

Prueba de tuberculina en pleuresias serofibrinosas

Zoilamis Gutiérrez
Calendario¹

Carlos Barrameda
Pérez²

Rafael Pila Pérez³
Rafael Pila Peláez⁴

¹Especialista
de I grado
en Neurofisiología
Hospital Manuel
Ascunce Domenech

²Especialista
de I grado
en Medicina General
Integral
Hospital Manuel
Ascunce Domenech

³Especialista
de II grado
en Medicina Interna
Profesor Titular
del Instituto Superior
de Ciencias Médicas
de Camagüey

⁴Especialista
de II grado en
Medicina Interna
Profesor Instructor
del Instituto Superior
de Ciencias Médicas
de Camagüey
Cuba.

Correspondencia:
Rafael Pila Pérez
General Gómez, 452
70100 Camagüey, Cuba

Resumen

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal para conocer el comportamiento de la prueba de tuberculina en pleuresias serofibrinosas. El universo de estudio lo constituyeron los 30 pacientes ingresados con este diagnóstico en los servicios de Neumología y Medicina Interna del Hospital "Manuel Ascunce Domenech" de Camagüey-Cuba, en el período comprendido desde el 1ro de mayo del 2002 hasta el 30 de abril de 2003. A cada uno de los pacientes se le realizó una prueba de tuberculina al ingreso, a los 7 días, y a los 60 días posteriores, excepto a los que fueron reactivos positivos o hiperérgicos en la primera prueba, a los cuales sólo se les realizó la inicial. El registro primario fue la encuesta creada al efecto según criterios de expertos utilizando como fuente de datos la Historia Clínica Hospitalaria. Se reportaron como resultados más importantes un predominio de los pacientes de 25 a 34 años de edad, del sexo masculino, del color de la piel blanca y procedencia urbana. El 80% de los casos no tenían antecedentes de tuberculosis y la malnutrición por defecto fue el factor anergizante predominante, en un 35% de los pacientes. De los 30 pacientes estudiados, 13 resultaron positivos en el primer test de Mantoux, 2 se tornaron positivos con el segundo test por un fenómeno de esfuerzo, y 8 pacientes realizaron viraje tuberculínico mientras 7 enfermos fueron negativos en las 3 pruebas, 4 pruebas relacionadas con factores anergizantes y 3 supuestamente no tuberculosos.

Palabras clave: Prueba de Tuberculina. Pleuresias serofibrinosas.

Summary

A descriptive longitudinal study was carried out so as to know the behavior of tuberculina in serofibrinous pleurisy. The study universe was composed of 30 patients admitted with this diagnosis in Neumology and Internal Medicine services at "Manuel Ascunce Domenech" Hospital of Camagüey, Cuba, from May 1st, 2002 to April 30th, 2003. Each patient was performed a tuberculine test at admission, on day 7th, and 60 days posteriorly, except to those who had positive reactions and were hyperergic in the first; thus they were tested only with the initial. The primary register was a survey created for this purpose according to experts' criteria using as data source the medical record. The most important results reported were: prevalence of 25 to 34

years old patients, masculine sex, white skin and from urban areas. The 80% of cases had not antecedents of tuberculosis and malnutrition by defect was the prevailing anergic factor, in a 35% of patients. Out of 30 patients studied, 13 were positive in the first test of Mantoux, 2 turned positive with the second test by an effort phenomenon, and 8 patients performed tuberculine turning white 7 sick patients were negative in the 3 test, 4 test related with anergizant factors and 3 supposedly non-tuberculous.

Key words: Tuberculin Test. Serophrinosys Efussions.

Introducción

La gran mayoría de las pleuresias serofibrinosas (PSF), antiguamente llamadas "a frigori" o idiopáticas, son en realidad de etiología tuberculosa; aunque en la práctica resulta muy difícil demostrar la presencia del bacilo de Koch¹. La tuberculosis pleural con derrame y sin enfermedad pulmonar aparente puede ser la manifestación clínica principal o la primera en aparecer. Aunque la enfermedad es aguda, por lo general desaparece en varias semanas con resorción del líquido, aun si no se le trata, y con frecuencia es seguida de tuberculosis pulmonar o alguna otra localización de la enfermedad².

Algunos autores³, observan que el 65% de los pacientes con PSF que no recibieron quimioterapia antituberculosa, sufrieron tuberculosis en el transcurso de los 5 años siguientes. Se sabe que la prueba de tuberculina, cuando es positiva, nos indica la presencia del bacilo tuberculoso en la persona a quien se le realiza, y por tanto resulta un elemento más a favor del diagnóstico de esta enfermedad. En principio, cuando la prueba es negativa lo niega; no obstante, como toda prueba, tiene sus límites de sensibilidad. Por eso observamos pacientes de infección de enfermedad tuberculosa en los cuales la prueba resulta negativa⁴.

Está descrito que en pleuresias de etiología tuberculosa, la prueba de Mantoux, al menos en la fase agu-

da del proceso, resulta negativa. Para explicar este fenómeno se han emitido diversas teorías: inmunosupresión, secuestros de linfocitos T, período prealérgico, etc, pero ninguna de ellas ha sido debidamente confirmada⁵.

Si esto es cierto, la prueba de tuberculina pierde su valor diagnóstico en la fase aguda de la pleuresía tuberculosa. No obstante, algunos autores⁶, le siguen dando valor y la sitúan dentro de las pruebas utilizadas para decidir si una PSF es o no de etiología tuberculosa.

Se ha señalado que en estas pleuresías, aunque la prueba tuberculina sea negativa de inicio, después de los 2 meses ocurre el viraje tuberculínico⁷, hay quienes piensan que este viraje podría ser debido al llamado efecto *booster*, y que no necesariamente indica que la pleuresía fuere causado por el bacilo tuberculoso; pues un caso de pleuresía de cualquier etiología pudo haber sido infectado por el bacilo, tuberculoso mucho antes y esto explicaría la positividad tardía por el efecto *booster*².

Zinder y Cauther⁸ señalan que el fenómeno *booster* puede demostrarse haciendo las pruebas de tuberculina con un intervalo de una semana; o sea, que si la primera prueba es negativa y la segunda es positiva, podemos decir que estamos en presencia de dicho fenómeno.

Si la segunda prueba resulta negativa podemos plantear que en esa persona no existía infección tuberculosa antigua, con atenuación de la memoria de los linfocitos T, pero no elimina la posibilidad de que hubiera ocurrido una primo-infección reciente que esté todavía en el período prealérgico y que, sin embargo, haya sido capaz de provocar PSF. Si una segunda prueba es positiva, entonces se ha dado el fenómeno de refuerzo *booster*, de ser negativa, la ulterior conversión de la cutirreacción con derivado proteico purificado (PPD) puede interpretarse en forma precisa.

Decidimos realizar este estudio para poder conocer en nuestro medio como se comporta la prueba de tuberculina en casos de PSF, agudos presuntamente tuberculosa o con confirmación de esta etiología, ya que el diagnóstico constituye un problema, y con la utilidad de esta prueba se facilita el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal para conocer el comportamiento de la prueba de tubercu-

lina en PSF. El universo de estudio lo constituyeron todos los casos que ingresaron en los servicios de Neumología y Medicina Interna del Hospital "Manuel Ascunce Domenech", Camagüey-Cuba en el período comprendido desde el 1 de mayo de 2002 hasta el 30 de abril de 2003 y que estuvo constituido por los 30 casos que ingresaron con el diagnóstico de PSF, con estudio citológico del líquido pleural, obtenido por toracentesis, que orientó a etiología tuberculosa: rivalta positivo, pH inferior a 7,3, predominio celular de linfocitos (pudiendo ser en el inicio a polimorfonucleares), proteínas superior a 3 g/100mg, y glucosa inferior a 100mg%; previo interrogatorio, examen físico y otros exámenes que permitieron excluir otras causas de PSF no tuberculosa, igualmente se estudió el líquido pleural para examen directo y cultivo, en busca de bacilo de Koch.

Recolección de los datos

La fuente primaria de los datos fue la Historia Clínica Hospitalaria de cada paciente. Estos datos se reflejaron en una encuesta, confeccionada según criterios de expertos, y que se convirtió en el registro primario definitivo de la misma.

Las variables a estudiar fueron: edad, sexo, color de la piel, lugar de procedencia, antecedentes de prueba de tuberculina y/o enfermedad tuberculosa y factores anergizantes.

Técnicas y procedimientos

A cada uno de estos pacientes se les realizó una prueba de tuberculina al ingreso, a los 7 días y a los 60 días posteriores, excepto a los que fueron reactivos positivos o hiperérgicos con la primera prueba, a los cuales sólo se les realizó la inicial.

La prueba de Mantoux se realizó con Tuberculina RT-23 de 2UT, lote J-05, siguiendo las normas de la OMS⁹ en el tercio superior externo del antebrazo izquierdo para la primera prueba; la segunda en igual localización, pero en el antebrazo derecho; y la tercera en el izquierdo, pero en el tercio inferior.

La lectura se efectuó a las 72 horas, midiendo la induración transversalmente al eje longitudinal del antebrazo con regla milimetrada transparente. La interpretación se hizo de la siguiente forma: 0 mm: no reactor; 1-4 mm: reactor negativo; 5-14 mm: reactor positivo, 15 mm o más o flictenas: reactor hiperérgico.

A todos los casos en que resultaron negativas las 3 pruebas tuberculicas se les realizó una prueba que

midió la respuesta inmune celular (Roseta Espontánea) cuyas cifras normales son: $1,41-2,41 \times 10^9/l$.

Técnica de procesamiento de los datos

Los datos recogidos se procesaron en una microcomputadora IBM Compatible, utilizando el paquete de programas estadísticos MICROSTAT, el cual se utilizó para la confección del fichero; así como para hallar los resultados tanto de estadística descriptiva mediante distribuciones de frecuencia en números absolutos y por ciento, como estadística inferencial con la prueba de hipótesis de proporciones requiriendo siempre un nivel de significación de 0,05.

Definiciones operacionales

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al tiempo de duración de los síntomas respiratorios al ingreso:

- Grupo I: menos de 15 días con síntomas respiratorios.
- Grupo II: de 15 a 29 días con síntomas respiratorios.
- Grupo III: más de 30 días con síntomas respiratorios.

Control semántico

Lugar de procedencia:

- *Urbana*: pacientes procedentes de la ciudad de Camagüey o algunas de las capitales municipales.
- *Rural*: pacientes procedentes del resto de los pueblos y caseríos.
- *Recluso*: todo paciente procedente de cualquier régimen penitenciario.

Fenómeno "booster"

Fenómeno de refuerzo que resulta posterior a la realización de dos pruebas de Tuberculina, con un intervalo de una semana, donde la primera es negativa y la segunda positiva, y que persiste durante los 2 años siguientes⁸.

Conversión

Incremento de 10mm o más de una reacción tuberculínica en un intervalo de 2 años para las personas menores o iguales de 35 años y un incremento de 15mm de más para las personas mayores de 35 años¹⁰.

- Malnutrición por defecto o desnutrido: cuando el índice de masa corporal (IMC) es inferior al 18%¹¹.
- Anciano: toda persona mayor de sesenta años¹².
- Alcohólico: según los criterios de Kicks¹³.

Resultados

Del total de pacientes estudiados encontramos que predominó el grupo de edades entre 25-34 años con 12 casos (40%), seguido por el grupo de 35-44 años y de más de 65 años con 5 (17%) cada uno respectivamente; predominó el sexo masculino en 27 pacientes (90%); el color de la piel blanca en 22 (74%), seguido por la mestiza en 6 (20%). Se constató una mayor frecuencia de enfermos que procedían de zonas urbanas en 18 oportunidades (60%), seguidos de los reclusos en 10 (33%).

Los antecedentes de enfermedad tuberculosa se encontraron en 6 pacientes: 3 de tuberculosis pulmonar y 3 de tuberculosis extrapulmonar, (20%); el 80% restante no tenía antecedentes de haber padecido la enfermedad.

Dentro de los factores anergizantes (Tabla 1), predominó la malnutrición por defecto en 10 enfermos (34%), seguidos de la ancianidad en 5 (17%); 3 pacientes presentaban dermatosis (10%) y 2 alcoholismo (6%). El resto 33% no tenía factores anergizantes.

La Tabla 2 presenta el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas respiratorios y el ingreso, donde se observó en primer lugar el grupo de 30 días y más (Grupo III), en 11 pacientes (36%), seguidos del (Grupo II) enfermos con 15 a 29 días de los síntomas en 10 (34%) y en el de menos de 15 días (Grupo I) con 9 casos (30%).

La Tabla 3 donde quedan reflejados los resultados de las pruebas de tuberculinas realizados al Grupo I se puede apreciar que la totalidad de estos pacien-

Factores anergizantes	Nº	%
Dermatosis	3	10
Malnutrición por defecto	10	34
Alcoholismo	2	6
Ancianidad	5	17

Fuente: Registro primario (p: 0,01)

Tabla 1.
Distribución según factores anergizantes.
Hospital clínico quirúrgico docente "Manuel Ascunce Domenech". Camaguey

Tabla 2.
Distribución según la duración de los síntomas

Duración de los síntomas	Nº	%
Grupo I (< 15 días)	9	30
Grupo II (15-29 días)	10	34
Grupo III (30 días o más)	11	36
Total	30	100

Fuente: Registro primario (p: 0,01)

Tabla 3.
Comportamiento de la prueba de tuberculina en el Grupo I

Prueba de tuberculina	Anergia	Interpretación		Hiperergia
		Reactor neg.	Reactor pos.	
Primera	7	2	-	2
Segunda	7	-	-	2
Tercera	4	-	-	5

Fuente: Registro primario (p: 0,05)

Tabla 4.
Comportamiento de la prueba de tuberculina en el Grupo II

Prueba de tuberculina	Anergia	Interpretación		Hiperergia
		Reactor neg.	Reactor pos.	
Primera	5	-	2	3
Segunda	5	-	-	-
Tercera	-	-	-	5

Fuente: Registro primario (p: 0,05)

Tabla 5.
Comportamiento de la prueba de tuberculina en el Grupo III

Prueba de tuberculina	Anergia	Interpretación		Hiperergia
		Reactor neg.	Reactor pos.	
Primera	3	-	-	8
Segunda	3	-	-	-
Tercera	3	-	-	-

Fuente: Registro primario (p: 0,04)

tes en número de 9, resultaron negativos en la primera prueba (100%), al practicar una segunda prueba, 7 pacientes continuaron siendo anérgicos y 2 se tornaron hiperérgicos.

Con la tercera prueba de tuberculina se pudo apreciar que 3 de los 7 pacientes que se mantuvieron anérgicos en la segunda prueba se sumaron a los 2 positivos de infección en esta última; quedando 5 pacientes hiperérgicos.

Los resultados de las pruebas de tuberculina en los 10 pacientes del Grupo II quedan ilustrados en la Tabla 4, observándose que el 50% de los pacientes

fueron negativos (5 enfermos), y en la misma cantidad resultó positiva la cutirrelación, con una primera prueba.

La Tabla 5 muestra el resultado del test de Mantoux en pacientes con 30 días o más; o sea, en la fase crónica (Grupo III), siendo la mayoría positivos en la primera prueba (8 pacientes), y solo 3 resultaron negativos en las 3 pruebas de tuberculina (27,27%), del total de pacientes en este grupo.

Discusión

Bouros¹⁴ en Grecia, Valds¹⁵, Vidal Plá y Manzano¹⁶, en España, plantean que la tuberculosis es la causa más frecuente de derrame pleural en pacientes menores de 35 años, y que es una enfermedad de jóvenes lo que coincide con nuestros resultados.

Valds¹⁵ en un estudio de 642 pacientes con derrame pleural tuberculoso, reporta que 401 pertenecían al sexo masculino y 241 al femenino; señalándose que el hombre está más expuesto a situaciones de hacinamiento, como son las grandes industrias, talleres, prisiones, también está relacionado con el hábito de fumar más que las mujeres. En nuestro estudio predominó el color de la piel blanca, lo que coincide con investigaciones realizadas por Follador¹⁷ en Brasil y Rieder en París¹⁸.

Es conocido que en las zonas urbanas el hacinamiento es mayor y por tanto existe un riesgo elevado de adquirir la enfermedad, como observamos en nuestra serie y es señalado por Aktoger en Turquía¹⁹; al igual que en este trabajo, en el último decenio la situación de esta enfermedad se ha agravado debido a que la creciente población de las prisiones provocó hacinamiento en estos medios, elevando las tasas de infección por tuberculosis¹⁶. En esta serie el 20% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad tuberculosa y el resto (80%) no tenían antecedentes; Avila²⁰, en Caracas en 20 casos de tuberculosis pleural no encuentra antecedentes de tuberculosis en sus pacientes.

Comstock y O'Brien²¹ y Anais y Regueiro²², coinciden en que la malnutrición por defecto es una de las predisposiciones más frecuentes asociadas a la tuberculosis; como observamos en esta serie. Los ancianos tienen tendencia a la anergia, por ello se pone en duda el valor de la prueba de tuberculina en los ancianos, ya que la mayoría de ellos ofrecen una cutirreacción al PPD por la declinación con la edad del sistema inmunitario¹⁴, como lo detectamos en

este trabajo en que el 17% eran pacientes mayores de 60 años. Debe tenerse en cuenta como factores anergizantes la vacunación reciente con virus vivos, la ingestión de esteroides, citostáticos y el alcoholismo, así como el sida, infecciones recientes, sarcoidosis y neoplasias²³. Follador¹⁷, obtiene en tiempo promedio de duración de los síntomas de 6 semanas; Avila²⁰, reporta menos de 4 semanas de evolución. Es útil determinar el tiempo de duración de los síntomas ya que en la mayoría de las personas la prueba de la tuberculina se hace positiva de 6 a 8 semanas después de la infección. El derrame exudativo serofibrinoso se produce en el plazo de 3 a 6 meses a partir de la infección primaria y la mayoría de los enfermos son reactivos a una prueba de tuberculina. De ahí que cabe esperar diferentes resultados de esta prueba de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad: con menos de 15 días, presentaron una cutirreacción negativa, a menos que tengan el antecedente de enfermedad tuberculosa² aquellos que muestran cutirreacción negativa sin influencia de algún factor o enfermedad anergizante deberán realizar viraje tuberculínico en las ocho semanas aproximadamente, esto explica que pacientes con más de 30 días de evolución sean en su mayoría tuberculino positivos en una primera prueba. Geibert²⁴ plantea que si la prueba de Mantoux se realiza al inicio del cuadro clínico de una pleuresía tuberculosa, esta puede resultar negativa hasta en el 30% de los pacientes.

Al realizarse una segunda prueba de Mantoux, 7 enfermos continuaron siendo anérgicos, y 2 se tornaron hiperérgicos, coincidiendo que éstos tenían antecedentes de enfermedad tuberculosa, cuya cutirreacción se había desvanecido con el tiempo.

Los pacientes con una disminución de la capacidad de respuesta a la tuberculina (efecto debilitador o *warning effect*) ofrecen cutirreacción negativa con una primera prueba y con la repetición a los 7 días puede detectarse capacidad, de respuesta, la cual fue estimulada por la primera prueba. Este fenómeno (*booster effect*) se ha observado en todas las edades, aunque es más frecuente a medida que aumenta la edad¹⁰. Con la tercera prueba de tuberculina apreciamos que 3 de los 7 enfermos que se mantuvieron anérgicos en la segunda prueba se sumaron a los 2 positivos de infección en esta última, quedando 5 pacientes hiperérgicos, permitiendo apreciar la conversión tuberculina que debe ocurrir en las pleuresías tuberculosas que resultan negativas si se les aplica el test de Mantoux en fase aguda y que cuando se les repite después de 8 semanas observamos viraje, a menos que exista alteración de la inmunidad celular⁹.

A los cuatro pacientes que persistieron anérgicos en las 3 pruebas, se les realizó test de Roseta Espontánea, como medición del estudio de inmunidad mediada por células, y en 2 pacientes la misma fue anormal y los otros 2 pacientes presentaban más de un factor y/o enfermedad anergizante.

El hecho de que el 50% de los casos fueron positivos de inicio, se explica porque 4 tenían el antecedente de haber padecido tuberculosis en años precedentes y no tenían ningún factor anergizante.

El paciente restante consideramos que estuvo relacionado este resultado con el tiempo de duración de su cuadro clínico, ya que refirió síntomas respiratorios durante 29 días, comportándose como las pleuresías tuberculosas que han pasado la fase aguda; de ahí que reaccionara positivamente con la aplicación del PPD.

El 50% de los pacientes restantes fueron anérgicos en la primera prueba, éstos oscilaron en dos o tres semanas de duración de los síntomas, lo que explica que aún no tenían capacidad de respuesta. En un segundo test de Mantoux se mantuvieron sin variación alguna y al cabo de los 60 días con una tercera prueba, el 100%, es decir, los 5 pacientes realizaron verdadero viraje tuberculínico y no un fenómeno de refuerzo, ya que en la segunda prueba fueron negativos. De esta forma se comportaron de acuerdo a lo planteado en PSF de etiología tuberculosa, donde existe viraje en unas 6 u 8 semanas posteriores a una primera prueba tuberculínica²⁵.

En los enfermos del Grupo III que reaccionaron positivamente (hiperérgico) en una primera prueba apoya el diagnóstico de tuberculosis pleural, éstos ya habían pasado la fase aguda, suficiente para reaccionar al PPD⁷. Los 3 pacientes que no reaccionaron en ninguna de las pruebas, no se comportaron como una tuberculosis pleural con derrame ya que contaban con más de un mes de evolución, sumando los 60 días esperado para la realización de la tercera prueba, esto supera el tiempo de duración del período prealérgico de Debré, necesario para la expresión de una sensibilidad tuberculínica⁴.

Teniendo en cuenta que estos 3 pacientes no tenían ningún factor o enfermedad asociada energizante y que el test de Roseta Espontánea, fue normal, es posible que fuesen portadores de una PSF no tuberculosa.

En muchas series de enfermos la tuberculosis comprobada y sin motivo conocido para presentar anergia el 1-2% no reacciona al PPD, por lo que una prueba tuberculínica negativa no excluye de forma definitiva la posibilidad de tuberculosis activa²⁶.

Conclusiones

1. Se demuestra en este estudio un predominio de las personas jóvenes, color de la piel blanca, masculinos y de procedencia urbana.
2. La mayoría de los pacientes no tenían el antecedente de tuberculosis y la malnutrición por defecto fue el factor energizante más frecuente.
3. Los pacientes con menos de 15 días con síntomas respiratorias fueron en su totalidad negativos a una primera prueba de tuberculina, y realizaron viraje tuberculínico a los 60 días, excepto los que presentaban factores energizantes.
4. La mitad de los pacientes con síntomas respiratorios entre 15 y 29 días resultaron tuberculino positivos en la prueba inicial, y el resto realizó viraje tuberculínico en la tercera prueba.
5. La mayoría de los pacientes con más de 30 días con síntomas respiratorios fueron hiperérgicos en una primera prueba de tuberculina.

Bibliografía

1. Raviglione M, O'Brien J. Tuberculosis. En: (Ed) Braunwalde, Fanci A, Kaspé D, Hanser S, Longo D, Jameso NL. *Principios de medicina interna de Harrison* 15a Ed. Madrid: Mc Graw-Hill, 2001;1209-22.
2. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. *MMWR* 1994;43:1-13.
3. Isemar M. Tuberculosis. En: *Bewwett J, Plum F. Principios de Medicina Interna de Cecil*. 20ªed. México: Mc Graw-Hill Interamericana, 1998;1941-8.
4. O'Brien J. *Preventive therapy, in clinical tuberculosis*. 2 ed. PDO Davies (ed). London: Chapman and May, 1998;397-416.
5. Cantwell M, Snider D, Cauthen G. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985-1992. *JAMA* 1995;272:535-9.
6. Center for Disease Control: prevention and control of tuberculosis in facilities providing long term care to the elderly, recommendation of the advisory committee for elimination of tuberculosis. *MMWR* 1992;39:7-20.
7. American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;149:1359-64.
8. Snider R, Cauthen G. Tuberculin skin testing of Hospital Employees: Infection "Boosting" and two step testing. *Am J Infect Control* 1998;16:305-11.
9. Prueba de Tuberculina Standard de la OMS. Documento de la OMS, 1975;3-
10. Thompson N. The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Resp Dis* 1997;119:527-9.
11. Anzola Pérez E. La atención de los ancianos: un desafío de los años 90. *OPS Public Cientif* 1996;546:257-9.
12. Ministerio Salud Pública. Cuba: Atención Hospitalaria al Adulto Mayor, 1997;35.
13. Kick S. Evaluación y manejo del abuso crónico del alcohol. *Hospital Practice* 1999;3:14-21.
14. Bouros D. Incidence of tuberculosis in Greek Armed Forces from 1965-1993. *Respir* 1997;64:336-40.
15. Valds L. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1997;109:158-62.
16. Vidal Plá R, Ruiz Manzano J. ¿Aumenta la tuberculosis en España? *Med Clin (Barc)* 1997;86:845-7.
17. Follador E. Tuberculosis pleural effusions: Clinical and Laboratory evaluation. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ. Sao Paulo* 1993;46:136-9.
18. Rieder H. Epidemiology of tuberculosis in Europe. *EUR Respir J* 1997;22 (Suppl):620-32.
19. Aktogu S. Tuberculosis pleural effusions. *EUR Resp J* 1998;23:2031-5.
20. Avila J. Utilidad de la Ademosina Deaminasa en el diagnóstico de derrame pleural tuberculoso. *Med Intern* 1990;6:44-56.
21. Comstock G, O'Brien R. Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1992;6:745-68.
22. Anais A, Regueiro J, López L. *Inmunología*. 3 ed. T1. Madrid: Ed Compost, 1995,161-6.
23. Weissenbacher M, Salvatella R, Hortal M. El desafío de las enfermedades emergentes y reemergentes. *Rev Med Uruguay* 1998;14:49-60.
24. Seibert A. Derrame pleural tuberculoso 20 años de experiencia. *Chest* 1991;99:883-6.
25. Ellner JJ. The immune response in human tuberculosis. Implications for tuberculosis control. *J Infect Dis* 1998;176:1351-4.
26. Dye C. Global burden of tuberculosis: Estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999;282:677-80.