



Incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras extrapulmonares procesadas por el ensayo MODS – TB en el Instituto SELADIS de junio del 2015 a diciembre del 2016

Incidence of *Mycobacterium Tuberculosis* in Extrapulmonary Specimens Processed by the MODS - TB Assay Seladis Institute from June 2015 to December 2016

PALMA TOVAR, CAMILA ISABEL¹
VÁSQUEZ MICHEL, ANETH MARÍA¹

CORRESPONDENCIA: ANETHVASQUEZ@GMAIL.COM

FECHA DE RECEPCIÓN: 23 DE FEBRERO DE 2017

FECHA DE ACEPTACIÓN: 15 DE MAYO DE 2017

Resumen

La tuberculosis extrapulmonar es una manifestación de la tuberculosis que se da cuando la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* pasa del parénquima pulmonar a otros órganos por vía hematogena, linfática o por contigüidad. Entre diversos métodos de detección del bacilo de Koch en sitios diferentes al parénquima pulmonar, el ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica para tuberculosis (MODS TB) consiste en un cultivo en medio líquido selectivo para *M. tuberculosis* y que permite además hallar el perfil de susceptibilidad a Isoniacida y Rifampicina.

En este estudio se recurrió a los reportes del laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto SELADIS, tomando en cuenta las muestras ingresadas de junio del 2015 a diciembre del 2016, hallándose los siguientes resultados: la incidencia de tuberculosis extra-

Abstract

Extrapulmonary tuberculosis manifests tuberculosis that happens when the bacteria *Mycobacterium tuberculosis* crosses the pulmonary parenchyma to other organs through hematogenous, lymphatic vias or by contiguity. Among diverse detection methods of the Koch bacillus in different place's trough pulmonary parenchyma, the Microscopic Observation Drug Susceptibility Assay (MODS TB) consists in a liquid medium selective culture for *M. tuberculosis* that allows finding susceptibility profiles for Isoniazid and Rifampicin.

In this study we appealed to the Molecular Microbiology laboratory reports of SELADIS Institute, from June 2015 to December 2016. Found out the following results: the incidence of extrapulmonary tuberculosis is of 17,16% in samples of extrapulmonary origin; cerebrospinal fluid (LCR), as-

¹ Instituto SELADIS – La Paz, Bolivia
Área de conocimiento – Línea de investigación: Microbiología Molecular

pulmonar es del 17,16% en muestras de origen extrapulmonar; el líquido cefalorraquídeo (LCR), líquido ascítico y líquido pleural son los tipos de muestra extrapulmonar con mayor incidencia de *Mycobacterium tuberculosis* (con 65%, 21,74% y 8,7% de resultados positivos respectivamente); los pacientes de género masculino, adultos (de 27 a 59 años de edad) y procedentes de la Ciudad de La Paz son los que presentan mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar.

Los resultados de este estudio permiten tener un panorama de la situación de la tuberculosis extrapulmonar en La Paz, contando con la herramienta MODS TB, cuya sensibilidad y especificidad ha sido reportada en otros trabajos y ha sido validada en el laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto SELADIS, donde se realizó este trabajo. La información proporcionada permitirá además aumentar el conocimiento científico – epidemiológico que se tiene de la tuberculosis extrapulmonar e incentivar la investigación en este campo.

PALABRAS CLAVE

Tuberculosis extrapulmonar, patogenia de la tuberculosis pulmonar, epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar, MODS TB

cetic liquid and pleural liquid are the kinds of extrapulmonary samples with the highest incidence of *Mycobacterium tuberculosis* (with 65%, 21,74% and 8,7% of positive results respectively); male patients, adults (from 27 to 59 years-old) and citizens from La Paz City showed a higher occurrence of extrapulmonary tuberculosis.

The results of this study allow having an overview of extrapulmonary tuberculosis in La Paz. Counting with the MODS TB tool, wich sensitivity and specificity has been reported in other jobs and has been standardized at the Molecular Microbiology laboratory of SELADIS Institute, where this this research accomplished. The provided information will allow to increase the scientific – epidemiological knowledge that we have about extrapulmonary tuberculosis and encourage the research in this field.

KEY WORDS

Extrapulmonary tuberculosis, pathogeny of extrapulmonary tuberculosis, epidemiology of extrapulmonary tuberculosis, MODS TB

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad social de naturaleza infectocontagiosa de evolución crónica, curable y de notificación obligatoria; social porque afecta preferentemente a sectores económicamente deprimidos, infectocontagiosa porque está provocada por un microorganismo: *Mycobacterium tuberculosis*. (Del Granado, 2005). Cuando la infección ocurre fuera del parénquima pulmonar, se conoce como tuberculosis extrapulmonar, la cual se da por diseminación hematogena, linfática o por contigüidad del microorganismo a partir de una reactivación tuberculosa (que ocurre años o décadas después de la primoinfección a consecuencia de una alteración del sistema inmune).

Los bacilos de Koch se encuentran contenidos en un tubérculo o granuloma tuberculoso de ubicación pulmonar, constituido por células de la inmunidad celular que “encapsulan” a las bacterias. La licuefacción del caseum permite la salida de los bacilos y del contenido inflamatorio (citosinas) del tubérculo, lo cual permite la entrada de los agentes patógenos a circulación

sanguínea o linfática, extendiéndose de esa forma al sistema nervioso central, sistema linfático y aparato urinario.

La pericarditis tuberculosa y de la tuberculosis pleural se originan por continuidad desde el pulmón, lo cual desencadena reacciones inflamatorias que originan la clínica de estas manifestaciones de la tuberculosis extrapulmonar. La enteritis tuberculosa resulta de la deglución de esputo, diseminación hematológica desde el pulmón o por diseminación por contigüidad, situándose el bacilo en el tejido linfoide submucoso de la región ileocecal (Fanlo, 2007). El origen de la peritonitis tuberculosa es por propagación directa del intestino, por rotura de un ganglio mesentérico tuberculoso secundariamente infectado desde el intestino. La adenitis mesentérica tuberculosa es la fuente de la mayoría de las complicaciones (fístulas, peritonitis). (Huamán, 2002).

El ensayo de Susceptibilidad a Fármacos mediante Observación Microscópica para tuberculosis (MODS TB), está recomendado para el uso como cultivo rápido y método de prueba de susceptibilidad a fármacos para la detección de tuberculosis sensible, monorresistente y multidrogoresistente. Este ensayo se basa en el desarrollo de colonias de *M. tuberculosis* en medio de cultivo líquido (Middlebrook 7H9 + OADC + NAPTA) en forma de cordones, lo cual se da por el factor cordón del microorganismo, constituido por trehalosa-6,6'-dimicolato. Su aplicación a muestras de origen pulmonar y extrapulmonar ha permitido considerarlo un método alternativo y conveniente, ya que consta de reactivos que permiten descontaminar especímenes con la técnica de Pettroff modificada y obtener resultados de detección y susceptibilidad frente a Isoniacida y Rifampicina luego de 7 a 21 días de cultivo. (HARDY DIAGNOSTICS)

Si bien la tuberculosis es considerada una enfermedad ligada al nivel socio económico, actualmente la problemática ha sobrepasado barreras debido al VIH/SIDA y la inmunodepresión de los pacientes tratados con quimioterapia para el cáncer y corticoides en pacientes con patologías autoinmunes. Es necesario estimular la generación de conocimientos científicos en torno a la tuberculosis, ya que uno de los Objetivos del Milenio consiste en combatirla y esto se logra en nuestro país gracias al Plan Nacional Contra la Tuberculosis (PNCT), que se encarga de elaborar las estadísticas y estandarizar el diagnóstico clínico, detección laboratorial/bacteriológica y tratamiento para la tuberculosis. El conocer datos de incidencia de *M. tuberculosis* en diferentes tipos de muestras extrapulmonares, el género, grupo etario y procedencia de pacientes con tuberculosis extrapulmonar diagnosticada por el ensayo MODS TB permite analizar la situación en nuestro departamento y reconocer los puntos débiles para trabajar en ellos.

Este estudio consiste en recabar información sobre muestras extrapulmonares procesadas por el ensayo MODS TB en el laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto SELADIS durante el periodo de junio del 2015 a diciembre del 2016, con el fin de: determinar la incidencia de tuberculosis extrapulmonar; identificar al tipo de muestra extrapulmonar con mayor incidencia de *Mycobacterium tuberculosis*; y detectar al género, grupo etario y procedencia de los pacientes con mayor incidencia de tuberculosis extrapulmonar.

METODOLOGÍA

Población en estudio

La población para esta investigación está constituida por 134 pacientes, cuyas muestras de origen extrapulmonar fueron procesadas con la técnica MODS TB en el laboratorio de Microbiología Molecular del Instituto SELADIS en el período de junio del 2015 a diciembre del 2016.

Las muestras procesadas no son tomadas en instalaciones del Instituto SELADIS, sino que son recibidas en el área de recepción y toma de muestras; la mayoría de ellas procede de pacientes en condición de internación.

Material biológico

Las muestras extrapulmonares consideradas para este trabajo fueron: líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido pericárdico, líquido ascítico, secreción mamaria, tejido pleural, abscesos, orina y heces.

Procesamiento de las muestras

Las muestras se procesan siguiendo el protocolo explicado en el Kit MODS TB, el cual incluye:

Decontaminación de la muestra (muestras no estériles). Transferir 2 mL de muestra a un tubo Falcon de 15 mL. Agregar el doble de volumen solución digestiva (hidróxido de sodio – N- acetil Lisina), quedando la muestra de color fucsia. Dejar incubando a temperatura ambiente (15°C a 30°C) durante 15 minutos.

Agregar 10 mL de solución amortiguadora de fosfato, y centrifugar a 3000 g por 15 minutos, decantar cuidadosamente el sobrenadante.

Con una pequeña pipeta desechable, valorar con ácido clorhídrico 1M por goteo, hasta que el color del sedimento cambie de fucsia a amarillo persistente.

Siembra de la muestra en medio líquido Middlebrook 7H9. Alistar una placa de cultivo tisular de 24 pocillos, colocándola en posición horizontal permitiendo que cada columna (4 pocillos) corresponda a una muestra. A un frasco debidamente etiquetado de caldo Middlebrook 7H9 se agregan 100uL de NAPTA (mezcla de antibióticos: azlocilina, ácido nalidíxico, trimetoprin, anfotericina, neomicina) y 500 ul de la muestra. Paralelamente, dispensar 100uL de isoniacida en tercer pocillo y 100uL de rifampicina en el último. Del frasco con caldo Middlebrook 7H9, NAPTA y muestra se dispensan 1000uL en los 4 pocillos.

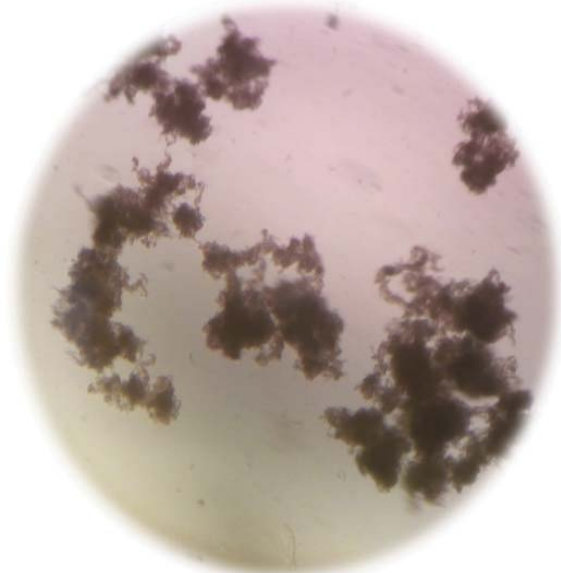
Cada placa de cultivo tisular lleva un control positivo y un control negativo. Para preparar el control positivo, se recuperan colonias de *Mycobacterium tuberculosis* de medio Löwenstein – Jensen y se homogeniza hasta alcanzar la escala 1,0 de Mac Farland. 5ul de esta suspensión son transferidos a

un caldo de cultivo Middlebrook 7H9. El control negativo corresponde al caldo Middlebrook 7H9 sin inocular. Dispensar 1000 ul de control positivo y de control negativo en la segunda columna de la placa de cultivo tisular.

Tapar con tapa de silicona y llevar a la estufa a 37°C dentro de una bolsa ziplock.

Lectura e interpretación de resultados. A partir del quinto día de incubación, observar el desarrollo en microscopio invertido en primer lugar los controles positivo y negativo. Observar los pocillos con muestra y luego los que tienen muestra con antituberculosos en busca de cordones típicos de *Mycobacterium tuberculosis* (FOTOGRAFÍA N°1). En caso de observar 2 o más colonias (cordones) en los pocillos sin antituberculosos, reportar inmediatamente y revisar el desarrollo en los pocillos con isoniacida y rifampicina. Prolongar la observación hasta 21 días.

Fotografía n°1.
Morfología microscópica de *Mycobacterium tuberculosis*
en caldo Middlebrook 7H9. Instituto SELADIS.



Fuente: Obtención propia.

Procesamiento de la información

Los resultados del ensayo MODS TB se encuentran almacenados y clasificados según la fecha de recepción de las muestras. Se recurrió a los reportes de resultados y a partir de ellos se recolectaron los siguientes datos: número total de muestras extrapulmonares, número de muestras con resultado positivo y negativo, tipo de muestra extrapulmonar de resultado positivo y género – grupo etario – procedencia de los pacientes cuyas muestras habían dado resultado positivo al ensayo. Los datos se ordenaron en tablas según períodos y se obtuvieron porcentajes para interpretar la información de manera más cómoda.

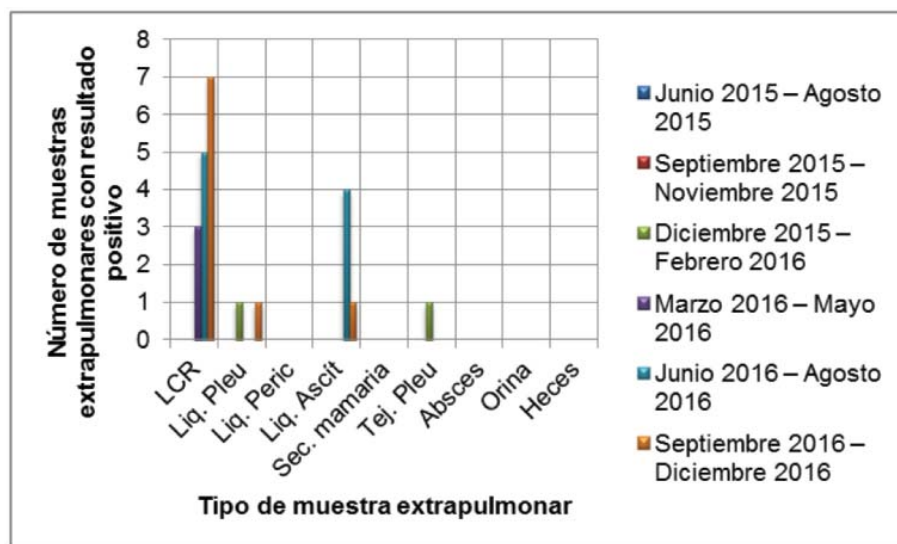
RESULTADOS

Tabla 1.
Número de muestras extrapulmonares con resultado positivo y negativo según período. Instituto SELADIS.

Período	Número total de muestras extrapulmonares	Muestras extrapulmonares positivas	Muestras extrapulmonares negativas
Junio 2015 – Agosto 2015	3	0	3
Septiembre 2015 – Noviembre 2015	2	0	2
Diciembre 2015 – Febrero 2016	11	2	9
Marzo 2016 – Mayo 2016	24	3	21
Junio 2016 – Agosto 2016	38	9	29
Septiembre 2016 – Diciembre 2016	56	9	47
TOTAL	134	23	111

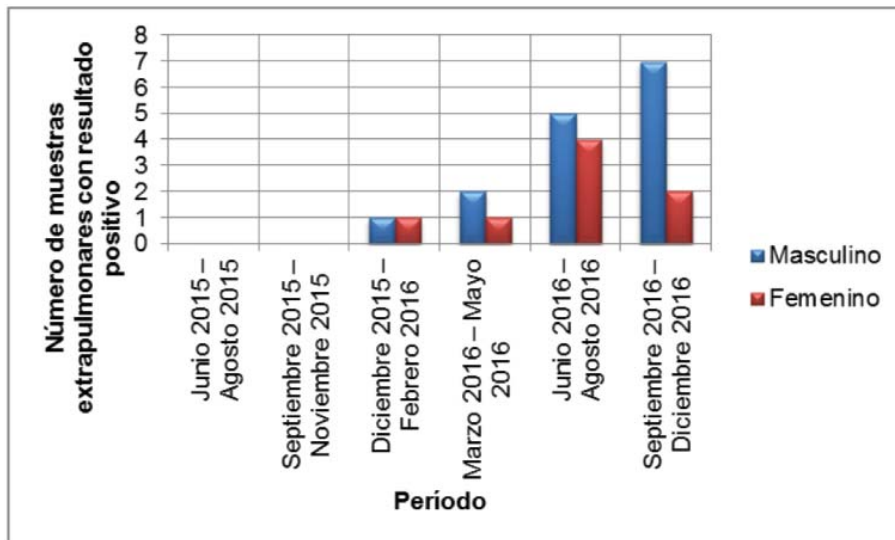
Los resultados muestran que el 82,84% de las muestras extrapulmonares da resultado negativo al ensayo MODS TB y que en el 17,16% de las muestras extrapulmonares se observa desarrollo de colonias características de *M. tuberculosis* hasta en 21 días de cultivo.

Figura 1.
Tipo de muestra extrapulmonar de resultado positivo según período. Instituto SELADIS.



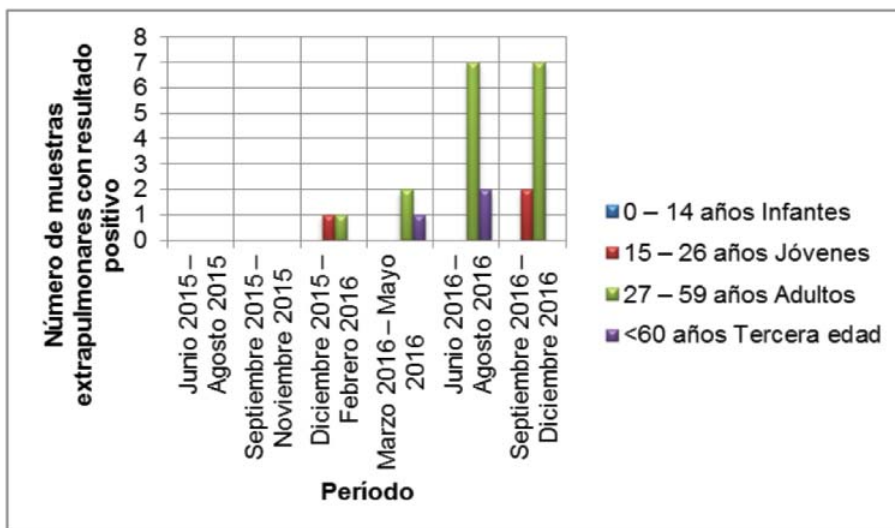
El 65% de las muestras extrapulmonares en las que se observó desarrollo de colonias del bacilo de Koch corresponde a muestras de LCR, siguiéndole en frecuencia las muestras de líquido ascítico con el 21,74%. Las muestras de líquido pleural con resultado positivo representan el 8,7%.

Figura 2.
Género de los pacientes con muestra extrapulmonar de resultado positivo según período. Instituto SELADIS.



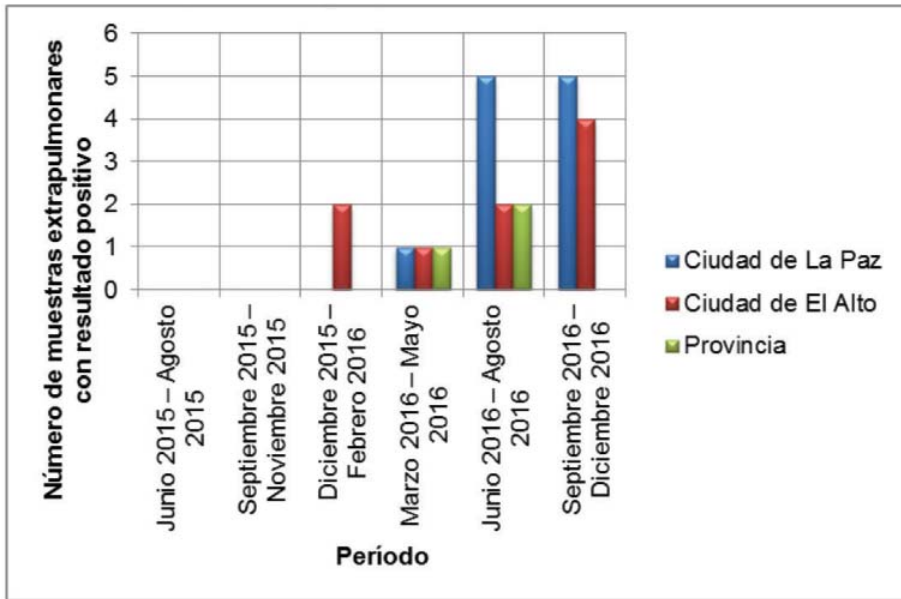
En base a los resultados de la figura, las muestras pertenecientes al género masculino son las que representan el mayor porcentaje de casos positivos, con un 65,22%, mientras que el género femenino presenta un 34,78% de casos positivos.

Figura 3.
Grupo etario de pacientes con muestra extrapulmonar de resultado positivo según período. Instituto SELADIS.



Respecto a la distribución etaria, el 73,91% de los casos positivos se hallan en pacientes de edad adulta y que los jóvenes y personas de la tercera edad cuentan con un porcentaje de positividad del 13,04% respectivamente.

Figura 4.
Procedencia de pacientes con muestra extrapulmonar de resultado positivo según período. Instituto SELADIS.



Los resultados plasmados en la figura muestran que el 47,83% de los casos positivos provienen de la ciudad de La Paz, siendo la ciudad de El Alto la siguiente (con un 39,13%).

DISCUSIÓN

El MODS constituye una técnica simple, que aunada a la alta sensibilidad del medio líquido frente al medio sólido para la detección de TB, la especificidad del crecimiento característico del *M. tuberculosis*, la evaluación de la susceptibilidad frente a drogas en un corto tiempo y el bajo costo de los reactivos, representan las mayores ventajas de este método frente a otras pruebas basadas en el cultivo que se utilizan actualmente para el diagnóstico de la TB. Son puntos clave los siguientes: la sensibilidad (98%) supera significativamente a la del cultivo en medio Löwenstein-Jensen (84%); resalta la rapidez de la detección (a partir del 7º día) comparada con Löwenstein-Jensen (40_60 días para la detección del bacilo y otros); a esto se añade que, el estudio de la susceptibilidad a fármacos se prolonga por varias semanas para los métodos mencionados, excepto para el MODS. Los cultivos positivos son detectados hasta el día 21 y más del 98% de estos se observan durante las 2 primeras semanas luego del cultivo. Se ha revelado una concordancia del 99% en relación a los métodos considerados como el Gold Standard. (Arnez, 2010)

La incidencia de tuberculosis en extrapulmonar es del 15 al 20% en pacientes inmunocompetentes, observándose hasta el 70% en inmunosuprimidos según la investigación de Aidar y col en 2010. En los resultados plasmados

en la TABLA N°1 se comprueba que la incidencia de tuberculosis extrapulmonar está dentro de ese rango (17,16%). El hecho de que la incidencia de tuberculosis extrapulmonar no sea muy elevada radica en que el sistema inmune de pacientes inmunocompetentes evita la diseminación de los bacilos, mientras que cuando el sistema inmune se encuentra deteriorado no existe barrera que impida la infección de sitios distintos al parénquima pulmonar. Si bien no sabemos el estado de inmunocompetencia de los pacientes, este resultado permite reconocer la importancia de trabajar en tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. Un estudio que permita conocer la seropositividad de los pacientes al VIH permitiría reconocer si esta forma de la tuberculosis es significativamente mayor en inmunodeprimidos que en inmunocompetentes.

El tipo de muestra extrapulmonar que presentó mayor porcentaje de resultados positivos en el estudio es el líquido céfalorraquídeo, seguido por el líquido ascítico y pleural. Según Fanlo (2007), la afectación del sistema nervioso central (SNC) por la tuberculosis representa el 5% de los casos de tuberculosis extrapulmonar. Saavedra y col (2015) indican que en el SNC la reacción inflamatoria es limitada por diversos factores: escasez de células dendríticas (menor presentación de antígenos), pobre expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, pobre presentación de antígenos por las células de la microglía y tendencia a inducir apoptosis de las células efectoras.

La peritonitis tuberculosa es una entidad que representa el 11% de las formas extrapulmonares. La tuberculosis del aparato digestivo es una enfermedad asociada con la pobreza e inadecuados sistemas de salud que predomina en personas adultas con antecedente de tuberculosis pulmonar o con tuberculosis pulmonar activa asociada a otras condiciones como infección por virus de la inmunodeficiencia (VIH), desnutrición, alcoholismo y/o drogadicción (Cruz, 2013).

El hecho de que los valores porcentuales de muestras de LCR y líquido ascítico sean mayores que las referencias bibliográficas puede deberse a que se trata de pacientes en estado inmunocomprometido y a la sensibilidad del ensayo MODS TB, que permite captar mayor cantidad de verdaderos positivos que otras pruebas aplicadas a líquidos corporales en busca de *Mycobacterium tuberculosis*.

La tuberculosis pleural representa aproximadamente el 20% de los casos de tuberculosis extrapulmonar (Ramírez y col., 2015). La bacteria invade directamente la cavidad pleural a través de la ruptura de focos caseosos subpleurales alrededor de 6 a 12 semanas después de la infección primaria. Los antígenos de las proteínas del bacilo inducen una reacción de hipersensibilidad tardía que estimula la secreción de citoquinas que a su vez activan a los macrófagos, alteran la permeabilidad de los vasos pleurales y causan la formación de granulomas. El derrame pleural es consecuencia de la inflamación pleural granulomatosa aguda y de la salida de líquido desde nidos subpleurales hasta el espacio pleural (Molina, 2005). En este estudio se halló que el porcentaje de muestras de líquido pleural positivas al ensayo MODS TB es del 8,7%, siendo menor que la referencia bibliográfica citada, lo cual podría estar relacionado con el número de muestras que en bibliografía es mayor.

Al conocer la etiopatogenia de la tuberculosis pleural, podemos inferir que el porcentaje de incidencia es menor porque la liberación de bacilos desde el tubérculo tras su ruptura da lugar a una rápida distribución hematogena y por tanto la prevalencia de citosinas inflamatorias en foco pleural no es tan prolongada como para ocasionar un derrame pleural. Podemos pensar también que previo a la meningitis tuberculosa (manifestación extrapulmonar más frecuente en este trabajo) se presentó una tuberculosis pleural, pero para constatar esta hipótesis necesitaríamos recurrir a la historia clínica completa de los pacientes.

En el estudio de García y col (2011), las mujeres de edad avanzada son las más propensas en presentar tuberculosis extrapulmonar. Por otro lado, Mendoza y col (2007) demostraron que el género más propenso en ser afectado son los varones de 30 – 39 años (adultos según nuestra escala). El hecho de que los varones de edad adulta sean los más afectados puede deberse a que esta población se encuentra más expuesta al contagio con *Mycobacterium tuberculosis*, que como sabemos se transmite por las gotitas de Flugge expulsadas al ambiente cuando el paciente infectado habla, grita, canta y escupe. Las mujeres por su lado no se encuentran tan expuestas al contagio, ya que en nuestra población, un gran porcentaje de ellas se dedica a labores de casa. Se aconsejaría un estudio que permita reconocer la ocupación de los pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar con el propósito de verificar esta hipótesis.

El SEDES informó que la mayoría de los casos de tuberculosis se sitúan en el área rural, seguida por El Alto y la Ciudad de La Paz. Nuestros resultados reflejan que las muestras de pacientes provenientes de la Ciudad de La Paz son las que tienen el mayor porcentaje de resultados positivos. El Instituto donde se realizó este estudio se ubica en la Ciudad de La Paz, por lo que la mayoría de las muestras remitidas a este establecimiento provienen de pacientes paqueños, mientras que las muestras de pacientes alteños se distribuyen en otros recintos de la Ciudad de La Paz y El Alto. Las muestras de pacientes de provincia se destinan a diferentes recintos propios de la localidad..

CONCLUSIONES

La tuberculosis extrapulmonar es una manifestación de la tuberculosis que tiene gran importancia para el área científica, clínica y la población en general. Es secundaria a la diseminación del agente causal por vía hematogena, linfática o por contigüidad y la mortalidad a asociada a diferentes formas de tuberculosis extrapulmonar es elevada. No se cuenta con muchos estudios epidemiológicos locales sobre tuberculosis extrapulmonar por lo que este trabajo servirá como base de futuras investigaciones.

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten reconocer que la tuberculosis extrapulmonar no es una realidad ajena a nuestra región y que su incidencia se encuentra ligada al género masculino, a la edad adulta y a que la mayoría de los pacientes provienen de la Ciudad de La Paz. El tipo de muestra con mayor incidencia de tuberculosis también nos permite delimitar a la po-

blación susceptible y a la que resulta conveniente aplicar un plan de vigilancia sanitaria. El ampliar el número de variables en estudio permitirá reconocer el estado del sistema inmune de los pacientes y relacionar su situación clínica con su ocupación. Además es importante reconocer si el desarrollo de esta manifestación está ligado solamente al estado de salud del paciente o también al descuido o abandono del tratamiento con antituberculosos.

Si bien la frecuencia de diagnóstico de la tuberculosis extrapulmonar no es muy elevada, es vital otorgarle tiempo para estudiarla y profundizar en su epidemiología. La técnica del MODS – TB se muestra como una herramienta adecuada, validada y rápida para estudios enfocados a la detección y reconocimiento del perfil de susceptibilidad de *Mycobacterium tuberculosis* en diferentes tipos de muestras, con una sensibilidad y especificidad elevadas. La mortalidad asociada a diferentes formas de tuberculosis extrapulmonar justifica la necesidad de contar con apoyo gubernamental y no gubernamental en estudios de esta índole.

REFERENCIAS

- Arnez, R., Ayllón, L., Castro, R., Lozano, D. (2010). El método mods, una alternativa para el diagnóstico de la tuberculosis y la detección de cepas multidrogaresistentes. *Revista Científica Ciencia Médica*. 13 (2), 81 – 85.
- Aidar, O., Ambroggi, M., Arévalo, J., Brian, M., Canedo, E., y otros. (2010). Guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis: Hospital Muñiz - Instituto Vaccarezza.
- Cruz, A., Zúñiga, T. (2013). Tuberculosis peritoneal. *Revista Médica De Costa Rica Y Centroamerica LXX*. (605), 81 – 85.
- Del Granado, M. 2005. MANUAL DE NORMAS TÉCNICAS: Programa Nacional de Control de la Tuberculosis Bolivia.
- Fanlo, P., Tiberio, G. (2007). Tuberculosis extrapulmonar. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 30 (2), 143 – 162.
- García, J., Alvarez, H., Lorenzo, M., Marino, A., Fernandez, A., Sesma, P. (2011). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 29(7), 502 – 509.
- Huamán, N. (2002). Tuberculosis intestinal y peritoneal. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 15 (1).
- Mendoza, M., Roque, H., Hernández, C., Bermúdez, R., Prado, L. (2007). Tuberculosis extrapulmonar en villa clara. Estudio de seis años. *Medicentro*. 11 (1).
- Ramírez, M., Menéndez, A., Noguera, A. (2015). Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*. 17 (1), 3 – 11.
- Saavedra, J., Urrego, S., Pérez, A., Toro, M. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. (2015). *Acta Neurológica Colombiana*. 31 (2), 223 – 230.