

Adenosina desaminasa en el diagnóstico molecular de pacientes con pleuritis tuberculosa y su relación con la respuesta inmunológica

Erika Patricia Solano Fontalvo¹ , Laura Vanesa Ríos Samper² , Xintia Raquel Sarmiento Parra³ , Karen Lorena Mesa Cruz⁴ , Laura Camila Acosta Wilchez⁵ 
Francisco Javier Hernández Ortega⁶ 

1 Erika Patricia Solano Fontalvo*, Universidad de Oriente Venezuela, erikapatriciasolanofontalvo@yahoo.es

2 Laura Vanesa Ríos Samper, Universidad El Bosque, lauravanesars@gmail.com

3 Xintia Raquel Sarmiento Parra, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Xintia-123@hotmail.com

4 Karen Lorena Mesa Cruz, Universidad Antonio Nariño, karmesa@uan.edu.co

5 Laura Camila Acosta Wilchez, Universidad Nacional de Colombia, lacacostawi@unal.edu.co

6 Francisco Javier Hernández Ortega, Universidad Cooperativa de Colombia - Pasto, fran.jhho@gmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2020

Aceptado el 05 de noviembre de 2021

On-line el 20 de enero de 2022

Palabras Clave: Pleuritis tuberculosa, tuberculosis pleural, derrame pleural tuberculoso, adenosina desaminasa, anergia.

Keywords: Tuberculous pleuritis, pleural tuberculosis, tuberculous pleural effusion, adenosine deaminase, anergy.

Resumen

Se realizó una revisión sistemática, en donde se evidenció un análisis acerca de la utilidad de la adenosina desaminasa desde la interpretación de sus puntos de corte, la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos. Con el fin de llegar a un relacionamiento de los contextos de tuberculosis pleural con la variación de los niveles de adenosina desaminasa y la anergia desde una interpretación fisiopatología e inmunológica. Para una comprensión del papel de esta enzima en el diagnóstico e inmunoterapia en relación con *Mycobacterium tuberculosis*, en donde la anergia es fundamental de los pacientes.

Abstract

A systematic review was carried out, where it was evidenced an analysis about the usefulness of adenosine deaminase from the interpretation of its cut-off points, sensitivity, specificity and predictive values. In order to get to a relationship of the contexts of pleural tuberculosis with the variation of adenosine deaminase levels and anergy from a pathophysiology and immunological interpretation. For an understanding of the role of this enzyme in the diagnosis and immunotherapy in relation to *Mycobacterium tuberculosis*, where anergy is fundamental.

* Autor para correspondencia:

Erika Patricia Solano Fontalvo, Universidad de Oriente Venezuela, e-mail: erikapatriciasolanofontalvo@yahoo.es

Cómo citar:

Solano et al. Adenosina desaminasa en el diagnóstico molecular de pacientes con pleuritis tuberculosa y su relación con la respuesta inmunológica S&EMJ. Año 2022; Vol. 5: 101-114.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa, generada por *Mycobacterium tuberculosis*. La pleuritis tuberculosa, es una de las presentaciones extrapulmonar más comunes y una entidad en la que su diagnóstico definitivo es a través de un método histológico y microbiológico de difícil realización dado las características de crecimiento de la mycobacteria y por la necesidad de métodos invasivos para el análisis de fragmentos, por lo cual otras estrategias tales como los biomarcadores se vuelven fundamentales.

La adenosina desaminasa, es uno de los biomarcadores más clásicos y por tanto más estudiados en cuanto a su utilidad en el diagnóstico en contextos de pleuritis tuberculosa.

Una prueba diagnóstica que varía de acuerdo con el estado inmunológico del paciente. Una respuesta inmunológica que se puede analizar fisiopatológicamente desde la anergia, un concepto de depresión de la respuesta de las células tipo T, en este caso relacionado con *Mycobacterium tuberculosis*.

De tal forma, que el análisis de la adenosina desaminasa en medio de contextos de anergia permite un entendimiento de la fisiopatología de esta enzima y otros biomarcadores en contextos que no solo van en el diagnóstico, si no en el papel de la misma en la comprensión de inmunoterapias para ciertas patologías de alergia.

Objetivo

Articular de manera actualizada la perspectiva molecular e inmunológico desde la anergia, del papel de la adenosina desaminasa en infantes, adultos y gestantes con tuberculosis pleural

Metodología

Se realizó una búsqueda como revisión sistemática con términos Mesh, tales como: "adenosine deaminase" and "tuberculosis pleural" en las bases de datos PubMed, Clinicalkey, Ovid, Google Academics, Embase, Science Direct, desde enero de 2018 hasta febrero de 2022. Encontrándose un total de 171 resultados, dentro de los cuales están revisiones sistemáticas, estudios retrospectivos, estudios multicéntricos, reportes de caso. Se seleccionó a 40 artículos a partir del análisis de cada uno con respecto al papel de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de tuberculosis tuberculosa y una relación fisiopatología e inmunológica de la enfermedad.

Sin embargo, se ha de resaltar que durante la

búsqueda, solo un artículo ofrecía información con respecto a las gestantes, uno de los grupos a análisis establecidos en el presente artículo, por lo cual con relación a esta población se empleó el término Mesh "pregnancy" y se amplió el tiempo de búsqueda hasta 2014, con lo cual se seleccionaron 2 artículos de los 3 encontrados en la búsqueda.

Así mismo se realizó una búsqueda con respecto al término anergia, pues solo hubo un artículo en la primera búsqueda. Sin embargo, aun cuando se amplió en la búsqueda el término Mesh "anergy", no se encontraron artículos. Dado lo anterior, se realizó una búsqueda en bola de nieve a partir de este único artículo de la primera búsqueda y se encontraron 5 artículos.

Introduction

Tuberculosis is an infectious-contagious disease, generated by Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis pleurisy is one of the most common extrapulmonary presentations and an entity in which its definitive diagnosis is through a histological and microbiological method that is difficult to perform given the growth characteristics of mycobacteria and the need for invasive methods for the analysis of fragments, therefore other strategies such as biomarkers become fundamental.

Adenosine deaminase is one of the most classic and therefore most studied biomarkers in terms of its usefulness in the diagnosis in contexts of tuberculosis pleurisy.

A diagnostic test that varies according to the patient's immune status. An immunological response that can be analyzed pathophysiologically from anergy, a concept of depression of the response of type T cells, in this case related to Mycobacterium tuberculosis.

Thus, the analysis of adenosine deaminase in the context of anergy allows an understanding of the pathophysiology of this enzyme and other biomarkers in contexts that not only go in the diagnosis, but in the role of it in the compression of immunotherapies for certain allergy pathologies.

Objective

Articulate in an updated way the molecular and immunological perspective from anergy, of the role of adenosine deaminase in infants, adults and pregnant women with pleural tuberculosis

Methodology

We conducted a systematic review search with Mesh terms, such as: "adenosine deaminase" and

"pleural tuberculosis" in the databases PubMed, Clinicalkey, Ovid, Google Scholar, Embase, Science direct, from January 2018 to February of 2022. A total of 171 results were found, among which there are systematic reviews, retrospective studies, multicenter studies, case reports. We selected 40 articles from the analysis of each one regarding the role of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculosis tuberculosa and a pathophysiology and immunological relationship of the disease.

However, it should be noted that during the search, only one article offered information regarding pregnant women, one of the groups to be analyzed established in this article, so in relation to this population the Mesh term "pregnancy" was used and the search time was extended until 2014, from which 2 articles were selected from the 3 found in the search.

Likewise, a search was carried out with respect to the term anergy, since there was only one article in the first search. However, even when the Mesh term "anergy" was expanded in the search, no articles were found. Given the above, a snowball search was performed from this single article of the first search and 5 articles were found.

La pleuritis tuberculosa en aspectos generales

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa caracterizada por ser una de las principales causas de muerte a nivel mundial, previo a la infección por COVID 19 esta patología era la primera causa de muerte en relación a un único

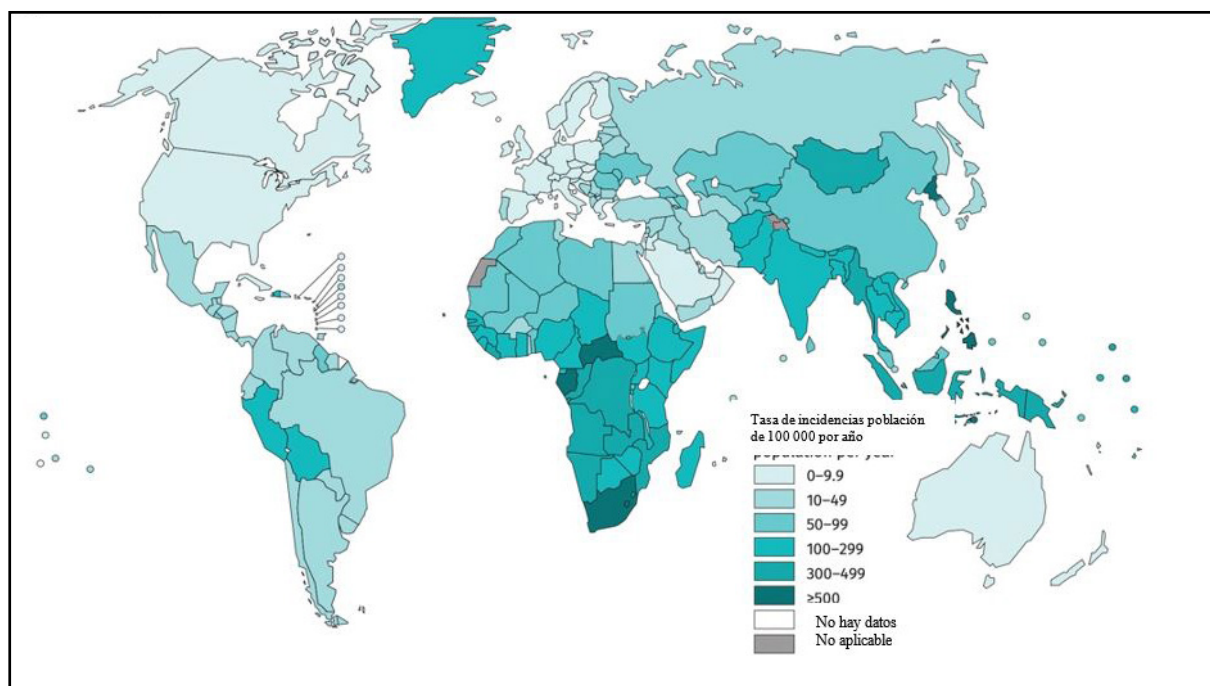
agente infeccioso, *Mycobacterium tuberculosis*. Con una tasa de incidencia de 10-40 por 100.000 individuos por año, en Colombia, ver en figura 1(1).

La pleuritis tuberculosa, es una de las formas más comunes de tuberculosis extrapulmonar, que se manifiesta como derrame pleural, ver figura 2, siendo una de las principales etiologías asociadas a los exudados. El diagnóstico de la pleuritis tuberculosa se basa en el análisis histológico, molecular y/o microbiológico del líquido pleural, siendo fundamental los biomarcadores asociados a los mismos, así como lo son la adenosina desaminasa y el interferón gamma, teniendo en cuenta la dificultad de un diagnóstico histológico y microbiológico dado que la enfermedad es paucibacilar, el crecimiento de la mycobacteria es retardado en cultivos convencionales y el análisis de fragmentos de tejidos para el análisis histológico requiere para su recolección métodos invasivos tales como biopsia pleural o toracoscopia, ver figura 3(2-4).

Un diagnóstico molecular basado en los biomarcadores requiere de un análisis exhaustivo acerca de la efectividad, puntos de corte, sensibilidad y especificidad de acuerdo a cada uno de los grupos poblacionales estudiados desde un análisis según aspectos como la edad, incidencia de la enfermedad, diagnósticos diferenciales, respuesta inmunológica, entre otros (2).

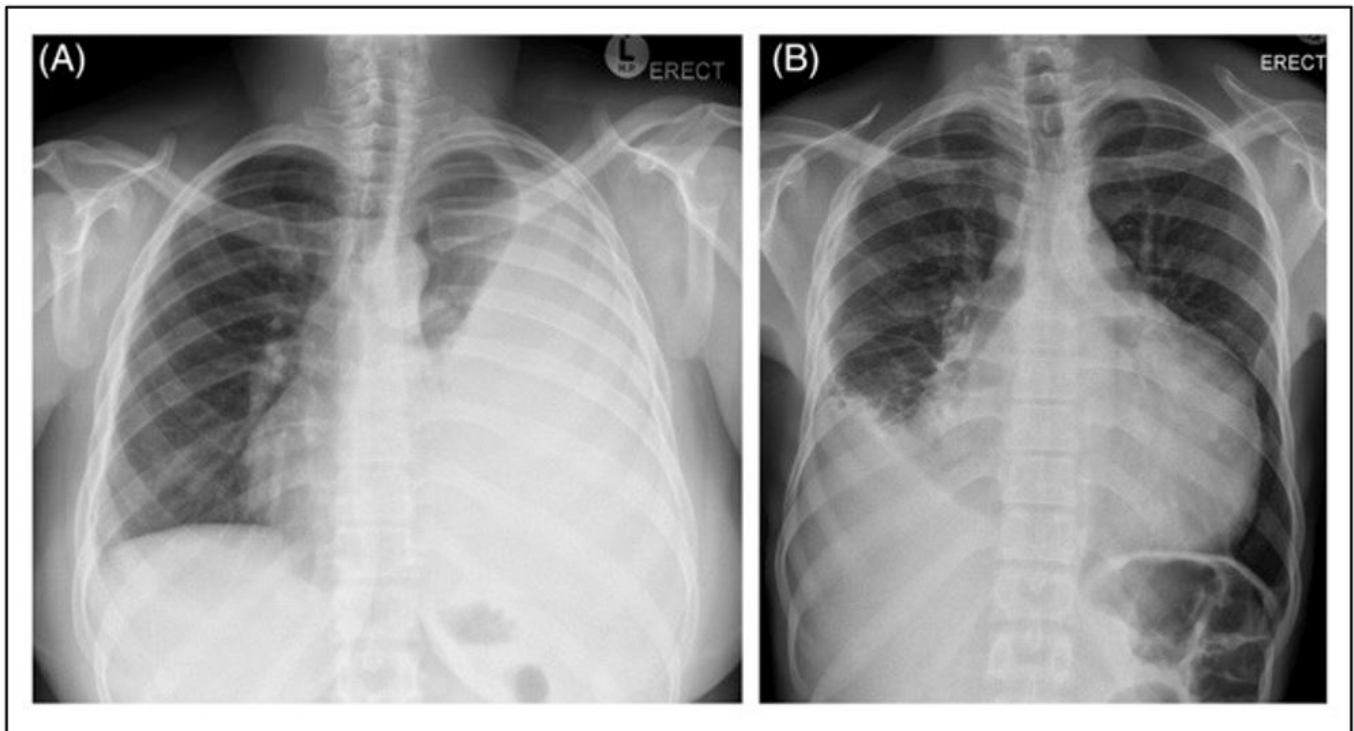
Por lo anterior, es importante realizar una revisión sistemática de uno de los principales y clásicos

Figura 1: Imagen de tasa de incidencia por países a nivel mundial.



Fuente: Adaptado para fines académicos de *Global tuberculosis report 2021*. (1)

Figura 2: Derrame tuberculoso. (A) Paciente VIH negativo con derrame unilateral izquierdo extenso sin afectación parenquimatosa. (B) Derrame pleural derecho, asociado a derrame pericárdico presente en paciente VIH positivo, el cual presentó tuberculosis diseminada.

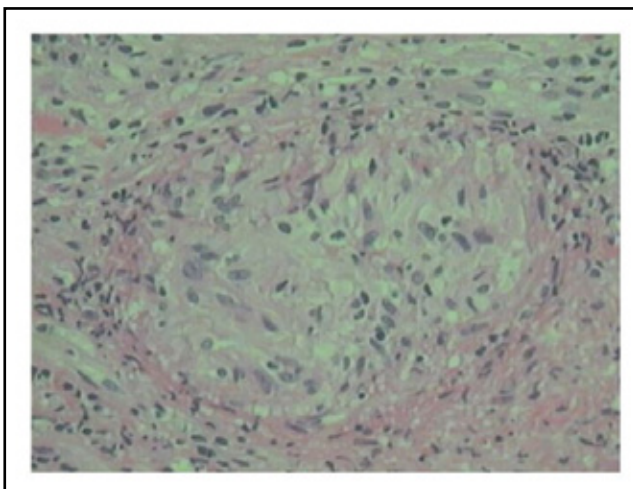


Fuente: Tomado de Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. *Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management*. Expert Rev Respir Med. 2019. (9)

biomarcadores, la adenosina desaminasa, una enzima predominante en linfocitos T, responsable de la conversión de adenosina y deoxyadenosina a inosina y deoxinosina que cuenta con 2 isoformas principales que son la adenosina desaminasa 1, principal en monocitos y adenosina desaminasa 2, predominante en el derrame tuberculoso (2).

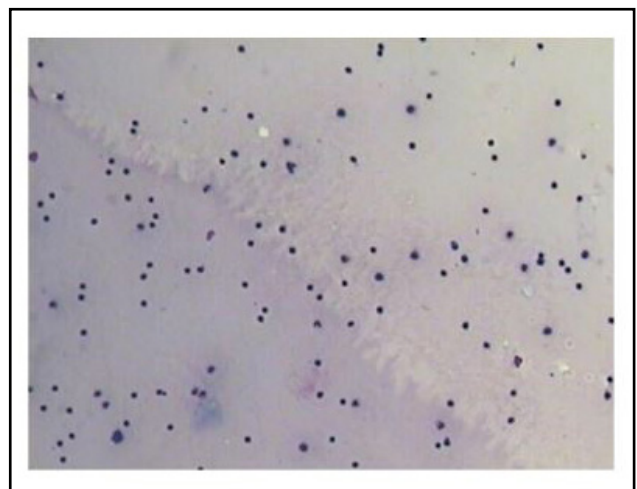
Así mismo, es importante recordar que cuando una prueba tiene una alta sensibilidad, al obtener un resultado negativo o normal, se descarta la enfermedad y cuando es altamente específica, un resultado positivo confirma el diagnóstico. De tal forma, que las definiciones de sensibilidad y especificidad representan la validez de una prueba diagnóstica y que los valores predictivos por su

Figura 3: Biopsia pleural mostrando granuloma en caso de tuberculosis pleural.



Fuente: Tomado de Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. *Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management*. Expert Rev Respir Med. 2019. (9)

Figura 4: Líquido pleural con predominio linfocitario en paciente con pleuritis tuberculosa.



Fuente: Tomado de Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. *Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management*. Expert Rev Respir Med. 2019. (9)

parte hacen referencia a la seguridad de una prueba diagnóstica y que a su vez se ve influenciada por el concepto de prevalencia, es decir, el número de casos de una población que padecen una enfermedad sobre un tiempo (5).

Por otro lado, también es importante hablar del concepto de Curvas de ROC (*Receiver Operating Characteristic*), curva característica del receptor, un término que permite que a través del área bajo la curva se pueda evaluar la bondad de una prueba diagnóstica, pues logra determinar el punto de corte en que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, igualmente permite evaluar la capacidad discriminativa de la prueba diagnóstica y comparar entre dos pruebas, un objetivo cumplido al lograr que el área bajo la curva este más cerca de 1 (5).

Para este caso en particular, la adenosina desaminasa en términos generales, se considera una prueba diagnóstica que esta generalmente elevada en derrames pleurales de pacientes con tuberculosis y puede ser analizada con un rápido y costo efectivo test. Cuenta con una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo su interpretación debe ser de acuerdo a la prevalencia de tuberculosis local y el perfil del paciente, dado que en pacientes donde la prevalencia de tuberculosis es alta, pacientes con alta sospecha de pleuritis tuberculosa con valores de adenosina desaminasa por encima de 40 UI/L en exudados principalmente linfocíticos, se cuenta con un valor predictivo positivo elevado, sin embargo en países con baja prevalencia y niveles de adenosina desaminasa menores de 30 UI/L el valor predictivo negativo es muy alto (2-4).

Esta relación y variación de acuerdo con la prevalencia, se da igualmente según las características de la población del individuo estudiado, puesto que factores como la edad y ciertas características inmunológicas de los pacientes permiten entender este diagnóstico. Dichos factores inmunológicos requieren para su entendimiento de un análisis fisiopatológico de la enfermedad desde la anergia (6).

El concepto de anergia, un término que es manifestado clínicamente por una respuesta disminuida de test de tuberculina y relacionado con parte del mecanismo de acción de desensibilización en algunas alergias (7-9). Se ve en el 30% de los pacientes con tuberculosis pleural y está dado por un fenómeno de hipersensibilidad retardada. Por lo cual, la respuesta inmunológica frente a *Mycobacterium tuberculosis*, llevara a diferentes interacciones inmunológicas que al final se relacionan en las características bioquímicas de los líquidos pleurales de cada individuo (6).

En contextos de tuberculosis pleural con niveles disminuidos de adenosina desaminasa, el recurrir a

métodos diagnósticos con mayor grado de dificultad y riesgo se vuelven necesarios. En estos casos se consideró una posible causa la toma de la muestra en un momento temprana de la enfermedad en donde aún no se ha observado respuesta de los linfocitos T, sin embargo en un estudio se determinó que aun en una segunda prueba, tiempo posterior, los niveles seguían siendo bajos. Así mismo, en otros estudios se ha visto que no necesariamente los niveles de adenosina desaminasa bajos se relacionan con inmunodeficiencia, niveles bajos de IgG, fumadores de tabaco y/o la edad. Sin embargo, otros estudios si han manifestado una relación entre niveles bajos de adenosina desaminasa con la anergia, por lo cual entender esta interacción es importante. (10-11)

La adenosina desaminasa en tuberculosis pleural

La adenosina desaminasa cuenta con una sensibilidad de 0.92 y especificidad de 0.90 para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Sin embargo, a pesar de contar con una buena sensibilidad y especificidad, su utilidad varía de acuerdo con la regiones geográficas, contextos y umbrales clínicos, puesto que en lugares con baja prevalencia de tuberculosis, la prueba permite descartar la enfermedad mientras que en países de alta prevalencia permite confirmar la enfermedad (12).

Su punto de corte permanece como un punto no exacto, en términos generales niveles mayores de 70 UI/L son altamente sugestivas de tuberculosis pleural, mientras que niveles por debajo de 40 son de más ayuda en excluir la enfermedad. En un estudio de casos y controles, se encontró un punto de corte para adenosina desaminasa de 70 UI/L con una sensibilidad de 25% que no permite descartar la enfermedad y una especificidad de 86%, que permite confirmar la enfermedad, con un área bajo la curva de 0,7 (13).

Igualmente en otro estudio, en población con alta prevalencia, el valor de adenosina desaminasa fue de 52 U/l, con una sensibilidad de 79% y una especificidad de 90%, la mayor especificidad y sensibilidad detectados en el estudio con un área bajo la curva de 0.90. (14).

Sus niveles también se pueden relacionar con la probabilidad de positividad en el cultivo a pesar de las características inherentes de este. El porcentaje de cultivos positivos en líquidos pleurales con respecto al total de cultivos positivos para *Mycobacterium tuberculosis* ha oscilado entre un 5,18% y un 6,54%. Por lo cual, en un estudio se buscó un sistema de selección de muestras de líquido pleural para mejorar el rendimiento de los cultivos de micobacterias y optimizar el uso de técnicas moleculares sobre los mismos, obteniendo resultados que indican que un valor de adenosina desaminasa igual o superior a

Tabla 1: Terapia para enfermedad tuberculosa activa sensible.

Terapia antituberculosa.	Fase intensiva (56 dosis) diaria de lunes a sábado.	Fase de continuación (112 dosis) diaria de lunes a sábado.
	Rifampicina 150 mg Isoniacida 75 mg Pirazinamida 400 mg Etambutol 275 mg	Rifampicina 150 mg Isoniacida 75 mg
	Adultos, niños y niñas con peso mayor o igual a 25 Kg. Rifampicina 10 (8-12) mg/kg Isoniacida 5 (4-6) mg/kg Pirazinamida 25 (20-30) mg/kg Etambutol 15 (15-20) mg/kg	Adultos, niños y niñas con peso mayor o igual a 25 Kg. Rifampicina 10 (8-12) mg/kg Isoniacida 5 (4-6) mg/kg
	Adultos, niños y niñas con peso menor a 25 Kg. Rifampicina 15 mg/kg Isoniacida 10 mg/kg Pirazinamida 35 mg/kg Etambutol 20 mg/kg	Adultos, niños y niñas con peso menor a 25 Kg. Rifampicina 15 mg/kg Isoniacida 10 mg/kg

Fuente: Tomado de OMS. *Treatment of tuberculosis: guidelines. 4a ed. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2010.* (54)

30U/l, el porcentaje de crecimiento/detección por PCR se eleva hasta el 11,76% (15).

Sin embargo, este valor también varía de acuerdo con si fueron trasudados hasta derrames predominantemente linfocitario (12).

Aun así, a pesar del punto de corte y sus variaciones, es importante destacar que la habilidad diagnóstica de la adenosina desaminasa aumenta con el uso de otros pruebas paraclínicas, entre las cuales se incluyen el interferón-gamma, interleucina 22 y la interleucina 27, destacando que tienen una precisión diagnóstica extremadamente alta para tuberculosis pleural, así como IGRA del inglés *Interferon Gamma Release Assays*, el factor de necrosis tumoral- α y proteína inducida por interferón- γ de 10 kDa (IP-10) presentan una precisión moderada. La combinación de IGRA, IP-10 y adenosina desaminasa cuando sus resultados son positivos, permiten la toma de decisión para el inicio de terapia antituberculosa (16-18).

En estas combinaciones de los IGRA, vale la pena recalcar T-SPOT pues tiene una importante habilidad diagnóstica en contextos de bajos niveles de adenosina desaminasa, por debajo de 40 (18-19). Así mismo, agregar a esta combinación interleucina 33 confiere un aumento en los valores para aumentar la exactitud en el diagnóstico de tuberculosis pleural (21).

Al igual, esta habilidad diagnóstica se modifica en la medida que logran mejorar niveles de valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad, teniendo en cuentas si nos hallamos en lugares baja o alta prevalencia tal como ocurrió en un estudio en el que una combinación de adenosina desaminasa ≥ 30 UI/L y una relación lactado deshidrogenasa/ adenosina desaminasa < 15 , aumentó la especificidad y el valor

predictivo positivo (22-23).

Por otro lado, ligando 9 de quimiocinas, la enzima convertidora de angiotensina, calpaína-1, productos de descomposición de espectrina, metaloproteínasa de matriz-1, soluble CD26, receptor de interleucina 2 soluble y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) cuentan como una precisión diagnóstica baja (16, 24-25).

Así mismo, la adenosina desaminasa en sus combinaciones se ha considerado dentro de algoritmos o reglas predictivas clínicas para mejorar la utilidad clínica, puesto que permite realizar una relación entre los niveles de adenosina desaminasa en el líquido pleural, el conteo celular, otros parámetros bioquímicos, la edad, el sexo, contacto previo con un paciente con tuberculosis y la presencia de linfadenopatías (26-27).

Igualmente otros estudios, agregan que teniendo en cuenta la clínica en relación con diagnóstico diferenciales, contemplando situaciones como la fiebre, el conteo de glóbulos rojos, la historia previa de cáncer, lactato deshidrogenasa y proteínas en suero, también se logra un acercamiento más preciso para el diagnóstico de tuberculosis pleural (28).

Para finalizar, recalcar que el interferón gamma en múltiples estudios presenta mejor utilidad diagnóstica frente adenosina desaminasa, sin embargo este último es menos costoso y de mayor accesibilidad (16, 24 ,28).

Estos algoritmos, los niveles de corte y la influencia de la prevalencia en la utilidad diagnóstica de la adenosina desaminasa permite analizar el papel de la adenosina desaminasa frente a otros diagnósticos diferenciales en donde sus niveles están aumentados. En casos de diferenciación

frente a derrames malignos, los niveles de adenosina desaminasa permiten una diferenciación entre ambas entidades, mejorando su utilidad al combinarla con la realización de interferón gamma y antígeno carcinoembrionario (30-31).

Igualmente, es importante comprender que la adenosina desaminasa tiene un comportamiento diferente entre derrames pleurales por tuberculosis versus los paraneumónicos, siendo más elevado en los tuberculosos. Sin embargo, su utilidad y desempeño es mejor cuando se combina con la medición de la lactato deshidrogenasa en el líquido pleural (32).

Otro diagnóstico en los que se ha visto la utilidad de adenosina desaminasa como diagnóstico diferencial, es la talamiosis en donde la diferencia frente a la tuberculosis pleural se logra a través de niveles ligeramente elevados de adenosina desaminasa, interferón gamma, recuento de linfocitos e interleucina 23 (33).

Aun así, ante diagnósticos diferenciales donde los biomarcadores o los otros métodos diagnósticos no permiten una diferenciación con otras entidades como en el caso de síndrome Sjögren, el diagnóstico

se realiza en medio de un análisis de la ineffectividad de los medicamentos antituberculosos (34)

Anergia en relación con adenosina desaminasa en tuberculosis pleural

Como se mencionó, previamente la edad ha de ser importante en el análisis de utilidad y punto de corte de la adenosina desaminasa, de tal forma que se sugiere adoptar puntos de corte dicotómicos más bajos en pacientes de mayor edad, mayores de 45-55 años, es decir, se ha encontrado una correlación negativa entre los niveles de adenosina desaminasa en líquido pleural y la edad del paciente dado la relación proporcional de la misma con una respuesta inmunológica, ver tabla 2 (35-36),

Colores de sombreado de TPE en la población evaluada:

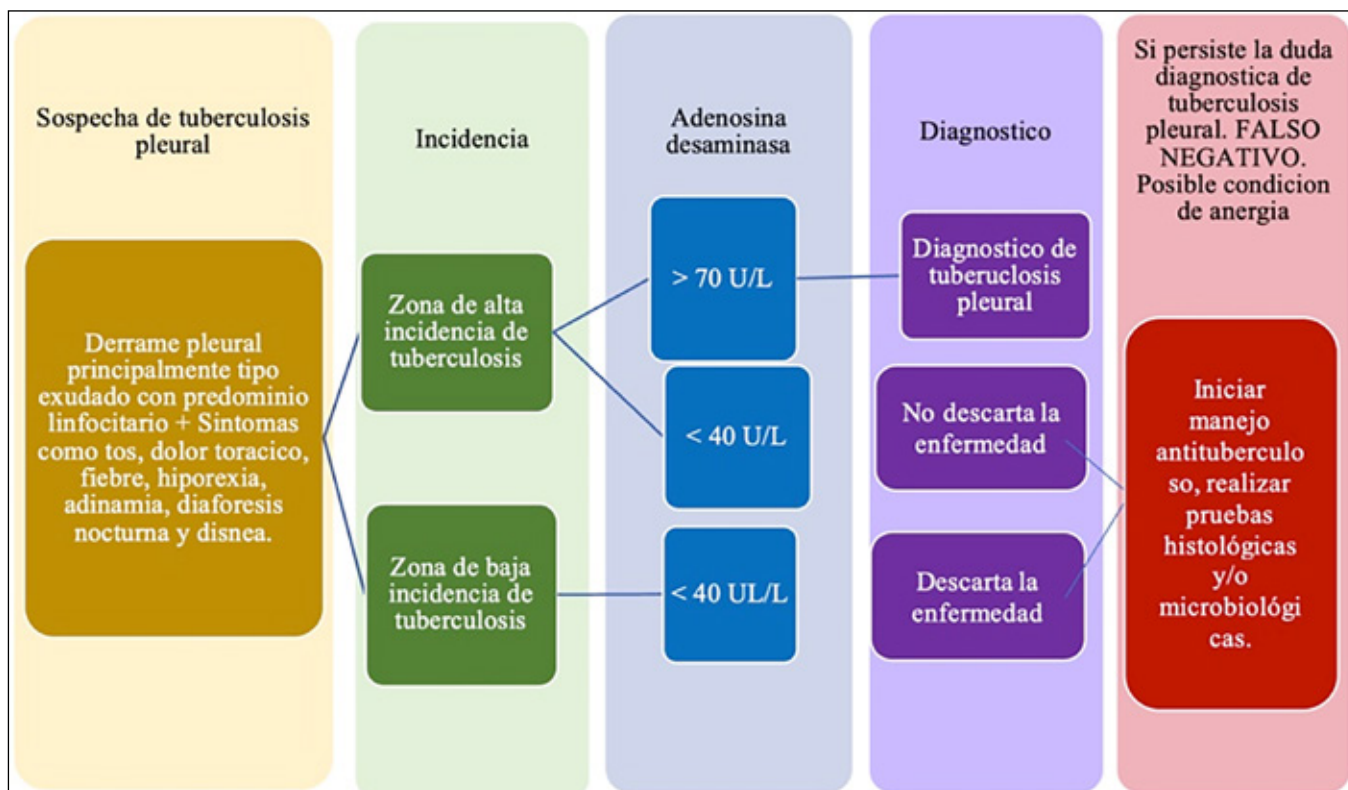
- < 49,9%
- 50-79,9%
- 80-89,9%
- 90-99,9%

A nivel pediátrico, por otro lado, la tuberculosis pleural es más común en mayores de 5 años, con

Tabla 2: Variación de la relación de probabilidad de tuberculosis pleural, niveles de adenosina desaminasa y edad.

	ADA UI/L																				
Edad en años		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	100	125	150
	25	12.5	20.9	31.8	43.8	55.3	65.3	73.1	79.1	83.4	86.5	88.8	90.4	91.5	92.3	92.8	93.2	93.3	93.1	90.2	82.7
	30	11.2	19.0	29.2	40.8	52.3	62.4	70.7	76.9	81.6	85.1	87.5	89.3	90.5	91.4	92.0	92.3	92.5	92.3	89.1	80.8
	35	10.1	12.2	26.7	37.0	49.2	59.5	68.1	74.7	79.7	83.4	86.1	88.1	89.4	90.4	91.0	91.4	91.6	91.4	87.8	78.9
	40	9.1	15.5	24.4	35.1	46.2	56.5	65.3	72.3	77.7	81.6	84.6	86.7	88.2	89.3	90.0	90.4	90.6	90.4	86.5	76.8
	45	8.1	13.9	22.2	32.3	43.2	53.5	62.5	69.8	75.5	79.8	82.9	85.2	86.9	88.1	88.8	89.3	89.5	89.3	84.9	74.6
	50	7.2	12.6	20.2	29.7	40.2	50.5	59.6	67.2	73.2	77.7	81.1	83.6	85.4	86.9	87.6	88.1	88.3	88.0	83.3	72.2
	55	6.4	11.3	18.3	27.2	37.3	47.4	56.6	64.4	70.7	75.5	79.2	81.9	83.8	85.2	86.1	86.7	87.0	86.6	81.6	69.7
	60	5.7	10.1	16.5	24.8	34.5	44.4	53.6	61.6	68.1	73.2	77.1	80.0	82.1	83.6	84.6	85.3	85.5	85.2	79.6	67.0
	65	5.1	9.1	14.9	22.6	31.7	41.4	50.5	58.6	65.4	70.7	74.8	77.9	80.2	81.9	82.9	83.7	83.9	83.6	77.6	64.3
	70	4.5	8.1	13.4	20.6	29.2	38.4	47.5	55.6	62.5	68.1	72.4	75.8	78.2	80.0	81.2	81.9	82.2	81.9	75.4	61.1
	75	4.0	7.2	12.0	18.6	26.7	35.6	44.4	52.6	59.6	65.4	69.9	73.4	76.1	77.9	79.2	80.0	80.4	79.9	73.0	58.5
	80	3.6	6.4	10.8	16.8	24.4	32.8	41.4	49.5	56.6	62.6	67.7	71.0	73.7	75.8	77.1	78.0	78.4	77.9	70.6	55.5
	85	3.2	5.7	9.7	15.2	22.2	30.2	38.5	46.5	53.6	59.7	64.6	68.4	71.3	73.4	74.9	75.8	76.2	75.7	67.9	52.4

Fuente: Tomada y adaptado de 37. Korczynski P, Klimiuk J, Safianowska A, Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion. Tuberculosis (Edinb). 2019. (37)

Algoritmo 1: Utilidad de adenosina desaminasa en contexto clínico.

Fuente: Elaboración propia para fines de este estudio.

una media en los 13 años, tiene una presentación de afectación principalmente como derrame hemitóraco, con un difícil diagnóstico microbiológico, como ocurre en adultos, con una positividad en *Gram* y cultivos menor de 20%, que se obtiene a pesar de una no afectación propiamente pulmonar, a través del aspirado rápido gástrico y las muestras de esputo (38-39).

Con respecto al análisis del líquido pleural, se ha visto predominante derrame tipo exudado, de predominio linfocitario en más del 90% de los casos, y con niveles elevados de adenosina desaminasa por encima de niveles de 40 UI/L, ver figura 4. Para finalizar, pero no menos importante en caso de dificultad en recolección de la muestra de líquido pleural y respuesta limitada a tratamiento antituberculosas, es necesario un examen patológico (38-39).

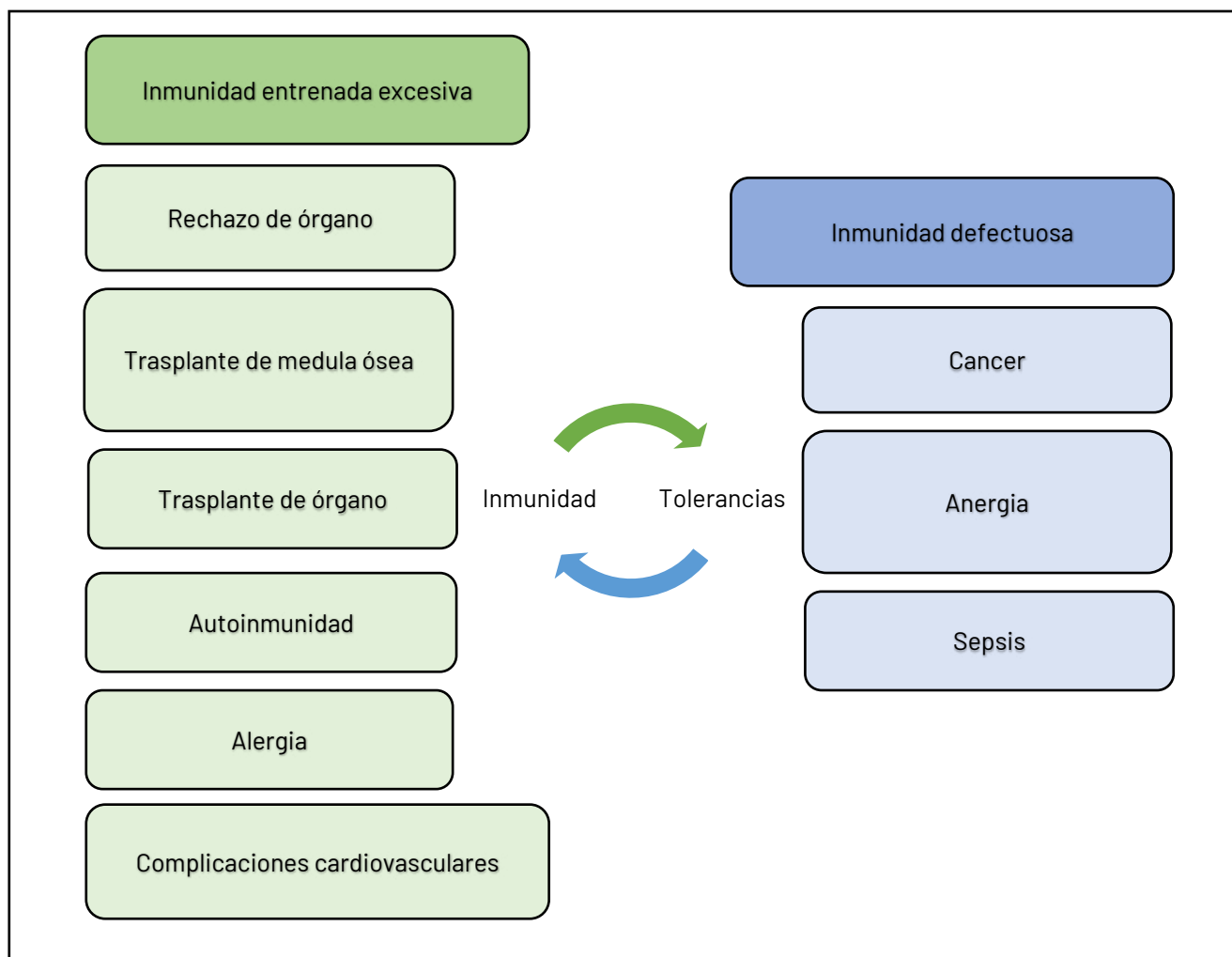
Sin embargo, esta situación con respecto a los niveles de adenosina desaminasa en relación a la población pediátrica, en un estudio realizado en Brasil, demostró una sensibilidad de 88% y especificidad de 31%, valor predictivo positivo de 32% y valor predictivo negativo de 88%, con puntos de corte en 40 UI/L. Aun así, este estudio habla que los valores contaron mayores valores cuando el punto de corte se estableció en 125 UI/L que comparados

con combinaciones de lactato deshidrogenasa/ adenosina desaminasa presentaba mejores resultados, por lo cual consideran los niveles de adenosina desamina no es un buen biomarcador para el diagnóstico de tuberculosis pleural en paciente pediátrico, sin embargo la relación previamente descrita provee una mejor exactitud diagnóstica. (40)

Otro grupo poblacional importante son las embarazadas, en las cuales desde el 2010, dentro de la presente investigación, se encontraron solo 3 artículos, de tipo caso clínico, en donde en dos de ellos hubo un aumento de los niveles de adenosina desaminasa y en uno se presentaron niveles bajos, manifestando que esta es una entidad con poca presencia en este grupo poblacional con lo cual hay poca investigación con respecto al comportamiento fisiopatológico e inmunológico de la tuberculosis pleural en este grupo (41-43).

Por último, estas diferencias con la edad y con la población ginecológica, en cuanto a las variaciones en los niveles de ADA en contextos de tuberculosis pleural, se ha relacionado con la respuesta inmunológica frente a *Mycobacterium tuberculosis*, relación que también se logra evaluar a través de los pacientes con condiciones descritas como anergia, en la cual la respuesta de las los linfocitos T esta

Figura 5: Excesiva y defectuosa inmunidad entrenada.



Fuente: Tomado y adaptado de Mourits VP, Koeken VACM, de Bree LCJ, Moorlag SJCFM, Chu WC, Xu X, et al. BCG-induced trained immunity in healthy individuals: The effect of plasma muramyl dipeptide concentrations. *J Immunol Res.* 2020. (45)

disminuida y se ve manifestada por una prueba tuberculina negativa a pesar de un diagnóstico de tuberculosis (44).

La relación entre anergia, adenosina desaminasa y *Mycobacterium tuberculosis* desde una perspectiva inmunológica

La respuesta inmunológica ante la liberación de la mycobacteria a la cavidad pleural, se da con una activación de linfocitos T, los cuales a su vez estimulan los macrófagos. La adenosina desaminasa es una enzima predominantemente de los linfocitos T, con dos isotipos adenosina desamina 1 y la adenosina desaminasa 2, esta última característica de la tuberculosis pleural (2-4)

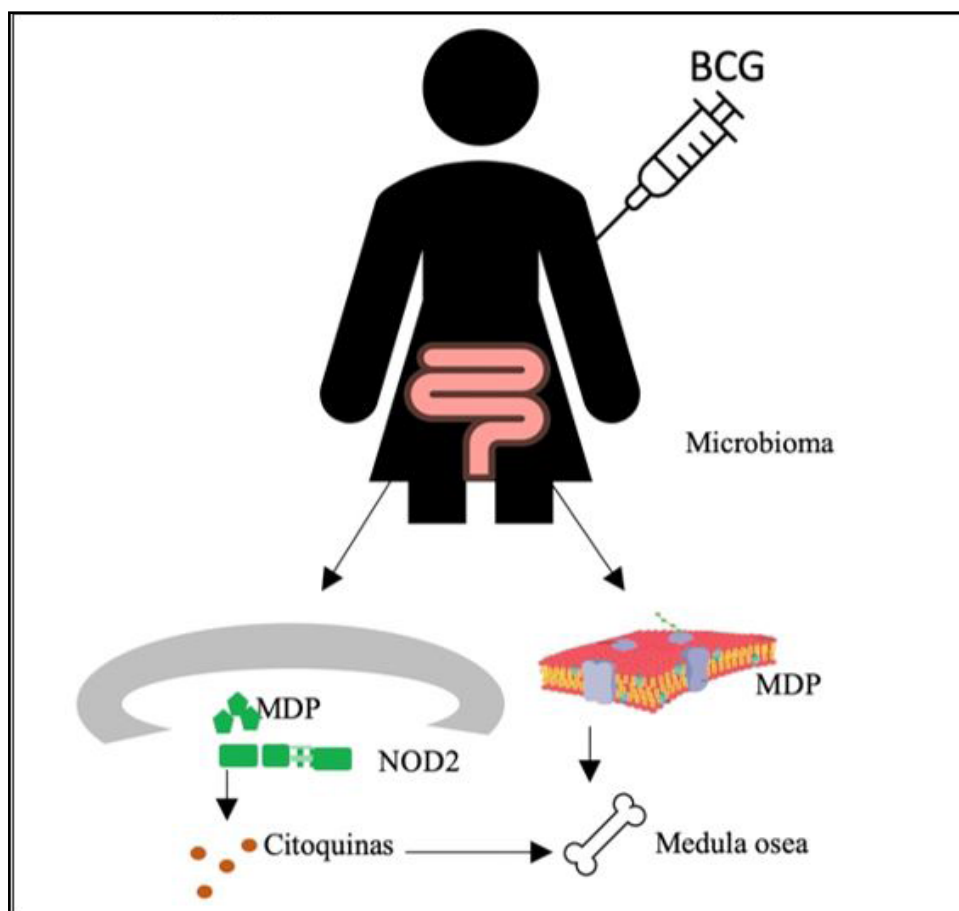
La infección por *Mycobacterium tuberculosis* induce la inmunidad mediada por células y es capaz de lograr una inmunidad de memoria a largo plazo, donde median macrófagos, células T ayudadoras tipo 1, generando que, a nivel pulmonar este

microorganismo sea capaz de invertir el balance T ayudadores tipo 1/T ayudadores tipo 2: siendo un inductor de T ayudadores 1 e inhibiendo la respuesta de T ayudadoras 2. La respuesta celular inicia con un influjo inicialmente de polimorfonucleares, siendo primero neutrófilos, luego de macrófagos y por último una respuesta prolongada de linfocitos con liberación de adenosina desaminasa y la formación de granuloma pleural (2-4)

La población linfocitaria es principalmente de linfocitos T ayudadores, favoreciendo la aparición de T ayudadores 1 con altos niveles de interferón gamma e interleucina 12. Esta respuesta en relación a T ayudadores 1, permite hablar de la definición reacción de hipersensibilidad retardada, la cual es entendida como un resultado de respuesta mediada por células T ayudadoras (7).

El entendimiento del rol de los niveles bajos adenosina desaminasa en contexto respiratorio permite comprender el funcionamiento de los linfocitos T, una molécula que al verse disminuida,

Figura 6. Papel de MDP en inmunidad entrenada. Posterior a la vacunación BCG, MDP, que es liberado por la microbioma, se une a receptor NOD2 en las células inmunes innatas, conllevando a la producción de citoquinas en la periferia, lo cual indirectamente podría llevar a una reprogramación a largo plazo de la médula ósea y células progenitoras. Alternativamente, MDP, puede directamente acceder a la médula ósea para actuar sobre las células progenitoras.



Fuente: Tomado y adaptado de Mourits VP, Koeken VACM, de Bree LCJ, Moorlag SJCFM, Chu WC, Xu X, et al. BCG-induced trained immunity in healthy individuals: The effect of plasma muramyl dipeptide concentrations. *J Immunol Res.* 2020. (45)

se relaciona con bajos niveles de linfocitos T desde una inhibición de los linfocitos ayudadores tipo 2 y aumento de los linfocitos ayudadores tipo 1, con el consecuente aumento de interleucina 10, logrando a su vez una disminución en la hiperactividad de sistema inmune, propio de muchas enfermedades alérgicas. Ocurriendo que adicional los inhibidores de indoleamina 2,3 dioxigenasa, la adenosina, interleucina 10 participan en el deterioro de las funciones de las células T, al revertir la producción de citoquinas (45-46)

Por otro lado, estos hallazgos; niveles bajos de adenosina desaminasa; en población pediátrica se relacionan con niveles menores de 500 U/L de lactato deshidrogenasa en líquido pleural, llevando a una segunda hipótesis, en la que a una mayor inflamación pleural se conducirá a más linfocitos activados y producción de adenosina desaminasa, por lo cual hay una correlación directa en la elevación entre ambos biomarcadores (47).

En contextos de anergia, estos linfocitos T,

están disminuidos, con una importante reducción en un subtipo de estos, $\gamma\delta$, en su subespecie células $V\delta 2^+$ T, conllevando por tanto a una estimulación de interleucina 4 e interleucina 10, con una posterior disminución en la hiperactividad de la respuesta inmune (48).

Esta disminución de la hiperactividad de la respuesta inmune es buscada con el uso de la BCG (*Bacilo Calmette-Guérin*) y MTBVAC, como inmunidad entrenada para el manejo de asma, tal como se ve un estudio en el cual se demostró que la aplicación de estas de forma intranasal en ratones logra ser un tratamiento de asma y puede ser potencialmente beneficioso en alergias a las comidas al inducir la regulación inhibitoria de linfocitos T ayudadores tipo 2 y al ampliar la respuesta de linfocitos T ayudadores tipo 1, llevando a la inducción de anergia, objetivo de la inmunoterapia de asma (49-51).

Por otro lado, los niveles de adenosina desaminasa 2, en enfermedad tuberculosa, se relacionan a diferencia de adenosina desaminasa

con la respuesta de macrófagos. Relación vista entre la medición de niveles de adenosina desaminasa 2 y macrófagos tipo 2 en líquido pleural; partícipes en la regulación antiinflamatoria. Este tipo de macrófagos está regulado por la expresión de CERC1; de ingles *Cat Eye Syndrome Critical Region, Candidate*; tras la estimulación de este por butirato en células linfocíticas T ayudadores tipo 1, a través de la inhibición de estos macrófagos por butirato, a diferencia del muramil dipéptido (MDP) que estimula a esta población de células e induce la inmunidad entrenada, la se busca regular para el manejo de ciertas enfermedades (51-52).

Tal como se ha visto en la participación de la BCG como inmunoterapia en ciertas patologías alérgicas, a través de la activación de células inmunitarias innatas, con muramil dipéptido, induciendo así la producción de citoquinas en la periferia, lo que podría inducir indirectamente la reprogramación a largo plazo de la médula ósea células madre y progenitoras hematopoyéticas (49-50).

La comprensión del comportamiento de los biomarcadores dentro de un análisis inmunológico acerca de donde es el punto de infección por *Mycobacterium tuberculosis* es importante pues en un estudio se demostró que en ratones la forma de aplicación de BCG determina el funcionamiento de la misma como parte del tratamiento de asma, pues aun cuando en otros estudios no se ha visto asociación en la vacunación para tuberculosis y protección contra asma, los autores argumentan que dado la necesidad de la presencia de la bacteria en tejido pulmonar es importante que la ruta de la misma sea intranasal, por eso comprender el papel de la bacteria en infección no respiratoria y respiratoria, es decir pulmonar o pleural (49).

Por tanto, se concluye y se asume que en pacientes con anergia y tuberculosis pleural, estos macrófagos cuentan con una pobre función de presentación de antígeno, tal como un mecanismo similar al observado en la inmunidad entrenada, ejemplo visto en el uso de vacunas contra tuberculosis respiratoria en el manejo de patologías alérgicas. (6)(45)(49)(50).

Conclusiones

En conclusión, dentro del proceso fisiopatológico de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, incluida la tuberculosis pleural, conlleva el entendimiento no solo de procesos no anérgicos, como aquellos descritos clásicamente si no también aquel ocurrido dentro de la anergia desde un entendimiento de los procesos inmunológicos como el relacionado a la disminución de la adenosina desaminasa puesto que permite un entendimiento de procesos como el diagnóstico de esta entidad en estos contextos hasta como impacta *Mycobacterium*

tuberculosis en procesos protectores contra patologías con componente de atopía (53).

Por lo anterior, es necesario ampliar estudios del comportamiento de los biomarcadores en infecciones respiratorias y no respiratorias por *Mycobacterium tuberculosis* tanto en el curso de la infección natural, así como en inmunidad entrenada con fines diagnóstico de tuberculosis como de tratamiento de asma y otras alergias.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Who.int. [citado 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/publications/digital/global-tuberculosis-report-2021>
2. Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg CFN. Tuberculous pleuraleffusion. *Respirology* [Internet]. 2019;24(10):962-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13673>
3. Shaw JA, Iruen EM, Diacon AH, Koegelenberg CF. Pleural Tuberculosis: A concise clinical review. *Clin Respir J* [Internet]. 2018;12(5):1779-86. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12900>

4. Lo Cascio CM, Kaul V, Dhooria S, Agrawal A, Chaddha U. Diagnosis of tuberculous pleural effusions: A review. *Respir Med* [Internet]. 2021;188(106607):106607. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106607>
5. Vizcaíno-Salazar GJ. Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Med Lab* [Internet]. 2017 [citado 2022 Mar 19];23(7-8):365-86. Available from: https://www.researchgate.net/publication/337519463_Importancia_del_calculo_de_la_sensibilidad_la_especificidad_y_otros_parametros_estadisticos_en_el_uso_de_las_pruebas_de_diagnostico_clinico_y_de_laboratorio
6. Kim H-J, Ryu S, Choi SH, Seo H, Yoo SS, Lee SY, et al. Comparison of biochemical parameters and chemokine levels in pleural fluid between patients with anergic and non-anergic tuberculous pleural effusion. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2020;123(101940):101940. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472979220301074>
7. Vass G, Horváth I. Adenosine and adenosine receptors in the pathomechanism and treatment of respiratory diseases. *Curr Med Chem* [Internet]. 2008 [citado 2022 Mar 19];15(9):917-22. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/11660>
8. Novikov D. Allergy--hypersensitivity with hyperreactivity [Internet]. Authorea Preprints. 2020 [citado 2022 Mar 19]. Available from: <https://www.authorea.com/users/353182/articles/477220-allergy-hypersensitivity-with-hyperreactivity>
9. Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2019;13(8):747-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/17476348.2019.1637737>
10. Boggs ZH, Heysell S, Eby J, Arnold C. Adenosine deaminase negative pleural tuberculosis: a case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06276-4>
11. Kim SB, Shin B, Lee J-H, Lee SJ, Lee MK, Lee W-Y, et al. Pleural fluid ADA activity in tuberculous pleurisy can be low in elderly, critically ill patients with multi-organ failure. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2020;20(1):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-1049-6>
12. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(3):e0213728. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0213728>
13. Koumeka PP, Ouldittou I, Fikri O, Saidi I, Ait Batahar S, Amro L. Facteurs prédictifs et biomarqueurs de la pleurésie exsudative lymphocytaire tuberculeuse. *Rev Mal Respir* [Internet]. 2021;38(3):231-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2020.11.001>
14. Fielli M, Gonzalez A, Heres M, Carreño Saavedra R, Asquineyer Y, Benitez R, et al. Determinación del valor de adenosina deaminasa en tuberculosis pleural [Internet]. *Medicinabuenosaires.com*. [citado el 3 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol81-21/n6/954.pdf>
15. López-Medrano R, Fuster Foz C, Burgos Asurmendi I, Raya Fernández C. Uso de adenosina deaminasa como indicador para seleccionar líquidos pleurales para cultivo y/o técnicas moleculares para detección de micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019;37(3):208-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.03.013>
16. Zhang M, Li D, Hu Z-D, Huang Y-L. The diagnostic utility of pleural markers for tuberculosis pleural effusion. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 [citado el 3 de marzo de 2022];8(9):607. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566633/>
17. He J, Zhang R, Shen Y, Wan C, Zeng N, Qin J, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-22 and adenosine deaminase for tuberculous pleural effusions. *Curr Res Transl Med* [Internet]. 2018;66(4):103-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2018.08.002>
18. Santos AP, Corrêa R da S, Ribeiro-Alves M, Soares da Silva ACO, Mafort TT, Leung J, et al. Application of Venn's diagram in the diagnosis of pleural tuberculosis using IFN- γ , IP-10 and adenosine deaminase. *PLoS One* [Internet]. 2018;13(8):e0202481. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0202481>
19. Yang X, Zhang J, Liang Q, Pan L, Duan H, Yang Y, et al. Use of T-SPOT.TB for the diagnosis of unconventional pleural tuberculosis is superior to ADA in high prevalence areas: a prospective analysis of 601 cases. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-020-05676-2>
20. Feng M, Sun F, Wang F, Cao G. The diagnostic effect of sequential detection of ADA screening and T-SPOT assay in pleural effusion patients. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* [Internet]. 2019;47(1):3272-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/21691401.2019.1647221>
21. Fenhua J, Daohui W, Hui L, Xiaodong X, Wen H. Diagnostic value of combined pleural interleukin-33, adenosine deaminase and peripheral blood tuberculosis T cell spot detection TB for tuberculous pleurisy. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado el 3 de marzo de 2022];21(1):861. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34425761/>
22. Blakiston M, Chiu W, Wong C, Morpeth S, Taylor S. Diagnostic performance of pleural fluid adenosine deaminase for tuberculous pleural effusion in a low incidence setting. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 [citado el 3 de marzo de 2022];56(8). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793967/>
23. Beukes A, Shaw JA, Diacon AH, Iruen EM, Koegelenberg CFN. The utility of pleural fluid lactate dehydrogenase to adenosine deaminase ratio in pleural tuberculosis. *Respiration* [Internet]. 2021;100(1):59-63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000509555>
24. Teke T. New biomarkers used in the diagnosis of tuberculosis-related pleural effusions. *J Pediatr Infect Dis* [Internet]. 2020;15(03):113-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1702216>
25. Chakraborty A, Ramaswamy S, Shivananjiah AJ, Puttaswamy RB, Chikkavenkatappa N. The role of genexpert in the diagnosis of tubercular pleural effusion in India. *Adv Respir Med* [Internet]. 2019 [citado el 3 de marzo de 2022];87(5):276-80. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/advances_in_respiratory_medicine/article/view/63465
26. Solari L, Soto A, Van der Stuyft P. Development of a clinical prediction rule for the diagnosis of pleural tuberculosis in Peru. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2018; 69:103-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2018.01.026>
27. García-Zamalloa A, Vicente D, Arnay R, Arrospide A, Taboada J, Castilla-Rodríguez I, et al. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within

- a 7-year prospective multi-center study. PLoS One [Internet]. 2021;16(11):e0259203. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0259203>
28. Petborom P, Dechates B, Muangnoi P. Differentiating tuberculous pleuritis from other exudative lymphocytic pleural effusions. Ann Palliat Med [Internet]. 2020;9(5):2508-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/apm-19-394>
29. Aggarwal AN, Agarwal R, Dhooria S, Prasad KT, Sehgal IS, Muthu V. Comparative accuracy of pleural fluid unstimulated interferon-gamma and adenosine deaminase for diagnosing pleural tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2021;16(6):e0253525. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253525>
30. Zhang J, Chen Y, He G, Jiang X, Chen P, Ouyang J. Differential diagnosis of tuberculous and malignant pleural effusions: comparison of the Th1/Th2 cytokine panel, tumor marker panel and chemistry panel. Scand J Clin Lab Invest [Internet]. 2020;80(4):265-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/00365513.2020.1728784>
31. Tang Y, Zhang J, Huang H, He X, Zhang J, Ou M, et al. Pleural IFN- γ release assay combined with biomarkers distinguished effectively tuberculosis from malignant pleural effusion. BMC Infect Dis [Internet]. 2019;19(1):55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3654-z>
32. Ren Z-H, Xu L. Biomarkers of distinguishing neutrophil-predominant tuberculous pleural effusion from parapneumonic pleural effusion. Am J Med Sci [Internet]. 2021;361(4):469-78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.015>
33. Qiu Y, Zeng W, Zhang H, Zhong X, Tang S, Zhang J. Comparison of pleural effusion features and biomarkers between talaromycosis and tuberculosis in non-human immunodeficiency virus-infected patients. BMC Infect Dis [Internet]. 2019;19(1):745. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-019-4376-6>
34. Shimoda M, Tanaka Y, Morimoto K, Shimoda K, Takemura T, Oka T, et al. Sjogren's syndrome with pleural effusion: Difficult to distinguish from tuberculous pleurisy because of a high adenosine deaminase level. Intern Med [Internet]. 2022;61(4):517-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.7818-21>
35. Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, Martínez-Alonso M, Porcel JM. Eficacia diagnóstica de la adenosina desaminasa en líquido pleural para diagnosticar tuberculosis. Metaanálisis de estudios españoles. Arch Bronconeumol [Internet]. 2019;55(1):23-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2018.05.007>
36. Jiang C-G, Wang W, Zhou Q, Wu X-Z, Wang X-J, Wang Z, et al. Influence of age on the diagnostic accuracy of soluble biomarkers for tuberculous pleural effusion: a post hoc analysis. BMC Pulm Med [Internet]. 2020;20(1):178. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12890-020-01219-2>
37. Korczynski P, Klimiuk J, Safianowska A, Krenke R. Impact of age on the diagnostic yield of four different biomarkers of tuberculous pleural effusion. Tuberculosis (Edinb) [Internet]. 2019 [citado el 3 de marzo de 2022];114:24-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711154/>
38. Bayhan GI, Sayir F, Tanir G, Tuncer O. Pediatric pleural tuberculosis. Int J Mycobacteriol [Internet]. 2018;7(3):261-4. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_91_18
39. Rodríguez R. Tuberculosis pleural en paciente pediátrico: reporte de un caso y revisión de la literatura pleural. Neumol Pediatr [Internet]. 2018;13(1):29-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.51451/np.v13i1.201>
40. Vieira JL, Foschiera L, Ferreira ICS, Chakr VCBG. Performance of the quantification of adenosine deaminase and determination of the lactate dehydrogenase/adenosine deaminase ratio for the diagnosis of pleural tuberculosis in children and adolescents. J Bras Pneumol [Internet]. 2021;47(2):e20200558. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200558>
41. da Costa FM, Vasconcelos LP, Lau Rodriguez ELC, Costa EAD, Cerezoli MT. Bilateral chylothorax secondary to tuberculosis in a pregnant patient: A case report. En: D47 TUBERCULOSIS: CASE REPORTS. American Thoracic Society; 2018. p. A6948-A6948.
42. Baysak A, Ece G, Emre J, Oz A, Sahin E. A rare cause of pleurisy in pregnancy: Tuberculosis. Int Med J Sifa Univ [Internet]. 2014 [citado el 3 de marzo de 2022];1(1):9. Disponible en: <https://www.imjsu.org/article.asp?issn=2148-7731;year=2014;volume=1;issue=1;spage=9;epage=11;aulast=Baysak>
43. Afaq T. 1245: Tuberculous pleural effusion in a pregnant female. Crit Care Med [Internet]. 2012; 40:1-328. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.ccm.0000425457.47433.26>
44. Carmen Pérez-Aguilar M, Goncalves L, Ibarra A, Bonfante-Cabarcas R. Adenosin deaminasa como molécula coestimuladora y marcador de inmunidad celular. Invest Clin [Internet]. 2010;51(4):561-71. Available from: <http://ve.scielo.org/pdf/ic/v51n4/art12.pdf>
45. Mourits VP, Koeken VACM, de Bree LCJ, Moorlag SJCFM, Chu WC, Xu X, et al. BCG-induced trained immunity in healthy individuals: The effect of plasma muramyl dipeptide concentrations. J Immunol Res [Internet]. 2020; 2020:5812743. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/5812743>
46. Boussiotis VA, Tsai EY, Yunis EJ, Thim S, Delgado JC, Dascher CC, et al. IL-10-producing T cells suppress immune responses in anergic tuberculosis patients. J Clin Invest [Internet]. 2000 [citado el 31 de marzo de 2022];105(9):1317-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10792007/>
47. Han X-F, Han C, Jin F, Wang J-L, Wang M-S. Factors associated with negative pleural adenosine deaminase results in the diagnosis of childhood pleural tuberculosis. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06209-1>
48. Yan L, Cui H, Xiao H, Zhang Q. Anergic pulmonary tuberculosis is associated with contraction of the Vd2+T cell population, apoptosis and enhanced inhibitory cytokine production. PLoS One [Internet]. 2013;8(8):e71245. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071245>
49. Iñiguez RT. Use of live attenuated mycobacteria as treatment against asthma and their ability to induce trained immunity. Universidad de Zaragoza; 2019.
50. Mulder WJM, Ochando J, Joosten LAB, Fayad ZA, Netea MG. Therapeutic targeting of trained immunity. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2019;18(7):553-66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-019-0025-4>
51. Park JE, Kim H-J, Choi SH, Lee YH, Seo H, Yoo SS, et al. The role of CECR1 in the immune-modulatory effects of butyrate and correlation between ADA2 and M1/M2 chemokines in tuberculous pleural effusion. Int Immunopharmacol [Internet]. 2021;96(107635):107635. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imm.2021.107635>

- intimp.2021.107635
52. Li Q, Li L, Liu Y, Fu X, Qiao D, Wang H, et al. Pleural fluid from tuberculous pleurisy inhibits the functions of T cells and the differentiation of Th1 cells via immunosuppressive factors. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2011 [citado el 28 de marzo de 2022];8(2):172-80. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cmi201080>
53. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet]. 1999 Dec 1 [cited 2022 Mar 28];104(6):1211-4.
54. OMS. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4a ed. Genève, Switzerland: World Health Organization; 2010