



Caso Clínico

Tuberculosis Pleural: Trecho clínico de la sospecha al diagnóstico definitivo.

Pleural Tuberculosis: Clinical trail from suspicion to definitive diagnosis.

Guillermo Rodrigo Santillán Pilca¹, Lucas García Orozco², Manuel Gerardo Vega Zambrano³, Milagros Escalona Rabaza⁴, Gabriela García Boyx⁵, Vivian González Aguilar⁶, Jorge Isaac Sánchez Miño⁷, Fabián Eduardo Yepez Yerovi⁸, Enrique Alejandro Rosero Moreno².

¹ Hospital General "Napoleón Dávila Córdova"- Servicio de Emergencias - Chone, Manabí - Ecuador.

² Hospital Básico Asdrúbal de la Torre- Servicio de Cirugía General. Cotacachi, Ibarra - Ecuador.

³ Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí - Facultad de Ciencias de la salud - Carrera de medicina - Manta - Ecuador.

⁴ Hospital Básico Asdrúbal de la Torre-Servicio de Medicina General-Cotacachi, Ibarra - Ecuador.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Facultad 1 de Medicina. Santiago de Cuba. Cuba.

⁶ Universidad Regional Autónoma de los Andes, Departamento de Fisiología. Ambato, Ecuador.

⁷ Universidad Técnica de Ambato - Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Medicina- Ambato- Ecuador.

⁸ Hospital General IESS Ambato-Servicio de Cirugía General. Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud - Carrera de Medicina- Ambato- Ecuador.

Santillán P.G.R., García O.L., Vega Z. M.G., Escalona R.M., García B.G., González A.V., Sánchez M.J.I., Yepez Y.F.E., Rosero M.E.A. Tuberculosis Pleural: Trecho clínico de la sospecha al diagnóstico definitivo. *Enferm Inv.* 2020; 5(2)71-77

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2020 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Historia:

Recibido: 05 enero 2020
Revisado: 10 febrero 2020
Aceptado: 15 febrero 2020

Palabras Claves: Adenosina desaminasa, derrame pleural, diagnóstico, epidemiología, tratamiento, tuberculosis.

Keywords: Adenosine desaminase, pleural effusion, diagnosis, epidemiology, treatment, tuberculosis.

Resumen

Descripción: Se presenta un caso de una paciente de 23 años sin antecedentes epidemiológicos de importancia, hospitalizada en el servicio de Medicina Interna, con diagnóstico clínico e imagenológico sugestivo de derrame pleural izquierdo asociado a manifestaciones respiratorias y generales. **Resultados clínicos:** Se practican exámenes de laboratorio complementarios y de esputo bacilos acidorresistentes (BAAR) no concluyentes pero por efecto mecánico y compresivo del derrame pleural, se solicita valoración con Cirugía General, decidiéndose realizar pleurostomía y toma de muestra para determinación de Adenosin Desaminasa (ADA), resultando finalmente positivo a tuberculosis pleural. **Tratamiento:** Se inicia terapia antituberculosis específica y se descarta esquema antibiótico empírico previamente iniciado. **Resultados:** El estado general evoluciona favorablemente, con mejoría evidente de los síntomas que motivaron su hospitalización y se decide finalmente egresar y continuar seguimiento por consulta externa. **Relevancia clínica:** Aún en ausencia de datos epidemiológicos a favor de infección por tuberculosis, la presencia de derrame pleural unilateral debe reorientar la sospecha diagnóstica, no obstante se debe enfatizar que en tales circunstancias la determinación del agente causal por esputos es limitada a un 25%, por lo que no existe en la actualidad ninguna prueba con mayor sensibilidad y especificidad que la determinación de ADA en líquido pleural, lo cual pudiera evitar demoras diagnósticas e inconvenientes relacionados con una terapia no específica.

Abstract

Description: We present a case of a 23-year-old patient without a significant epidemiological history, hospitalized in the Internal Medicine department, with clinical and imaging diagnosis suggestive of left pleural effusion associated with respiratory and general manifestations. **Clinical results:** Complementary laboratory tests and sputum acid-fast bacilli (BAAR) are inconclusive but due to mechanical and compressive effect of pleural effusion, evaluation is requested with General Surgery, deciding to perform pleurostomy and sample for determination of Adenosine Deaminase (ADA), resulting finally positive for pleural tuberculosis. **Treatment:** Specific antituberculosis therapy is initiated and empirical antibiotic scheme previously initiated is discarded. **Results:** The general condition evolves favorably, with evident improvement of the symptoms that motivated his hospitalization and finally decided to graduate and continue follow-up by external consultation. **Clinical relevance:** Even in the absence of epidemiological data in favor of tuberculosis infection, the presence of a unilateral pleural effusion should reorient the diagnostic suspicion, however it should be emphasized that in such circumstances the determination of the causative agent by sputum is limited to 25%, so that there is currently no test with greater sensitivity and specificity than the determination of ADA in pleural fluid, which could avoid diagnostic delays and inconveniences related to a non-specific therapy.

Autor de correspondencia:

Lucas García Orozco, Hospital Básico Asdrúbal de la Torre, email: gamilulu7952@gmail.com, Ibarra - Ecuador

Introducción

A pesar de que desde hace más de 50 años se conocen tratamientos con capacidad de curar la Tuberculosis (TB), existen varias condicionantes para no lograr tal objetivo entre las que se destacan, la baja detección de casos a nivel mundial, la inadecuada tasa de curación de los enfermos diagnosticados y la aparición de resistencia a los medicamentos antituberculosos (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como Tuberculosis extrapulmonar a toda persona que presenta TB bacteriológicamente confirmada o clínicamente diagnosticada en otros órganos diferente a los pulmones (2), siendo sus tipos diversos dependiendo de la estructura afectada, destacando la Tuberculosis Pleural (TBP) por su frecuencia (3) en ausencia de enfermedad pulmonar demostrable; diagnóstico que debe ser considerado en cualquier paciente con derrame tipo exudado (4).

La TBP representa aproximadamente el 20% de los casos de TB extrapulmonar y aún con los avances diagnósticos y terapéuticos actuales, el derrame pleural tuberculoso (DPTB) continúa siendo una de las enfermedades que con frecuencia tiene que abordar el especialista de aparato respiratorio o el cirujano torácico (5).

La reacción de hipersensibilidad retardada caracteriza la patogenia como consecuencia de la diseminación hematógena y linfática del *M. tuberculosis*, asociada al desarrollo de inmunidad celular específica, que genera la formación de granulomas encapsulados cuyo contenido son bacilos viables. Tal proceso puede demorar años tras la infección primaria y por lo general se justifica ante la existencia de una alteración de los mecanismos de respuesta inmune responsables, que violenten la inmunidad celular (6).

El propósito de la presentación actual es dar a conocer las características clínicas principales de la patología, aspectos relacionados con el diagnóstico definitivo y el manejo de un enfermo con DPTB en un hospital general de la provincia Manabi, previa revisión de la literatura afin; reto que pudiera ser análogo a otras regiones dada la complejidad que lo caracteriza.

Descripción del caso

Paciente femenina de 23 años de edad, de raza mestiza, sin antecedentes personales de importancia, que acude referida al área de Emergencia del Hospital General de Chone en el mes de enero del presente año, por presentar cuadro clínico de dos meses de evolución caracterizado por tos que no moviliza secreciones, asociado a dolor en hemitórax izquierdo de una semana de evolución, disnea de mediano esfuerzo que evoluciona a mínimo esfuerzo, alza térmica no cuantificada que motiva su asistencia a centro de salud tipo C, donde le realizan Rx de tórax que evidencia radiopacidad total en campo pulmonar izquierdo que motiva su actual referencia.

Exploración física:

General: Fascie propia de enfermedad aguda, con regular estado general.

Signos vitales: Temperatura: 37.5°C; FC: 88X min; FR: 43X min; TA: 110/70 mm Hg; saturación de oxígeno de 80 % al aire ambiente, palidez terrosa generalizada.

Torax: Simétrico, con movilidad disminuida a nivel del hemitórax izquierdo y comprobada al examen físico, con vibraciones vocales ausentes en región torácica izquierda, asociada a matidez ipsilateral en todo el campo pulmonar izquierdo y abolición del murmullo vesicular, sin presencia de ruidos adventicios pulmonares.

Abdomen: Blando, depresible, sin presencia de masas palpables.

Se decide hospitalizar de inmediato con la presunción diagnóstica de Derrame pleural secundario a neumopatía inflamatoria adquirida en la comunidad, se inicia terapéutica sintomática con hidratación parenteral, analgésicos, cambios posturales en semifowler y se indican estudios humorales, de baciloscopia y de imágenes, los cuales informan:

Examenes de laboratorio complementarios: Leucocitos totales (5.4), neutrófilos (69%), hemoglobina (10.8), plaquetas (388), Creatinina (0.8), TGO (17.0), TGP (35.00), TP (14.2), TPT (39.6), VIH (No reactivo), hemocultivo (Negativo), proteínas totales (5.59).

Ecografía abdominal: Hígado de contornos bien definidos, eco textura homogénea. Vesícula biliar, páncreas y bazo normales, no se define presencia de líquido libre a nivel de la cavidad peritoneal, aunque sí se visualiza presencia de líquido ocupando el seno costofrénico izquierdo en moderada cantidad (ID. Derrame pleural izquierdo).

Figura 1. Radiografía de tórax AP-inicial



Radiografía AP de tórax: Radiopacidad de todo el hemitórax izquierdo, con desplazamiento contralateral del mediastino (Figura 1).

Baciloscopia: Negativa.

Posteriormente se le realiza toracocentesis para favorecer dinámica respiratoria y se obtienen 800ml de líquido pleural amarillo transparente, del cual se toma muestra para cultivo. Por persistencia del cuadro febril se decide iniciar antibioticoterapia con ciprofloxacino, y anexar diuréticos y mucolíticos al tratamiento.

Figura 2. Radiografía de tórax AP-post toracocentesis



Clínicamente se constata ligera mejoría imagenológica (Figura 2), decidiéndose valorar con Cirugía para colocar tubo pleural, con producción de líquido pleural al momento de 300ml y diaria de 100ml, con similar características a las ya descritas, asociándose al esquema terapéutico broncodilatadores y vitaminoterapia complejo B. Se solicita además determinación de 2 estudios de baciloscopia (con resultados negativos ambos), estudio de BK en líquido pleural (negativo) y determinación de Adenosin Desaminasa (ADA), este último con valores de 83.0 u/l, compatible con infección por tuberculosis pleural que justifica iniciar tratamiento antiTB, previo reporte de caso y comunicación con personal del centro de salud quien proporcionara medicación. Pasado 5 días de su instauración se decide egresar con franca mejoría, aclaramiento de imagen radiográfica y disminución del derrame, sin evidencia de producción de líquido pleural; para continuar seguimiento clínico por consulta externa con periodicidad.

Discusión

La patogenia del DPTB pudiera enfocarse desde dos puntos de vista: El histológico justifica las alteraciones de la presión oncótica en niveles patológicos que condiciona la presencia de derrame pleural, favoreciendo el trasudado secundario cuando se altera la membrana pleural o sus componentes vasculares, lo cual aumenta la permeabilidad capilar o afecta directamente el drenaje linfático (7, 8). El enfoque macroscópico plantea que el DPTB se origina tras la rotura de un foco caseoso subpleural que libera su contenido en el espacio pleural (9).

El diagnóstico de TBP representa un reto y un problema médico cada vez más frecuente (10). La sospecha se debe iniciar desde el examen físico, siendo la edad el marcador inicial para la misma, oscilando entre los 32 y los 34 años (11-15) y el 70% tienen menos de 40 años (12,16), con diferencias marcadas entre distintas zonas a nivel mundial, que pudieran ser el resultado de una reactivación o formas primarias de la enfermedad (17,18). La edad del caso presentado es considerablemente menor a los reportes internacionales.

Los síntomas no difieren a los aportados por el enfermo presentado, no obstante vale resaltar que en los senescentes el periodo sintomático suele ser más prolongado, los pacientes VIH positivos suelen ser menos sintomáticos, mientras que en los jóvenes predominan síntomas agudos liderados por estado toxiinfeccioso que con frecuencia se confunden con procesos neumopáticos violentos adquiridos en la comunidad (19).

El diagnóstico de DPTB a menudo resulta controversial y deviene en reto con frecuencia, ocasionando dificultades médicas cada vez más frecuentes. Se asocia a la evidencia bacteriológica del agente causal en el líquido pleural; pero por infortunio los resultados de la tinción para demostrar la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* son por lo general adversos, lográndose aislar en cultivo en menos de ¼ del total de estudios (20).

La cuantía de derrame no es indicativo de la causa, por lo general los DPTB masivos resultan poco habituales (21) y la evidencia radiológica demuestra afectación pulmonar en el 25% de los casos (16), superada por el TAC de tórax (mayor del 50%) (22). El porcentaje de lesión pulmonar dependerá de si el DPTB se produce secundario a una infección primaria o una reactivación (presumiblemente con mayor titulación). Sólo un 1/3 mostrarán un Mantoux negativo, que se incrementa en pacientes VIH positivos (23), razón que justifica repetir a las 2 a 6 semanas el examen, por la positividad eventual (9) y ser útil para reforzar el diagnóstico.

El uso de los criterios de Light (Tabla 1) para separar trasudados de exudados han sido ampliamente aceptados (23), siendo preponderante valorar el aspecto macroscópico inicial del líquido pleural para diferenciar entre estas dos presentaciones debido a la imprecisión demostrada 93% contra 83%. La evaluación del líquido pleural del caso actual cumplía con los criterios de exudado, aunque el resto de las características no eran sugestivas de la etiología tuberculosa.

Tabla 1. Criterios de Light

	TRASUDADO	EXUDADO
Relación LDH pleural/suero	<0.6	>0.6
Relación proteínas pleurales/suero	<0.5	>0.5
LDH en líquidopleural	≤ a 2/3 del límite superior normal de LDH sérica	>de 2/3 del límite superior del valor normal sérico

Fuente: Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. J Bras Pneumol. 2008;34(4):217-24

Usualmente se requiere una biopsia pleural para estudio histológico y cultivo (24,25); estos estudios combinados con cultivo de líquido pleural y de esputo proporcionan la identificación de *M. tuberculosis* en aproximadamente el 90% de los casos. El diagnóstico de certeza lo caracteriza el reporte de pleuritis granulomatosa (20).

La principal limitante para alcanzar la modalidad citada de diagnóstico radica en el entrenamiento del personal médico para finalmente obtener el tejido a investigar, además no todos los centros asistenciales cuentan con el instrumental necesario para la realización de tales procedimientos, por una parte; y económicamente resulta un método costoso (26,27). También se considera que el bajo número de organismos presentes en el líquido pleural y lento crecimiento bacteriano, son situaciones a considerar que pudieran explicar las limitantes para la confirmación directa del germen (28, 29).

A pesar de que no fue posible identificar el germen directamente de las muestras de esputo y del líquido pleural inicial obtenido por toracocentesis, se logró obtener una determinación de ADA cuyo resultado fue superior al valor de corte estandarizado (30). Otras pruebas como interferón gamma, neopterin y PCR, además de su alto costo no han demostrado superioridad frente a ADA(31,32).

Varios estudios han demostrado que títulos superiores a 50 U/l son ineludiblemente sugestivos y pueden sustentar el tratamiento específico a menos que se evidencie empiema (33), resultando un examen sensible (97.6%) y específico (82.2%) con un punto de corte de 36 U/l (34). La determinación de ADA presenta dos formas moleculares: 1 y 2, esta última resulta la más frecuente en pacientes tuberculosos, pero la determinación de isoenzimas no es determinante en el diagnóstico de pleuritis tuberculosa. No obstante las diferencias encontradas en los diferentes estudios sobre el punto de corte, existe consenso en no dudar su utilidad; incluso algunos consideran que el rendimiento diagnóstico de ADA parece ser lo suficientemente convincente para evitar la biopsia pleural en pacientes reacios a experimentar procedimientos invasivos, especialmente en zonas con alta prevalencia de M. tuberculosis (35).

La adenosina desaminasa constituye el biomarcador más utilizado para el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso, su medición en líquido pleural ha substituido en muchos centros hospitalario a la realización de una biopsia pleural con finalidad diagnóstica, por ser una técnica invasiva, no exenta de riesgos. El diagnóstico de TB pleural se establece en el paciente con un cuadro clínico subagudo de fiebre, síntomas respiratorios y derrame pleural unilateral, que corresponda a un exudado linfocitario con estudios citológicos negativos para malignidad y concentraciones de ADA \geq 35-40U/L (36).

Existen alternativas utilizadas para establecer el diagnóstico consistentes en la medición de Interferón gama y en la detección de DNA micobacteriano por la técnica de PCR (37), pero tales alternativas por ahora no superan en costo/beneficio y operatividad a la técnica de ADA, por lo menos en poblaciones similares a las del origen del enfermo.

Un DPTB no tratado pudiera resolverse espontáneamente en 1 a 4 meses, si bien el 65% de los casos pueden desarrollar posteriormente una TBP. Una vez iniciado el tratamiento, la fiebre suele desaparecer en dos semanas, aunque en ocasiones su persistencia logra alcanzar hasta 2 meses. La evacuación del líquido pleural coadyuva en la favorable evolución de la hipertermia al término de 5 días y de la dinámica respiratoria en derrames masivos (34).

De acuerdo con las actuales recomendaciones, un DPTB debe tratarse, como la TBP, y se preconiza el tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida por 2 meses, seguido por isoniacida y rifampicina por 4 meses, método que aporta resolución en los siguientes 3 a 9 meses (29), pero han existido reportes de mejoría clínica previo al tiempo indicado, como resultó en el caso actual. Los corticoides orales en el tratamiento de la pleuritis tuberculosa tienen un valor controversial.

Queda claro la importancia del abordaje sistemático de la entidad para ir descartando posibles patologías y orientar el diagnóstico. Considerar la posibilidad de una pleuritis tuberculosa a pesar que las evidencias iniciales no aislen el M. tuberculosis es primordial para orientar el tratamiento, aún cuando los datos epidemiológicos evidenciados en la anamnesis no se correspondan con lo enunciado en publicaciones científicas.

Lo anterior justifica que la mayoría de veces nada supere el examen físico e imagenológico, asociado al examen bioquímico del líquido pleural obtenido por toracocentesis, entre ellos la prueba de ada (38).

No obstante, el desarrollo prosigue su paso con velocidad descomunal y si bien es cierto que existe en la actualidad la implementación del sistema GeneXpert MTB-RIF, con validación por la OMS (39,40), la velocidad y exactitud en el diagnóstico de TB asociada a la identificación de resistencia a la rifampicina, no superada por ningún otro método menoscaba el costo de cada cartucho para el diagnóstico; aunque existen datos que afirman que los costos totales serán similares a los del cultivo, con disminución en gastos por infraestructura y capacitación son mucho más bajos. En cualquier caso, la implementación del método no es masiva en todo el sector salud y merece resaltarse la importancia que cobra la determinación del ADA.

Conclusiones

La tuberculosis pleural es una condición prevalente y su posibilidad real no debe menospreciarse aún la demostración del Mycobacterium tuberculosis sea tórpida e infecunda, siendo el derrame pleural una de las manifestaciones más frecuentes de la presentación inicial. Los diagnósticos de certeza tienen limitaciones y aun la diversidad de biomarcadores utilizados ninguno supera la asociación de la ADA y del porcentaje de linfocitos. El tratamiento es similar al de cualquier forma de presentación, no siendo recomendable anexar corticoides. El drenaje pleural transtorácico podría contribuir, en los grandes derrames, a una mejoría más rápida de los síntomas.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Autofinanciado.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Caminero J, Cayla JA, García García JM, García Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz Manzano J. Simplificando el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis, independientemente del patrón de resistencias. *Enfermedades emergentes. XXI Jornadas Internacionales sobre Tuberculosis. Rev Enf Emerg* 2017;16(3):125-176.
2. Organización Mundial de la Salud. (2014). Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis, (cited 2017 Oct 17), 47. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22984&Itemid=3482&lang=en
3. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1997; 10(4):942-7.
4. Cordero P, Gil V; Greses J, Soler J, Perpina M; Sanchis F, Sanchis P. The clinical characteristics of pleural tuberculosis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Arch Bronconeumol*. 1995;31(10):512-8.
5. Villena V, Cases E, Fernández A, de Pablo A, Pérez E, Porcel JM et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Archivos de Bronconeumología*. Volume 50, Issue 6, June 2014:235-249
6. Ramírez M, Menéndez A y Noguero A. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Rev Esp Sanid Penit* 2015; 17:3-11 9.
7. 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.
8. Hiraki A, Aoe K, Eda R, Maeda T, Murakami T, Sugi K, et al. Comparison of six biological markers for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*.2004;125:987-9.
9. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973;63:88-92.
10. Golemba A., et al. Tuberculosis pleural en un hospital del noreste argentino. *Medicina*. Buenos Aires.2016:76(2)
11. Valdés L, San José E, Álvarez D, Sarandeses A, Pose A, Chomón B, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme and interferon gamma. *Chest*. 1993;103:458-65.
12. Valdés L, Álvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy. A study of 254 cases. *Arch Intern Med*. 1998;158:2017-21.
13. 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;3:513-7.
14. Candela A, Andujar J, Hernández L, Martín C, Barroso E, Arriero JM, et al. Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated. *Chest*. 2003;123:1996-2000.
15. Ibrahim WH, Ghadban W, Khinji A, Yasin R, Soub H, Al-Khal AL, et al. Does pleural tuberculosis disease pattern differ among developed and developing countries. *Respir Med*. 2005;99:1038-45.
16. Valdés L, Ferreiro L, Cruz-Ferro E, González-Barcala FJ, Gude F, Ursúa MI, et al. Recent epidemiological trends in tuberculous pleural effusion in Galicia, Spain. *Eur J Intern Med*. 2012;23:727-32.
17. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YCG, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States. Incidence and drug resistance. *Chest*. 2007;131:1125-32.
18. Moudgil H, Sridhar G, Leitch AG. Reactivation disease: The commonest form of tuberculous pleural effusion in Edinburgh, 1980-1991. *Respir Med*. 1994;88:301-4.
19. Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon*. 2002;22:219-33.
20. Laniado-Laborin R. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Is it really an ideal test? A word of caution [editorial]. *Chest*. 2005;127(2):417-8.
21. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest*. 2003;124:978-83.
22. Kim HJ, Lee HJ, Kwon SY, Yoon HI, Chung HS, Lee CT, et al. The prevalence of pulmonary parenchymal tuberculosis in patients with tuberculous pleuritis. *Chest*. 2006;129:1253-8.
23. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):217-24.
24. Christopher DJ., et al. Thorascopic pleural biopsy improves yield of Xpert MTB/RIF for diagnosis of pleural tuberculosis. *Respirology*.2018;23(7):714-717.
25. Ko Y., Kim C., Song J. C58 Tuberculosis infection and disease:Loculated Tuberculous Pleural Effusion: Easily Accessible And Potent Predictor Of Mycobacterial Culture In Pleural Fluid. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*.2016.(193):1.
26. Shaw JA., Iruen EM. The perplexing pleura: Diagnosing tuberculosis pleural effusions in the era of drug resistance. *African Journal of Thoracic and Critical Care Medicine*.2019;25(2): 35-36.
27. Roth J. Searching for tuberculosis in the pleural space. *Chest*. 1999;116:3-5.
28. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med*; 2000;vol161;1376-1395.
29. Martín JJ, Lillo JA, Huertas A, Gómez R, Sanz J. Valoración de la adenosina desaminasa (ADA) en la pleuritis tuberculosa. *Archivos de Bronconeumología*. Vol. 27. Núm. 1.Ene - Feb 1991: 1-48.
30. Trajman A, Kaisermann M, Kritski A, et al. Diagnosing pleural tuberculosis. *Chest*. 2004;125:2366-2367.
31. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000. 161.1376-1395.
32. Tozkoparan E, Deniz O, Cakir E, Yaman H, Ciftci F, Gumus S et al. The diagnostic values of serum, pleural fluid and urine neopterin measurements in tuberculous pleurisy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:1040-5.
33. Querol JM, Mínguez J, García-Sánchez E, Farga MA, Gimeno C, García-de-Lomas J. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1977-1985.
34. Lima D, Colares K, Fonseca B. Combined use of the polymerase chain reaction and detection of adenosine deaminase activity on pleural fluid improves the rate of diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest*. 2003;124:909-914.
35. Banales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. A report of 218 patients and review of literature. *Chest*. 1991;99:355-7.
36. Rosa M, Palma, Silvia Bielsa, Aureli Esquerda, Montserrat Martínez-Alonso, José M. Porcel. Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Metaanálisis de estudios españoles. *Arch Bronconeumol*.2019;55(1):23-3.
37. Estrada-Choque E, Moscol S. Progresos en el diagnóstico de patología pleural en el Hospital "Gustavo Lanatta Luján" Huacho. *Rev Méd IPSS*. 1994;3(2):7-14.
38. Luekitinun N., et al. The Pleural and blood gene expression level of GBP5 and STAT1 were associated with pleural tuberculosis: TB pleura diagnostic biomarkers.2019.
39. Shaw JA., et al. Pleural tuberculosis: a concise clinical review. *The clinical respiratory journal*.2018;12(5):1779-1786.
40. Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc*. 1955;71:616-34.

Fabián Eduardo Yopez Yerovi-----0000-0002-4334-1716
Lucas García Orozco-----0000-0002-9204-3416
Ivan Patricio Loaiza Merino-----0000-0002-8413-2793
Milagros Escalona Rabaza-----0000-0002-5782-8285
Guillermo Rodrigo Santillán Pilca-----0000-0002-0031-0426
Gabriela García Boyx-----0000-0001-6759-8498
Vivian González Aguilar-----0000-0001-9953-4464
Salomón Proaño Ramón-----0000-0003-1684-0840

Enferm Inv. 5(2):71-77