

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS ESTUDIOS DE PLEURA EN EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS.

Quintero M.L.¹, Vera R.A.¹, Eugenio LA²⁻³, Hinojosa R.J.²⁻⁴, Rivera J.C.²⁻⁴, Cúcuta, Colombia.

¹ Cirujano de Tórax, CEO INTORAX/NORTORAX

² Médicos Internos E.S.E. H.U.E.M.

³ Estudiante 11vo semestre Universidad de Santander

⁴ Estudiante 11vo semestre Universidad de Pamplona

RESUMEN

El pulmón, aparte de ser el órgano más frecuentemente afectado por la tuberculosis, es, hoy día y en nuestro medio, la casi exclusiva puerta de entrada del bacilo tuberculoso en el organismo. La infección por ingestión de *Mycobacterium tuberculosis* o *M. bovis* (las dos micobacterias causantes de tuberculosis) es, con las medidas higienicosanitarias actuales, esporádica. A veces, el diagnóstico de la tuberculosis puede resultar difícil, en estos pacientes la presentación de la enfermedad puede ser inespecífica y atípica: aparición de formas extrapulmonares y 128 diseminadas, menor positividad en la baciloscopia y el cultivo de muestras de esputo, el presente trabajo de revisión tiene por objetivo general describir la importancia de los estudios de pleura en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Esto se llevará a cabo por medio de tres objetivos específicos: presentar los mecanismos fisiopatológicos y clínicos de la TBC y evidenciar la importancia diagnóstica de los estudios de pleura en la tuberculosis pulmonar según artículos publicados. Concluyendo los diagnósticos de certeza tienen limitaciones: baja rentabilidad de cada una de las pruebas, tiempo de espera prolongado para los resultados.

PALABRAS CLAVES: TUBERCULOSIS, DIAGNOSTICO, PCR, CULTIVO, BIOPSIA

ABSTRACT

The lung, apart from being the organ most used by tuberculosis, is, today and in our environment, the almost exclusive entry point of the tubercle bacillus into the body. Infection by ingestion of *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis* (the two mycobacteria that cause tuberculosis) is, with current hygienic-sanitary measures, sporadic. Sometimes the diagnosis of tuberculosis can be difficult, in these patients the presentation of the disease can be nonspecific and atypical: appearance of extrapulmonary and 128 disseminated forms, less positivity in smear microscopy and culture of sputum samples, the present review work has the general objective of describing the importance of pleural studies in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. This will be carried out through three specific objectives: to present the pathophysiological and clinical mechanisms of TB and to demonstrate the diagnostic importance of studies of the pleura in pulmonary tuberculosis according to published articles. Concluding certainty diagnoses have limitations: low profitability of each of the tests, long waiting time for results.

KEY WORDS: TUBERCULOSIS, DIAGNOSIS, PCR, CULTURE, BIOPSY

INTRODUCCIÓN

El pulmón, aparte de ser el órgano más frecuentemente afectado por la tuberculosis, es, hoy día y en nuestro medio, la casi exclusiva puerta de entrada del bacilo tuberculoso en el organismo. La infección por ingestión de *Mycobacterium tuberculosis* o *M. bovis* (las dos micobacterias causantes de tuberculosis) es, con las medidas higienicosanitarias actuales, esporádica.

La lesión ocurre predominantemente en los lóbulos superiores pulmonares y se conoce como foco de Ghon o chancro de inoculación primario de Gohn. Simultáneamente, los bacilos tuberculosos son drenados a través de las vías linfáticas a los ganglios linfáticos torácicos locorregionales, donde se producen reacción y necrosis similares a las que ocurren en el parénquima pulmonar. (1)

Se calcula que una cuarta parte de la población mundial está infectada por el bacilo de la tuberculosis, lo que significa que dichas personas están infectadas por el bacilo pero (aún) no han enfermado ni pueden transmitir la infección. Se reportan más de ocho millones de casos nuevos al año de Tuberculosis, entre ellos, dos millones de muertes, la mayoría de estas son prevenibles. El diagnóstico de la TB Pulmonar y extrapulmonar es eminentemente bacteriológico demostrando la presencia del bacilo tuberculoso. La TB pulmonar es la forma más frecuente de esta enfermedad, observándose en más de un 80% de casos. (2)

Cuando alguien desarrolla tuberculosis activa, los síntomas (tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves durante muchos meses. Esto puede hacer que la persona afectada tarde en buscar atención médica, con el consiguiente riesgo de que transmita el bacilo a otros sujetos. Una persona con tuberculosis activa puede infectar a lo largo de un año a entre 5 y 15 personas por contacto estrecho. Sin un tratamiento adecuado, morirán en término medio el 45% de las personas VIH-negativas con tuberculosis y la práctica totalidad de las personas VIH-positivas con tuberculosis.

Las personas infectadas por el bacilo tuberculoso tienen un riesgo de enfermar de tuberculosis a lo largo de su vida de entre el 5% y el 15%. Las personas inmunodeprimidas, por ejemplo las que viven con el VIH o padecen desnutrición o diabetes, así como los consumidores de tabaco, corren un riesgo mucho mayor de enfermar.

A veces, el diagnóstico de la tuberculosis puede resultar difícil, en estos pacientes la presentación de la enfermedad puede ser inespecífica y atípica: aparición de formas extrapulmonares y 128 diseminadas, menor positividad en la baciloscopia y el cultivo de muestras de esputo, desaparición o disminución de la intensidad de la reacción cutánea con el derivado de la proteína purificada de *M. Tuberculosis* (PPD) e imágenes radiográficas no características. (3)

En los Estados Unidos una porción menor de los derrames pleurales exudativos es causado por la

tuberculosis, es tres veces más frecuente la malignidad. El cultivo de la biopsia es positivo en menos del 30% de los casos. En una serie de 105 casos con pleuritis TB el cultivo de la biopsia fue positivo en el 61% de los pacientes y el cultivo del líquido fue positivo un 27%.

En los últimos 40 años el método diagnóstico más útil ha sido la biopsia de la pleura con aguja. Nuevos métodos en uso son marcadores bioquímicos, como adenosina deaminasa (ADA), gama interferón (INF-g) producido por los linfocitos CD410 y la reacción en cadena de polimerasa (PCR), pero estos métodos no superan a la biopsia.

El PCR es un método rápido, sensible y específico para el diagnóstico de tuberculosis pleural, con sensibilidad del 81%, especificidad 100% en 21 pacientes con TB pleural confirmada. Los resultados de PCR son variables entre 42% y 81% y se requiere mejorar este método. (4)

En el estudio de Villegas MV, et al se estudiaron métodos de diagnóstico alternativos como PCR, determinación de actividad de ADA, niveles de gama interferón en líquido pleural, se evaluaron 140 casos, resultando con 42 de TB confirmada, 19 TB probable, 70 casos de etiología no TB, 9 de etiología indeterminada, con sensibilidad de ADA 88%, interferón gama 85.7%, PCR 73.8%, especificidad ADA 85.7%, gama interferón 97.1%, PCR 90%. (5)

El presente trabajo de revisión tiene por objetivo general describir la importancia de los estudios de pleura en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Esto se llevará a cabo por medio de tres objetivos específicos: presentar los

mecanismos fisiopatológicos y clínicos de la TBC y evidenciar la importancia diagnóstica de los estudios de pleura en la tuberculosis pulmonar según artículos publicados.

METODOLOGÍA

Para el desarrollo de este trabajo de investigación el tipo de estudio que se realizó es de revisión. Este estudio tuvo como objetivo demostrar la sensibilidad y especificidad que tiene realizar el cultivo de pleura frente a otros métodos diagnósticos.

El paso que se continuó fue hacer revisión de artículos, para la definición de tuberculosis pulmonar. Donde se explicó la fisiopatología de esta, se describió el diagnóstico y por último se mencionó el manejo clínico, también se recalcó que es de suma importancia los métodos con los que se diagnostica esta patología, para que posteriormente se pueda determinar correctamente la solución a la patología y poder prevenir a la población de las posibles complicaciones consecuencia de la tuberculosis pulmonar. Por último, se analizaron y discutieron los artículos para posteriormente poder dar las conclusiones.

DISCUSIÓN

PROBLEMÁTICA DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR.

La tuberculosis es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, una bacteria que casi siempre afecta a los pulmones. Se trata de una enfermedad curable y prevenible.

La infección se transmite de persona a persona a través del aire. Cuando un enfermo de tuberculosis pulmonar tose, estornuda o escupe, expulsa bacilos

tuberculosos al aire. Basta con que una persona inhale unos pocos de estos bacilos para quedar infectada.

Tuberculosis pulmonar primaria

La tuberculosis pulmonar primaria ha sido descrita clásicamente como típica de los niños o adultos jóvenes. Sin embargo, en los últimos años se ha descrito cada vez más en pacientes adultos. Esta modificación de la edad de inicio de la tuberculosis pulmonar primaria es típica de los países con un buen sistema de control de tuberculosis en los cuales la incidencia de la enfermedad es baja y el contagio se produce principalmente en la edad adulta. En los países que no tienen un buen control de la enfermedad y en los que existe una alta incidencia la infección tuberculosa se produce con más frecuencia en la infancia y la tuberculosis pulmonar primaria mantiene su predominio en edades pediátricas.

La forma más frecuente se manifiesta como una progresión del foco de Gohn, ya sea en su localización original o en otras zonas pulmonares. El síntoma más frecuente es la fiebre, que puede alcanzar temperaturas de 39 °C, seguido por el dolor torácico, generalmente descrito como una sensación de malestar. El dolor torácico de características pleuríticas suele asociarse a la presencia de derrame pleural. La tos es infrecuente en las fases iniciales de la enfermedad, así como también otros síntomas, como disnea o dolor articular. La aparición de

eritema nudoso ocurre principalmente en las mujeres, coincidiendo con la conversión tuberculínica, y se asocia con fiebre, otra forma de tuberculosis pulmonar primaria se caracteriza por la presencia de linfadenopatías intratorácicas sin evidencia de infiltrado pulmonar.

Tuberculosis posprimaria

La tuberculosis posprimaria, también denominada reactivación de tuberculosis, ocurre predominantemente en los lóbulos superiores, y como hemos indicado con anterioridad, se considera como secundaria a la reactivación de bacilos que permanecían inactivos en las lesiones fibróticas de la tuberculosis primaria. La localización predominante en lóbulos superiores es atribuible a la mayor presión parcial de oxígeno existente en dichas localizaciones, aunque otros autores sugieren que el factor determinante es un peor drenaje linfático en esas zonas pulmonares.

La presentación clínica es muy variable, desde prácticamente asintomática o con síntomas constitucionales, como astenia, anorexia, febrícula y pérdida de peso, a un cuadro florido con fiebre elevada, tos, expectoración, sudación nocturna profusa y quebrantamiento severo.

Tuberculosis endobronquial

Una forma especial de tuberculosis pulmonar es la endobronquial, que puede ocurrir en ausencia de lesiones parenquimatosas apreciables en la radiografía de tórax (hasta un 20%

pueden tener una radiografía normal). La tuberculosis endobronquial puede aparecer tanto en la tuberculosis pulmonar primaria, generalmente por extensión a partir de un ganglio linfático que se adhiere a la mucosa bronquial, como en la tuberculosis posprimaria. En este último caso se han postulado varios mecanismos patogénicos: extensión directa desde el parénquima, extensión por vía bronquial, diseminación hematógena, erosión de ganglio linfático a un bronquio y extensión desde el parénquima a través del drenaje linfático.

La clínica es también variable; así, puede ir desde un comienzo insidioso hasta una forma aguda que imita el asma o una aspiración de cuerpo extraño. La sintomatología principal es la tos en un 70% de los casos, generalmente productiva, aunque la broncorrea es infrecuente. Puede existir hemoptisis, pero no suele ser masiva. La disnea se asocia en general a la presencia de atelectasias y puede existir dolor torácico, principalmente de tipo opresivo. La exploración física puede revelar una disminución del murmullo vesicular, roncus o en ocasiones sibilancias, generalmente fijas en la misma zona del tórax.

Tuberculoma

Un tuberculoma es una lesión redondeada de aspecto tumoral, de tamaño generalmente entre 0,5 y 4 cm, de origen tuberculoso. Está formado por un componente caseoso central rodeado por una cápsula fibrosa. En general se origina en tuberculosis primarias en las cuales el foco inicial no se ha resuelto

correctamente y se mantiene un foco de caseosis que no progresa a fibrosis. Casi siempre son asintomáticos y son hallazgos ocasionales en radiografías de tórax de control. El principal problema que plantean es su diagnóstico diferencial con el carcinoma broncogénico, que en ocasiones conlleva tratamientos quirúrgicos.

La presencia de bacilos activos en el interior de los tuberculomas varía según las series entre un 15 y un 73% y, aunque suelen mantenerse estables, en ocasiones pueden reactivarse y dar lugar a enfermedad activa.

FISIOPATOLOGÍA

El contagio se produce habitualmente por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares «abiertas», es decir, conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. Al toser se generan aerosoles de pequeñas partículas líquidas (gotas de Flügge), en cuyo interior se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse queda tan sólo el núcleo de bacilos que permanece flotando en el medio ambiente y se desplaza con las corrientes de aire pudiendo ser aspirado por otras personas. Las partículas de tamaño superior a 10 µm quedan retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, pero las de menor tamaño (entre 1 y 5 µm) tienen la capacidad de llegar hasta los alvéolos y desencadenan la primoinfección.

En la mayoría de las ocasiones, los escasos bacilos que llegan hasta los alvéolos son fagocitados y destruidos por los macrófagos. Sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas (aproximadamente, el 10%) llegará a desarrollar la enfermedad; la mitad de ellos tempranamente, a los pocos meses

de la infección, mientras que el otro 5% necesitará de un largo intervalo (a veces, de varias décadas) para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas que albergan en su interior micobacterias en condiciones metabólicas adversas pero potencialmente viables.

La aspiración de *M. tuberculosis* hasta los alvéolos desencadena una serie de respuestas tisulares e inmunológicas conocidas como primoinfección tuberculosa. En primer lugar, se produce un foco de alveolitis exudativa; los macrófagos eliminan un determinado número de micobacterias y si la invasión no ha sido masiva, muchas veces no se pasa esta fase local. Cuando la infección se propaga por las vías linfáticas intrapulmonares hasta los ganglios regionales paratraqueales o mediastínicos da lugar al llamado complejo bipolar (foco pulmonar y adenopatías). En esta fase es habitual que se produzcan pequeñas diseminaciones bacilares por vía hematógena a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos, que por lo general suelen controlarse localmente y que no tienen trascendencia clínica alguna.

En las 2-10 semanas posteriores a la infección se pone en marcha una respuesta inmunológica celular desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las micobacterias. Los macrófagos reconocen y procesan dichos antígenos y los muestran a los linfocitos T para que estimulen, mediante liberación de linfocinas, la transformación de un gran número de macrófagos en células que están altamente especializadas en la lucha contra las micobacterias (células epiteliales y gigantes de Langhans).

DIAGNOSTICO.

Baciloscopia: a través del examen directo de la muestra y coloración con la técnica de Ziehl-Neelsen, no es 100% confiable, pues el bacilo no siempre es detectado en las muestras clínicas examinadas. La microscopía, utilizando la técnica de coloración de Ziehl – Neelsen, es rápida, económica y sencilla. La sensibilidad deja mucho que desear, varía dependiendo del tipo de muestra y la micobacteria involucrada, ya que como regla deben existir entre cinco mil a diez mil bacilos por ml. de expectoración para que tengan un 50% de posibilidades de ser detectados al microscopio; sólo cuando el número de bacilos alcanza a más de 100.000 por ml. de expectoración, podemos esperar que las baciloscopias sean consistentemente positivas (8). Utilizando la tinción fluorescente, este número puede ser tan bajo como 1.000 bacilos por mL (7, 8).

Además la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes en el examen directo de muestras clínicas, no siempre garantiza que se trate de un bacilo tuberculoso, pues puede tratarse de una micobacteria atípica o de otro microorganismo que comparta la característica de ácido alcohol resistencia (*M. leprae*, *Actinomyces*, *Nocardia*). Esto puede ocasionar graves problemas diagnósticos y terapéuticos. El rango de sensibilidad de la baciloscopia, oscila entre 50 – 80% y la especificidad es virtualmente del 100%

PCR De las técnicas de biología molecular, la amplificación de ácidos nucleicos como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) es una técnica muy útil para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis, pues permite un diagnóstico rápido, sensible y específico, a través de la identificación del ADN o ARN presente en las muestras clínicas, pudiendo despejar los problemas derivados de los

procedimientos habituales de laboratorio. (10)

Los resultados del PCR igual que los de la microscopía, pueden ser obtenidos 24 horas después de recibir la muestra. La especificidad y sensibilidad excede a la de la microscopía. Estudios han reportado sensibilidades entre 74-91% y especificidades entre 95-100%. (9)

Se han descrito muchos ensayos de PCR para la detección de bacterias del Complejo M. tuberculosis. ha mostrado ser una herramienta muy útil para el diagnóstico precoz de tuberculosis, con una sensibilidad y especificidad de 76.4% y 99.8% respectivamente (10), no solo a partir de muestras respiratorias sino también a partir de muestras de fluidos y tejidos corporales (11).

GenXpert: El Xpert es un método de amplificación de ácidos nucleicos automatizado que detecta simultáneamente MT y resistencia a la rifampicina en menos de 2h45. Su rentabilidad en el diagnóstico de los DPTB es baja (especificidad 100%, pero la sensibilidad oscila entre el 15 y el 27%) (12)

Cultivo: es una técnica que tiene mayor sensibilidad (70-90%), ya que basta que existan más de 10 bacilos/ ml., en muestras digeridas y concentradas, para que sea positivo. Recordemos que la baciloscopia sólo utiliza 0,01 ml. de la muestra, efectuando un extendido de unos 10.000 campos microscópicos, de los cuales en el mejor de los casos, sólo se leen 100 a 200 campos; en cambio, los cultivos procesan 0,1 ml. de expectoración.

En un estudio realizado en Lima – Perú en 2004 se hace la comparación de la

efectividad diagnóstica del cultivo de esputo vs el estudio de fibrobroncoscopia con lavado bronquial y cultivo mostrando que la suma de estos estudios representan una sensibilidad del 70.37% con una especificidad del 100% y un VPP del 100% con VPN del 84.47% (7)

PATOLOGIA

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. 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). 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 sensibilidad

(figura 1, artículo 11)

Un estudio determinó prospectivamente el valor de una serie de pruebas diagnósticas para la pleuresía tuberculosa en una serie de pacientes con derrame pleural exudativo de origen desconocido en una zona de alta incidencia de tuberculosis. La toracoscopia médica tuvo la mayor precisión diagnóstica con un 100% de histología y un 76% de cultivos positivos. Es de destacar el muy buen resultado del abordaje más histología y cultivo de biopsia con aguja cerrada, que se acercó mucho a la toracoscopia. (11)

	Positive (false) n	Negative (false) n	Sensitivity %	Specificity %	Positive PV	Negative PV
Bronchial wash	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
Pleural fluid						
Culture	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
ADA $\geq 50 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	37 (1)	9 (2)	95	89	0.97	0.8
L:N ≥ 0.75	41 (4)	10 (5)	88	56	0.9	0.5
ADA $\geq 50 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and L:N ≥ 0.75	33 (0)	13 (4)	89	100	1	0.69
Abrams needle						
Histology and AFB stain	28 (0)	23 (14)	67	100	1	0.39
Culture	20 (0)	31 (22)	48	100	1	0.29
Overall	33 (0)	18 (9)	79	100	1	0.5
Medical thoracoscopy						
Histology and AFB stain	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Culture	32 (0)	19 (10)	76	100	1	0.47
Overall	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Combined Abrams needle, ADA $\geq 50 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and L:N ≥ 0.75	39 (0)	12 (3)	93	100	1	0.75

PV: predictive value; ADA: adenosine deaminase; L:N: lymphocyte/neutrophil ratio; AFB: acid fast bacilli. ADA available for n=46.

CONCLUSIONES

Por lo tanto, las técnicas bacteriológicas tradicionales de laboratorio (baciloscopia y cultivo), a pesar que tienen una buena sensibilidad y especificidad, no son lo suficientemente útiles cuando se requiere de un diagnóstico precoz y específico (formas extrapulmonares, primoinfección tuberculosa en niños, formas cerradas, infección micobacteriana en pacientes VIH).

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. Se considera que para mejorar la rentabilidad diagnóstica se debe evaluar utilidad de la determinación en el LP, tanto GenXpert como cultivo, al igual que el manejo de Biopsia por aspiración con aguja menos invasivo que una toracoscopia, que son los exámenes con mayor sensibilidad y especificidad encontrados en la literatura.

La vía principal de entrada del bacilo de la tuberculosis al cuerpo humano, es a través de partículas líquidas muy diminutas que quedan inmersas en el medio ambiente; en pacientes con una

respuesta inmune adecuada, existen ciertos mecanismos entre los que se destaca la actividad de los macrófagos alveolares, que disminuyen el riesgo de infección. Sin embargo, en pacientes con estados de inmunosupresión, la respuesta a la entrada del bacilo al epitelio alveolar no es adecuada, y de continuar el desarrollo natural de la enfermedad, el riesgo de enfermedad grave y muerte es mayor.

BIBLIOGRAFIA

1. Clínica de la tuberculosis, AL Golpe. Et al. Medicina integral 2012; 39(5):181-91
2. Tuberculosis. 2021 Tomado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis#:~:text=Basta%20con%20que%20una%20persona,ni%20pueden%20transmitir%20la%20infecci%C3%B3n>.
3. Tuberculosis pleural. W. Arcinegas. Et al. Salud UIS. 2015;37:127-132.
4. Reported tuberculosis in the united states, 2019, Atlanta: Centers for disease control and prevention,
5. Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polimerasa Chaín reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the

differential diagnosis of pleural tuberculosis. 2010, Chest;118(5):1355-64

6. Derrame pleural tuberculoso, Ferreiro L. Et. Al. Archivos de bronconeumologia 2014; 50(10): 435-443, tomado de Elsevier Doyma.

7. Utilidad de las muestras obtenidas por broncofibroscopia para el diagnostico de tuberculosis pulmonar en pacientes con baciloscopia negativa. Faverio. M.C Revista Universidad Nacional Mayor de San Marcos Lima – Perú, 2015,

8. Evaluación de la baciloscopia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, Nava Paz, Orlando et . al Kasmera v.33 n.2 Maracaibo jul. 2015

9. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para el diagnóstico de tuberculosis pleural, Casallas-Rivera MA/et al/Colombia Médica - Vol. 48 N°2 2017 (Abr-Jun)

10. Derrame pleural tuberculoso, 2014, L Ferreiro, E San José, L Valdés 10.1016/j.arbres.2019.07.006 Archivos de Bronconeumología

11. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study, 2003, A.H. Diacon*, B.W. Van de Wal*, European Respiratory Journal, J 2013; 22: 589–591 DOI: 10.1183/09031936.03.00017103^a

12. Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis [Short communication], 2013 JM Porcel, R Palma, L Valdés, S Bielsa, E San-José, A Esquerda 10.5588/ijtld.13.0178 The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease