

Artículo Original/ Original Article

Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con tuberculosis. Experiencia Hospital Nacional

*Dora Montiel , Lizzie Ecurra, Laura Domínguez

Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article

Montiel D, Ecurra L, Domínguez L. Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con tuberculosis. Experiencia Hospital Nacional. *Rev. cient. cienc. salud* 2019; 1(2):19-26

RESUMEN

Introducción. La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial. En el Paraguay, no se ha logrado controlar esta infección. La epidemia de VIH/SIDA ha aumentado la carga de esta enfermedad. **Objetivo.** Determinar las características clínico-epidemiológicas de pacientes adultos con diagnóstico de TB internados en el Hospital Nacional de Itauguá entre enero 2008-marzo 2018. **Metodología.** Estudio retrospectivo descriptivo de corte transversal, de casos consecutivos en pacientes adultos con diagnóstico de TB internados en el Hospital Nacional de Itauguá entre enero 2008-marzo 2018. **Resultados.** Se incluyeron 72 pacientes entre 18 y 86 años (edad media: $41 \pm 17,9$ años); varones (61,1%), y 59,7% del Departamento Central, desempleados (15,8%), profesionales de salud (4,2%). El 87,5% presentaba alguna comorbilidad, infección con VIH (55,5%); Lupus Eritematoso Sistémico (6,3%), Diabetes mellitus Tipo 2 (6,3%), desnutrición (15,8%), etilista (9,5%), tabaquistas, consumo de corticoides (14,2%); fiebre prolongada (63,8%), fiebre aguda (36,2%), tuberculosis pulmonar (50%), miliar (11,1%) y de las extrapulmonares: pleural (9,7%), meníngea (8,3%), Sistema Nervioso Central (tuberculoma) 9,7%, digestiva (8,3%), ganglionar (6,9%), columna vertebral (2,7%), cutánea (2,7%), urogenital (1,3%). Tuberculosis asociada: miliar-cutánea (10%), pulmonar-ganglionar (10%), pulmonar-digestiva (20%), pulmonar-pleural (10%), pulmonar-tuberculoma (40%). La tuberculosis fue reveladora de la infección HIV en el 15,1%, la mortalidad fue de 6,9%. Hubo asociación entre la tuberculosis miliar y mortalidad. **Conclusión.** La mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes, la infección por HIV fue la comorbilidad principal. La forma pulmonar y extra pulmonar se presentó en igual proporción.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar; tuberculosis miliar; tuberculosis pleural; tuberculosis del sistema nervioso central; VIH

Epidemiological and clinical characteristics of patients with tuberculosis. Hospital Nacional Experience

ABSTRACT

Introduction. Tuberculosis (TB) continues to be a serious public health problem worldwide. In Paraguay, this infection has not been controlled. The HIV/AIDS epidemic has increased the burden of this disease. **Objective.** To determine the clinical-epidemiological characteristics of adult patients diagnosed with hospitalized TB at the Hospital Nacional de Itaugua between January 2008- March 2018. **Methodology.** Retrospective, descriptive cross-sectional study of consecutive cases in adult patients with the diagnosis of tuberculosis hospitalized at the *Hospital Nacional de Itauguá* from January 2008 to March 2018. **Results:** A total of 72 patients between 18 and 86 years (mean age: 41 ± 17.9 years) were included;

Fecha de recepción: Junio 2019. Fecha de aceptación: Setiembre 2019

*Autor correspondiente: Dora Montiel

email: dradoramontiel@hotmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

61.1% men, 59.7% from the Central Department, 15.8% unemployed, health professionals (4.2%). 87.5% had a comorbidity, HIV infection (55.5%), Systemic Lupus Erythematosus (6.3%), Type 2 Diabetes mellitus (6.3%), malnutrition (15.8%), ethylic (9.5%), smoking, corticosteroid consumption (14.2%); prolonged fever (63.8%), acute fever (36.2%), pulmonary tuberculosis (50%), miliary (11.1%) and extrapulmonary tuberculosis: pleural (9.7%), meningeal (8.3%), Central Nervous System (tuberculoma) 9.7%, digestive (8.3%), lymph node (6.9%), spine (2.7%), cutaneous (2.7%), urogenital (1,3%). Associated tuberculosis: miliary-cutaneous (10%), pulmonary-lymph node (10%), pulmonary-digestive (20%), pulmonary-pleural (10%), pulmonary-tuberculoma (40%). Tuberculosis was revealing of HIV infection in 15.1%, mortality was 6.9%. There was an association between miliary tuberculosis and mortality. **Conclusions.** The majority of the patients were young adults, HIV infection was the main comorbidity. The pulmonary and extra pulmonary form was presented in equal proportion.

Key words: tuberculosis pulmonary; tuberculosis miliary; tuberculosis pleural; tuberculosis central nervous system; HIV

INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una de las patologías más antiguas y distribuidas de la humanidad; aunque es curable y prevenible sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública⁽¹⁾ y es actualmente la segunda causa de mortalidad debida a una enfermedad infecciosa a nivel mundial, al ocasionar la muerte de 1,77 millones de personas cada año⁽²⁾. Existen factores determinantes y predisponentes además de la pobreza y sus consecuencias: malnutrición, condiciones de hacinamiento e insalubridad que hacen de esta patología un problema sanitario relevante, una migración poblacional en constante aumento, enfermedades debilitantes como la Diabetes mellitus, la irrupción de formas multiresistentes (MDR-TB) y extensamente resistente (XDR- TB) en casi todos los países del mundo, como consecuencia del abandono y mal manejo del tratamiento⁽³⁾. La TB se ha convertido en la principal causa de muerte entre los pacientes infectados por el VIH, el factor de riesgo más importante para que una infección tuberculosa latente evolucione a enfermedad activa⁽⁴⁾.

Según estimaciones de la OMS, para el período 1990-2013, la incidencia por TB en el Paraguay tiene una tendencia decreciente. El descenso en la incidencia desde 1990 hasta el 2013 fue de 33,3%; con una disminución anual del 1,4%⁽⁵⁾.

Los departamentos Central y Alto Paraná presentan el 60% de la carga de enfermedad del país, por lo que han sido priorizados con la implementación de la estrategia de intervención para grandes ciudades, con intensificación en la detección de casos. Sin embargo, en Presidente Hayes se implementarán estrategias de búsqueda activa de contactos y casos en comunidades indígenas⁽⁵⁾.

El Sistema de Información del Programa Nacional de TB notificó en el 2015 un total de 2.069 casos nuevos y 389 retratados, en población general, y una incidencia de 30.5/100.000 hab. De todos, 253 (10,3%) fueron casos de TB todas las formas en niños/as, 357 (14,5%) en población indígena, 280 (11,4%) en personas privadas de libertad y 181 (7,4%) fueron de co-infección TB/VIH⁽⁵⁾.

Si bien en la última década, las estadísticas en nuestro país son alentadoras en cuanto a alcanzar la detección del 70% de los casos estimados bajo DOTS/TAES- *Directly Observed Treatment Short- course-* y garantizar el 85% de curación para todos los casos de TB, las nuevas metas de OMS establecen que se debe detectar el 90% de los casos y curar por lo menos el 86%, lo cual establece un desafío a pesar de que en los servicios de salud del país se oferta y se garantiza el diagnóstico y el tratamiento gratuito⁽⁵⁾.

El objetivo de este estudio es determinar las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de TB, internados en el Hospital Nacional de Itauguá en el periodo enero 2008 - marzo 2018. Esta investigación buscó además estimar la prevalencia y forma de presentación, describir las comorbilidades

y factores de riesgo.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, de casos consecutivos en pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de tuberculosis, internados en el Hospital Nacional de Itauguá entre enero 2008 a marzo 2018. Se excluyeron pacientes con datos incompletos, otras micobacteriosis y con quimioprofilaxis para TB.

La información se obtuvo directamente de la historia clínica, y se consignó en un formulario que reunía los datos clínicos y epidemiológicos. Se realizó el diagnóstico por baciloscopia, cultivos y anatomía patológica en las presentaciones extrapulmonares. Las variables fueron: edad, sexo, procedencia, ocupación, comorbilidad, mortalidad, tabaquismo, alcoholismo, drogodependencia, desnutrición, tratamiento con inmunosupresores, formas de presentación: pulmonar y extrapulmonar, fiebre prolongada y aguda. Infección asociada a HIV y si fue reveladora de la misma. Los datos fueron registrados en fichas técnicas transcritas luego a formato electrónico de planilla Excel y sometidos a análisis con el programa informático Epi Info 7. Se realizó estadística descriptiva de todas las variables. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para las variables nominales, considerándose significativa un valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 72 pacientes entre 18 y 86 años de edad (edad media $41 \pm 17,9$ años), 61,1% sexo masculino, 59,7% de áreas urbanas del departamento Central, amas de casa en el 22,3% y agricultores 16,7%. Presentaron comorbilidad 87,5% ($n=63$), la más frecuente (55,5%) infección por HIV, de los cuales 25 pacientes ya se conocían portadores del retrovirus, en el 15,1% ($n=10$) la tuberculosis fue reveladora de infección por HIV. La mortalidad fue del 6,9%. Tabla 1

Tabla 1. Caracterización de los pacientes con TBC. $n=72$

Características socio demográficas	N	%
Sexo		
Femenino	28	38,8
Masculino	44	61,1
Edad media (años)	$41 \pm 17,9$	Rango: 18 a 86
Procedencia		
Dpto. Central	43	59,7
Interior	25	34,7
Asunción	4	5,5
Ocupación		
Ama de casa	16	22,3
Agricultores	12	16,7
Desempleado	11	15,2
Profesionales de salud	3	4,2
Albañil	2	2,7
Otras profesiones	28	38,9
Comorbilidad		
HIV (ya conocidos)	25	39,6
DM	4	6,3
LES	4	6,3
Desnutrición	10	15,8
Etilismo	6	9,5
Tabaquismo	4	6,3
Consumo de corticoides	9	14,2
Drogas ilícitas	1	1,5

Reveladoras de infección HIV	10	15,1
Mortalidad	5	6,9

En cuanto a la forma de presentación: presentaron fiebre prolongada el 63,8% (n=46), fiebre aguda 36,2%(n=26). En cuanto a la localización, la más frecuente fue la pulmonar (52%%), seguida por el SNC (tuberculoma n= 6 y meníngea n= 6)

Los pacientes con infección por HIV, presentaron infecciones asociadas: criptococosis meníngea 20% (n=1), histoplasmosis difusa 20%(n=1), aspergilosis pulmonar invasiva en paciente lúpica bajo tratamiento con prednisona dosis alta 20%(n=1).

Tabla 2. Forma de presentación y localización de la tuberculosis. n=72

	n	%
Forma de presentación		
Fiebre prolongada	46	63,8
Fiebre aguda	26	36,2
Localización		
Pulmonar	38	52
Miliar	8	11
Pleural	7	9,7
Tuberculoma	7	9,7
Meníngea	6	8,3
Digestiva	6	8,3
Ganglionar	5	6,9
Columna vertebral (Mal de Pott)	2	2,7
Cutánea	2	2,7
Urogenital	1	1,3
Asociación		
Pulmonar-tuberculoma	4	44,4
Pulmonar-digestiva	2	22,2
Pulmonar-ganglionar	1	11,1
Pulmonar-pleural	1	11,1
Miliar-Cutánea	1	11,1

El presentar la forma miliar fue estadísticamente significativo con la mortalidad $p=0,01$. Tabla 3

Tabla 3. Factores asociados con la mortalidad en pacientes con tuberculosis n=5

Factores	Valor p
Tuberculosis miliar	0,01
Comorbilidad	0,2
Infección por HIV	0,2
Uso de corticoides	0,2

DISCUSION

En nuestro estudio, la edad media de los pacientes fue de $41 \pm 17,9$, lo cual coincide con lo reportado por el Programa de la lucha contra la tuberculosis, donde se afirma, que la tuberculosis afecta sobre todo a adultos jóvenes, la población, económicamente activa⁽²⁾. González et al⁽⁶⁾ en un estudio realizado en Cuba, también reportaron que la Tuberculosis afecto sobre todo a adultos jóvenes, de entre 35-54 años. La mayoría de los afectados eran del sexo masculino. La tuberculosis afecta sobre todo a personas adultas jóvenes, con predominio del sexo masculino⁽⁷⁾.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron procedentes del departamento Central, por ser el área de influencia del Hospital, seguido por pacientes del interior del país, esto se explica porque el Hospital Nacional es un centro de alta complejidad de referencia para todo el país.

En cuanto a la situación laboral, se presentó sobre todo en agricultores y muchos desempleados. La tuberculosis afecta sobre todo a los pobres⁽²⁾. En nuestro país, la población indígena es la más afectada y los pacientes con co- infección por HIV⁽²⁾.

En cuanto a la comorbilidad, la más frecuente fue la infección por HIV, lo cual coincide con lo reportado en la literatura⁽⁸⁾. La infección por HIV incrementa el riesgo de reactivación de la tuberculosis latente y acelera la progresión a la enfermedad activa⁽⁹⁾. Por otra parte, la tuberculosis puede ser reveladora de la infección por VIH, en nuestro estudio se observó en un 13%. Esto obliga a que en todo paciente con TB se proceda a la realización de serología para HIV, y viceversa, en pacientes con HIV con síntomas respiratorios, la búsqueda de BAAR debe ser obligatoria^(8,10).

Con relación al bajo peso, el 15,8% de los pacientes eran delgados, desnutridos, condición que favorece la probabilidad de presentar la enfermedad activa^(8,12).

En cuanto a la presentación clínica, la forma pulmonar se presentó en igual proporción que la forma extra pulmonar. En lo que se refiere a la tuberculosis extra pulmonar, la localización ganglionar y la pleura son los sitios más frecuentemente afectados, en los últimos años ha despertado interés por el aumento creciente de las formas extrapulmonares, el diagnóstico es generalmente difícil y se realiza de acuerdo a la clínica, estudios microbiológicos, de imagen y hallazgos anatomopatológicos⁽¹²⁾. Es generalmente paucibacilar, difícil de obtener las muestras y muchas veces el diagnóstico es presuntivo. Las técnicas de biología molecular han contribuido al diagnóstico, pero la sensibilidad no es alta, un test negativo no lo descarta si la sospecha es alta⁽¹²⁾. En cuanto al tratamiento para la localización neuromeningea la duración del tratamiento es de 12 meses, con las mismas drogas que para la forma pulmonar, tanto la localización neuromeningea como la pericárdica requieren de corticoides⁽¹²⁾.

Los factores de riesgo que se considera contribuyen al desarrollo de la forma extra pulmonar son: la edad, el sexo femenino y afecto predominantemente a pacientes inmunocomprometidos⁽¹²⁾.

En este estudio, la localización pleural fue la más frecuente, seguida por la neuromeningea y la digestiva⁽¹³⁾.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se produce en casi el 1% de los casos de tuberculosis (TB), clínicamente se presenta como una meningitis. Los tuberculomas intracerebrales son una manifestación mucho más rara^(14,17). La TB del sistema nervioso central, tiene como presentación más frecuente la meningitis^(14,17). Sin embargo, el tuberculoma fue, la forma más frecuente de afectación del SNC, en nuestro estudio, 6 pacientes presentaron tuberculoma. La tuberculosis del sistema nervioso central (CNC), ocurre generalmente, secundario a un foco primario pulmonar, su frecuencia ha aumentado en los últimos años debido al aumento de los pacientes inmunocomprometidos y la emergencia de la tuberculosis multiresistente. La tuberculosis del SNC, debe estar siempre presente en el diagnóstico diferencial, en pacientes con síntomas y signos neurológicos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

Los estudios de imagen (TAC de cráneo, resonancia) de los tuberculomas a menudo son difíciles de diferenciar de las producidas por otras infecciones, así como de las no infecciosas, y las manifestaciones clínicas son inespecíficas⁽¹³⁾. El diagnóstico definitivo de los tuberculomas intracerebrales requiere técnicamente la biopsia intracraneal e histopatología, este enfoque a menudo no es práctico debido a su naturaleza invasiva, la proximidad de las lesiones a las estructuras críticas para la vida y el riesgo de meningitis por la siembra accidental del espacio subaracnoideo^(14,17). Este mismo desafío subraya la importancia de detectar evidencia extracraneal complementaria de TB activa, que respalde el diagnóstico de tuberculomas intracraneales^(14,17).

En cuanto a la tuberculosis urogenital, se presentó, en nuestro estudio, en un paciente con piuria estéril, el diagnóstico se realizó a través del cultivo de orina donde se aisló BAAR. La tuberculosis urogenital es un problema clínico desatendido y puede

pasarse por alto debido a que presenta manifestaciones clínicas inespecíficas y la falta de sospecha diagnóstica de parte del médico, lo que conlleva a un retraso, para llegar al diagnóstico. El paciente puede presentarse con estenosis ureteral, nefropatía obstructiva, daño irreversible del riñón con insuficiencia renal crónica^(18,19).

En cuanto a la afectación osteoarticular, su frecuencia fue del 1,3% en nuestro estudio. La tuberculosis osteoarticular define el proceso inflamatorio causado por *Mycobacterium tuberculosis*, cuando se localiza en los huesos, articulaciones o ambas localizaciones, sigue siendo una causa de infección mayor del esqueleto en varias partes del mundo^(20,21). La columna vertebral es el sitio más frecuentemente afectado, conocido con el nombre de mal de Pott. Los estudios con resonancia y tomografía, son mucho más sensibles, que los estudios con radiografía simple y suministran detalles de la afección ósea o articular, puede revelar la infección en forma precoz^(20,21).

Los estudios microbiológicos tienen una baja sensibilidad y especificidad porque las lesiones son paucibacilares; la biopsia de hueso puede suministrar el diagnóstico, al detectar granulomas en el estudio histopatológico⁽²²⁾.

En el presente estudio, 6 pacientes presentaron una tuberculosis intestinal, el diagnóstico fue realizado por la biopsia, y por el cultivo, donde se aisló *Mycobacterium tuberculosis*. La tuberculosis (TB) puede afectar cualquier sitio del tracto gastrointestinal (GI) y la TB intestinal (TBI) representa el 2% de los casos de TB en todo el mundo⁽²³⁾.

Las tasas de diagnóstico erróneo suelen ser altas alrededor del 50-70% incluso en países endémicos de TB. Los pacientes con TBI a frecuentemente sufren retrasos, tanto en el diagnóstico así como del inicio de la terapia antituberculosa (ATT), lo que conduce a una morbilidad y mortalidad elevadas⁽²³⁾.

En nuestro estudio, tres profesionales de la salud (PS) 4,2% presentaron tuberculosis, dos de ellos pleural y una, con una presentación miliar, ninguna presentaba un estado de inmunosupresión. Entre los factores que explican las diferencias en el riesgo de infección, sobresalen: el volumen de pacientes con TB atendidos, el lugar de trabajo del PS, el retraso en el diagnóstico de los pacientes con TB, la aplicación o no de barreras de protección y la existencia de PS con alguna condición de inmunosupresión y se ha señalado en la literatura, que la tasa anual de infección es del 3% en este grupo de pacientes⁽¹⁸⁾.

El uso de corticoides, en forma crónica, aumenta el riesgo de desarrollar una TB activa, a veces diseminada o con presentación atípica, lo que requiere un mayor esfuerzo diagnóstico⁽²⁷⁾. En todo paciente que va a recibir corticoides, en forma prolongada, se debería realizar la intradermo reacción a la tuberculina (PPD) y el interferón gama (Quantiferon), para descartar una tuberculosis latente y que puedan recibir, la quimio profilaxis, para evitar una enfermedad activa⁽²⁷⁾.

En nuestro estudio, 4 pacientes, tenían Lupus eritematoso sistémico, en tratamiento con altas dosis de corticoides, dos de ellos presentaron la forma miliar, uno con una co-infección con una aspergilosis pulmonar invasiva; ambos pacientes fallecieron. La TB miliar es una forma de presentación grave, estuvo presente en 5 de los fallecidos del estudio (6,9%); fue asociado con la mortalidad y la diferencia fue significativa ($p=0,02$).

La mortalidad fue del 6,9%, 2 presentaron Lupus y los otros 3 tenían la co-infección con HIV. Los factores asociados con la mortalidad, según los diferentes investigadores son: la co-infección con el virus HIV, la condición socio económica baja, el tabaquismo, diabetes mellitus, tener una tuberculosis con bacilos multi droga resistentes, edad avanzada y la demora en el diagnóstico^(28,29).

La mayoría de los pacientes eran adultos jóvenes, del sexo masculino, la infección por HIV fue la comorbilidad principal y la TBC fue reveladora de la infección en un 15%. La forma pulmonar y extra pulmonar se presentó en igual proporción, presentaron infección asociada tres pacientes. La mortalidad se observó con la forma

miliar y fue estadísticamente significativo con la mortalidad. Este estudio presenta limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores: Montiel D, Ecurra L, Domínguez L: Participación en la idea y en el diseño de la investigación, recolección de los datos, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y aprobación de la versión final.

Financiación: Financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schito M, Migliori GB, Fletcher HA, McNerney R, Centis R, D'Ambrosio; et al. Perspectives on Advances in Tuberculosis Diagnostics, Drugs, and Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):S102–S118. Doi: <https://doi.org/10.1093/cid/civ609>
- Programa Nacional de la Lucha contra la Tuberculosis. Plan Estratégico de la Respuesta Nacional a la tuberculosis en Paraguay 2016-2020. Febrero 2016. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/08/1283290/plan_estrategico_nacional_tb.pdf
- World Health Organization. Plan mundial para detener la tuberculosis, 2006–2015. Ginebra. 2006. Disponible en https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43438/9243593994_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C. 2018. Número de documento: OPS/CDE/18-036. Disponible en: http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/49510/OPSCDE18036_spa?sequence=2&isAllowed=y
- Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Incidencia por tuberculosis en Paraguay, con tendencia decreciente. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/portal/8212/incidencia-por-tuberculosis-en-paraguay-con-tendencia-decreciente.html>
- González NT, Di Vasto G, Rodríguez O, Barranco L. Comportamiento clínico epidemiológico de la tuberculosis pulmonar. *AMC*. [Internet]. Agosto 2010; 14(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000400015&lng=es
- Farga V, Caminero JA. Tuberculosis, 3ra edición. *Rev méd Chile*. 2011; 139(5):681-682. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000500019>
- Baudin E, Bhatt N, Rouzioux C, Serafini M, Molfino L, Jani I; et al. Early assessment of antiretroviral efficacy is critical to prevent the emergence of resistance mutations in HIV-tuberculosis coinfecting patients: a substudy of the CARINEMO- ANRS12146 trial [version 1; peer review: 1 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2019, 8:169. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.17776.1>
- Rakotoniaina AI, Razafindrakoto R, Rasamindrakotroka A. Prevalence of HIV-tuberculosis coinfection at the University Hospital of Tulear, Madagascar. *Medecine et Sante Tropicales*. 2019; 29(2): 191-194. Doi: <http://dx.doi.org/10.1684/mst.2019.0887>
- Diedricha C, O'Herna J., Wilkinson R. HIV and the Mycobacterium tuberculosis granuloma: A systematic review and meta-analysis. *Tuberculosis*. 2016;98:62-76. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2016.02.010>
- Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(2):80-90. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
- Bloom BR, Atun R, Cohen T, et al. Tuberculosis. In: Holmes KK, Bertozzi S, Bloom BR, et al., editors. *Major Infectious Diseases*. 3rd edition. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2017. 233-31. Doi: http://dx.doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11
- Ketata W, Rekik W, Ayadi H, Kammoun S. Les tuberculoses extrapulmonaires. *Revisión de neumología clínica*. 2015. 71(2-3): 83-92. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2014.04.001>
- Chawla R, Sundar D, Sharma A, Hasan N. Managing a recurrence of choroidal tuberculosis two years following primary therapy. *Indian J Ophthalmol*.

- 2019;67(10):1713-1714. Doi: http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_562_19
15. Ninomiya A, Saito A, Ishida T, Inoue T, Inoue T, Ezura M. A surgical case of cerebellar tuberculoma caused by a paradoxical reaction while on therapy for tuberculosis spondylitis. *Surg Neurol Int.* 2019;10:162. Doi: http://dx.doi.org/10.25259/SNI_318_2_019
 16. Sakuma R, Jin K, Nagai M, Kinpara T, Shiga Y, Fujihara K; et al. A case of multiple intracranial tuberculoma diagnosed by open brain biopsy. *Rinsho Shinkeigaku.* 1997; 37(10):895-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9490900/>
 17. Vu K, Adler H, Gibbons E, Pearson J, Betz W. Intracerebral tuberculomas: A rare cause of seizure in an immunocompetent young male. *IDCases.* 2019;18:e00599. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00599>
 18. Ahsaini M, Kharbach Y, Azelmad H, Mellas S, Elammari J, Tazi MF, et al. Calculs vésicaux multiples compliquant une fistule vésico- vaginale d'origine tuberculeuse: à propos d'un cas exceptionnel [Tuberculousvesicovaginal fistula complicated by bladder stones: about an exceptional case]. *Pan Afr Med J.* 2019;33(126). Doi: <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2019.33.126.16674>
 19. Muneer A., Macrae B., Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nature Reviews Urology.* 2019; 16: 573–598. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41585-019-0228-9>
 20. Procopie I, Popescu EL, Huplea V, Plesea RM, Ghelase SM, Stoica GA. Osteoarticular Tuberculosis-Brief Review of Clinical Morphological and Therapeutic Profiles. *Current Health Sciences Journal.* 2017; 43(3). Doi: <http://dx.doi.org/10.12865/CHSJ.43.03.01>
 21. Faroug R, Psyllakis P, Gulati A, Makvana S, Pareek M, Mangwani J. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the foot and ankle-A literature review. *Foot (Edinb).* 2018; 37(10):105-112. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foot.2018.07.005>
 22. Accinelli R, Noda J, Bravo E, Galloso M, López L, Da Silva J. et al. Enfermedad tuberculosa en los Trabajadores de Salud. *Acta médica peruana.* 2009; 26(1). Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172009000100010
 23. Kentley J, Ooi JL, Potter J, Tiberi S, O'shaughnessy T, Langmead L et al. Intestinal tuberculosis: a diagnostic challenge. *Tropical Medicine and International Health.* 2017; 22(8) 994-999. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/tmi.12908>
 24. Fica C, Cifuentes M, Ajenjo H, Jemenao MI, Zambrano A, Febré N; et al. Tuberculosis en el personal de salud. *Rev. Chil Infect.* 2008; 25(4): 243-255. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182008000400001
 25. Pollock K, McDonald E, Smith-Palmer A, Johnston F, Ahmed S. Tuberculosis in healthcare workers, Scotland. *Scott Med J.* 2017;62(3):101-103. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0036933017727963>
 26. Bonifacio N, Saito M, Gilman R H, et al. High risk for tuberculosis in hospital physicians, Perú. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8(7):747-8. Doi: <http://dx.doi.org/10.3201/eid0807.010506>
 27. Grab J, Suarez I, Gumpel E, Winter S, Schreiber F, Esser A; et al. Corticosteroids inhibit Mycobacterium tuberculosis – induced necrotic host cell death by abrogating mitochondrial membrane permeability transition. *Nat Commun.* 2019; 10(1):688. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-08405-9>
 28. Fernández M, Jané A, Rodríguez L, Carreras Corzo L, García H. Comportamiento de la mortalidad en pacientes de 60 años de edad o más. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012; 28(2):55-64. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000200006&lng=es
 29. Vakadem K, Anota A, Sa'avu M, Ramoni C, Comrie Thomson L, Gale M; et al. A mortality review of adult inpatients with tuberculosis in Mendi, Papua New Guinea. *Public Health Action.* 2019; 9(1): 62-67. Doi: <http://dx.doi.org/10.5588/pha.18.0068>