

Revisión

Derrame pleural tuberculoso

Lucía Ferreiro^a, Esther San José^{b,d} y Luis Valdés^{c,d,*}^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^b Servicio de Análisis Clínicos, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^c Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, La Coruña, España^d Grupo Interdisciplinar de Investigación en Neumología, Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago (IDIS), Santiago de Compostela, La Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de mayo de 2013

Aceptado el 12 de julio de 2013

On-line el 8 de abril de 2014

Palabras clave:

Derrame pleural

Tuberculosis

Epidemiología

Diagnóstico

Adenosina desaminasa

Tratamiento

Keywords:

Pleural effusion

Tuberculosis

Epidemiology

Diagnosis

Adenosine deaminase

Treatment

RESUMEN

El derrame pleural tuberculoso (DPTB) es la causa más frecuente de tuberculosis (TB) extrapulmonar en nuestro país y uno de los motivos más habituales de derrame pleural. Si bien la incidencia disminuye progresivamente (4,8 casos/100.000 habitantes en el año 2009), el porcentaje de DPTB se mantiene estable con respecto al número de casos totales de TB (14,3-19,3%). Casi las dos terceras partes son hombres, más del 60% tienen edades entre los 15-44 años y es más frecuente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. La patogenia suele ser una reacción de hipersensibilidad retardada. La clínica varía dependiendo de la población (más aguda en los jóvenes y más prolongada en los ancianos). El derrame es casi invariablemente un exudado unilateral (según los criterios de Light), más frecuentemente del lado derecho, y la prueba de la tuberculina es negativa en la tercera parte de los casos.

Los diagnósticos de certeza tienen limitaciones, por lo que para ello se han utilizado diversos biomarcadores en el líquido pleural. La asociación de la adenosina desaminasa y del porcentaje de linfocitos puede ser útil para el diagnóstico. El tratamiento es el de cualquier TB. No parece recomendable añadir corticoides y el drenaje torácico podría contribuir, en los grandes derrames, a una mejoría más rápida de los síntomas.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tuberculous Pleural Effusion

ABSTRACT

Tuberculous pleural effusion (TBPE) is the most common form of extrapulmonary tuberculosis (TB) in Spain, and is one of the most frequent causes of pleural effusion. Although the incidence has steadily declined (4.8 cases/100,000 population in 2009), the percentage of TBPE remains steady with respect to the total number of TB cases (14.3%-19.3%). Almost two thirds are men, more than 60% are aged between 15-44 years, and it is more common in patients with human immunodeficiency virus. The pathogenesis is usually a delayed hypersensitivity reaction. Symptoms vary depending on the population (more acute in young people and more prolonged in the elderly). The effusion is almost invariably a unilateral exudate (according to Light's criteria), more often on the right side, and the tuberculin test is negative in one third of cases.

There are limitations in making a definitive diagnosis, so various pleural fluid biomarkers have been used for this. The combination of adenosine deaminase and lymphocyte percentage may be useful in this respect. Treatment is the same as for any TB. The addition of corticosteroids is not advisable, and chest drainage could help to improve symptoms more rapidly in large effusions.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas con mayor morbimortalidad a nivel mundial, por lo que constituye un auténtico problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud estima que durante el año 2011 se produjeron 8,7 millones de nuevos casos de TB, lo que equivale a una incidencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.valdes.cuadrado@sergas.es (L. Valdés).

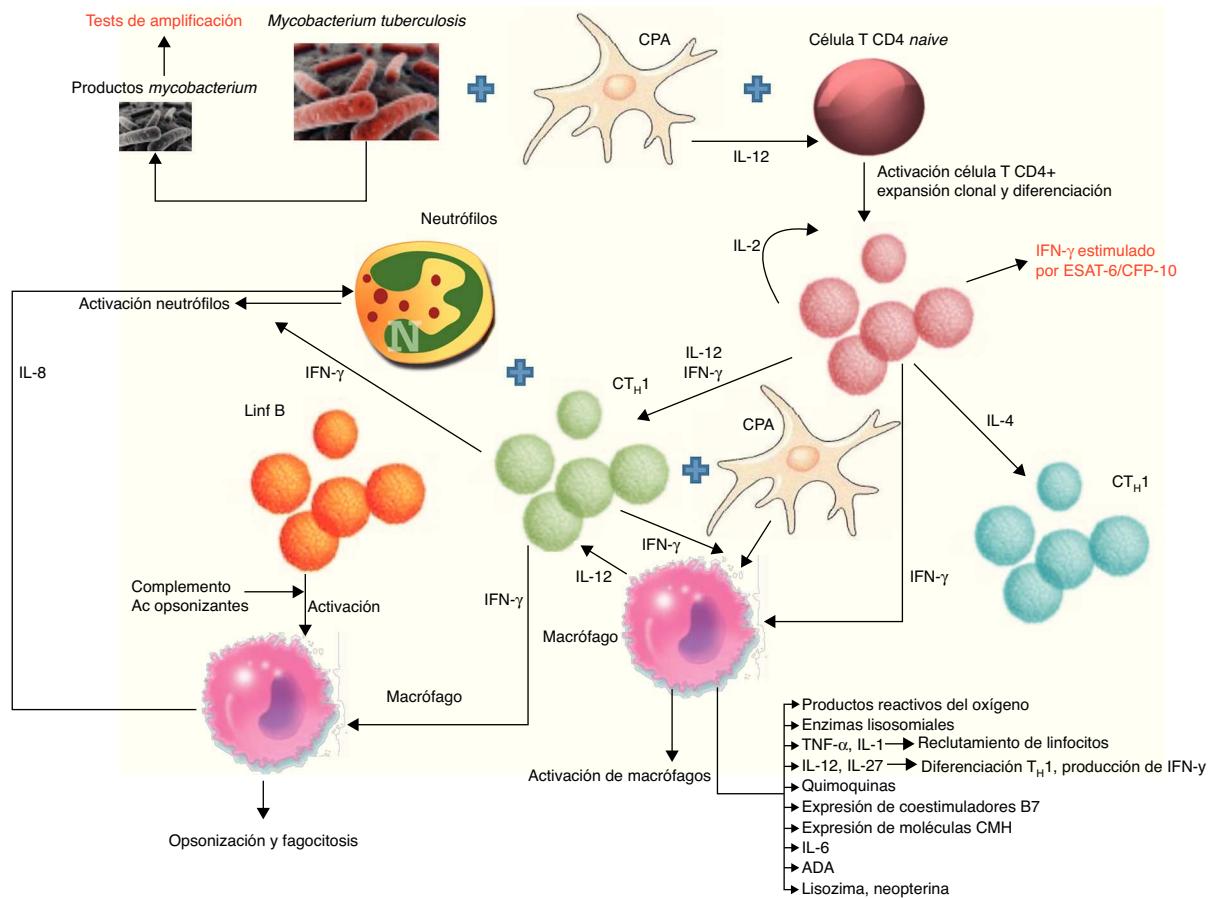


Figura 1. Esquema de las vías y biomarcadores involucrados en la respuesta inmunológica de los derrames pleurales tuberculosos.

B7: proteínas expresadas por las células presentadoras de antígeno; CFP: *culture filtrate protein*; CMH: complejo principal de histocompatibilidad; CPA: célula presentadora de antígeno; CTH1: linfocito T responsable de la inmunidad celular o retardada; CTH2: linfocito T responsable de la inmunidad humoral; ESAT: *early secreted antigenic target*; IFN- γ : interferón-gamma; IL: interleucina; Lin B: linfocito B.

global de 125/100.000 habitantes/año y que murieron 1,4 millones de personas¹. La co-infección de la TB con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), junto con la inmigración, han hecho que la TB resurgiera en los países desarrollados² y que aumente la carga de la enfermedad en los que están en desarrollo¹. El derrame pleural tuberculoso (DPTB) constituye un problema clínico frecuente en muchos países³ y es particularmente relevante en la etapa actual de infección por VIH, situación en la que es más frecuente en la práctica clínica⁴.

Epidemiología

En Galicia, lugar donde trabajan los autores, se registraron en el año 2011 hasta 690 nuevos casos de TB (incidencia, 24,6/100.000 habitantes/año)⁵, mientras que en España se diagnosticaron 6.746 (incidencia, 14,6/100.000 habitantes/año)⁶. El DPTB es en nuestra región la causa más frecuente de TB extrapulmonar⁷, y en el año 2011 se diagnosticaron 109 nuevos casos, el 15,8% del total de TB registradas⁵. La tendencia epidemiológica de los DPTB sigue una disminución significativa, ya que durante el periodo 2000-2009 tanto el número de casos como la incidencia se redujeron a la mitad en nuestra comunidad (262 a 133 y 9,6 a 4,8, respectivamente)⁷. Sin embargo, la proporción de pacientes con un DPTB sobre el total de casos de TB no ha cambiado de forma significativa (entre el 14,3 y el 19,3%)⁸. Estos porcentajes son considerablemente mayores que los registrados en Estados Unidos (3,6%)⁹ e inferiores a los de algunos países africanos (mayores del 20%)^{10,11}. Estas diferencias pueden atribuirse a las distintas prevalencias de TB en la población

general¹² o a que, al ser el cultivo del líquido pleural (LP) habitualmente negativo, la incidencia de DPTB puede subestimarse¹³. El DPTB es más frecuente en hombres (63,5%)⁸, en edades entre los 15-44 años (61,2%)⁷ y en los pacientes VIH positivos^{8,10,11}. Aunque sería esperable que fuera más frecuente en los pacientes inmunocompetentes que en los que presenten una alteración de la inmunidad celular, generalmente no es así^{10,11,14,15}.

Patogenia

El DPTB puede ser una manifestación tanto de una infección primaria como de una reactivación de la enfermedad. Esta última es la que predomina en los países desarrollados¹⁶. Se cree que el DPTB se origina tras la rotura de un foco caseoso subpleural que libera su contenido en el espacio pleural¹⁷. Los antígenos micobacterianos interactúan con los linfocitos T-CD4+ dando lugar a una reacción de hipersensibilidad retardada en la que intervienen distintas citoquinas que tratan de estimular la acción antimicrobacteriana de los macrófagos (fig. 1). Todo ello produce un aumento de la permeabilidad capilar y un deterioro del drenaje linfático, que origina el derrame pleural (DP). Esta teoría se apoya en que el cultivo del LP de estos pacientes suele ser negativo¹⁸ y que cuando se inyecta una proteína tuberculosa en el espacio pleural de cobayas previamente sensibilizadas con derivados proteicos purificados se produce un DP exudativo¹⁹ que desaparece cuando a estos animales se les trata con suero antilinfocítico²⁰.

El empiema tuberculoso, una infección activa crónica del espacio pleural, puede producirse como consecuencia de la extensión de

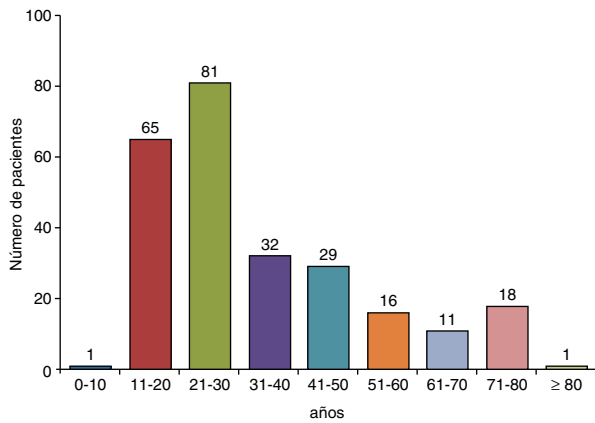


Figura 2. Distribución por edades de los pacientes con un derrame pleural tuberculoso en Galicia (España). Fuente: Valdés et al.²⁴.

la infección desde otras localizaciones, tras una neumonectomía, o cuando una fístula broncopleural vierte el contenido de una cavidad en el espacio pleural²¹.

Un DPTB también puede originar un engrosamiento fibroso de la pleura visceral que impida la expansión del pulmón (pulmón atrapado). En estos casos se creará una presión negativa en el espacio pleural que favorecerá el desarrollo de un DP crónico, con características propias, aunque la enfermedad no esté activa²².

Clínica

En países con alta incidencia de TB, la edad media de los pacientes con un DPTB oscila entre los 32 y los 34 años²³⁻²⁷ y el 70% tienen menos de 40 años^{8,24} (fig. 2). En Estados Unidos la media de edad de presentación es de 49 años; solamente el 50% son menores de 45 y el 30% tienen más de 65 años⁹. Para justificar estas diferencias se ha sugerido que en los países desarrollados el DPTB podría ser el resultado de una reactivación, mientras que en los que aparece a edades más tempranas correspondería a una forma primaria de la enfermedad¹⁶.

La sintomatología de los pacientes con un DPTB es variable. La fiebre (86% de los casos), el dolor torácico de características pleuríticas (75%) y la tos (70%) suelen estar presentes^{28,29} y pueden acompañarse de otros síntomas de afectación sistémica. La clínica varía en función de la población. En los ancianos el periodo sintomático tiende a ser más prolongado, mientras que los pacientes VIH positivos son, normalmente, menos sintomáticos. Por el contrario, los jóvenes suelen presentar una clínica más aguda, con fiebre elevada³⁰.

El DPTB suele ser unilateral y de cualquier tamaño. En nuestra serie de 254 casos, el 98,5% eran unilaterales (56% del lado derecho). Los DPTB masivos son poco habituales pero, no obstante, son la tercera causa más frecuente de los mismos³¹. La radiografía de tórax demuestra afectación pulmonar en el 25% de los casos⁸, pero puede sobrepasar el 50% si se hace una tomografía computarizada (TC) de tórax³². El porcentaje de afectación pulmonar dependerá de si el DPTB se produce como consecuencia de una infección primaria o de una reactivación (donde presumiblemente será más elevado). La tercera parte de los DPTB tendrá un Mantoux negativo. En estos casos debería repetirse a las 2-6 semanas, ya que puede volverse positivo¹⁷ y ser útil para reforzar el diagnóstico. El porcentaje de pacientes con Mantoux negativo sería mayor en los VIH positivos, sobre todo en los que tienen un recuento de células CD4+ < 200 células/mm³³³.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza de DPTB requiere la demostración de bacilos tuberculosos en el esputo, en el LP o en las muestras de biopsia pleural (BP), o bien la observación, en esta última, de granulomas³⁴.

Microbiología

Una prueba, frecuentemente subestimada, en el diagnóstico de un DP es el cultivo de esputo para micobacterias, cuyas positividades oscilan entre el 41,7 y el 52%^{8,35,36}.

La tinción del LP para el diagnóstico de un DPTB en un paciente inmunocompetente no parece indicada (rentabilidad del 5%)²⁴. Sin embargo, en los VIH positivos la tinción puede ser positiva en el 20%³⁷ y, por tanto, justificada. El cultivo del LP tiene una mayor rentabilidad, que dependerá del medio de cultivo que se utilice. Con medios sólidos (Löwenstein-Jensen), el bacilo se identifica en el 12-36,6% de los casos^{24,38}. Los medios líquidos son más sensibles. Con el sistema BACTEC la rentabilidad del cultivo aumenta del 12 al 24%³⁸, y Ruan et al.³⁵ alcanzan el 63%, con un tiempo de espera significativamente menor^{38,39}. Dos aspectos pueden influir en el resultado: la infección por VIH y el predominio celular del LP. Tanto la tinción como el cultivo del LP son más frecuentemente positivos en los pacientes VIH positivos que en los negativos (37% vs 0% para la tinción; 43% vs 12% para cultivo en medio sólido; 75% vs 24% en medio líquido)^{37,38}. Es posible que en estos casos el DPTB sea debido, más que a una reacción a las proteínas tuberculínicas, a un fracaso del sistema inmune que permite a las micobacterias permanecer durante más tiempo en el espacio pleural, al ser mínima la actividad micobactericida de los macrófagos. El segundo aspecto que puede influir en el rendimiento del cultivo es el predominio celular. Cuanto mayor es el porcentaje de neutrófilos en el LP, mayor probabilidad de que el cultivo sea positivo^{35,40}, probablemente porque en las fases tempranas de la enfermedad, cuando predominan los neutrófilos, el sistema inmune todavía no es eficaz contra los bacilos. En esta situación, la carga micobacteriana en el LP será mayor. Cuando los macrófagos activados fagocitan el *Mycobacterium tuberculosis* (MT), la carga micobacteriana intrapleural disminuye, y con ello la probabilidad de que el cultivo sea positivo⁴¹.

El cultivo MODS (*microscopic-observation drug-susceptibility*) es un medio líquido, barato, altamente sensible y relativamente rápido que proporciona simultáneamente datos de susceptibilidad a fármacos. Este cultivo fue más rentable que el de Löwenstein-Jensen, tanto en el LP (20% vs 7%) como en la BP (81% vs 51%), con menor tiempo de espera⁴².

Al ser el DPTB paucibacilar, los métodos microbiológicos utilizados son poco sensibles. Las técnicas de amplificación de las secuencias de ácidos nucleicos específicas de TB permiten detectar el MT del LP, aunque existan pocos bacilos⁴³, y en menos tiempo. En un metaanálisis que incluye 38 artículos, la sensibilidad fue del 62% y la especificidad del 98%⁴⁴. Es decir, es útil para confirmar el diagnóstico pero no para descartarlo. La baja sensibilidad se atribuye a la baja carga bacilar que contienen las muestras, a la probable presencia de sustancias en el LP que inhiban la amplificación, a la secuencia genómica amplificada y al posible secuestro intracelular de las micobacterias. Esta sensibilidad y el precio de cada determinación hacen que no se realice de rutina en el estudio de un DP.

El Xpert es un método de amplificación de ácidos nucleicos automatizado que detecta simultáneamente MT y resistencia a la rifampicina en menos de 2 h⁴⁵. Su rentabilidad en el diagnóstico de los DPTB es baja (especificidad 100%, pero la sensibilidad oscila entre el 15 y el 27%)⁴⁶⁻⁴⁸.

Biopsia pleural

La BP cerrada ciega es el método más sensible para el diagnóstico de los DPTB. Se pueden observar granulomas en el 50-97% de los casos^{17,18,24,49-51}. Aunque otras enfermedades producen una pleuritis granulomatosa, más del 95% son debidas a una TB. El cultivo sistemático de la BP contribuye a aumentar la rentabilidad diagnóstica de los DPTB (del 79,8 al 91,5% con el cultivo)²⁴. La toracoscopia también puede ser útil, aunque habitualmente no es necesario recurrir a ella. Si el paciente tiene una TB, la toracoscopia puede llegar al 100% de sensibilidad⁵².

Por tanto, los diagnósticos de certeza tienen limitaciones: baja rentabilidad de cada una de las pruebas, tiempo de espera prolongado para los resultados de los cultivos, o el uso de técnicas invasoras como la BP. Para mejorar la rentabilidad diagnóstica se ha evaluado la utilidad de la determinación en el LP de los biomarcadores que de alguna forma intervienen en la respuesta inmunológica de la TB (fig. 1).

Adenosina desaminasa

La enzima adenosina desaminasa (ADA), aunque ubicua en su distribución, juega un papel relevante en la proliferación y diferenciación de los linfocitos T. Un metaanálisis de 63 estudios que incluye más de 8.000 DP, 2.796 con DPTB, muestra que la sensibilidad, la especificidad, las razones de probabilidad positiva (RPP) y negativa (RPN) y la odds ratio fueron 92%, 90%, 9, 0,10 y 110, respectivamente⁵³. La ADA tiene 2 isoenzimas: ADA1 y ADA2. La primera se halla en todas las células, mientras que la última solamente se encuentra en los monocitos/macrófagos y se eleva cuando estas células se estimulan por microorganismos vivos en su interior⁵⁴. En los DPTB predomina la ADA2. Las isoenzimas de la ADA se pueden determinar por 3 métodos: a) separación de las fracciones por electroforesis^{55,56}; b) inhibición de la ADA1 mediante eritro-9(2-hidroxi-3-nonil)adenina (EHNA)^{55,57-59}, y c) cálculo de la ADA1 y ADA2 a partir del diferente coeficiente de afinidad de las mismas por los sustratos adenosina y 2'desoxiadenosina⁶⁰⁻⁶². De este se pueden derivar los cocientes 2'desoxiadenosina/adenosina o el ADA1/ADA2⁶³; el primero incorpora menos errores, al obtenerse los datos a partir de la actividad enzimática y no por cálculos con factores teóricos.

Aunque la rentabilidad de la ADA2 es ligeramente superior (ADA vs ADA1: sensibilidad 100% para ambas, especificidad 91% vs 96%⁶⁰; sensibilidad 93,7% vs 97%, especificidad 89% vs 94%⁶⁴), su uso no parece justificado en la práctica clínica.

Los niveles de ADA también se elevan tanto en los DPTB con bajo número de células CD4⁺⁶⁵ (sensibilidad 94%, especificidad 95%), probablemente porque los monocitos no se ven afectados por la infección retroviral, como en aquellos en los que las células predominantes son los neutrófilos^{40,66}. Una razón podría ser que los neutrófilos liberen citoquinas que atraigan a los monocitos y a los macrófagos, células productoras de ADA-2, al espacio pleural, contribuyendo así a la alta actividad de la ADA en estos derrames⁶⁷. La ADA en LP se determina de forma rutinaria en países donde la prevalencia de TB como causa de DP es alta/moderada. En estos países, en los menores de 35 años la rentabilidad de la ADA es tan elevada que incluso se podría prescindir de la BP para el diagnóstico⁶⁸. Sin embargo, en países donde la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo de este test será también bajo, por lo que su utilidad radicaría en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo)⁶⁹ (fig. 3).

La determinación de la ADA tiene varias limitaciones. Al existir diversos métodos de determinación, los resultados pueden no ser extrapolables, lo que a su vez incidirá en la variabilidad de los puntos de corte utilizados, si bien también pueden influir otros factores,

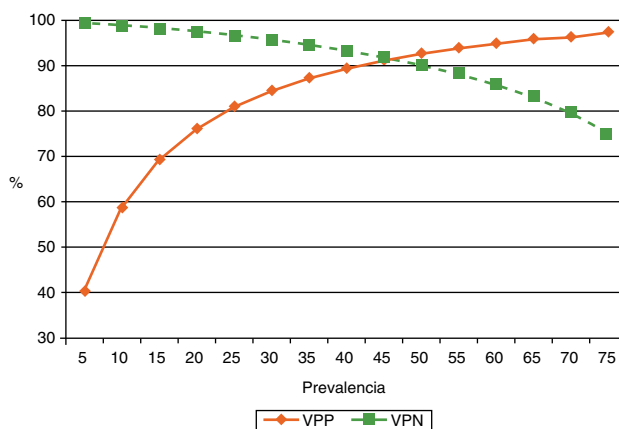


Figura 3. Efecto de la prevalencia del derrame pleural tuberculoso en los valores predictivos positivo y negativo de adenosina desaminasa, para el diagnóstico del mismo (sensibilidad 90%, especificidad 93%). Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, su valor predictivo positivo también lo es, por lo que su utilidad radica en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo). Si la prevalencia es alta, el valor predictivo positivo también está elevado, por lo que puede ser útil para confirmar la enfermedad.

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

como la etnia de la población. Por tanto, el punto de corte debería establecerse según los resultados de cada centro o, al menos, basándose en los estudios de poblaciones similares y con la misma metodología⁷⁰. En 3 estudios de 630 pacientes con un DP linfocítico no-TB, el 2,8% de los casos (18 pacientes) tenían valores elevados de ADA⁷¹⁻⁷³. Una tercera parte de los derrames paraneumónicos y dos tercios de losempiemas pueden tener valores elevados de esta enzima⁷⁴, al igual que otros tipos de derrames^{23,34}. La ADA también presenta falsos negativos, pero determinaciones repetidamente bajas parecen descartar la enfermedad⁷⁵. La ADA no deja de ser un biomarcador inflamatorio, por lo que no sustituye al cultivo ni informa sobre la sensibilidad a los fármacos antituberculosos. Por tanto, en zonas con alto nivel de resistencias micobacterianas, ante un exudado linfocítico con una ADA elevada sería deseable intentar una BP, enviar muestras para cultivo y testar la sensibilidad a fármacos⁷⁶.

Interferón-gamma

El interferón-gamma (IFN- γ) es una citoquina liberada por los linfocitos T-CD4+ que aumenta la actividad micobactericida de los macrófagos. Podemos determinar el IFN- γ presente en el LP o el liberado por las células mononucleares del LP tras su estimulación con antígenos específicos de MT. En un metaanálisis que incluye 22 artículos y 2.101 pacientes (782 con un DPTB), la sensibilidad, la especificidad, la RPP, la RPN y la odds ratio fueron 89%, 97%, 23,45, 0,11 y 272,7, respectivamente⁷⁷. Al igual que con la ADA, no existe un punto de corte universal, porque los métodos de determinación no son siempre los mismos. También pueden cursar con valores elevados de IFN- γ los derrames neoplásicos, especialmente los hematológicos, y los empiemas⁷⁸. La rentabilidad del IFN- γ en los DPTB es ligeramente superior, aunque no significativa, a la de la ADA⁷⁹.

La determinación de IFN- γ estimulado con antígenos específicos de MT (ESAT-6 y CFP-10) podría contribuir al diagnóstico de los DPTB⁸⁰. En un metaanálisis de 7 artículos con 366 pacientes (213 con DPTB), la sensibilidad, la especificidad, la RPP, la RPN y la odds ratio fueron en LP 75%, 82%, 3,5, 0,24 y 19, respectivamente, y ligeramente inferiores en sangre⁸¹. Estos resultados, y su precio, no justifican su determinación en la práctica clínica diaria⁸².

Tabla 1
Otros biomarcadores utilizados en el diagnóstico de los derrames pleurales tuberculosos

Biomarcador	Referencia	Año	DP totales	DPTB	Punto de corte	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	Comentarios
Neopterina	⁸³	2005	63	34	30 mol/l	85	93	94	84	
Leptina	⁸⁴	2006	45	17	9,85 ng/ml	82,4	82,1			Significativamente peor que la ADA
Lisozima LP/S	⁸⁵	1988	138	61	1,2	100	87	86	100	Utilizada junto a la ADA
Lisozima LP/S	²³	1993	276	49	1,2	67,3	90,3	60	92,7	Baja sensibilidad
Fibronectina	⁸⁶	1989	51	14	-					No aporta datos de rentabilidad. Niveles significativamente mayores en los DPTB que en los neoplásicos
RS IL-2	⁸⁷	2004	55	20						No aporta más datos que el área bajo la curva: 0,990 (mejor que la de la ADA pero peor que la del IFN- γ)
TNF- α	⁸⁸	1999	63	33	-					No aporta datos de rentabilidad. Niveles significativamente mayores en los DPTB que en los neoplásicos
IL-1 β	⁸⁸	1999	63	33	-					No aporta datos de rentabilidad. Niveles significativamente mayores en los DPTB que en los neoplásicos
Activación complemento (SC5b-9)	⁸⁹	1992	64	26	2 mg/l	100	74	72	100	Correlación entre ADA y SC5b-9
IL-12 p40	⁹⁰	2009	96	39	550 pg/ml	92,3	70,2	67,9	93	Significativamente peor que la ADA
IL-6	⁹¹	2003	66	32	4.000 pg/ml	90,6	79,4			
IL-6	⁹²	2002	57	9	-					Niveles significativamente mayores que en los derrames malignos y paraneumónicos
CD4+	⁹³	2005	70	36	-	75,6	77,1			Valores significativamente inferiores que los de la ADA. Correlación entre ADA y CD4+
IP-10	⁹⁴	2009	74	48	28.170 pg/ml	80	82	91	64	
Lipoarabinomanan	⁹⁴	2009	74	48	4.035 pg/ml	100	53	83	100	

ADA: adenosina deaminasa; DP: derrame pleural; DPTB: derrame pleural tuberculoso; E: especificidad; IFN- γ , interferón-gamma; IP-10: proteína inducible 10; LP/S: líquido pleural suero; RS IL-2: receptores solubles interleuquina-2; S: sensibilidad; TNF- α : factor- α de necrosis tumoral; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Otros biomarcadores

La determinación de otros biomarcadores en el LP para el diagnóstico de los DPTB ha tenido una rentabilidad menor que la de la ADA y el IFN- γ y se resume en la [tabla 1](#)⁸³⁻⁹⁴.

Celularidad

Aunque en las 2 primeras semanas el recuento diferencial de células puede revelar un predominio de polimorfonucleares⁹⁵, lo habitual es que sea de linfocitos (> 50%)³⁴. Si este recuento supera el 80%, el diagnóstico diferencial estaría entre TB, linfoma y algunos pocos casos de DP metastásicos⁹⁶, ya que otras posibilidades podrían excluirse por su escasa prevalencia (pleuritis reumatoide y sarcoidosis)⁹⁷, por la historia clínica (cirugía de revascularización mediante by-pass aorto-coronario⁹⁸, rechazo pulmonar agudo y síndrome de uñas amarillas), o por el aspecto del líquido (quilotórax). El recuento de células mesoteliales no suele ser > 5%⁹⁹, aunque una cifra superior no excluye el diagnóstico¹⁰⁰. Más controvertido es si la presencia de más de un 10% de eosinófilos en el LP reduce la probabilidad de TB^{101,102}.

Combinación de parámetros

Varios estudios han desarrollado test diagnósticos basados en la combinación de múltiples variables ([tabla 2](#))^{82,103-108}. En general, todos logran mejorar la rentabilidad de los parámetros utilizados individualmente, pero son poco útiles en la clínica diaria ya que necesitan aplicar complejos cálculos estadísticos que, por otra parte, no dejan de ser arbitrarios. Por el contrario, Burgess et al.¹⁰⁸, utilizando un valor de ADA > 50 U/l y un cociente linfocitos/neutrófilos > 0,75, obtienen una elevada rentabilidad diagnóstica.

En un estudio sobre pacientes menores de 40 años (218 casos, 165 con DPTB) se utilizó un árbol de regresión para clasificar los DP como TB o no-TB. Se tuvieron en cuenta 20 variables (clínicas, radiológicas, analíticas y la prueba de la tuberculina) y el programa estadístico solamente seleccionó los valores de ADA (como variable principal) (> 35 U/l) y el porcentaje de linfocitos (> 31,5%) (sensibilidad 99,4%, especificidad 98,1%) ([fig. 4](#))¹⁰⁹. Un segundo modelo, sin ADA, eligió (por este orden) el porcentaje de linfocitos, la fiebre y la tos (sensibilidad 95,2%, especificidad 94,3%), significativamente peor que el modelo que tenía en cuenta la ADA ($p < 0,001$).

En un estudio diseñado para saber si era posible diagnosticar los DPTB solamente a través del análisis del LP, una ADA > 45 U/l y un porcentaje de linfocitos > 80% obtenían una sensibilidad del 58,4% y una especificidad del 99,5%. La especificidad del 100% se consiguió si a esos 2 criterios se sumaban unas proteínas > 5 g/dl (sensibilidad 34,9%)¹¹⁰.

Tratamiento

Un DPTB no tratado puede resolverse espontáneamente en 1-4 meses, si bien el 65% de los casos pueden desarrollar posteriormente una TB pulmonar¹¹¹. De acuerdo con las recomendaciones actuales, un DPTB debe tratarse, como la TB pulmonar, con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, piracinamida y etambutol) durante 2 meses e isoniazida y rifampicina durante 4 meses más (2HRZE/4HR)^{112,113}. El etambutol se añade por si la resistencia primaria a isoniazida es elevada (> 4%)¹¹³. Si esto no sucede y no hay afectación pulmonar, al ser el LP paucibacilar, una pauta sin etambutol sería igualmente útil¹¹³. Cañete et al.¹¹⁴ no observaron fallos en el tratamiento con RH durante 6 meses en una serie de 130 pacientes sin afectación pulmonar. Sin embargo, no hay estudios que hayan confirmado estos resultados, y esta pauta no está aceptada en las normativas^{112,113}.

Tabla 2
Combinación de variables para el diagnóstico de los derrames pleurales tuberculosos

Referencia	Año	Combinación utilizada	Características	Rentabilidad
81	2009	Edad, proteínas	DPTB vs no-DPTB	Sensibilidad 54%, especificidad 89%
101	2003	ADA, edad, temperatura, recuento de hemáties	DPTB vs DP neoplásicos	Sensibilidad 95%, especificidad 94%
102	2001	Edad, recuento de leucocitos, prueba de la tuberculina, exudado sanguinolento	DPTB vs no-DPPTB	Sensibilidad 90%, especificidad 87%
103	2009	ADA, globulinas, ausencia de células malignas en el líquido pleural	DPTB vs DP neoplásicos	Sensibilidad 94,5%, especificidad 99,5%
104	2000	ADA, IFN- γ , NAAT	DPTB vs no-DPTB	Sensibilidad 90,5%, especificidad 88,2%
105	2007	ADA, proteínas, LDH, recuento leucocitos, linfocitos (%)	DPTB vs no-DPTB	Sensibilidad y especificidad > 95%
106	1996	ADA, cociente linfocitos/neutrófilos	DPTB vs no-DPTB	Sensibilidad 88%, especificidad 95%

ADA: adenosina deaminasa; DPTB: derrame pleural tuberculoso; IFN- γ , interferón-gamma; LDH, lactato deshidrogenasa; NAAT: test de amplificación de ácidos nucleicos.

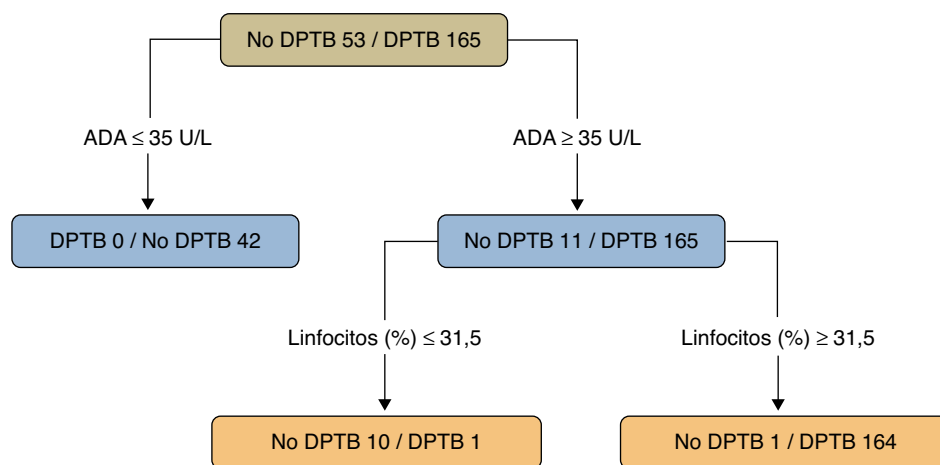


Figura 4. Árbol de regresión para predecir un derrame pleural tuberculoso. Adenosina desaminasa (U/L) y linfocitos (%) fueron las variables elegidas en el árbol de regresión final.

ADA: adenosina desaminasa; DPTB: derrame pleural tuberculoso.

Fuente: Valdés et al.¹⁰⁹.

El tratamiento en la coinfección TB-VIH es el estándar (2HRZE/4HR). Existe una mayor prevalencia de resistencias a fármacos antituberculosos, que se tratan como en los pacientes inmunocompetentes, y puede surgir una interacción de la rifampicina con los inhibidores de la proteasa y algún inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido¹¹⁵. En estos casos existirían varias opciones, como completar el tratamiento antituberculoso antes de comenzar con los antirretrovirales o introducir estos a los 2 meses, o a las 2-8 semanas de haber iniciado el mencionado tratamiento, dependiendo del recuento de células CD4+. Si no se puede utilizar la rifampicina, el tratamiento es menos eficaz y puede utilizarse la rifabutina o prolongar la fase de mantenimiento con isoniazida y etambutol hasta los 18 meses¹¹⁶.

Algunos pacientes (16%; 10/61) pueden desarrollar un aumento paradójico del DP durante el tratamiento¹¹⁷. Esto se atribuye a un «rebote inmunológico» al coincidir, al iniciar el tratamiento, una excesiva carga antigénica en el LP, como resultado de una rápida lisis micobacteriana, con una mejora de la inmunidad celular, lo que produciría una nueva reacción de hipersensibilidad¹¹⁸.

Existe cierta controversia sobre si los corticoides orales podrían, a través de su acción antiinflamatoria, acelerar la reabsorción del líquido y prevenir las adherencias pleurales. En 3 ensayos clínicos¹¹⁹⁻¹²¹ no se observaron diferencias en el desarrollo de engrosamientos pleurales residuales, adherencias o deterioro de la función pulmonar, si bien, en uno de ellos, en los tratados con corticoides los días con fiebre fueron menores y la resolución del DP se acortó¹²¹. En una serie con DPTB-VIH la administración de corticoides se asoció a un mayor riesgo de sarcoma de Kaposi¹²², y una revisión de la Cochrane concluye que no hay evidencia para apoyar el uso de corticoides en estos pacientes¹²³.

El drenaje rutinario del DP no parece recomendado¹²⁴. Sin embargo, si existe disnea por un gran DP, sí podría llevarse a

cabo¹¹⁹. Si el DPTB está loculado, el uso de fibrinolíticos aceleraría la resolución del DP y reduciría la incidencia de engrosamiento pleural residual^{125,126}. Este último podría relacionarse con la magnitud del cambio inicial de los niveles de pH, glucosa y del factor- α de necrosis tumoral (TNF- α)¹²⁷.

Conclusiones

La incidencia de TB, y por tanto de DPTB, está disminuyendo en España, y esta última en Galicia fue, en el año 2009, la mitad que en el año 2000. Afecta fundamentalmente a pacientes jóvenes, mayoritariamente entre 15 y 44 años, y casi las dos terceras partes son hombres. La presentación clínica varía dependiendo de la población afectada. Los diagnósticos de certeza presentan limitaciones, por lo que se ha utilizado la determinación en el LP de diversos biomarcadores. La asociación de la ADA y el porcentaje de linfocitos pueden ser útiles para el diagnóstico. La prevalencia de DPTB influye sobre los valores predictivos positivo y negativo de la ADA y el tratamiento es el de cualquier TB. No parece recomendable añadir corticoides y el drenaje torácico podría contribuir, en los grandes derrames, a una mejoría más rápida de los síntomas.

Financiación

El presente manuscrito se llevó a cabo sin becas.

Contribución de los autores

Ferreiro L. Autora y redactora. Concepción y diseño. Aprobación final del manuscrito.

San José E. Coautora. Redactora. Aprobación final del manuscrito.

Valdés L. Redactor y autor. Concepción y diseño. Aprobación final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

- WHO Report Global Tuberculosis Report. World Health Organization; 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.
- Schneider E, Moore M, Castro KG. Epidemiology of tuberculosis in the United States. *Clin Chest Med*. 2005;26:183-95.
- Valdés L, Álvarez D, Valle JM, Pose A, San José E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996;109:158-62.
- Harries AD. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet*. 1990;335:387-90.
- Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2011. Evolución do período 1996-2011 (publicación electrónica). Disponible en: <https://www.sergas.es/gal/Publicaciones/Docs/SaludPublica/PDF-2243-ga.pdf>
- Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España, 2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epidemiol Semanal*. 2012;20:140-7.
- Informe de tuberculosis en Galicia: características de los casos de tuberculosis de Galicia en el año 2009. Evolución en el período 1996-2009 (publicación electrónica). Disponible en: <http://www.sergas.es/Publicaciones/DetallePublicacion.aspx?IdPaxina=50113&IDCatalogo=2024>
- Valdés L, Ferreira 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.
- 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.
- Saks AM, Posner R. Tuberculosis in HIV-positive patients in South Africa: A comparative radiological study with HIV-negative patients. *Clin Radiol*. 1992;46:387-90.
- Awil PO, Bowlin SJ, Daniel TM. Radiology of pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Gulu, Uganda. *Eur Respir J*. 1997;10:615-8.
- Valdés L, Pose A, San José E, Martínez-Vázquez JM. Tuberculous pleural effusions. *Eur J Intern Med*. 2003;14:77-88.
- Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010;15:451-8.
- Pozniak AL, MacLeod GA, Ndlovu D, Ross E, Mahari M, Weinberg J. Clinical and chest radiographic features of tuberculosis associated with human immunodeficiency virus in Zimbabwe. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1558-61.
- Frye MD, Pozsik CJ, Sahn SA. Tuberculous pleurisy is more common in AIDS than in non-AIDS patients with tuberculosis. *Chest*. 1997;112:393-7.
- 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.
- Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973;63:88-92.
- Escudero-Buena C, García-Clemente M, Cuesta-Castro BB, Molinos-Martín L, Rodríguez-Ramos S, González-Panizo A, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's needle. Study of 414 patients. *Arch Intern Med*. 1990;150:1190-4.
- Allen JC, Apicella MA. Experimental pleural effusion as a manifestation of delayed hypersensitivity to tuberculin PPD. *J Immunol*. 1968;101:481-7.
- Leibowitz S, Kennedy L, Lessof MH. The tuberculin reaction in the pleural cavity and its suppression by antilymphocyte serum. *Bj J Exp Pathol*. 1973;54:152-62.
- Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. *Semin Respir Infect*. 1999;14:82-7.
- Pereyra MF, Ferreira L, Valdés L. Pulmón no expansible. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:63-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ibrahim WH, Ghabban 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.
- Chan CH, Arnold M, Chan CY, Mak TW, Hoheisel GB. Clinical and pathological features of tuberculous pleural effusion and its long term consequences. *Respiration*. 1991;58:171-5.
- Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J*. 1997;10:942-7.
- Frank W. Tuberculous pleural effusions. *Eur Respir Mon*. 2002;22:219-33.
- Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest*. 2003;124:978-83.
- 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.
- Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell count in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1292-7.
- Gopi A, Madhavan SM, Sharma SK, Sahn SA. Diagnosis and treatment of tuberculous pleural effusion in 2006. *Chest*. 2007;131:880-9.
- Ruan Y, Chuang YC, Wang JY, Lin JW, Chien JY, Huang CT, et al. Revisiting tuberculous pleurisy: Pleural fluid characteristics and diagnostic yield of mycobacterial culture in an endemic area. *Thorax*. 2012;67:822-7.
- Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:723-5.
- Heyderman RS, Makunike R, Muza T, Odwee M, Kadzirange G, Manyemba J, et al. Pleural tuberculosis in Harare, Zimbabwe: The relationship between human immunodeficiency virus, CD4 lymphocyte count, granuloma formation and disseminated disease. *Trop Med Int Health*. 1998;3:14-20.
- Luzze H, Elliott AM, Jobaba ML, Odida M, Oweka-Onyee J, Nakiyingi J, et al. Evaluation of suspected tuberculous pleurisy: Clinical and diagnostic findings in HIV-1-positive and HIV-negative adults in Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:746-53.
- Hasaneen NA, Zaki ME, Shalaby HM, El-Morsi AS. Polymerase chain reaction of pleural biopsy is a rapid and sensitive method for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 2003;124:2105-11.
- Bielsa S, Palma R, Pardiña M, Esquerda A, Light RW, Porcel JM. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;17:85-9.
- Antony VB, Repine JE, Harada RN, Good JT, Sahn SA. Inflammatory responses in tuberculous pleuritis. *Acta Cytol*. 1983;27:355-61.
- Tovar M, Siedner MJ, Gilman RH, Santillan C, Caviedes L, Valencia T, et al. Improved diagnosis of pleural tuberculosis using the microscopic-observation drug-susceptibility technique. *Clin Infect Dis*. 2008;46:909-12.
- Manjunath N, Shankar P, Rajan L, Bhargava A, Saluja S, Shrinivas. Evaluation of a polymerase chain reaction for the diagnosis of tuberculosis. *Tubercle*. 1991;72:21-7.
- Pai M, Flores LL, Hubbard A, Riley LW, Colford Jr JM. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculous pleuritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2004;4:6.
- Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF Assay for pulmonary tuberculosis and rifampin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009593.
- Friedrich SO, von Groote-Bidlingmaier F, Diacon AH. Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pleural tuberculosis. *J Clin Microbiol*. 2011;49:4341-2.
- Moure R, Martín R, Alcaide F. Effectiveness of an integrated real-time PCR method for detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex in smear-negative extrapulmonary samples in an area of low tuberculosis prevalence. *J Clin Microbiol*. 2012;50:513-5.
- Porcel JM, Palma R, Valdés L, Bielsa S, San José E, Esquerda A. GeneXpert MTB/RIF in pleural fluid for diagnosing tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:1217-9.
- Siebert AF, Haynes Jr J, Middleton R, Bass Jr JB. Tuberculous pleural effusion: Twenty-year experience. *Chest*. 1991;99:883-6.
- Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculosis pleural effusions. *Chest*. 1987;91:106-9.
- Pereyra MF, San José E, Ferreira L, Golpe A, Antúnez J, González-Barcala FJ, et al. Role of blind-closed pleural biopsy in the management of pleural exudates. *Can Respir J*. 2013 (en prensa).
- Diacon AH, van de Wal BW, Wyser C, Smedema JP, Bezuidenhout J, Bolliger CT, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: A direct comparative study. *Eur Respir J*. 2003;22:589-91.
- Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respir Med*. 2008;102:744-54.
- Gakis C, Calia G, Naitana A, Pirino D, Serru G. Serum adenosine deaminase activity in HIV positive subjects: A hypothesis on the significance of ADA-2. *Panminerva Med*. 1989;31:107-13.
- Ungerer JPP, Oosthuizen HM, Retief JH, Bissbort SH. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. *Chest*. 1994;106:33-7.
- Barrón-Pastor HJ, Cisneros-Chinchay RI, Marcelo-Rodríguez AJ. Isoenzimas de adenosina desaminasa en líquido cefalorraquídeo como ayuda diagnóstica en tuberculosis meníngea. *An Fac Med*. 2012;73:199-203.
- Saghiri R, Ghasghai N, Movaseghi S, Porsharif P, Jalifar S, Bidhendi A, et al. Serum adenosine deaminase activity in patients with systemic lupus erythematosus: A study based on ADA1 and ADA2 isoenzymes pattern. *Rheumatol Int*. 2012;32:1633-8.
- Khodadade I, Abdi M, Ahmadi A, Wahedi MS, Menbari S, Lahoopour F, et al. Analysis of serum adenosine deaminase (ADA) and ADA1 and ADA2 isoenzyme activities in HIV positive and HIV-HBV co-infected patients. *Clin Biochem*. 2011;44:980-3.

59. Schutte CM, Ungerer JPJ, du Plessis H, van der Meyden CH. Significance of cerebrospinal fluid adenosine deaminase isoenzymes in tuberculosis (TB) meningitis. *J Clin Lab Anal.* 2001;15:233-8.
60. Valdés L, San José E, Álvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: Diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J.* 1996;9:747-51.
61. Gakis C. Adenosine deaminase (ADA) isoenzymes ADA1 and ADA2: Diagnostic and biological role. *Eur Respir J.* 1996;9:632-3.
62. Gakis C, Calia GM, Naitana AGV, Ortu AR, Contu A. Serum and pleural adenosine deaminase activity. Correct interpretation of the findings. *Chest.* 1991;90:1555-6.
63. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton IJ, Sánchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jiménez Castro D, et al. ADA1/ADAP ratio in pleural tuberculosis: And excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med.* 1999;93:816-21.
64. Zemlin AE, Burgess LJ, Carstens ME. The diagnostic utility of adenosine deaminase isoenzymes in tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13:214-20.
65. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Dyrhol-Riise AM. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *Plos One.* 2008;3:e2788.
66. Porcel JM, Esquerda A, Bielsa S. Diagnostic performance adenosine deaminase activity in pleural fluid: A single-center experience with over 2100 consecutive patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21:419-23.
67. Antony VB, Sahn SA, Antony AC, Repine JE. Bacillus Calmette-Guérin-stimulated neutrophils release chemotaxins for monocytes in rabbit pleural spaces and in vitro. *J Clin Invest.* 1985;76:1514-21.
68. Valdés L, Álvarez D, San José E, Gonzalez-Juanatey JR, Pose A, Valle JM, 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;50:600-3.
69. Galborini RL. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion: is it really an ideal test: A word of caution. *Chest.* 2005;127:417-8.
70. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16:367-75.
71. Lee YC, Rogers JT, Rodriguez RM, Miller KD, Light RW. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest.* 2001;120:356-61.
72. Porcel JM, Vives M. Adenosine deaminase levels in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Chest.* 2002;121:1379-80.
73. Jiménez Castro D, Díaz Nuevo G, Pérez-Rodríguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. *Eur Respir J.* 2003;21:220-4.
74. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Ruiz A. Usefulness of the British Thoracic Society and the American College of Chest Physicians guidelines in predicting pleural drainage of nonpurulent parapneumonic effusions. *Respir Med.* 2006;100:933-7.
75. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion. A prospective, long-term follow-up study. *Chest.* 1996;109:1508-13.
76. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers. Beyond the Light criteria. *Clin Chest Med.* 2013;34:27-37.
77. Jiang J, Shi HZ, Liang QL, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic value of interferon-gamma in tuberculous pleurisy: A metaanalysis. *Chest.* 2007;131:1133-41.
78. Villena V, López-Encuentra A, Pozo F, Echave-Sustaeta J, Ortuño de Solo B, Estenoz-Alfaro J, et al. Interferon gamma levels in pleural fluid for diagnosis of tuberculosis. *Am J Med.* 2003;115:365-70.
79. Kalantri Y, Hemvani N, Chitnis DS. Evaluation of realtime polymerase chain reaction, interferon-gamma, adenosine deaminase, and immunoglobulin A for the efficient diagnosis of pleural tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2011;15:226-31.
80. Hooper CE, Lee YC, Maskell NA. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB pleural effusions: Hype or real hope. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:358-65.
81. Zhou Q, Chen YQ, Qin SM, Tao XN, Xin JB, Shi HZ. Diagnostic accuracy of T-cell interferon-gamma release assays in tuberculous pleurisy: A meta-analysis. *Respirology.* 2011;16:473-80.
82. Dheda K, van Zyl-Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Meldau S, et al. Utility of quantitative T-cell responses versus unstimulated interferon- γ for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009;34:1118-26.
83. 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.
84. Celik K, Kaya A, Poyraz B, Ciledag A, Elhan AH, Oktem A, et al. Diagnostic value of leptin in tuberculous pleural effusions. *Int J Clin Pract.* 2006;60:1437-42.
85. Fontan-Bueso J, Vereja-Hernando H, Garcia-Buela JP, Dominguez-Juncal L, Martin-Egaña MT, Montero-Martinez MC. Diagnostic value of simultaneous determination of pleural adenosine deaminase and pleural lysozyme/serum lysozyme ratio in pleural effusions. *Chest.* 1988;93:303-7.
86. Moriwaki Y, Kohjiro N, Itoh M, Nakatsuyi Y, Okada M, Ishihara H, et al. Discrimination of tuberculous from carcinomatous pleural effusion by biochemical markers: Adenosine deaminase, lysozyme, fibronectin and carcinoembryonic antigen. *Jpn J Med.* 1989;28:478-84.
87. 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.
88. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinolytic enzymes in tuberculosis and malignant pleural effusions. *Chest.* 1999;116:1292-6.
89. Hara N, Abe M, Inuzuka S, Kawarada Y, Shigematsu N. Pleural SC5b-9 in differential diagnosis of tuberculous, malignant, and other effusions. *Chest.* 1992;102:1060-4.
90. Valdés L, San José E, Álvarez-Dobaño JM, Golpe A, Valle JM, Penela P, et al. Diagnostic value of interleukin-12 p40 in tuberculous pleural effusions. *Eur Respir J.* 2009;33:816-20.
91. Wong CF, Yew WW, Leung SK, Chan CY, Hui M, Au-Yeang C, et al. Assay of pleural fluid interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the diagnosis and outcome correlation of tuberculous effusion. *Respir Med.* 2003;97:1289-95.
92. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, Kyriakou D, Kaskavitsas N, Alexandrakis M, et al. Diagnostic value of interleukin-1alpha, interleukin-6, and tumor necrosis factor in pleural effusions. *Chest.* 2002;121:815-20.
93. Gaga M, Papamichalis G, Bakakos P, Latsi P, Samara I, Koulouris NG, et al. Tuberculous effusion ADA activity correlates with CD4+ cell numbers in the fluid and the pleura. *Respiration.* 2005;72:160-5.
94. Dheda K, van Zyl Smit RN, Sechi LA, Badri M, Meldau R, Symons G, et al. Clinical diagnostic utility of IP-10 and LAM antigen levels for the diagnosis of tuberculous pleural effusions in a high burden setting. *PLoS One.* 2009;4:e4689.
95. Levine H, Szanto PB, Cugell DW. Tuberculosis pleurisy: An acute illness. *Arch Intern Med.* 1968;122:329-32.
96. Sahn SA, Huggins JT, San José E, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. The art of pleural fluid analysis. *Clin Pulm Med.* 2013;20:77-96.
97. Ferreira L, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Systemic diseases and the pleura. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:361-70.
98. Ferreira L, González-Barcala FJ, Valdés L. Pleural effusion following aorto-coronary bypass revascularization surgery. *Med Clin (Barc).* 2012;138:300-5.
99. Spriggs AI, Boddington MM. Absence of mesothelial cells from tuberculous pleural effusions. *Thorax.* 1960;15:169-71.
100. Lau KY. Numerous mesothelial cells in tuberculosis pleural effusion. *Chest.* 1989;96:438-9.
101. Ferreira L, San José E, González-Barcala FJ, Alvarez-Dobaño JM, Golpe A, Gude F, et al. Derrame pleural eosinofílico: incidencia, etiología y significado pronóstico. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:504-9.
102. Martínez-García MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodríguez PJ, Hidalgo-Ramírez M, Perpiñá-Tordera M, Sanchis-Moret F, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J.* 2000;15:166-9.
103. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: A scoring model. *Med Sci Monit.* 2003;9:CR227-32.
104. Carrión-Valero F, Perpiñá-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:673-9.
105. Sales RKB, Vargas FS, Capelozzi VL, Seiscento M, Genofre EH, Teixeira LR, et al. Predictive models of pleural effusions secondary to tuberculosis or cancer. *Respirology.* 2009;14:1128-33.
106. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerase chain reaction, adenosine deaminase and interferon-gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. *Chest.* 2000;118:1355-64.
107. Neves DD, Dias RM, Cunha AJ. Predictive model for the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:83-8.
108. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996;109:414-9.
109. Valdés L, San José ME, Pose A, Gude F, González-Barcala FJ, Álvarez-Dobaño JM, et al. Diagnosing tuberculous pleural effusion using clinical data and pleural fluid analysis. A study of patients less than 40 years-old in an area with a high incidence of tuberculosis. *Respir Med.* 2010;104:1211-7.
110. Sahn SA, Huggins JT, San José E, Nietert PJ, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:787-93.
111. Roper WH, Waring JJ. Primary serofibrinous pleural effusion in military personnel. *Am Rev Tuberc.* 1955;71:616-34.
112. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.
113. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:255-74.
114. Cañete C, Galarza I, Granados A, Farrero E, Estopa R, Manresa F. Tuberculous pleural effusion: Experience with six months of treatment with isoniazid and rifampicin. *Thorax.* 1994;49:1160-1.
115. Fujiwara PI, Clevenbergh P, Diodio RA. Management of adults living with HIV/AIDS in low-income, high-burden settings, with special reference to persons with tuberculosis. *State of the Art Series. Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:946-58.
116. Diodio RA, Fujiwara PI, Enarson DA. Should tuberculosis treatment and control be addressed differently in HIV-infected and uninfected individuals. *Eur Respir J.* 2005;25:751-7.
117. Al-Majed SA. Study of paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Respir Med.* 1996;90:211-4.
118. Smith H. Paradoxical responses during the chemotherapy of tuberculosis. *J Inf.* 1987;15:1-3.

119. Wyser C, Walzl G, Smedema JP, Swart F, van Schalkwyk EM, van de Wal BW. Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest*. 1996;110:333-8.
120. Galarza I, Canete C, Granados A, Estopà R, Manresa F. Randomised trial of corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy. *Thorax*. 1995;50:1305-7.
121. 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;94:1256-9.
122. Elliott AM, Luzze H, Quigley MA, Nakiyingi JS, Kyaligonza S, Namujju PB, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of the use of prednisolone as an adjunct to treatment in HIV-1-associated pleural tuberculosis. *J Infect Dis*. 2004;190:869-78.
123. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4. CD001876.
124. Lai YF, Chao TY, Wang YH, Lin AS. Pigtail drainage in the treatment of tuberculous pleural effusions: A randomized study. *Thorax*. 2003;58:149-51.
125. Cases-Viedma E, Lorenzo-Dus MJ, González-Molina A, Sanchis-Aldás JL. A study of loculated tuberculous pleural effusions treated with intrapleural urokinase. *Respir Med*. 2006;100:2037-42.
126. Chung CL, Chen CH, Yeh CY, Sheu JR, Chang SC. Early effective drainage in the treatment of loculated tuberculous pleurisy. *Eur Respir J*. 2008;31:1261-7.
127. 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.