

Engrosamiento pleural en el derrame pleural tuberculoso. Factores asociados

J.J. Soler, V. Gil Suay, P. Cordero, M. Perpiñá, E. Martínez y J. Sanchis

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Nuestro objetivo ha sido determinar qué factores se relacionan con el desarrollo de engrosamiento pleural residual (EPR) al finalizar el tratamiento específico.

Se estudian 62 pacientes diagnosticados de tuberculosis pleural (TP), separados en 2 grupos en función de la presencia o ausencia de EPR > 2 mm en la porción lateral e inferior de una radiografía posteroanterior de tórax, al finalizar el tratamiento específico. Ningún paciente recibió corticoides. El 72,6% presentó engrosamiento, siendo este más frecuente entre los varones (*odds ratio*, 4,06; $p = 0,034$), y en los enfermos de edad media superior, 36 ± 21 frente a 27 ± 12 años ($p = 0,05$). El hábito tabáquico, tamaño del derrame, duración de la sintomatología, encapsulamiento, PPD, biopsia pleural, bacteriología y el pH, glucosa, proteínas y colesterol del líquido pleural, así como sus respectivos cocientes pleura/suero fueron similares en ambos grupos. La LDH pleural (LDHp) y su relación pleura/suero (LDHp/s) fue $454,3 \pm 234,6$ U/l y $3,21 \pm 1,67$ en el grupo con EPR, por $306,0 \pm 137,2$ U/l y $2,00 \pm 1,16$ del grupo sin secuelas ($p = 0,004$ y $p = 0,016$, respectivamente). Utilizando como punto de corte una LDH p/s superior a 2,10, la sensibilidad obtenida fue del 78,9% con especificidad del 71,4%, valor predictivo positivo del 88,2% y valor predictivo negativo del 55,5%.

Concluimos que: *a)* el EPR es una complicación frecuente; *b)* de predominio masculino; *c)* que guarda relación con la edad, y *d)* un valor superior a 2,10 en la relación LDH p/s puede predecir con aceptable seguridad la presencia de este trastorno.

Palabras clave: Tuberculosis pleural. Engrosamiento pleural.

Arch Bronconeumol 1995; 31:157-161

Pleural thickening in tuberculosis pleural effusion. Associated factors

We aimed to determine which factors were related to the development of residual pleural thickening (RPT) after completion of prescribed treatment.

Sixty-two patients with pleural tuberculosis (PTB) were assigned to 2 groups according to the presence or absence of RPT > 2 mm in the side and lower portion of a chest film after completion of prescribed treatment. No patient had been given corticoids. Thickening developed in 72.6%, more often in men (OR, 4.06; $p = 0.034$), in older patients (36 ± 21 versus 27 ± 12 years; $p = 0.05$). Smoking, size of effusion, duration of symptoms, encapsulation, PPD, pleural biopsy, bacteriology and pH, glucose, proteins and cholesterol in pleural fluids, as well as their respective pleura/serum coefficients, were similar in both groups. Pleural LDH (LDHp) and its pleura/serum coefficient (LDHp/LDHs) were 454.3 ± 234.6 U/l and 3.21 ± 1.67 U/l in the group with RPT and 306.0 ± 137.2 U/l and 2.00 ± 1.16 in the group with no sequelae ($p = 0.004$ and $p = 0.016$, respectively). Using 2.10 as the cutoff for LDHp/LDHs, sensitivity was 78.9% and specificity was 71.4%, giving a positive predictive value of 88.2% and a negative predictive value of 55.5%.

We conclude that RPT *a)* is a frequent complication, *b)* is mainly found in men, *c)* is age-related and *d)* can be fairly safely predicted using 2.10 as the cutoff for LDHp/LDHs.

Key words: Pleural tuberculosis. Pleural thickening.

Introducción

La incidencia de derrame pleural tuberculoso está íntimamente relacionada con la prevalencia local de la tuberculosis en general. En España, la pleura está afectada en el 23,3% de todos los pacientes con enfermedad tuberculosa¹, datos sensiblemente superiores a

países como Estados Unidos, donde ésta tan sólo representa el 3,4% de todas las tuberculosis².

El tratamiento específico actual ha demostrado una elevada eficacia clínica, incluso con pautas farmacológicas de corta duración³; sin embargo, frecuentemente se observan al alta engrosamientos pleurales residuales (EPR) de diverso grado. Si sólo se consideran las fibrosis moderadas y severas, la frecuencia de esta complicación se acerca al 10%^{4,5}, superándose el 50% si también se incluyen las reacciones pleurales menores^{6,7}.

Correspondencia: Dr. J.J. Soler Cataluña.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. Valencia.

Recibido: 16-6-94; aceptado para su publicación: 29-11-94.



En los últimos años se han empleado diversas terapias, coadyuvantes a la quimioterapia antituberculosa, con resultados poco satisfactorios, e incluso dispares. En la década de los sesenta, con pautas farmacológicas específicas distintas a las actuales, los corticoides se mostraron eficaces en reducir las secuelas pleurales⁸⁻¹¹. Trabajos recientes sugieren, sin embargo, que mejoran la sintomatología y aceleran la reabsorción del derrame, pero no reducen el EPR⁴. La toracocentesis terapéutica repetida tampoco ha mostrado ser eficaz¹².

Ante la relativa ineficacia de este tipo de tratamientos coadyuvantes se impone la necesidad de profundizar en el estudio patogénico de esta complicación, desconocida en la actualidad, y de identificar todos aquellos factores que puedan influir en su desarrollo. En este sentido, en un estudio reciente Barbas et al⁷ no encontraron relación entre diversos marcadores de inflamación pleural y la presencia de EPR, a pesar de la hipótesis, teóricamente aceptable, de que a mayor inflamación pleural mayor posibilidad de engrosamiento.

Siguiendo esta línea de trabajo, nosotros nos planteamos valorar y determinar, mediante el presente estudio, la existencia de posibles factores relacionados con la aparición de EPR en pacientes con derrame pleural de etiología tuberculosa.

Material y métodos

Realizamos un estudio de todos los pacientes diagnosticados de tuberculosis pleural (TP) en nuestro centro entre 1985-1993; de los 115 casos identificados inicialmente, 13 fueron desestimados por no haberse realizado el seguimiento en nuestro hospital y otros 40 enfermos se excluyeron por haber sido tratados con corticoides. Finalmente, 62 pacientes quedaron incluidos en el estudio; 37 varones (61,4%) y 25 mujeres (38,6%), edad media de 33 ± 19 años (rango, 11-82 años). En todos los casos el diagnóstico se estableció al cumplir al menos uno de los siguientes criterios⁶: a) cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* en líquido pleural o en la biopsia pleural; b) granuloma caseoso en biopsia pleural; c) cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* asociado a derrame pleural exudativo, siempre y cuando se hubiesen excluido otras causas, y d) granuloma no caseoso en la biopsia pleural con respuesta clínica evidente a la quimioterapia antituberculosa.

En el momento del diagnóstico, y antes de iniciar el tratamiento, se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, hábito tabáquico, duración de la sintomatología, tamaño del derrame al ingreso, presencia o no de encapsulamiento, prueba de la tuberculina (induración mayor de 5 mm), bacteriología, análisis citobioquímico del líquido pleural obtenido en la primera toracocentesis (células, pH, glucosa, colesterol, proteínas, LDH, con sus respectivos cocientes pleura/suero) y tratamiento recibido (fármacos antituberculosos).

El tamaño del derrame se consideró pequeño, en aquellos casos en los que no alcanzaba un tercio del hemitórax correspondiente, medido desde el vértice hasta la cúpula diafragmática en una radiografía posteroanterior del tórax; moderado, si estaba entre uno y dos tercios; grande si superaba los dos tercios; y finalmente masivo, si ocupaba todo el hemitórax.

A todos se les practicó toracocentesis diagnóstica y evacuadora en las primeras 72 horas del ingreso, procurando drenar el líquido en su totalidad. Igualmente todos recibieron tratamiento específico: 45 de ellos con rifampicina (R), isoniacida (I), y etambutol (E), durante 2 meses, continuando después sólo con RI hasta completar 9 meses (2RIE, 7RI); 14 con RI durante 6 meses, asociando E y pirazinamida (Z) los primeros 60 días (2RIEZ, 4RI). Dos pacientes se trataron durante 12 meses con 4 fármacos (RIZE2, RI10) y un tercero con resistencia a la rifampicina e isoniacida recibió tratamiento con pirazinamida, estreptomycinina, cicloserina y etambutol, también durante 12 meses.

Los pacientes fueron separados en 2 grupos en función de la presencia o ausencia de engrosamiento pleural al finalizar el tratamiento específico. Se consideró EPR a aquel engrosamiento mayor de 2 mm en la porción lateral e inferior de una radiografía posteroanterior de tórax practicada al alta⁷.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desviación estándar ($\bar{X} \pm DE$). Para comparar medias se empleó la prueba de la t de Student-Fisher, y para comparar proporciones la prueba de χ^2 con corrección de Yates. La relación entre tamaño del derrame y presencia o no de EPR fue estudiada mediante la tendencia lineal de Mantel-Haenszel. En aquellos casos, donde apreciamos significación estadística calculamos el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de la diferencia de medias (DIFM) o de la diferencia entre proporciones (DIFP), así como la correspondiente *odds ratio* (\bar{OR}). Realizamos un estudio de correlación lineal entre las distintas variables relacionadas con el EPR, empleando para ello el coeficiente de correlación de Pearson. Finalmente, en aquellas variables cuantitativas que mostraron relación con la presencia de EPR se utilizó una curva de características operativas de receptor (ROC) con la intención de determinar el punto de corte que proporcionara mayor rentabilidad diagnóstica. El riesgo alfa asumido inicialmente fue del 5%. El coeficiente de variación interobservador se determinó mediante el índice de kappa.

Resultados

En 45 (72,6%) pacientes se advirtió engrosamiento pleural al finalizar el tratamiento, superándose en 5 (8,1%), los 15 mm de grosor en la porción lateral e inferior del hemitórax afectado; ningún caso precisó decorticación. El coeficiente de variación interobservador respecto al EPR fue del 0,81.

La edad fue discretamente superior en aquellos enfermos que finalmente desarrollaron EPR, 36 ± 21 frente a 27 ± 12 años ($p = 0,05$) (IC 95% de DIFM: 0,2-16,9 años). El engrosamiento también fue más frecuente entre los varones (68,9% frente a 31,1% de mujeres) ($p = 0,034$), con una *odds ratio* para EPR de 4,06 (IC 95% de \bar{OR} : 1,25-13,2).

El hábito tabáquico, el tamaño del derrame, la duración de la sintomatología, o la presencia de encapsulamiento no demostraron influir de manera significativa en el desarrollo de esta complicación. Tampoco la prueba de la tuberculina, la biopsia pleural o el cultivo para *M. tuberculosis* del líquido pleural, esputo o de la propia biopsia difirieron entre ambos grupos (tabla I).

TABLA I
Características generales

	EPR (n = 45)	Sin EPR (n = 17)	p	IC 95% DIFM/P
Edad (años)	35,8 ± 20,7	27,2 ± 12,1	0,05	0,2-16,9
Sexo (mujeres/varones)	31,1%/68,9%	64,7%/35,3%	0,034	0,03-54%
Tabaquismo (F/NF)	51,1%/49,9%	29,4%/64,6%	NS	-
Tamaño derrame			NS	-
Pequeño	19 (42,2%)	7 (41,2%)		
Moderado	20 (44,5%)	9 (52,9%)		
Grande	5 (11,1%)	1 (5,9%)		
Masivo	1 (2,2%)	0 (0,0%)		
Encapsulamiento (Sí/No)	33,3%/66,7%	35,3%/64,7%	NS	-
Duración síntomas (días)	35,6 ± 30,4	47,1 ± 78,1	NS	-
Tuberculina (+/-)	80,9%/19,1%	68,8%/31,2%	NS	-
Biopsia pleural (+/-)	68,9%/31,1%	87,5%/12,5%	NS	-
Cultivo MT (+) en Bp	30,8%	25,0%	NS	-
Cultivo MT (+) en Lp	21,9%	16,7%	NS	-
Cultivo MT (+) en Espudo	14,8%	9,1%	NS	-
Fármacos (6 m/> 9 m)	16,7%/83,3%	30,3%/69,7%	NS	-

IC 95% DIFM/P: intervalo de confianza al 95% de la diferencia de medias o proporciones. MT: *Mycobacterium tuberculosis*. Bp: biopsia pleural. Lp: líquido pleural. EPR: engrosamiento pleural residual.

TABLA II
Características del líquido pleural

	EPR (n = 45)	Sin EPR (n = 17)	p	IC 95% DIFM
Células (cél/μl)	3.667,5 ± 3.974,7	4.100,0 ± 4.438,3	NS	-
pH	7,33 ± 0,12	7,35 ± 0,10	NS	-
Glucosa líquido (mg/dl)	75,9 ± 27,2	81,2 ± 19,8	NS	-
Proteínas líquido (g/l)	5,08 ± 0,67	5,15 ± 0,55	NS	-
Colesterol líquido (mg/dl)	97,9 ± 23,5	102,6 ± 20,3	NS	-
LDH líquido (U/l)	454,3 ± 234,6	306,0 ± 137,2	0,004	48,8-247,7
LDH p/s	3,21 ± 1,67	2,00 ± 1,16	0,016	0,40-2,03
Glucosa p/s	0,83 ± 0,28	0,94 ± 0,23	NS	-
Proteínas p/s	0,76 ± 0,09	0,75 ± 0,08	NS	-

IC 95% DIFM: intervalo de confianza al 95% de la diferencia de medias. p/s: pleura/suero. EPR: engrosamiento pleural residual.

La tabla II recoge los resultados obtenidos en el análisis citobioquímico del líquido pleural. El recuento celular, el porcentaje de linfocitos y el pH del líquido resultó ser similar. La LDH pleural (LDHp) de los pacientes con engrosamiento al finalizar el tratamiento fue de 454,3 ± 234,6 U/l frente a 306,0 ± 137,2 U/l de los que no presentaron secuelas residuales (p = 0,004) (IC 95% de DIFM: 48,8-247,7 U/l) (fig. 1). Del mismo modo el cociente LDH pleura/suero (LDH p/s) fue de 3,21 ± 1,67 en aquellos con EPR, siendo de 2,00 ± 1,16 en los que no presentaron complicaciones (p = 0,016) (IC 95% de DIFM: 0,40-2,03) (fig. 2). Los niveles de glucosa, proteínas y colesterol tanto en líquido pleural, como sus cocientes pleura/suero (p/s) resultaron ser similares en ambos grupos.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre las cifras de LDHp o de su cociente p/s y el sexo. La edad sí correlacionó con la LDHp (r = -0,33, r² = 0,11, p = 0,008) y con la LDHp/s (r = -0,31, r² = 0,09, p = 0,013).

El mejor punto de corte para la LDHp, obtenido mediante curva ROC, respecto a la presencia o no de EPR, fue de 300 U/l. Con él se alcanzó una sensibilidad del 73,2% (IC 95%: 60,4-86,0%), especificidad del 58,8% (IC 95%: 46,6-71,0%), valor predictivo positivo

(VPP) del 81,1% (IC 95%: 70,3-91,9%) y valor predictivo negativo (VPN) del 47,6% (IC 95%: 35,0-60,0%). Para la LDH p/s, este mismo punto de corte fue de 2,10, valor que ofreció una sensibilidad del 78,9% (IC 95%: 69,7-89,0%), especificidad del 71,4% (IC 95%: 60,1-82,6%), VPP del 88,2% (IC 95%: 80,2-96,2%) y VPN del 55,5% (IC 95%: 43,1-67,9%).

La presencia de engrosamiento demostró ser independiente del régimen terapéutico específico utilizado, no objetivándose diferencias entre las pautas de 6 meses y las de 9 o más (tabla I).

Discusión

En nuestra serie, el 72,6% de los pacientes presentó engrosamiento pleural al finalizar el tratamiento específico. Sin embargo, y pese a lo frecuente del fenómeno, la repercusión sobre la sintomatología fue escasa. Barbas et al⁷, utilizando los mismos criterios, encuentran engrosamiento en el 50% de sus enfermos, mientras que Chan et al⁶, tras revisar 22 pacientes después de 2 años de haber sido tratados, observaron mínima reacción pleural en todos, excepto en uno que la presentó moderada. Otros autores, por el contrario, presentan incidencias menores, cercanas al 10%^{4,5}. Estas diferencias interseries obedecen a la utilización de

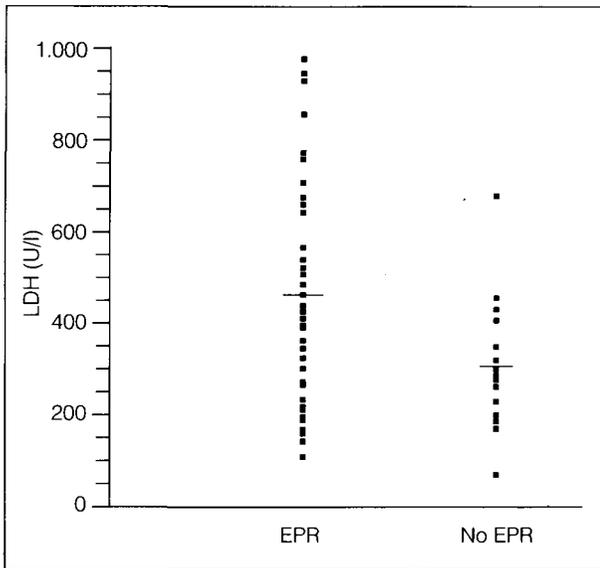


Fig. 1. Niveles de LDH en líquido pleural en pacientes con engrosamiento pleural residual (EPR) o sin él (no EPR); $n = 62$, $p = 0,004$.

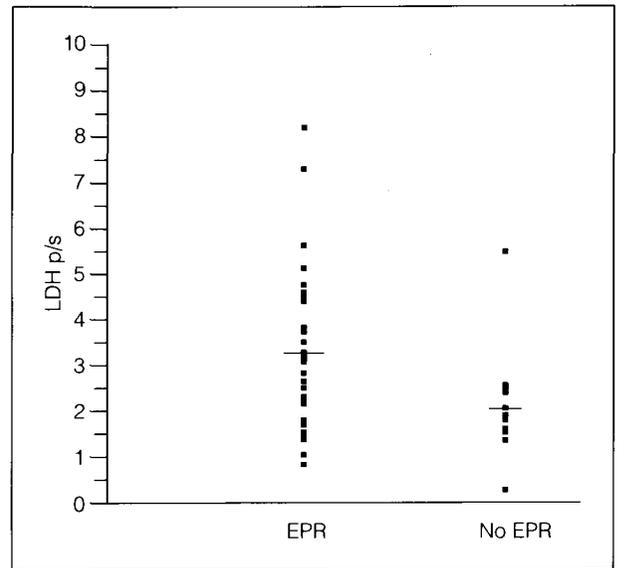


Fig. 2. Niveles de LDH pleura/suero en pacientes con engrosamiento pleural residual (EPR) o sin él (no EPR); $n = 62$, $p = 0,016$.

diversos criterios de valoración; mientras unos incluyen las reacciones pleurales menores, otros sólo refieren fibrosis moderadas y severas. De hecho, cuando nosotros consideramos sólo engrosamientos importantes (> 15 mm de grosor), la incidencia también fue del 8,1%, similar a las citadas.

Una de las posibles críticas a nuestro estudio podría derivar de la utilización, como criterio diagnóstico de EPR, de un engrosamiento pleural mayor a 2 mm en la porción lateral e inferior de una radiografía posteroanterior de tórax, por cuanto con ello incluimos algunas reacciones pleurales severas, pero también otras muchas de escasa trascendencia clínica. Sin embargo, se trata de un criterio, ya recogido en la literatura⁷, que pretende, aumentando la sensibilidad diagnóstica, incluir todo tipo de engrosamientos pleurales, para así poder evaluar aquellos factores que de una manera u otra pudieran influir en su desarrollo. Conocer cuáles de estos factores se relacionan con la severidad del EPR no es objeto del presente estudio.

De todas las variables estudiadas, sólo hemos encontrado relación significativa para la edad, el sexo y la LDH, tanto en líquido pleural como en su relación pleura/suero. La edad media de los pacientes con EPR resultó ser discretamente superior a la de aquellos que no presentaron la complicación, siendo ésta 4 veces más frecuente entre los varones, un hecho hasta ahora no recogido en la literatura.

En otras muchas enfermedades, como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide o el síndrome de Reiter, también se ha demostrado clara influencia del sexo, sin que por el momento se conozca la razón. Algunos estudios con animales de experimentación sugieren que las hormonas sexuales podrían influir modificando, e incluso desencadenando algunas de estas patologías, a través fundamentalmente de una acción inmunomoduladora¹³. En este

sentido, la testosterona ha demostrado suprimir tanto la hipersensibilidad retardada (HSR) como la respuesta antígeno-anticuerpo (Ag-ac)¹⁴, mientras que los estrógenos a dosis fisiológicas se han mostrado como potentes antiinflamatorios, actuando mediante una acción dicotómica sobre el sistema inmune, suprimiendo la HSR y aumentando la respuesta Ag-ac^{14,15}. Según Carlsten et al¹⁴ una cierta influencia genética determinaría la susceptibilidad a los efectos de los estrógenos y de la testosterona. Estos estudios han sido realizados en animales de experimentación y no se han comprobado en el hombre, por lo que la influencia del sexo en determinadas patologías, entre ellas la aquí estudiada, sigue siendo una incógnita.

Otras variables analizadas como el tamaño del derrame, la presencia de encapsulamiento, la duración de la sintomatología o parámetros bioquímicos, como el pH, celularidad, glucosa, proteínas y colesterol en líquido pleural no demostraron su utilidad en la predicción de engrosamiento pleural.

Por el contrario, sí observamos relación significativa entre los niveles de LDHp y su cociente p/s con la presencia de EPR. Para la LDHp no hemos encontrado ningún punto de corte que permita predecir con razonable seguridad los pacientes que presentarán engrosamiento pleural o no. Sin embargo, en nuestra muestra, una LDH p/s superior a 2,10 ofreció un valor predictivo positivo del 88,2% (IC 95%: 80,2-96,2%), con aceptable sensibilidad y especificidad, lo que sin duda le confiere un valor clínico relevante en la predicción de esta complicación.

Se ha postulado que la inflamación pleural inicial podría guardar relación con la presencia de engrosamiento pleural tras el tratamiento⁷. La LDH y la glucosa, en este sentido, han demostrado ser parámetros bioquímicos útiles en la valoración del grado inflamatorio de la pleura^{16,17}. Nuestros hallazgos indi-

carían, por tanto, una mayor inflamación inicial en aquellos pacientes que presentan engrosamiento pleural residual. Barbas et al⁷ sobre una muestra de 44 pacientes no pudieron demostrar relación entre EPR y LDH o glucosa en líquido pleural o sus respectivos cocientes pleura/suero, por lo que al igual que Chan⁶ sugieren que la hipersensibilidad retardada, más que la inflamación pleural, podría ser la causante de la fibrosis. Esta hipótesis se basa en que los pacientes con EPR presentan PPD de mayor tamaño⁷, menor frecuencia de tinciones y cultivo positivo para *M. tuberculosis* en líquido pleural^{6,7}, y alto contenido de linfocitos T, fundamentalmente T4 en el derrame^{18,19}, así como de interferón gamma²⁰. Con estas premisas se postula que la interacción entre los bacilos tuberculosos y los linfocitos T en la cavidad pleural produciría varias citocinas (incluyendo interferón gamma) que estimularían la proliferación de fibroblastos^{21,22} con la consiguiente aparición de fibrosis pleural. Pese a todo, ninguno de estos investigadores ha podido demostrar que dichos factores se asocien significativamente con la aparición de EPR, y en cualquier caso los datos presentados apoyarían la hipersensibilidad retardada como mecanismo patogénico implicado en la génesis del derrame pleural tuberculoso, no necesariamente en el desarrollo del engrosamiento pleural. En nuestra serie, no hemos encontrado relación entre el tamaño del PPD o la presencia de bacilos en líquido pleural con la presencia o no de EPR.

Se podría postular que alguna de las variables estudiadas como tamaño del derrame, encapsulamiento o duración de la sintomatología se relaciona con un mayor o menor grado de inflamación pleural, y por lo tanto, según lo planteado condicionar la presencia o no de EPR. Sin embargo, ninguna de estas variables se relacionó significativamente con el aumento de la LDHp o de su cociente, lo que sugiere que no necesariamente están vinculadas a la inflamación pleural. El sexo tampoco se relacionó significativamente con los niveles de LDH, lo que sugiere que ambos parámetros son factores pronósticos independientes. En cuanto a la edad, observamos una correlación negativa con la LDHp o LDHp/s, de tal forma que a más edad, menos LDHp o LDHp/s y viceversa. Puesto que ambas variables se han relacionado con la presencia de EPR, parece lógico que actúen de forma independiente.

En conclusión, el engrosamiento pleural es una complicación frecuente en la tuberculosis pleural (72,6%). En nuestro estudio hemos encontrado que los varones y los enfermos de más edad tienen una mayor predisposición a presentar EPR y que existe relación entre los niveles de LDH, tanto en líquido pleural como de su relación pleura/suero, con la presencia de engrosamiento pleural. Estos resultados refuerzan la hipótesis inflamatoria, según la cual a mayor inflamación pleural inicial, mayor tendencia a desarrollar engrosamiento pleural residual. Por otro lado, observamos que una relación LDH p/s superior a 2,10 permite predecir con razonable seguridad la presencia de esta complicación (VPP = 88,2%), al menos en nuestra muestra. No obstante, se necesitan nuevos

estudios, fundamentalmente prospectivos y de diseño multivariante, que incorporen nuevas técnicas de imagen para analizar y cuantificar el engrosamiento pleural, y que además valoren la repercusión clínica y funcional de esta complicación.

BIBLIOGRAFÍA

- Vidal R, De Gracia J, Ruiz J, Fite E, Monsó E, Martín N. Estudio controlado de 637 pacientes con tuberculosis: diagnóstico y resultados terapéuticos con esquemas de 9 y 6 meses. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 368-370.
- Weg JG. Clinical forms of mycobacterial diseases. En: Fishman AP, editor. *Pulmonary diseases and disorders* (2.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill Book Co, 1988; 1.843-1.862.
- Dutt AK, Moers D, Stead WW. Tuberculous pleural effusion: 6-month therapy with isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.429-1.432.
- Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988; 94: 1.256-1.259.
- Neumann G. Zur epidemiologie der pleuritis tuberculosa in der Bundesrepublik Deutschland. *Prax Klin Pneumol* 1984; 38: 392-396.
- Chan CHS, Arnold M, Chan CY, Mak TWL, Hoheisel GB. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long-term consequences. *Respiration* 1991; 58: 171-175.
- Barbas CS, Cukier A, Varvalho CR, Barbas JV, Light RW. The relationship between pleural fluid findings and the Development of pleural thickening in patient with pleural tuberculosis. *Chest* 1991; 100: 1.264-1.267.
- Tani P, Poppius H, Makipaja J. Cortisone therapy for exudative tuberculous pleurisy in the light of follow-up study. *Acta Tuberc Scand* 1964; 44: 303-309.
- Mathur KS, Mathur JS, Sapru RP. Treatment of tuberculous pleural effusion with local instillation of hydrocortisone. *Dis Chest* 1965; 47: 83-87.
- Smith MHD, Matsaniotis N. Treatment of tuberculous pleural effusions with particular reference to adrenal corticosteroids. *Pediatrics* 1958; 22: 1.074-1.087.
- Paley SS, Mihaly JP, Mais EL, Gittens SA, Lupini B. Prednisone in the treatment of tuberculous pleural effusions. *Am Rev Tuberc* 1959; 79: 307-314.
- Large SE, Levick RK. Aspiration in the treatment of primary tuberculous pleural effusion. *BMJ* 1958; 1: 1.512-1.514.
- Lahita RG. Sex steroids and the rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 121-162.
- Carlsten H, Holmdahl R, Tarkowski A, Nilsson. Oestradiol-and testosterone-mediated effects on the immune system in normal and autoimmune mice are genetically linked and inherited as dominant traits. *Immunology* 1989; 68: 209-214.
- Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Anti-inflammatory properties of estrogen. *Cell-Immunol* 1992; 142: 67-78.
- Light RW. *Pleural diseases* (2.ª ed.). Filadelfia: Lea and Febiger, 1990.
- Light RW. Lactate dehydrogenase isoenzymes in pleural effusions. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 660-664.
- Albera C, Mabritto I, Ghio P, Scagliotti GV, Pozzi E. Lymphocyte subpopulations analysis in pleural fluid and peripheral blood in patients with lymphocytic pleural effusions. *Respiration* 1991; 58: 65-71.
- Petterson T, Klockars M, Hellstrom PE, Riska H, Wangel A. T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978; 73: 49-51.
- Ribera E, Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Rosell M, Español T, Ruibal A. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. *Chest* 1988; 93: 308-311.
- Kelly J. Cytokines of the lung. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 765-788.
- Shimokata K, Saka H, Murate T, Hasegawa Y, Hasegawa T. Cytokine content in pleural effusion. Comparison between tuberculous and carcinomatous pleurisy. *Chest* 1991; 99: 1.103-1.107.