

Tuberculosis Pleural

WILLIAM ARCINIEGAS QUIROGA¹, DORA LUISA ORJUELA ZULUAGA², FABIO BOLIVAR GRIMALDOS³.

La distribución etiológica del derrame pleural depende de cada área geográfica, edad de la población, método de diagnóstico utilizado, y puede cambiar con el tiempo. Una causa tuberculosa debe considerarse en todos los pacientes con derrame pleural de tipo exudado. En este estudio descriptivo retrospectivo, se incluyeron pacientes con diagnóstico de tuberculosis pleural sin discriminación de edad, género, método de diagnóstico utilizado. La muestra fue seleccionada entre los pacientes que egresaron de un centro de referencia de tercer nivel de atención. El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia, las principales manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico, costos hospitalarios y complicaciones de la tuberculosis pleural. Se puede afirmar que se tuvieron 47 casos, entre 6 años y 75 años de edad, con un promedio de 36.1 años, 2 casos fueron menores de 15 años. 70.2% fueron hombres, 70.2% procedentes de Pereira. Se comprometieron por igual el lado derecho y el izquierdo y un caso fue bilateral. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron la fiebre en 95.4% disnea y tos en 61.3%, dolor torácico en 47.7%. Se le realizó diagnóstico por biopsia pleural con aguja a 41 (93.1%) casos; y Bk (bacilo Koch) directo a 42 casos, con 2 positivos. Se solicitó cultivo de Bk a 31 con positividad en 8 (25.8%). **Conclusión:** la biopsia pleural con aguja fue el método más útil para diagnosticar tuberculosis, con resultado positivo del 93%. *Salud UIS 2005;37:127-132.*

Palabras claves: tuberculosis, pleura

The etiologic distribution of the pleural effusions depend on each geographical area, population age, of the method of diagnosis used and it can change with the time. The Tuberculous should be considered in all the patients with pleural effusions of type exudative. In a descriptive, retrospective study, we includes patients with diagnosis of Pleural Tuberculosis without being discriminated against the age, sex, and the method diagnosis used to come out of a center of reference of third attention level. The objectives of the present work were to determine the frequency, the main clinical manifestations ,the abording diagnosis, hospital costs, and complications of the pleural tuberculosis There were 47 cases, between 6 and 75 years, with a 36.1 year- old average, two cases were smaller than 15 years.70.2% were men. From come of Pereira 70.2%, committed equally the right side and the left one and a case was bilateral. The clinical symptoms frequent more were : fever in 95.4%,dyspnea and cough in 61.3%,chest pain 47.7%.Is carried out I diagnosis for pleural biopsy with needle biopsy of the pleura in 41 (93.1%) case; BK (Bacillus of Koch) direct to 42 cases, with two positive. One requests cultivation from BK to 31 with positive in 8 (25.8%). Conclusion: The needle biopsy of the pleura was the method useful more for diagnosis of Tuberculosis certainty with positive of 93%. *Salud UIS 2005;37:127-132.*

Key words: tuberculosis, pleura

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa producida por micobacterias con amplia distribución mundial y con una presentación clínica diversa. Esta situación merece atención, ya que una tercera parte de la población mundial se encuentra infectada por este tipo de micobacteria. Esta enfermedad se ubica en segundo lugar como causa de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial después del virus de inmunodeficiencia adquirido (VIH). Se reportan más de ocho millones de casos nuevos al año de

Tuberculosis, entre ellos, dos millones de muertes, la mayoría de estas son prevenibles¹.

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.

La coinfección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un factor de riesgo que agrava la situación epidemiológica de la tuberculosis, especialmente en países en desarrollo. Este virus induce una inmunodepresión progresiva, que favorece la reactivación de la tuberculosis en personas con una infección tuberculosa latente y la progresión hacia la enfermedad en aquellas con primo infección o reinfección tuberculosa. La enfermedad tuberculosa agrava el curso de la infección por VIH. 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

¹ Médico Neumólogo. Profesor Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira

² Médica Internista. Profesora Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira

³ Médico Internista Neumólogo. Profesor Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Fabio Bolivar Grimaldos

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. La infección por VIH es el más poderoso factor conocido que aumenta el riesgo de progresión a enfermedad en los infectados con *M. Tuberculosis*. El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en una persona con ambas infecciones es del 50%².

La tuberculosis se desarrolla en dos etapas. La primera etapa ocurre cuando una persona se expone a otro individuo contagiante (infección tuberculosa primaria). La mayor parte de los individuos infectados por el bacilo Koch, no presentan síntomas ni signos asociados a esta infección, pero tienen el riesgo de desarrollar tuberculosis por que el bacilo persiste durante toda la vida. La segunda cuando el individuo infectado desarrolla la enfermedad. Los casos extrapulmonares no son contagiosos, a menos que presenten al mismo tiempo una tuberculosis pulmonar. La presentación extrapulmonar puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes de TB extrapulmonar son pleural, ganglionar, meníngea y ósea³.

Las causas más frecuentes de derrame pleural, son insuficiencia cardiaca, neumonía, cáncer, tuberculosis. Existen algunas diferencias entre enfermedad benigna y maligna de la pleura, con relación a los síntomas. Los pacientes con malignidad tienden a tener síntomas de más larga evolución, los más frecuentes son el dolor torácico y la disnea. En enfermedad benigna, es frecuente la fiebre, pero no existe ningún síntoma que ayude a diferenciarlos de manera inequívoca.

Existen varias enfermedades diferentes que se asocian a derrame pleural. Ante un derrame pleural debemos responder dos preguntas: 1- Es un exudado o un trasudado?. 2- Si es un exudado cual es la causa?⁴.

En relación a la diferenciación entre trasudado y exudado, los parámetros de Light no han sido superados^{5, 6}. La sensibilidad para exudados no suele mejorar a la ofrecida por los criterios de Light, aunque con frecuencia se obtiene una mejor especificidad. No existe acuerdo sobre el punto de corte con mayor rendimiento diagnóstico para el colesterol en el líquido pleural. Por todo ello, la aplicación de otros criterios sólo parece tener utilidad en algunos pacientes con características clínicas de trasudado y bioquímicas de exudado (en relación a un tratamiento diurético).

La toracentesis esta indicada si hay derrame pleural significativo (derrame pleural de más de 10 mm en

ecografía o radiografía en decúbito lateral). El 80% de los derrames pleurales asociados a insuficiencia cardiaca son bilaterales, 75% resuelven en 48 horas de iniciado el tratamiento.

La población bacilar descrita en la pleuritis tuberculosa es pequeña, y su mecanismo patogénico es esencialmente inmunológico, en respuesta a antígenos micobacterianos en el espacio pleural de focos subpleurales drenados, esto explica por que la pleuritis tuberculosa se caracteriza por granulomas en la biopsia pleural. La respuesta cutánea al derivado proteínico purificado (PPD) puede ser negativa en el 30% de los pacientes con derrame pleural.

Cuando evaluamos pacientes con exudado pleural, es importante descartar la presencia de TB. Si un paciente con pleuritis TB no es tratado resolverá espontáneamente, pero tiene la probabilidad de desarrollar TB extrapulmonar en un 65% en los próximos 5 años. La TB extrapulmonar puede ser más común con el advenimiento de la infección por VIH, y el riesgo de TB se incrementa en la población inmunosuprimida⁷.

En los Estados Unidos una porción menor de los derrames pleurales exudativos son causados 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 pacientes⁸ 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 bioquímicos⁹, como adenosina deaminasa (ADA), gama interferón (INF-g) producido por los linfocitos CD4¹⁰ y la reacción en cadena de polimerasa (PCR)¹¹, 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 confirmada¹². Los resultados de PCR son variables entre 42% y 81% y se requiere mejorar este método.

El diagnóstico de pleuritis TB es sugerido con un nivel de ADA, que es una enzima que participa en el metabolismo de las purinas, cataliza la conversión de adenosina a inosina, predomina en los linfocitos T, su actividad plasmática es alta en enfermedades donde la inmunidad celular es estimulada. La mayoría de ADA en TB es subclase 2, sin embargo en la práctica clínica la diferencia entre subclase 1 y 2 no es significativa, un valor mayor de 47 U/L según un estudio 254 pacientes

de Valdes¹³ presento positividad de (99.6%). La sensibilidad y especificidad de ADA depende de la prevalencia de tuberculosis en la población.

En el estudio de Villegas MV, et al¹⁴ 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%.

La auramina y rodamina son colorantes inespecíficos, fluorescentes bajo luz ultravioleta, que se unen a los ácidos micólicos de las micobacterias, tiene mejor sensibilidad en las muestras paucibacilares que la técnica tradicional de fucsina, se puede observar con menor aumento, permitiendo examinar más campos en menor tiempo.

La toracoscopia debería ser considerada cuando exámenes menos invasivos han fallado para obtener un diagnóstico. En nuestra región la causa más frecuente de derrame pleural de tipo exudado es el origen tuberculoso¹⁵, es el sitio más común de compromiso extrapulmonar. Existe una aparente reducción en la incidencia de TB en Risaralda en las formas pulmonar y extrapulmonar; en 1997 hubo 8.3 casos por 100.000 habitantes y disminuyó en 2001 a 2.0 casos; debida a la menor búsqueda de casos.

MATERIAL Y METODOS

En un estudio descriptivo retrospectivo desde Enero 2000 a Agosto 2004, se incluyeron pacientes que egresaron con diagnóstico de tuberculosis pleural sin discriminar por edad, género, método de diagnóstico, en el Hospital universitario san Jorge de Pereira (HUSJ), el cual es un centro de referencia de tercer nivel de atención para la población del departamento de Risaralda y municipios vecinos de otros departamentos. El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia, manifestación clínica, abordaje diagnóstico, costos hospitalarios, complicaciones de la tuberculosis pleural.

Se definió derrame pleural tuberculoso, aquel que presente positivo alguno de los siguientes criterios: cultivo positivo para *Micobacterium tuberculosis* en líquido o biopsia pleural, Baciloscopia directa positiva de líquido pleural, espécimen de biopsia pleural con granulomas con necrosis de caseificación.

Se recolectaron los datos de la historia clínica del hospital. Se utilizaron las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, síntomas clínicos, métodos de diagnóstico, factores predisponentes, asociación con Sida, estancia hospitalaria, costos de hospitalización para la cual la institución tiene una factura de egreso.

RESULTADOS

Se presentaron 47 casos. La edad oscilo entre 6 años y 75 años, con un promedio de 36.17 años, 2 casos fueron menores de 15 años, el 68% estaba entre 15 y 45 años. Por género 33 casos (70.21%) fueron hombres y 14 (29.79%) casos fueron mujeres. Procedían de Pereira 33 (70.21%), de otros municipios 14 (29.79%). Se comprometió en igual proporción el lado derecho como el izquierdo y un caso fue bilateral.

El tiempo de evolución fue menor de 30 días, para el 80.8% de los casos, el mayor tiempo en consultar fue 7 meses. Un caso presento derrame pleural 4 años antes y se diagnóstico TB pleural por biopsia, pero no recibió tratamiento, con mejoría del derrame y reaparición de este con nueva comprobación por biopsia pleural.

Los síntomas clínicos mas frecuentes fueron la presencia de fiebre en 95.45% disnea y tos en 61.36%, dolor torácico en 47.72%. Un paciente de 75 años fue asintomático (tabla 1). 46 casos tuvieron características de exudado, linfocítico, un caso trasudado y predominio de neutrofilos, el cual fue asociado a SIDA.

De los 47 casos, se le realizo diagnóstico por biopsia pleural con aguja percutanea a 41 (93.18%). 4 casos se diagnosticaron después de decorticación por supuesto "empiema pleural bacteriano", presentando granulomas con necrosis caseosa, pero en ningún caso se había realizado biopsia con aguja. Se realizo Bk directo a 42 casos, 2 fueron positivos. Se solicito Bk cultivo a 31 casos con positividad en 8. En un caso el examen de adenosina deaminasa fue negativo, pero positivo a la biopsia con aguja (tabla 2).

El tamaño del derrame pleural en la radiografía con compromiso del hemitorax, fue masivo en 40.90%, un tercio en el 31.8%, 2 tercios en el 27.27%,

La asociación simultánea con otras localizaciones fue un caso en tratamiento para TB pulmonar con un mes y medio de iniciado presento derrame pleural, con biopsia percutanea positiva para TB. Un caso con SIDA presento compromiso pleural bilateral, pericardico, peritoneal. Un caso fue contacto TB 5 años antes.

A las biopsias pleurales se les realizó coloración de Ziehl Neelsen para detección de bacilos, resultando negativas en todos los casos.

En 9 casos se demostraron en la ecografía septos en la pleura.

El costo promedio de cada hospitalización fue de \$3'058.000 con valor máximo de \$10'332.000. El costo del día de estancia hospitalaria promedio fue de \$244.640.

Como complicación 2 casos presentaron empiema pleural, que se interpretaron como bacterianos inicialmente, se realizó toracotomía de limpieza. No existió complicación en los procedimientos.

DISCUSIÓN

En este estudio un caso de TB pleural fue documentado reactivado a los 4 años en la pleura; 3 casos en el estudio de Mikkelsen que a los 21 meses se reactivaron en tuberculosis miliar (incluida meníngea), TB ósea, TB pulmonar apical¹⁶.

El 80% de los pacientes del presente estudio, remitidos a nuestra institución, fueron inicialmente diagnosticados como neumonía bacteriana con derrame pleural, iniciándose antibiótico, sin mejoría.

El empleo de la ecografía torácica, permite, en la mayoría de las ocasiones, un manejo más rápido y eficiente de las enfermedades pleurales, ya que posibilita la toma de decisiones no sólo en función de la existencia de un derrame pleural, sino también en atención a sus características, localización y cuantía. En 9 casos se demostraron septos, por ecografía, lo cual no es frecuente en TB.

La población bacilar en la pleuritis TB es escasa y su mecanismo patogénico es esencialmente inmunológico, esto explica que la identificación de pleuritis TB sea basado en la presencia de granulomas en la biopsia pleural.

La baciloscopia del líquido pleural poco aporta al diagnóstico de tuberculosis pleural, en el presente estudio 2 casos fueron positivos, pero de manera simultánea fueron positivos en la biopsia con aguja. La búsqueda de bacilos en la biopsia no debería realizarse de manera rutinaria ya que su aporte es muy pequeño y para el presente estudio ninguno. El cultivo de BK del líquido pleural es de poca sensibilidad 25% y en un solo caso fue el único método definitivo de diagnóstico. Existen diferentes medios de cultivo, como Bactec el cual tiene la ventaja que su tiempo de crecimiento es de 3

semanas, comparado con el medio de Lowestein Jensen que es de 8 semanas y es el tradicionalmente utilizado en Colombia. Debido a la positividad en el presente estudio con el medio de Bactec se debería utilizar este medio si existen estudios que avalen su mayor efectividad a pesar que tiene un mayor costo, pero en enfermedad tuberculosa lo ideal es cortar tempranamente la cadena de contagio y diseminación de la enfermedad, sufrimiento, con inicio de tratamientos en forma temprana.

Para el diagnóstico de la TB pleural se utiliza ADA, interferón gamma. Sin embargo, faltarían estudios sobre la rentabilidad, y confiabilidad de ADA y sus isoenzimas; aun no se han estandarizado sus valores y existe controversia si un exudado linfocítico debería ser tratado para tuberculosis con la presencia de ADA elevado en el líquido pleural. Existiría beneficio en pacientes con alta probabilidad clínica de tuberculosis, en los que un diagnóstico histológico puede conllevar dificultades por el escaso líquido pleural disponible o por tener riesgo elevado en la biopsia pleural. En nuestro medio, la utilización del interferón gamma, no sustituye a la biopsia pleural transparietal.

En las técnicas de PCR, algunos estudios ofrecen resultados prometedores, la rentabilidad parece ser inferior en muestras con escasa carga bacilar, lo que, unido a la existencia de falsos positivos, hace que su aplicación práctica no parezca indicada hasta que queden mejor definidos ambos valores predictivos.

Al evaluar diferentes parámetros bioquímicos y microbiológicos realizados simultáneamente en sangre y pleura, no se encuentra un método único que sea diagnóstico conclusivo como la biopsia pleural^{17, 18}.

La biopsia pleural percutánea es una técnica simple, segura y mínimamente invasiva, En este estudio fue el método de diagnóstico más sensible y es similar a otros estudios^{19,20, 21} hizo diagnóstico de tuberculosis en el 93.18% de los casos de la enfermedad.

El promedio en muestras de biopsia pleural fue de 4. Al definir la sensibilidad de la biopsia pleural con aguja, este número parece ser óptimo, según Jiménez et al, al ejecutar una muestra el diagnóstico se hizo en el 54% y al ejecutar 4 muestras se aumentó al 89% en cáncer, pero en diagnóstico de TB, tomar más muestras no aumentó la sensibilidad²².

Se ha descrito la biopsia pleural percutánea bajo guía de imágenes de radiología y técnicas de inmunohistoquímica para aumentar su campo diagnóstico y mayor exactitud, dejando el uso de la toracoscopia para una minoría de pacientes²³.

Cuando la biopsia pleural es tomada debería enviarse a patología y cultivo de Bk para aumentar su sensibilidad diagnóstica. Cuando un estudio de biopsia pleural percutánea no es conclusivo, el repetir la biopsia incrementa significativamente el diagnóstico²⁴. No se envió ninguna muestra de biopsia a cultivo Bk.

La asociación TB y SIDA es frecuente en muchas áreas, en el presente estudio se solicitaron 5 estudios de comprobación de VIH, de los cuales 2 fueron positivos, una niña de 6 años y una mujer de 40 años, pero debería ser solicitado el examen con más frecuencia. El promedio de estancia fue de 12.5 días. El tiempo de espera de los resultados, incrementa notablemente los costos del diagnóstico, En el estudio de Villena et al²⁵, no se encontró diferencia en las complicaciones, con hallazgos similares a otros estudios, en la toma de la biopsia pleural percutánea de manera ambulatoria en 100 pacientes consecutivos.

Los programas de tuberculosis mal manejados están amenazando con hacer la tuberculosis incurable.

CONCLUSIONES

La tuberculosis pleural es más frecuente en menores de 45 años. La principal manifestación clínica es la fiebre. La comprobación diagnóstica de tuberculosis extrapulmonar debe ser bacteriológica o histológica, y se deberían utilizar todos los métodos diagnósticos disponibles para lograrlo. La biopsia con aguja debería ser el método de elección para estudio del derrame pleural de tipo exudado de causa no conocida. Debería realizarse el procedimiento en forma ambulatoria para disminuir los costos hospitalarios

REFERENCIAS

- Raviglione MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis*. 2003; 83: 4-14
- Ministerio de Salud de Colombia, normas técnicas y guías de atención del VIH/Sida, Bogotá 2000
- Reported tuberculosis in the united states, 1999, Atlanta: Centers for disease control and prevention, august 2000
- Light RW, Pleural diseases. 4 edición. Baltimore. Williams and Wilkins. 2001
- Light RW, MacGregor MI, Luchsinger PC, Ball WC. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77:507-13.
- Metintas M, Alatas O, Alatas F, et al. Comparative analysis of biochemical parameters for differentiation of pleural exudates from trasudates Light's criteria, cholesterol, bilirubin, albumin gradient, alkaline phosphatase, creatinine kinase, and uric acid. *Clin ChimActa* 1997; 264: 149-162.
- Tuberculosis in relation to human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome. in: Iseman md. a clinician's guide to tuberculosis. Philadelphia: lippincott Williams and Wilkins, 2000: 199-252.
- Haro M, Ruiz-Manzano J, Gallego M, et al. Pleural tuberculosis: analysis of 105 cases. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.1996; 14:285-289.
- Valdes L, San Jose´ E, Alvarez D, et al. Diagnosis of tuberculous pleurisy using the biologic parameters adenosine deaminase, lysozyme, and interferon gamma. *Chest*.1993;103:458-465
- Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortunode-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Interferon-gamma in 388 immunocompromised and immunocompetent patients for diagnosing pleural tuberculosis. *Eur Respir J*.1996; 9:2635-2639.
- Querol JM, Minguez J, Garcia-Sanchez E, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by polymerase chain reaction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152:1977-1981.
- Villena V, Rebollo MJ, Aguado JM, et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Clin Infect Dis*.1998; 26:212-214.
- Valdes L, Alvarez D, San Jose´ E, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med*.1998; 158:2017-2021.
- Villegas MV, Labrada LA, Saravia NG. Evaluation of polymerasa Chaín reaction, adenosine deaminase and interferon gamma in pleural fluid for the differential diagnosis of pleural tuberculosis. 2000, *Chest*;118(5):1355-64
- Eficacia de la biopsia pleural con aguja en el diagnóstico de la enfermedad pleural. *Revista médica de Risaralda*. Mayo 2003; 9 (1):19-25
- Mikkelsen KL, Faurschou P, Ugeskr laeger. Primary tuberculous plaurisy. The course of 3 untreated cases. 1994; 156(37):5312-3
- Fijalkowski M, Graczyk J. Tuberculous pleurisy. 2001. *Pol Merkuriusz Lek*; 11(65):389-93
- Azis S, Agha F, Rizui SM. Diagnosis of pleural effusions. 1992. *J Pork Med Assoc*; 42(8):178-9
- Canto A, Rivas J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin *Chest* 1983 Vol. 84 pp. 176–179
- Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis: Clinical value, complications, technical problems, and patient

- experience Chest 1987 Vol. 91 pp. 817–822
21. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura Chest 1975 Vol. 67 pp. 536–539
 22. Jiménez D, Pérez-Rodríguez E, Díaz G, Fogue L, Light RW. Determining the optimal number of specimens to obtain with needle biopsy of the pleura. 2002. Respir Med; 96(1):14-7
 23. Sreaton NJ, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the pleura. 2000. Radiol Clin North Am; 38(2):293-301
 24. Suri JC, Goel A, Gupta DK, Bhatia A. Role of serial pleural biopsies in the diagnosis of pleural effusions. 1991. Indian J Chest Dis Allied Sci; 33(2):63-7
 25. Villena V, López A, de Pablo A, et al. Ambulatory diagnosis of patients requiring a pleural biopsy: study of 100 consecutive cases. 1997; Arch bronconeumol; 33(8):395