

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN EL HOSPITAL RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA: 2009-2013

Brenes Madrigal, Mary Yesenia¹ y Marchena Picado, Margarita²

¹Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, San Pedro, San José, Costa Rica. ²Servicio de Infectología del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de la Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

Resumen: La tuberculosis extrapulmonar es una enfermedad de difícil abordaje, por lo tanto, conocer las características epidemiológicas de la enfermedad es un elemento básico para su manejo. La población del estudio se conformó por los pacientes diagnosticados con tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo comprendido entre el año 2009 y 2013. La tuberculosis extrapulmonar representó el 41% de todos los casos de tuberculosis diagnosticados en los 5 años. Se estudió una muestra de 75 pacientes, donde se encontró una relación hombre:mujer de 2:1 y la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 48 años. La localización más frecuente fue la pleural, seguida de la ganglionar y en tercer lugar la forma meníngea, a diferencia de lo que se reporta a nivel mundial. El principal factor de riesgo asociado fue la infección por VIH, además, se identificaron otros factores, tales como diabetes mellitus, desnutrición proteico calórica, consumo de alcohol, neoplasias e insuficiencia renal crónica. El foco pulmonar concomitante se presentó en el 12% de los casos, se descartó en 43% y en 45% no se realizó la búsqueda de éste. Los datos obtenidos en este estudio deberían ser considerados para mejorar las estrategias de tamizaje y diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar en Costa Rica.

Palabras clave: Tuberculosis, Factores epidemiológicos, Factores de riesgo. Fuente: NLM, MeSH.

Recibido: 13 Enero 2014. Aceptado: 25 Marzo 2014. Publicado: 23 Abril 2014.

EPIDEMIOLOGY OF EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN THE RAFAEL ÁNGEL CALDERÓN GUARDIA HOSPITAL: 2009-2013

Abstract: The Extrapulmonary tuberculosis is a disease that is difficult to approach. Therefore, to determine the epidemiological characteristics of the disease is basic for its management. The study group was formed by all the patients diagnosed with extrapulmonary tuberculosis in the Rafael Ángel Calderón Guardia Hospital in the period between 2009 and 2013. Extrapulmonary tuberculosis accounted for 41% of all tuberculosis cases diagnosed in these 5 years. The sample studied was of 75 patients, the ratio between men and women was 2:1 and the average age at the moment of the diagnosis was 48 years old. The most common site for extrapulmonary tuberculosis was pleural, followed by the lymph nodes and then the meningeal form, unlike what is reported worldwide. The main risk factor associated to this presentation of the disease was HIV infection. Other risk factors such as diabetes mellitus, malnutrition, alcohol, malignancy and chronic renal failure also were identified. Concomitant pulmonary focus was present in 12% of the cases, it was ruled out in 43% and the finding was not determined in the other 45%. The data obtained in this study should be taken under consideration to improve the strategies of screening and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis.

Key words: Tuberculosis, Epidemiologic factors, Risk factors.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada, en la mayoría de los casos, por *Mycobacterium tuberculosis*. Ocupa el segundo lugar en mortalidad causada por agentes infecciosos, solamente superada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) [1,2].

Se transmite, principalmente, por inhalación mediante gotas respiratorias (5-10 µm) que provienen del estornudo, la tos o la fonación de un paciente enfermo, estas gotas consiguen permanecer suspendidas en el aire durante horas y pueden ser inhaladas por otro individuo alcanzando las vías respiratorias [1-3].

La enfermedad clínica que se presenta poco después de la infección se clasifica como TB primaria. En los pacientes adultos con un sistema

inmunitario maduro se puede contener la infección, pero el bacilo inactivo puede persistir y luego reactivarse y producir TB secundaria o posprimaria [3-5].

La primera lesión se desarrolla en el pulmón y, posteriormente, en los ganglios linfáticos regionales. Durante la fase inicial, se da una rápida proliferación de los bacilos y la diseminación de estos a múltiples órganos a través de la sangre y la circulación linfática [5].

Comúnmente, esta enfermedad, está limitada al pulmón, pero puede ocurrir en cualquier otro órgano, en particular, en huéspedes inmunocomprometidos [6-8].

Entres los factores de riesgo asociados con tuberculosis en el adulto se encuentran: infección por VIH, género (hombre:mujer 2:1) diabetes

mellitus, desnutrición, deficiencia vitamínica, fumado, consumo de alcohol, condiciones de hacinamiento, silicosis, insuficiencia renal en etapa terminal, tratamiento con corticoesteroides, malignidad, susceptibilidad genética y terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral [9-11].

Según el Informe mundial de la TB 2013, proporcionado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de 5,4 millones de personas diagnosticadas con TB por primera vez en el año 2012, 800 000 casos correspondían a TB extrapulmonar, lo cual representa un 14,8 % [12].

En Costa Rica, la tasa de incidencia global es de 11 por cada 100 000 habitantes [12,13]. En el año 2012, se notificaron 458 casos nuevos TB y de estos 102 presentaron TB extrapulmonar, es decir, 22 % [12,13].

En la literatura nacional, se han descrito 2 casos de TB extrapulmonar; a nivel prostático y pleural. El primero en un paciente masculino de 49 con prostatitis crónica y el segundo en una mujer de nacionalidad nicaragüense, embarazada, residente de una zona urbano marginal [14,15]. Además, un estudio realizado en el territorio indígena Cabécar de Chirripó, ubicado en la provincia de Cartago, donde se reportaron 19 casos de TB en 5 años, 16 de ellos correspondientes a TB pulmonar y 3 casos (16%) a TB ganglionar [16].

Dado que en nuestro país existen pocos datos epidemiológicos acerca de la TB extrapulmonar; conocer la distribución de la enfermedad en la población, sus características y factores de riesgo asociados, constituyen la clave para mejorar el control de este tipo de presentación y las estrategias para el manejo. Siendo la provincia de Limón la de mayor tasa de incidencia (23,03 por cada 100 000 habitantes) es que se realiza el presente estudio en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia (HRACG) que corresponde a su área de atracción [17].

METODOLOGÍA

La información utilizada fue obtenida de la base de datos del Programa de TB del Servicio de Neumología del HRACG y de los expedientes clínicos. La muestra la constituye la población total. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, diagnosticados por primera vez con TB extrapulmonar en el HRACG entre los años 2009 y 2013. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, los casos que no contaban con acceso al expediente clínico, pacientes con diagnóstico previo de TB extrapulmonar con tratamiento o sin él, aquellos con antecedentes de TB pulmonar no tratada y los casos donde el diagnóstico se realizó por medio de un método no validado.

Para la recolección de datos, se confeccionó una ficha predefinida donde se registró nacionalidad, género, edad, lugar de residencia, sitio de TB extrapulmonar, método y fecha del diagnóstico, existencia o no de foco pulmonar y factores de riesgo asociados. Para el análisis de resultados, se utilizaron porcentajes, proporciones, media, moda e intervalos.

RESULTADOS

La muestra total fue de 84 pacientes, de los cuales 75 cumplieron los criterios de inclusión; de ellos 51 hombres y 24 mujeres, cuya edad promedio fue de 48 años en el momento del diagnóstico. Solamente tres pacientes tenían antecedente de TB pulmonar previamente tratada y curada.

Del total de pacientes 46 residían en la provincia de San José, 22 en la provincia de Limón, 4 en Cartago, 2 en Heredia y 1 en Alajuela.

En la figura 1, se muestra la distribución de la TB extrapulmonar de acuerdo con el sitio de localización, siendo la forma pleural la más importante, seguida de la presentación ganglionar.

De la forma ganglionar el 80% se presentó a nivel cervical y el restante se encontró en ganglios paratraqueales, inguinales y retroperitoneales. En cuanto a la presentación ósea el 75% corresponde al Mal de Pott y del total de los casos pleurales solamente se documentó un caso de empiema tuberculoso.

Otros sitios de TB extrapulmonar reportada fueron pericárdica hepática, testicular, renal, prostática, laríngea, endometrial y en glándula mamaria; de cada una de las ubicaciones anteriores se documentó un único caso, lo cual representa un 1,3% para cada sitio.

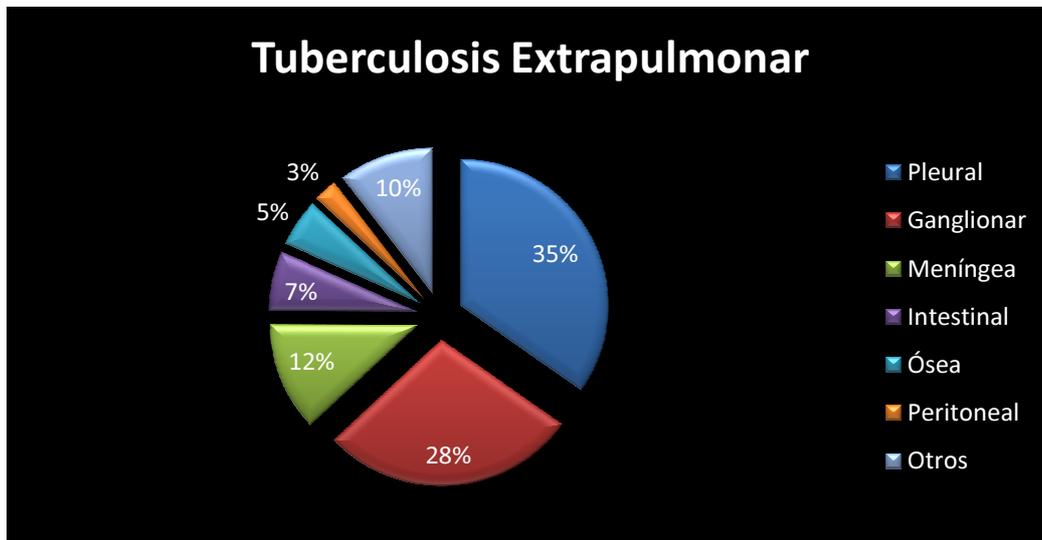


Figura 1. Porcentaje de distribución de la tuberculosis extrapulmonar diagnosticada en el HRACG, en el periodo de 2009-2013.

El foco pulmonar se documentó en 9 pacientes (12%) y se descartó en 32, para ello se utilizaron diferentes métodos diagnósticos como frotis de esputo, lavado bronquial, biopsia pulmonar, clínica más imágenes radiológicas compatibles. En 34 pacientes no se concluyó la coexistencia de TB pulmonar. Los pacientes con foco pulmonar identificado, presentaron diferentes localizaciones de TB extrapulmonar (pleural, ganglionar, ósea, intestinal y peritoneal).

A toda la población se le realizó tamizaje por VIH, siendo positivo en 23 pacientes (30%). En la tabla 1 se exponen los factores de riesgo identificados en la población estudiada.

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a la tuberculosis extrapulmonar en los casos diagnosticados en el HRACG en el periodo 2009-2013, según número de pacientes afectados.

Factor de riesgo	Número de pacientes afectados
VIH	23
Diabetes Mellitus	10
Desnutrición proteico-calórica	3
Consumo de alcohol	3
Neoplasias	3
Insuficiencia Renal Crónica	3

DISCUSIÓN

En el periodo estudiado, se encontraron 84 casos de TB extrapulmonar que corresponde al 41% del total de casos de TB. Un porcentaje mayor a lo reportado por la OMS para año 2012 [12]. Esto puede deberse a varios factores:

1. El origen de la muestra. El estudio se realizó en un hospital clase A, que corresponde al tercer nivel de atención. Según los lineamientos de la seguridad social del país, los casos de TB pulmonar se abordan en los centros del primer o segundo nivel de atención y los casos de TB extrapulmonar deben referidos y manejados en el tercer nivel. Por lo que el porcentaje encontrado puede ser reflejo del menor número de casos de TB pulmonar en el Hospital, lo cual afecta el total de casos.
2. El Centro de Salud donde se realizó el estudio atiende a los pacientes residentes de la provincia de Limón y ésta es la zona geográfica con la mayor tasa de incidencia de TB [17].

Sin embargo, en la literatura internacional se encuentran reportes de TB extrapulmonar que van desde un 5 hasta a un 50%, lo cual pone en evidencia que la presentación de la enfermedad varía, según las características clínicas y epidemiológicas de cada población [9,18].

La proporción encontrada de acuerdo con el género (hombre:mujer 2:1) es semejante a lo reportado internacionalmente [12,19,20].

Por edad, el promedio fue de 48 años en el momento del diagnóstico, en un rango de 20-98 años y con una moda de 60. Estos datos se ven afectados ya que se excluyeron los pacientes menores de 18 años.

En la tabla 2 se encuentra una comparación de la distribución de la TB extrapulmonar según lo reportado a nivel mundial y lo encontrado en el presente estudio.

Tabla 2. Comparación del porcentaje de distribución de la TB extrapulmonar entre los datos a nivel mundial y los de la muestra estudiada.

Distribución de TB extrapulmonar			
A nivel mundial [2,3]		A nivel de la muestra	
Localización	%	%	Localización
Ganglionar	35	35	Pleural
Pleural	20	28	Ganglionar
Genitourinaria	15	12	Menígea
Osteoarticular	10	7	Intestinal
Menígea	5	5	Ósea
Gastrointestinal	3,5	3	Peritoneal

En relación con la variación en la frecuencia se debe resaltar, en primer lugar, que la muestra estudiada no es aleatoria, además, fue obtenida de un único centro de salud, en un periodo determinado. Por lo tanto, los datos obtenidos no representan la realidad de la población del país como tal.

En segundo lugar, la forma pleural suele manifestarse como enfermedad aguda, siendo los síntomas más frecuentes fiebre, disnea, tos seca y dolor pleurítico, que requiere un diagnóstico y tratamiento rápido. Ante este cuadro clínico, generalmente, se realizan estudios radiológicos que son de más fácil acceso que otros métodos invasivos. En el estudio del paciente con derrame pleural, el siguiente paso es la realización de toracentesis. Al líquido pleural extraído se le realizan fácilmente pruebas diagnósticas como: recuento de células y diferencial; glucosa; pH, citología, frotis, cultivo, reacción en cadena de polimerasa, adenosindeaminasa (ADA) [21,22]. La determinación de ADA es un elemento importante



en el diagnóstico diferencial entre las enfermedades que cursan con derrame pleural, encontrando títulos altos en los derrames causados por TB y títulos bajos en los que se atribuyen a otras causas [23-26].

Por otro lado, la enfermedad ganglionar se presenta como una masa unilateral simple o múltiple indolora de crecimiento lento y los síntomas constitucionales son poco comunes, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico [26-29]. Además, para el diagnóstico final es necesario la realización de una biopsia donde se logren visualizar los bacilos, lesiones granulomatosas con necrosis caseosa o sin ella o existan cultivos positivos [30]. La biopsia es un procedimiento diagnóstico invasivo limitado, de menor acceso y disponibilidad que el estudio del líquido pleural.

De la forma ganglionar la linfadenitis cervical fue la localización predominante, esto coincide con los que se logra encontrar en documentos internacionales [29,31,32].

El tercer lugar está ocupado por la TB meníngea. Esto podría ser por la importante cantidad de pacientes inmunosupresos en la muestra, (aproximadamente un tercio). El estado de inmunosupresión le confiere al hospedero mayor riesgo de presentar TB extrapulmonar y la localización meníngea es una de las más frecuentes [3,8,33].

Situación particular es la que se observa en la TB intestinal, la cual ocupa el cuarto lugar en frecuencia, esta enfermedad fue diagnosticada por medio de un frotis de heces, en los que se observaban abundantes bacilos alcohol-ácido resistentes (BAAR) compatibles con *Mycobacterium* sp en tinción de Ziehl Neelsen. El 80% de los pacientes con esta presentación eran portadores del VIH, en quienes la infección intestinal por el género de *Mycobacterium* sp (incluye Micobacterias no tuberculosas) es frecuente, siendo el *Mycobacterium avium complex* uno de las especies predominantes [34-37]. Esto puede generar un sesgo derivado de un error diagnóstico de la

enfermedad causada por *M. tuberculosis*, ya que se clasifica a todos los pacientes con frotis de heces positivos por BAAR con TB intestinal sin realizar la tipificación correspondiente.

La enfermedad ósea se presentó principalmente como Mal de Pott, eso concuerda con lo que se encuentra documentado para esta forma. Los otros sitios, tales como cadera o rodilla, no se lograron observar debido al tamaño de la muestra o al periodo de estudio [3,38].

En relación con los factores de riesgo, en la actualidad, se conoce que el principal factor de riesgo para adquirir TB es la infección por VIH, esto es consecuencia del deterioro de la inmunidad celular que es causada por el virus [2,3,39]. Los linfocitos T CD4+ son cruciales en la defensa contra el *M. Tuberculosis*, las alteraciones de estas células en los pacientes VIH positivo es lo que determina la incapacidad de contener la multiplicación y diseminación del bacilo [39-42]. Tal es la relevancia, que la TB es la principal causa de muerte de los pacientes con VIH en todo el mundo [2,29,40].

Existen otros factores de riesgo asociados a la TB, sin embargo, no se ha establecido un orden de frecuencia para estos.

Un 13% de los pacientes del estudio padecía de diabetes mellitus. Esta le confiere al paciente tres veces más riesgo de presentar TB y mayor mortalidad [10]. Además, existen estudios que demuestran que el riesgo se eleva según la gravedad de la diabetes, siendo mayor en pacientes mal controlados o de difícil control [4,10,43]. En un estudio se logró determinar que los diabéticos que necesitan más de 40 unidades de insulina por día tienen el doble de probabilidad de desarrollar tuberculosis que los que utilizan dosis más bajas [44].

La desnutrición proteico calórica altera la inmunidad mediada por los linfocitos T, además, los aminoácidos son precursores de moléculas que son importantes para la defensa del huésped, tales como triptófano (niacina, serotonina), arginina

(óxido nítrico) y metionina (S-adenosilmetionina). Esto aumenta el riesgo de adquirir enfermedades infecciosas, entre ellas la TB, sin embargo, todos los defectos son rápidamente revertidos al adecuar los aportes [45,46].

El consumo moderado de alcohol no aumenta el riesgo de adquirir tuberculosis, pero cuando se sobrepasan los 40g por día el riesgo es tres veces mayor, esto puede deberse a los efectos tóxicos directos de la droga sobre las funciones de los linfocitos T y los macrófagos [47].

Existe una disminución en la respuesta dada por los linfocitos T en presencia de uremia y/o diálisis, esto se atribuye a un defecto en la función de los coestimuladores de las células presentadoras de antígenos y a un estado inflamatorio persistente de los monocitos [48,49]. El paciente con insuficiencia renal en etapa terminal tiene 10 veces más riesgo de enfermar de TB [48,49]. Esta enfermedad se logró observar en un 4% de los pacientes estudiados.

La incidencia de la TB suele ser particularmente alta en pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas debido a la inmunodeficiencia de células T causada por la enfermedad subyacente y/o su tratamiento [4,50,51].

Se debe tener en cuenta aquellos factores de riesgo reversibles, pues la corrección de estos podría traducirse en cambios en la incidencia de la enfermedad por *M. tuberculosis*.

Según las guías vigentes para el manejo de la TB dictadas por la OMS [52], la TB extrapulmonar sin foco pulmonar concomitante representa sólo el 14% de casos. Otros autores [2,3] documentan que la existencia de un foco de TB pulmonar varía entre un 50 y 75%, según la localización de la enfermedad extrapulmonar. En el presente estudio el porcentaje de pacientes con foco pulmonar identificado fue mucho menor (12%).

Las guías internacionales establecen la necesidad de buscar un foco pulmonar previo o concomitante, ya que éste es el principal sitio de entrada del *M. tuberculosis* [52]. Este lineamiento no se cumplió en el 45% de los pacientes. Una causa de esto podría ser que el personal de salud asume que no es necesario constatar su existencia ya que al brindar tratamiento quimioterapéutico para la TB extrapulmonar, también se estaría tratando la forma pulmonar.

En las normas nacionales [53], no está establecido que se deba realizar estudios de TB pulmonar concomitante en aquellos pacientes no portadores de VIH diagnosticados con TB extrapulmonar. La importancia de realizar la búsqueda radica en que el seguimiento y la evaluación de la respuesta al tratamiento se podrían realizar de manera más objetiva, por ejemplo: frotis de esputo, y no con parámetros clínicos e inespecíficos, por ejemplo: peso del paciente [52]. Además, establecer la presencia de afección pulmonar determina la necesidad de realizar estudios a los contactos del enfermo [2,3,52].

Dentro de las limitantes de este estudio, se encuentran: el tamaño de la muestra, el hecho de que el estudio se realizó en un único centro de salud y de tipo Clase A y que se abarcaron sólo 5 años.

CONCLUSIONES

La tuberculosis extrapulmonar representó el 41% de todos los casos de TB en 5 años, siendo más frecuentes en hombres que en mujeres (2:1). La edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 48 años.

La localización más frecuente fue la pleural, seguida de la ganglionar y en tercer lugar la forma meníngea.

El principal factor de riesgo asociado a la enfermedad fue la infección por VIH.

El foco pulmonar concomitante se logró identificar en el 12% de los casos y en un 45% no se realizó la búsqueda de éste.

Los datos obtenidos son importantes al evidenciar aspectos relacionados con el manejo de la TB extrapulmonar, que pueden ser optimizados en futuras guías.

RECOMENDACIONES

Al personal de salud que está en contacto con los pacientes sospechosos de TB extrapulmonar no dejar de lado la búsqueda del foco pulmonar concomitante.

Además, se debería analizar y corregir los factores de riesgo reversibles, por motivo de que confieren mayor probabilidad de adquirir la TB extrapulmonar.

Siendo la infección por VIH el factor de riesgo más importante, no se debe descuidar su prevención.

AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Marvin Hurtado y a los miembros del Programa de TB del Servicio de Neumología del HRACG.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/. Marzo de 2014. Accesada 20 de Marzo 2014.
2. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Micobacterium tuberculosis*. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 3129-3163.
3. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison principios de medicina interna 18th ed. México D.F.: McGraw Hill; 2012. p. 1340-1359.
4. Schlossberg D. Acute Tuberculosis. Infect Dis Clin N Am. 2010; 24:139-146.
5. Maher D. The natural history of Mycobacterium tuberculosis infection in adults. In: Schaaf H.S., Zumla AI, editores. Tuberculosis. WB Saunders, London 2009; 129-132.
6. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. Curr Opin HIV AIDS. 2009; 4: 325-333.
7. von Reyn CF. Optimal treatment of codisease due to HIV and tuberculosis. J Infect Dis. 2011; 204: 817-819.
8. Naing, C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AIBM. Meta-Analysis: The Association Between HIV Infection and Extrapulmonary Tuberculosis. Lung. 2013; 191:27-34.
9. Gruzlica pozapłucna. Extrapulmonary tuberculosis: risk factors and incidence. Pneumonol Alergol Pol. 2011; 79(6):377-378.
10. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2011;378:57-72.
11. Lin JN, Lai CH, Chen YH, et al. Risk factors to extrapulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2009; 13:620-625.
12. Organización Mundial de la Salud. Global tuberculosis report 2013. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2013.
13. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis country profiles. www.who.int/tb/country/data/profiles/en. 2013. Accesada 21 de Marzo 2014
14. Brenes MY, Villalobos MA. Masculino de 49 años con tuberculosis prostática: Reporte de Caso y Revisión de la Literatura. Rev CI EMed UCR. 2013; 3(5):11-14.
15. González A, Ramírez A. Tuberculosis extrapulmonar en embarazada. Primer caso en el Área de Salud de Pavas. Acta méd costarric. 2009; 51(2):119-120.
16. Sánchez M, López AM. Tuberculosis, experiencia de cinco años en el territorios indígena Cabécar del Chirripó. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. 2011; 597(68): 223-227.



17. Unidad de Análisis Estadístico de la Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud. Situación de la Salud en Costa Rica: Indicadores Básicos de Costa Rica 2008. San José: Ministerio de Salud y Organización Panamericana de la Salud; 2008.
18. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(8): 745-755.
19. Neyrolles O, Quintana-Murci L. Sexual inequality in tuberculosis. *PLoS Med*. 2009; 6(12):1-6.
20. Weiss MG, Sommerfeld J, Uplekar MW. Social and cultural dimensions of gender and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008; 12:829– 830.
21. Light RW. Pleural Effusions. *Med Clin N Am*. 2011; 95: 1055–1070.
22. Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Disease a Month*. 2013; 53:29–57.
23. Light RW. Update on tuberculous pleural effusion. *Respirology*. 2010; 15:451–458.
24. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung* 2009; 187: 263–270.
25. Qiu L, Teeter LD, Liu Z et al. Diagnostic associations between pleural and pulmonary tuberculosis. *J Infect*. 2006; 53: 377–386.
26. Raviglione MC, O'Brien RJ. Tuberculosis. En: Kasper DL, Fauci AS, editores. *Harrison's Infectious Disease*. Nex York.: McGraw Hill; 2010. p. 596 -617.
27. Mohapatra PR, Janmeja AK. Tuberculous Lymphadenitis. *JAPI*. 2009; 57: 585-590.
28. A Behr MA, Waters WR. Is tuberculosis a lymphatic disease with a pulmonary portal?. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14: 250–255.
29. Organización Mundial de la Salud. Mejora del diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar con baciloscofia negativa en adultos y adolescentes, Recomendaciones para entornos con alta prevalencia del VIH y recursos limitados. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2007.
30. Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis – a simple diagnosis? *Tropical and Geographical Medicine*. 1991, 43:375–378.
31. Kanlikama M, Mumbuc S, Bayazit Y, Sirikci A. Management strategy of mycobacterial cervical lymphadenitis. *J Laryngol Otol*. 2000;114:274-278.
32. Jha BC, Dass A, Nagarkar NM, Gupta R, Singhal S. Cervical tuberculous lymphadenopathy: changing clinical pattern and concepts in management. *Postgrad Med J*. 2001; 77: 185-187.
33. Cherian A, Thomas SV. Central nervous system tuberculosis. *African Health Sciences*. 2011; 11(1):116-127.
34. Kato-Maeda M, Small PM. HIV and tuberculosis. In: Schlossberg D, editor. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 388-400.
35. Chin DP, Hopewell PC, Yajko DM, et al. Mycobacterium avium complex in the respiratory or gastrointestinal tract and the risk of developing Mycobacterium avium complex bacteremia in patients with the human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 1994;169:289-295.
36. Horsburgh CR. Epidemiology of human disease caused by Mycobacterium avium complex. *Can J Infect Dis*. 1994;5:5B-9B.
37. Rasheed S, Zinicola R, Watson D, Bajwa A, McDonald P-J. Intraabdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Colorectal Dis* 2007; 9: 773-783.
38. MacLean KA, Becker AK, Chang SD, Harris AC. Extrapulmonary Tuberculosis: Imaging Features Beyond the Chest. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2013; 64:319-324.
39. Aaron L, saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10:388- 398.
40. Organización Mundial de la Salud. Cuestiones prioritarias en materia de investigación sobre la tuberculosis y la infección por el VIH en entornos de recursos limitados donde la infección por el VIH es prevalente. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010.
41. Lee MP, Chan JW, Ng KK, Li PC. Clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected patients. *Respirology*. 2000; 5: 423–426.
42. Shao C, Qu J, He L. A comparative study of clinical manifestations caused by tuberculosis in immunocompromised and non immunocompromised patients. *Chin Med J*. 2003;116:1717–1722.
43. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the



risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Med.* 2008; 5(7):e152.

44. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9:737-746.
45. Cegielski JP, Arab L, Cornoni-Huntley J. Nutritional Risk Factors for Tuberculosis Among Adults in the United States, 1971–1992. *American Journal of Epidemiology Advance Access.* 2012; 10: 1-14.
46. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 286–298.
47. Lonroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis- a systematic review. *BMC Public Health.* 2008; 8: 289-300.
48. Hussein M, Mooij J. Tuberculosis and chronic renal disease. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2002; 13(3): 320-330.
49. Dobler CC, McDonald SP, Marks GB. Risk of Tuberculosis in Dialysis Patients: A Nationwide Cohort Study. *PLoS ONE.* 2011; 6(12):1-6.
50. Silva FA, Matos JO, de Q Mello FC, Nucci M. Risk factors for and attributable mortality from tuberculosis in patients with hematologic malignances. *Haematologica.* 2005; 90:1110-1115.
51. Kim HR, Hwang SS, Ro YK, et al. Solid organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology.* 2008; 13: 413-419.
52. Organización Mundial de la Salud. Treatment of tuberculosis: guidelines 4th ed. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2009.
53. Ministerio de Salud, Caja Costarricense de Seguro Social, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud Ministerio de Justicia Paz. Norma para la Vigilancia y el control de la Tuberculosis. San José: 2012.

INFORMACION DE AUTOR:

Brenes Madrigal, Mary Yesenia
 Correo: mary.brenesmadrigal@ucr.ac.cr

