb* 1996; **21**: 235 (S).