

Tuberculosis Extrapulmonar en el Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Años 1990 a 1995

VICTOR YNAMI, SUSANA MEDINA, MANUEL TRIGOSO¹

¹Servicio de Medicina II - Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESUMEN:

Para demostrar que la frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en nuestro hospital es mayor que lo comunicado en la literatura se realizó un trabajo retrospectivo, revisando los archivos del Programa de Control de Tuberculosis (PCT) del Hospital Nacional Daniel A. Carrión (HNDAC) y las historias clínicas de los pacientes hospitalizados desde enero de 1990 a diciembre de 1995. Se excluyó los casos en que se demostró co-infección VIH. Se incluyó 3 304 casos de tuberculosis (TBC), de los cuales 2 301 correspondieron a TBC pulmonar (69,65%) y 1 003 a TBC extrapulmonar (30,35%). Entre los casos de TBC extrapulmonar se incluyó a 629 mujeres (62,71%) y 374 varones (37,29%). Las localizaciones pleural (48,75%), ganglionar (14,86%) y la meningoencefálica (7,68%) fueron las más frecuentes. Se concluye que la frecuencia de TBC extrapulmonar en el HNDAC es mayor que lo comunicado en la literatura nacional y se encuentra entre las más altas tasas reportadas a nivel mundial, aún sin la influencia de la co-infección con VIH. Sería importante implementar estudios prospectivos exclusivamente para evaluar la evolución final de este grupo de pacientes.

Palabras claves: Tuberculosis, Tuberculosis/Epidemiología, Técnicas Bacteriológicas, *Mycobacterium tuberculosis*.

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS STUDY AT «DANIEL A. CARRION HOSPITAL» 1990-1995.

SUMMARY

The aim of this prospective study was to demonstrate that frequency of extrapulmonary tuberculosis at Daniel A. Carrión Hospital is higher than the one reported in the literature. We reviewed The Tuberculosis Control Program Registry and in-patient records from January 1990 to December 1995. Patients with HIV co-infection were excluded. We found 3,304 cases of tuberculosis, 2,301 pulmonary TBC (69.65%) and 1,003 extrapulmonary cases. Among extrapulmonary TBC, 629 (62.71%) were males and 374 (37.29%) to females. The most important sites were pleural (48.75%), lymphnodal (14.86%) and meningoencephalic (7.68%). We conclude that extrapulmonary TBC at HNDAC is higher than that reported in the national and foreign literature even without HIV co-infection. Prospective reports will be very important to evaluate the final evolution of this group of patients.

Key Words: Tuberculosis, Bacteriological Techniques, *Mycobacterium tuberculosis*

INTRODUCCION

La tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más importantes que afectan a los seres humanos. Barnes señala que un tercio de la población mundial (1 700 millones) tiene tuberculosis^(*). La tasa de prevalencia estimada a nivel mundial es de 30 millones de personas por año y su incidencia es de 10 millones de casos nuevos por año^(**). La mortalidad a nivel mundial se calcula en 2,9 millones de fallecidos por año^(*).

En nuestro medio, en 1993, Castañeda establecía que el riesgo de infección era 143,10 por 100 000 habitantes⁽¹⁸⁾. Para ese mismo año, el Programa Nacional de Control de Tuberculosis estableció una tasa de morbilidad de 250,8 por 100 000 habitantes, con una incidencia de 234,8 casos por 100 000 habitantes⁽²⁰⁾. En el último informe publicado sobre Tuberculosis en el Perú, se observa una discreta disminución de estas tasas, descendiendo la tasa de morbilidad a 227,9 por 100 000 habitantes, la tasa de incidencia en todas sus formas a 215,7 por 100 000 habitantes y, un dato importante, es que se muestra una tendencia a disminuir la tasa de mortalidad a 4,4 por 100 000 habitantes⁽¹⁾. A pesar de estas tendencias, nuestra tasa de incidencia resulta alarmante cuando la comparamos con las estadísticas de otros países, como España, Portugal, Dinamarca y Yu-

Correspondencia:

Dr. Víctor Ynami Viscaya.
Facultad de Medicina de San Fernando
Av. Grau 755 Lima 1 - Perú

goslavia, donde oscila entre 60 y 67 casos por 100 000 habitantes (^{3,22-40}); o con países latinoamericanos, como Argentina, donde en la población de 13 a 18 años se publica una incidencia entre 12,3 y 28 por 100 000 habitantes (⁸³) y peor aún con Holanda, Islandia, Noruega y Suiza, donde se comunica 6 casos nuevos por año por 100 000 habitantes (⁴⁹).

Debido a la gran frecuencia de la localización pulmonar, el compromiso extrapulmonar tiende a ser minimizado (⁸³). Se considera que el compromiso extrapulmonar representa aproximadamente 15% del total de casos, tal como es comunicado en algunas series nacionales (^{81,82}) y extranjeras (^{3,35,40,53,63,68}). Sin embargo, la observación empírica de que en nuestro hospital este porcentaje podría ser superior tal y como lo informan otras series, como la de Antony o la de Dolberg (^{5,27}), nos motivó a realizar el presente trabajo.

Si bien es cierto que desde el punto de vista epidemiológico la mayoría de las localizaciones extrapulmonares carecen de importancia por su bajo índice de transmisibilidad (a excepción, por supuesto, de la tuberculosis laríngea y endobronquial (^{8,45}), cuando se considera la tasa global de mortalidad por tuberculosis, que para 1993 en el Perú era de 5,3 decesos por 100 000 habitantes, y se compara con la tasa de mortalidad de otras localizaciones como, por ejemplo, la tuberculosis del sistema nervioso central, que para ese mismo año fue 22,7 decesos por 100 000 pacientes, o las formas diseminadas donde esta tasa se elevó a 29,7 decesos por 100 000 pacientes (³⁴), nos damos cuenta de la importancia de evaluar el comportamiento de las formas extrapulmonares en nuestro medio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estadísticas elaboradas por el Programa Nacional de Control de Tuberculosis, tanto del Instituto Peruano de Seguridad Social como del Ministerio de Salud, no diferencian el comportamiento de las formas pulmonares y extrapulmonares (los informes operacionales no lo precisan) (^{69,70}). Esto resulta alarmante, toda vez que ambas instituciones informan el 97,6% de casos de tuberculosis (84,5% por MINSAL y 13,1% por el IPSS) y sólo un 2,4% por las Fuerzas Armadas y la Policía Nacional del Perú (⁷⁸). Los lineamientos internacionales no contemplan individualmente los criterios para el seguimiento de las formas extrapulmonares (^{58,59}) e incluso, hasta hace algunos años, el esquema de tratamiento para todas las formas de tuberculosis era universal (^{69,70}).

Bonilla y colaboradores, en 1994, establecen la importancia de esquemas diferenciados, pero en función de los antecedentes de tratamiento, estimación de riqueza de la población bacilar, pronóstico de la enfermedad y, tangencialmente, considera la localización de la enfermedad (¹⁰).

Finalmente, en 1996 se establece esquemas diferenciados por parte del Programa de Control de Tuberculosis del Ministerio de Salud, en los que las formas extrapulmonares son indivi-

dualizadas, tomando en cuenta su pronóstico, pero manteniendo la duración de los esquemas de tratamiento en función de las formas pulmonares. Por ejemplo, la duración del esquema propuesto para tuberculosis del sistema nervioso central es la misma que para la recaída de tuberculosis pulmonar (⁷¹).

Con estos antecedentes, en el presente trabajo nos planteamos la hipótesis de que la frecuencia de las localizaciones extrapulmonares de tuberculosis en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión se encuentra entre las tasas más altas de la literatura mundial, aún sin la influencia de la coinfección con el Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un trabajo retrospectivo revisando los archivos del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión y las historias clínicas de los pacientes hospitalizados.

Se incluye a todos los pacientes mayores de 15 años de ambos sexos admitidos en el Programa de Control de Tuberculosis de nuestro hospital por enfermedad pulmonar o extrapulmonar, desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 1995.

Se excluye a los menores de 15 años de ambos sexos y a los pacientes con infección por VIH.

RESULTADOS

Se incluyó 3 304 registros de pacientes de ambos sexos, incluidos en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, en quienes se había descartado la coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). De estos, 2 301 casos correspondieron a tuberculosis pulmonar (69,65%) y 1 003 casos a localizaciones extrapulmonares (30,35%), como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.- Distribución global de Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar durante los años 1990 a 1995. Hospital Nacional Daniel A. Carrión.

| Localización | N° | % |
|---------------|-------|--------|
| Pulmonar | 2 301 | 69,65 |
| Extrapulmonar | 1 003 | 30,35 |
| Total | 3 304 | 100,00 |

Cuando se analiza la distribución porcentual por años (Tabla 2), se observa que ésta se mantiene en un rango que oscila entre 58,39% y 86,56% para las localizaciones pulmonares y para las localizaciones extrapulmonares; este rango varía entre 13,44% y 41,61%.

Tabla 2.- Comparación de las Localizaciones Pulmonares y Extrapulmonares de TBC. 1990-1996

| Año | Pulmonar | | Extrapulmonar | | Total | |
|------|----------|-------|---------------|-------|-------|-------|
| | N° | % | N° | % | N° | % |
| 1990 | 210 | 75,54 | 68 | 24,46 | 278 | 100,0 |
| 1991 | 264 | 85,56 | 41 | 13,44 | 305 | 100,0 |
| 1992 | 378 | 79,36 | 176 | 30,64 | 543 | 100,0 |
| 1993 | 348 | 58,39 | 248 | 41,61 | 596 | 100,0 |
| 1994 | 524 | 65,50 | 276 | 34,50 | 800 | 100,0 |
| 1995 | 577 | 73,98 | 203 | 36,02 | 768 | 100,0 |

La distribución por sexos mostró para las formas extrapulmonares un predominio del sexo masculino con 629 varones (62,71%) comparado con 374 mujeres (37,29%). (Tabla N° 3)

Tabla 3.- Distribución por Sexos de TBC Extrapulmonar. 1990-1996.

| Sexo | N° | % |
|-----------|-------|--------|
| Masculino | 629 | 62,71 |
| Femenino | 374 | 37,29 |
| Total | 1 003 | 100,00 |

Entre las localizaciones extrapulmonares, la forma pleural mostró la más alta frecuencia, con 485 casos, que representan el 48,35%, mientras que la tuberculosis ganglionar ocupó el segundo lugar con 149 casos (14,85%) y la tuberculosis del SNC fue la tercera entre las formas extrapulmonares con 77 casos (7,67%). La distribución completa puede observarse en la Tabla N° 4.

Tabla 4.- Distribución de las diferentes Localizaciones Extrapulmonares de Tuberculosis. 1990-1996.

| Localización | N° | % |
|----------------|-------|--------|
| Pleural | 485 | 48,75 |
| Ganglionar | 149 | 14,86 |
| Meníngea | 77 | 7,68 |
| Urogenital | 74 | 7,38 |
| Peritoneal | 46 | 4,59 |
| Entérica | 44 | 4,39 |
| Osteoarticular | 42 | 4,19 |
| Miliar | 38 | 3,79 |
| Pericárdica | 25 | 2,49 |
| Otras | 12 | 1,19 |
| Sistémica | 11 | 1,09 |
| TOTAL | 1 003 | 100,00 |

En la Tabla N° 5 se muestra cómo ha ido variando la frecuencia de las diversas localizaciones extrapulmonares año a año. En ella podemos ver que la localización pleural ha mantenido su predominio a través de los años y que ésta ha ido creciendo, en especial, desde el año 1993 en adelante, llegando a superar el 50% de las localizaciones extrapulmonares, lo opuesto se observa para la localización urogenital donde la tendencia es a una disminución del porcentaje en especial en el año 1995.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida en el hombre fundamentalmente por *Mycobacterium tuberculosis*. Otras especies de micobacterias son descritas para algunas localizaciones particulares, *Mycobacterium scrofulaceum* en tuberculosis ganglionar y complejo avium para pacientes inmunosuprimidos (45).

La infección se transmite de persona a persona por vía respiratoria. En las secreciones respiratorias, los bacilos forman los núcleos de las gotitas de Flügge, las cuales tienen una dimensión que oscila entre 1 y 5 micromicras (29). Estas se evaporan a poca distancia de la boca. Los bacilos persisten desecados en el aire por largo tiempo; cuando un huésped susceptible los inhala se produce la infección (45).

La entrada del bacilo provoca una reacción inflamatoria aguda inespecífica, que rara vez es advertida, con pocos síntomas. Los macrófagos fagocitan a los bacilos y los trasladan a los linfáticos regionales. El crecimiento bacteriano es lento (cada 18 a 24 horas). Si alcanzan a triplicarse, se produce una respuesta inflamatoria, la cual permitirá su diseminación linfática y sanguínea distribuyéndose en todo el organismo. La mayor parte de lesiones curan, pero quedan como focos latentes de una posible reactivación (29,45).

Los factores para que la infección se desarrolle son la virulencia bacteriana y la capacidad microbicida inherente del macrófago. Dentro del macrófago, el bacilo, presumiblemente emplea algunos factores de virulencia, como sulfátidos (dumicolato thealosa) y otros lípidos acidificados. Un mecanismo probable es la disrupción de la fusión fagosoma-lisosoma por los factores de virulencia. Otros mecanismos que contribuyen a esta resistencia son el AMP cíclico dentro del fagosoma, la liberación de iones de amonio por un mecanismo de bomba en el espacio circundante al *Mycobacterium* (29).

Es indudable que el advenimiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha influido en un incremento global de la tuberculosis, pero esto es proporcionalmente mayor para las formas extrapulmonares (15, 19, 22, 30, 45, 58, 67, 75, 86, 88). Se dice que la tuberculosis en pacientes VIH se caracteriza por enfermedad extrapulmonar en 53% a 70 % de pacientes (8, 31, 50). El porcentaje de VIH en pacientes con tuberculosis varía entre 11% y 39% (31, 75). En países como el nuestro, en los que existe un gran mestizaje, la coinfección predomina en la raza negra, en asiáticos e hispanos (46).

Tabla 5.- Variación anual de las diferentes localizaciones de TBC Extrapulmonar. 1990-1996.

| | 1990 | | 1991 | | 1992 | | 1993 | | 1994 | | 1995 | |
|----------------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|------|--------|
| | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % | N° | % |
| Pleural | 21 | 30,09 | 9 | 21,95 | 78 | 46,71 | 115 | 46,37 | 152 | 55,08 | 110 | 54,19 |
| Ganglionar | 16 | 23,54 | 10 | 24,39 | 27 | 16,17 | 37 | 14,92 | 33 | 11,96 | 26 | 12,81 |
| Meníngea | 4 | 5,88 | 1 | 2,44 | 11 | 6,58 | 11 | 4,44 | 27 | 9,79 | 23 | 11,33 |
| Urogenital | 3 | 4,41 | 11 | 26,83 | 16 | 9,58 | 24 | 9,68 | 17 | 6,16 | 3 | 1,48 |
| Peritoneal | 4 | 5,88 | 2 | 4,88 | 12 | 7,19 | 13 | 5,24 | 8 | 2,87 | 7 | 3,44 |
| Entérica | 8 | 11,76 | 4 | 9,76 | 9 | 5,39 | 15 | 6,05 | 6 | 2,17 | 2 | 0,99 |
| Osteoarticular | 4 | 5,88 | 3 | 7,31 | 8 | 4,79 | 13 | 5,24 | 4 | 1,45 | 10 | 4,92 |
| Miliar | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 11 | 4,44 | 17 | 6,16 | 10 | 4,92 |
| Pericárdica | 2 | 2,94 | 1 | 2,44 | 6 | 3,59 | 5 | 2,02 | 8 | 2,89 | 3 | 1,48 |
| Otras | 4 | 5,88 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 0,80 | 3 | 1,09 | 3 | 1,48 |
| Sistémica | 2 | 2,94 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 0,80 | 1 | 0,36 | 6 | 2,96 |
| Total | 68 | 100,00 | 41 | 100,00 | 167 | 100,00 | 248 | 100,00 | 276 | 100,00 | 203 | 100,00 |

La infección por VIH, además, altera los patrones de distribución entre las localizaciones pulmonares y extrapulmonares, mostrando una marcada predominancia de la localización linfática y de las formas diseminadas (miliar o con compromiso de 3 o más sitios contiguos) (⁶⁷); esto, según Chávez (²²), tiene una correlación inversamente proporcional con el nivel de CD4. Más aún la forma de presentación de las diversas localizaciones es atípica; por ejemplo, en el compromiso ganglionar la formación del granuloma caseoso típico va a depender del nivel de inmunodepresión; cuanto menor sea el recuento de CD4, menor será la formación de granulomas caseosos (^{54,55}).

Por lo expuesto hasta aquí, decidimos excluir a los pacientes seropositivos, con la finalidad de evaluar el comportamiento de las localizaciones extrapulmonares sin la influencia de la coinfección por VIH.

Los porcentajes de localizaciones extrapulmonares publicadas por otros autores nacionales representan cifras que oscilan entre 11,61% y 22% (^{2,74,78}). Algunas series de otros países, como Argentina, Costa Rica, Israel o Cuba (^{25,63,64,68}) y en países desarrollados como Estados Unidos e Inglaterra (^{34,53}), se observa tasas que oscilan entre 10,9% y 22%.

Sin embargo, algunos autores americanos como Antony o Dolberg (^{6,28}) encuentran porcentajes superiores, informando entre 33% y 44%. Aquí debemos hacer la observación que, en estas series, el número de casos podría estar influenciado por la

coinfección con el virus de inmunodeficiencia adquirida, cuyo descarte no es precisado en las series.

En nuestro trabajo encontramos 2 301 casos de tuberculosis pulmonar y 1 003 casos de localizaciones extrapulmonares en pacientes mayores de 15 años seronegativos para VIH admitidos en el Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión entre los años de 1990 a 1995. Estas cifras representan una distribución porcentual de 69,65% y 30,35% en promedio, respectivamente. Los porcentajes tienden a ser considerablemente más altos en los últimos tres años, como se observa en la Tabla 2, llegando a ser tan altas como 41,61% en 1993. Debemos aquí hacer notar que nuestro hospital es centro de referencia, lo cual podría influir en estos resultados; sin embargo este porcentaje es más alto que lo habitualmente comunicado y tiene la particularidad de no estar influenciado por la coinfección con VIH.

La distribución por sexo encontrada concuerda con lo observado por Zegarra (⁹²) y muestra un predominio claro del sexo masculino (62,71%), lo cual podría estar en relación con la distribución global de pacientes que acuden a nuestro hospital.

De los 1 003 casos de tuberculosis extrapulmonar, la localización pleural es la predominante, llegando al 48,35% del total de casos, seguido por la localización ganglionar con 14,86%, la localización meníngea con 7,68% y la urogenital con 7,38%. Al respecto, debemos señalar que esta distribución es similar a las

publicaciones nacionales de Alva y Verne (287) y a las de autores españoles (36,72), nicaraguenses (72) y algunas series americanas (34,73).

Ramos y colaboradores (72) demuestran que la distribución de las diversas localizaciones extrapulmonares ha variado, teniendo como punto de corte el año 1985. Antes de este año, la forma urogenital explicaba el 42,6% de las tuberculosis extrapulmonares y desde 1986 en adelante la tuberculosis pleural se constituye en la localización más frecuente (72). Esta tendencia concuerda con lo observado en nuestra serie. Como lo habíamos señalado antes, el porcentaje de tuberculosis pleural ha mostrado una tendencia a ser cada vez mayor; esto está claramente influenciado por el trabajo realizado por Gutarra y colaboradores (44), pues, a partir de 1992 en adelante, cuando se implementa las biopsias pleurales con aguja de Abrahams, se llega a superar incluso el 50% del total de casos.

Otro punto importante a destacar es que definitivamente el diagnóstico de las tuberculosis extrapulmonares no es fácil y requiere de una alta sospecha clínica (73).

La confirmación etiológica es difícil, llegándose a concretar en un 18% por baciloscopia o estudio anátomo-patológico; pero, cuando se excluye las localizaciones ganglionares, este porcentaje se reduce a 3% (73). La serie de Ticona y colaboradores muestra que, en las formas extrapulmonares, no se llega a confirmar el diagnóstico en un 60%, se confirma por biopsia en un 30% y por baciloscopia en un 10% (77). Por lo tanto, la mayor parte de veces se recurre al diagnóstico terapéutico para reafirmar la etiología específica del cuadro clínico que se enfrenta. El cuadro clínico extrapulmonar se asocia a disminución de la albúmina y una menor respuesta al PPD, como lo demuestra Pamo (60).

En nuestro medio no contamos con numerosas pruebas que permitirían reducir radicalmente esta alta tasa de diagnóstico por descarte. Por ejemplo, los cultivos radiométricos y sondas de DNA para una secuencia de RNA ribosomal específica de *Mycobacterium tuberculosis* permiten la identificación en una a tres semanas, reduciendo el tiempo de los cultivos tradicionales con el medio de Lowenstein Jensen, que es de cuatro a ocho semanas (8).

La técnica de amplificación del DNA micobacteriano por la reacción de cadena de la polimerasa (RCP), tiene una sensibilidad de 100% y una especificidad de 90% (8,39), siendo más eficiente que las coloraciones de Zielh Nielsen (14). Este ensayo produce múltiples copias de secuencias de nucleótidos blanco específicos de *Mycobacterium tuberculosis*. Una vez amplificado el DNA micobacteriano en muestras clínicas, se somete a electroforesis en gel y se transfiere el producto de la RCP a membranas de nylon y el hibridizado a sondas que se unen con el DNA específico del *Mycobacterium tuberculosis*. Cuando las sondas son radiomarcadas, la incorporación radiactiva da la positividad a la prueba, mientras que el incremento de la densidad óptica la da cuando las sondas se unen a enzimas y se las somete a ensayos colorimétricos. Un ensayo que obvia el se-

gundo paso es aquel que usa la secuencia IS6110 que se encuentra solo en el complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, pues la mayoría de estos bacilos contienen 6 a 15 copias de esta secuencia (8).

En cuanto a las pruebas inmunológicas por detección de inmunoelectroforesis, ellas muestran variaciones en sensibilidad y especificidad según el método empleado. Así, los métodos de contrainmunoelectroforesis tienen una sensibilidad de 73% y una especificidad de 100% (66). Las pruebas de ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas) muestran una densidad óptica mucho más alta en los pacientes con tuberculosis que en los controles (56). Cuando diferencian Ig M e Ig G, se observa que esta última muestra una mayor sensibilidad para las localizaciones extrapulmonares (oscila entre 69% y 86%) que para las formas pulmonares (36%). Mientras que las Ig M tienen una mayor sensibilidad (80%) para las formas pulmonares primarias, disminuyendo su sensibilidad a 30%-61% para las formas extrapulmonares (94). La infección por VIH disminuye la sensibilidad y especificidad para estas pruebas (70-73% en seronegativos y 50-52% en seropositivos) (80).

Entre los múltiples ensayos, la detección de Ig G contra el Antígeno 60 por la prueba de ELISA resulta ser uno de los más atractivos; títulos superiores a 200 son considerados positivos. Muestra una sensibilidad de 66,7% para las formas extrapulmonares puras, mientras que ésta se incrementa a 83,3% para las formas mixtas (pulmonar y extrapulmonar) (89). Otros autores señalan tasas de 94% para las Ig G en las formas extrapulmonares, siendo positivas en 100% de las formas activas, mientras que este porcentaje disminuye a 57% en las formas inactivas (41). En nuestra opinión, esta prueba debería implementarse para aquellos casos de tuberculosis extrapulmonar de alta sospecha clínica, pero difícil confirmación por baciloscopia o estudio anatomopatológico.

En cuanto a los métodos de diagnóstico por imágenes, indudablemente la radiología convencional aporta poco (salvo en tuberculosis urogenital), mientras que en la localización cervical con historia y examen clínico compatibles y un patrón sonográfico polimórfico permite una aproximación mayor al diagnóstico etiológico (90). Por el contrario, la ecografía abdominal no aporta en el diagnóstico de la linfadenitis tuberculosa abdominal (47).

La detección con Gallium 67 asociado a tomografía axial computarizada muestra un 83% de sensibilidad, llegando a captar hasta un 22% de casos en los que no hay un foco pulmonar (92).

En cuanto al predominio de la localización pleural observado por nosotros y que se correlaciona con la mayoría de series a nivel mundial, como ya lo hemos destacado antes, debemos precisar algunos conceptos. Esta forma generalmente es secundaria a un foco caseoso subpleural (35,40). Puede ocurrir como primoinfección. En países con alta incidencia de tuberculosis se observa predominantemente en jóvenes. El líquido que se produce es un exudado con pleocitosis linfomononuclear. Aunque

los esfuerzos de los investigadores tienden a llegar a una mayor aproximación mediante dosajes enzimáticos y bioquímicos⁽⁷⁾, muchas de las pruebas tienen resultados, en algunas ocasiones, contradictorios.

De los estudios realizados, quizás sea la prueba de adenosin deaminasa (ADA) la de mayor acogida en los últimos años a nivel nacional, desde que Villarreal presentara sus primeros resultados de un estudio prospectivo; desde entonces, autores nacionales⁽⁴⁴⁾ y extranjeros^(32,48,85) han tratado de validar este método. Gutarra y colaboradores demuestran que la prueba de ADA tiene una sensibilidad y especificidad de 95% y que este método podía anticiparse a resultados de cultivo de biopsia⁽⁴⁴⁾, resultados similares a los de Ena y Vall que encuentran una sensibilidad de 99% y una especificidad de 93%⁽³²⁾.

Cuando se evalúa el dosaje de lisozima C, interferón gamma y la prueba de ADA se observa que los dos últimos son útiles en el diagnóstico precoz de la tuberculosis pleural⁽⁴⁵⁾. Si se quiere una especificación mayor, debe recurrirse al estudio de Jacobus, quien determinó que la isoenzima ADA es responsable hasta de 88% de la respuesta positiva global de ADA en tuberculosis pleural, mientras que en derrames parainfecciosos predomina la isoenzima ADA1 en un 70%⁽⁴⁸⁾.

En un estudio hecho por Valdez, el dosaje de colesterol pleural mostró una sensibilidad de 91% y una especificidad de 100%, comparable e incluso superior a los criterios de Light, que muestra una sensibilidad de 94,6% y una especificidad de 78,4%⁽⁸⁴⁾.

Pero, indudablemente es la confirmación histológica con cultivo la de mayor importancia. Los resultados son positivos en 95% de casos cuando se toma más de 2 muestras, como lo demostraron Fernández y otros autores^(3,33,37,57), siendo el método de punción-biopsia pleural con aguja de Abrahams el de mayor utilidad, más aún, cuando se trata de una técnica que puede ser realizada en forma ambulatoria⁽⁴⁴⁾.

En cuanto se refiere a la adenitis tuberculosa, que en nuestra serie ocupó el segundo lugar en frecuencia, resaltaremos que esta localización ha cobrado gran importancia con el advenimiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^(15,22,31). Aún en ausencia de éste, representa una de las localizaciones más frecuentes en varias series nacionales como las de Ugarte^(82,88), y en series sudamericanas^(25,52), así como lo observado en Estados Unidos⁽³⁾, Israel⁽²⁸⁾ e Inglaterra⁽⁵³⁾.

El *Mycobacterium tuberculosis* es el responsable de la infección en adultos, mientras que en menores de 7 años predomina el *Mycobacterium avium* y el *M. scrofulaceum*^(61,65). Se localiza con mayor predilección en la cadena cervical y en los ganglios supraclaviculares, submaxilares y preauriculares^(23,40,43,51,79). Su tamaño es generalmente inferior a 5 cm⁽⁵²⁾.

Numerosos trabajos señalan que la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) muestra una sensibilidad entre 77% y 96% y una especificidad que oscila entre 65% y 93%^(38,43,49,76). Siendo éste un procedimiento relativamente fácil y confiable

representa una excelente alternativa en la aproximación diagnóstica. El estudio citológico demuestra que, cuanto mayor necrosis se observe, es más alta la posibilidad de que se trate de tuberculosis ganglionar^(27,42). En el trabajo de Gutta⁽⁴²⁾ se precisa cuatro patrones:

- a) Material necrótico.
- b) Granuloma con células epiteliales, caseum y células gigantes.
- c) Granuloma con células epiteliales, sin caseum, con o sin células gigantes.
- d) Células epiteliales dudosas.

Estos patrones son importantes, pues la proporción de resultados positivos de los cultivos y la identificación del bacilo de Koch es mayor (32,2% y 56,9%) en el grupo a) en comparación con el grupo d), donde prácticamente esto fue nulo.

Un dato que es interesante y permite diferenciar las adenitis tuberculosas en pacientes seropositivos y seronegativos para VIH es la formación del granuloma típico, ya que en los pacientes inmunocomprometidos con niveles bajos de CD4 no se forman las células epiteliales, y los macrófagos adoptan una forma espumosa⁽⁵⁵⁾.

En nuestra serie, la tuberculosis del sistema nervioso ocupó el tercer lugar. Esta localización es importante por su alta tasa de mortalidad (22,6%), en comparación con la tasa global de mortalidad por tuberculosis que es de 4,4%^(1,34). La forma meningoencefálica es la más frecuente, observándose signos meníngeos en 95% de los casos, signos de focalización en 35%, compromiso de pares craneales 35% y paraplejía con nivel sensitivo en 5%⁽⁶²⁾. En cuanto a la frecuencia según el estadije clínico de la clasificación del Medical Council, el diagnóstico se hace generalmente en estadio II (67%), muy en especial en estadio IIB, que representa el 45,94%⁽⁶²⁾.

El estudio bioquímico del líquido cefalorraquídeo muestra pleocitosis, inicialmente a polimorfonucleares, para luego virar a mononucleares. La hipoglucorraquia es lo típico, con niveles inferiores a 40 miligramos en dos tercios de los pacientes y menores a 20 miligramos en el tercio restante. La proteinorraquia es otro dato importante y es mayor cuanto más avanzado sea el estadio clínico. La prueba de ADA también es útil, aunque con mayores limitaciones que en otras localizaciones⁽⁶²⁾.

Las consideraciones hechas en cada una de las 3 formas más frecuentes tiene la intención de poner en evidencia que el diagnóstico etiológico de las tuberculosis extrapulmonares puede ser muy complicado y costoso, en especial en nuestro medio. El Programa Nacional de Control de Tuberculosis no cuenta con los recursos suficientes para solventar los gastos que los adelantos tecnológicos demandan. Su actividad se restringe a la localización pulmonar debido a su importancia epidemiológica.

A pesar de lo antes expresado, consideramos que, dado el porcentaje de tuberculosis extrapulmonar que observamos en nuestro medio, se debería hacer el esfuerzo por implementar el dosaje de inmunoglobulinas anti-antígeno 60, en particular en

aquellos casos de alta sospecha clínica sin confirmación bacteriológica.

Finalmente, quisiéramos hacer un comentario en cuanto a los esquemas terapéuticos actuales. El esquema uno está orientado a los pacientes con tuberculosis pulmonar BK positivos nunca tratados, emplea 4 drogas y dura 6 meses. El esquema dos, con 5 drogas y que dura 8 meses, está orientado para las recaídas y abandonos, así como para las formas extrapulmonares de mal pronóstico; y, finalmente, el esquema tres de 3 drogas y 5 meses de duración para los pacientes con tuberculosis pulmonar BK negativos, tuberculosis infantil y tuberculosis extrapulmonares de buen pronóstico (71).

Al respecto, existen numerosos autores que recomiendan esquemas de 6 meses, sin diferenciar las localizaciones pulmonares y extrapulmonares (11,12,20,24,30) e incluso, cuando las comparan con esquemas de 9 meses, considerando que no hay mayor beneficio al prolongar la terapéutica (12). Otros autores, como Brausch (11), hacen la salvedad que, en caso de inmunosupresión, debería prolongarse el tratamiento, señalando una tasa de recaída de 6% con este esquema (21).

Por el contrario, diversos estudios muestran que (en especial en el tratamiento de la adenitis tuberculosa) con esquemas de 9 meses sólo el 74,3% presenta una respuesta favorable (9,17) y que este porcentaje sube a 87,2% cuando se prolonga hasta 12 meses (2).

La American Thoracic Society recomienda esquemas de 12 meses para las formas meníngea, osteoarticular y miliar (2). Aunque, como señala Li (62), no existe un consenso para tratar las formas meníngeas, ya que en éstas va a ser muy importante el grado de respuesta inflamatoria para que determinadas drogas como el etambutol y rifampicina penetren mejor. El uso de terapia coadyuvante con corticoides se restringe a la forma meningoencefálica (también indicada en pericarditis y pleuritis tuberculosa cuando se acompañan de síntomas sistémicos o de gran derrame) (4).

Existen observaciones nacionales inéditas, como la hecha por el Servicio de Neurología del Hospital Guillermo Almenara, que indican que la tasa de recaídas para tuberculosis meníngeas es mayor cuando los esquemas duran menos de doce meses. Dado que no existen parámetros establecidos para el seguimiento y evaluación del tratamiento de las tuberculosis extrapulmonares es difícil poder aseverar que los esquemas actualmente propuestos son o no adecuados. Es pues una de nuestras más grandes aspiraciones el que se pueda establecer trabajos prospectivos de cohorte para estas formas tan importantes de tuberculosis. Lo observado empíricamente por nosotros nos deja la impresión que debiera individualizarse la duración de los esquemas, según la localización.

CONCLUSIONES

- 1) La frecuencia de tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión es mayor que el promedio nacional y se encuentra entre las tasas más altas publicadas a 15)

nivel mundial, aún sin la influencia de la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

- 2) La tuberculosis pleural es la localización más frecuente entre las formas extrapulmonares en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión.
- 3) El diagnóstico de tuberculosis pleural se ha incrementando porcentualmente en los últimos 5 años llegando a ser superior al 50% de todas las formas extrapulmonares.
- 4) La localización ganglionar representa el 14,86% de las formas extrapulmonares, ocupando el segundo lugar en importancia, seguida de la localización meningoencefálica que representa el 7,68%.
- 5) La frecuencia de tuberculosis renal muestra una tendencia a decrecer en los últimos años entre las formas extrapulmonares en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión.
- 6) Se requiere la implementación de estudios prospectivos de cohorte exclusivamente para las localizaciones extrapulmonares que nos permitan tener el conocimiento exacto de la evolución final de las formas extrapulmonares de tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alarcón, E. Evaluación operacional y epidemiológica. Tuberculosis en el Perú 1994. Programa de Control de tuberculosis. Ministerio de Salud.
- 2) Alva, A. Tuberculosis Extrapulmonar en el Hospital Guillermo Almenara. VIII Congreso Nacional de Medicina Interna. Octubre 1994.
- 3) Alvarez, S. Extrapulmonary tuberculosis revisited. A review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984; 63 (1).
- 4) Alzeer, H. Corticosteroids and tuberculosis risks and use as adjunct therapy. *Tubercule and Lung Disease*. 1993; 74 (1)
- 5) American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Monaldi-Archive of Chest Disease*. 1994; 49 (4).
- 6) Antony et al. Clinical differences between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a 5 year retrospective study. *J Natl Med Assoc* 1995; 87 (3).
- 7) Barbas et al. The relationship between pleural fluid findings and the development of pleural thickening in patient with pleural TBC. *Chest* 1991; 100 (5).
- 8) Barnes, P. Tuberculosis en los 90'. *Annals of Internal Medicine* 1993; 19 (5).
- 9) Behera, D. Short course chemotherapy (9 months) for lymphnode tuberculosis. *Indian Journal Chest Disease Allied Scientific*. 1990; 32 (1).
- 10) Bonilla, C. Esquemas diferenciados y su importancia en el tratamiento antituberculoso. Reporte Programa de Control de tuberculosis Hospital Nacional Daniel A. Carrión. 1994.
- 11) Brausch, L. Tratamiento para la tuberculosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica*. 1993; 77 (6).
- 12) British Thoracic Society. (Research Committee). Six months versus nine months chemotherapy for tuberculosis of lymphnodes, preliminary results. *Respir Med*. 1992; 86 (1).
- 13) British Thoracic Society. The management of extrapulmonary tuberculosis. *Drug and therapeutics bulletin* 1991.
- 14) Bu, H. Etiological diagnosis of tuberculosis lymphadenitis by PCR. *Chung-hua-ping-li-hsueh-tsa-chih*. 1991; 20 (4).

- 15) **Cobie, M.** TBC in Africans hospitalized in Paris. Impact of infection by immunodeficiency virus. *Presse Med.* 1995; 24 (13).
- 16) **Caminero et al.** Diagnosis of pleural tuberculosis by detection of specific Ig G anti-antigen 60 in serum and pleural fluid. *Respiration* 1993; 60(1).
- 17) **Campbell, A.** The treatment of superficial tuberculosis lymphadenitis tubercule. 1990; 71(1).
- 18) **Castañeda, M.** Tuberculosis y Sida II Reunión técnica de capacitación en el manejo y retratamiento en tuberculosis para médicos que laboran en el PCT de las regiones del Oriente en el Perú. Iquitos. Junio 1993.
- 19) **Castillo et al.** Sociodemographic predictors and temporal trends of extrapulmonary TBC as an AIDS-defining disease in Spain. *AIDS.* 1995; 9 (4).
- 20) **Conn Howard.** Treatment of tuberculosis. In: *Conn's Current Therapy* 1995.
- 21) **Cruz et al.** Tuberculosis case-finding in Nicaragua *Tubercule and Lung Disease.* 1994; 75 (6).
- 22) **Chavez, F.** Tuberculosis en población penitenciaria. Estudio de 138 casos. *Medicina Clínica* 1993; 101(14).
- 23) **Chen et al.** Lymph node tuberculosis 7-year experience in Veterans General Hospital. Taiwan. *Tubercule and Lung Disease.* 1992; 73 (6).
- 24) **Chung et al.** Six-month combination chemotherapy for cervical tuberculosis lymphadenitis. *J R Coll Surg Edimburg.* 1990; 35(5).
- 25) **Dain, A.** Tuberculosis extrapulmonar. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba.* 1996; 44(2).
- 26) **Dandapat et al.** Peripheral lymphnode tuberculosis. A review of 80 cases. *British Journal Surgery.* 1990; 77 (8).
- 27) **Das et al.** Tuberculosis lymphadenitis: Correlation of cellular components and necrosis in lymphnode aspirate with AFB positive and bacillary count. *Indian J Pathol Microbiology.* 1990. 33 (1).
- 28) **Dolberg et al.** Extrapulmonary tuberculosis in an immigrant society clinical and demographic aspects of 92 cases. *Rev Infect Disease* 1991. 13 (1).
- 29) **Dunlap, N.** Inmunología de la tuberculosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica.* 1993; 77 (6).
- 30) **Dutt, AK.** Short course chemotherapy for extra-pulmonary tuberculosis. *Annals of Internal Medicine.* 1986. 104 (7).
- 31) **Elliot et al.** The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *J Trop Med Hyg.* 1993; 96 (2).
- 32) **Ena, J.** Utilidad y limitaciones del test de ADA en el diagnóstico de tuberculosis pleural. *Medicina Clínica.* Barcelona. 1990; 95 (9).
- 33) **Escudero y colaboradores.** Análisis citológico y bacteriológico de especímenes de líquido pleural por biopsia pleural con aguja de Cope. *Archives of Internal Medicine.* 1990; 150 (6).
- 34) **Farer, L.** Extrapulmonary tuberculosis in USA. *National Report.* September 1978.
- 35) **Farga, V.** Tuberculosis extrapulmonar. *Tuberculosis.* Editorial Mediterraneo. 2º Edición. Chile 1992.
- 36) **Fernandez y col.** Tuberculosis extrapulmonar: Estudio retrospectivo de 107 casos. *Anales de Medicina Interna.* 1995; 12 (2).
- 37) **Fernandez A., A.** La punción-biopsia pleural en el diagnóstico etiológico de las enfermedades pleurales. Tesis Doctoral. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1973.
- 38) **Finger, M.** Fine Needle Aspiration biopsy diagnosis of Tuberculous lymphadenitis in patients with and without the SIDA. *Acta cytology.* 1991; 35 (3).
- 39) **Fusegawa et al.** Rapid diagnosis of tuberculosis lymphadenitis by amplification of mycobacterial DNA. *Rinsho-Byori.* 1992; 40 (8).
- 40) **Galicia-Reyes y col.** Tuberculosis. *Clínicas Médicas de Norteamérica.* 1993; 77 (6).
- 41) **Gevaudan et al.** Serological response of tuberculosis patients to antigen 60 of BCG *European Journal of Epidemiology.* 1992; 8 (5).
- 42) **Gupta, SK.** Cytodiagnosis of TBC lymphadenitis : A correlative study with microbiologic examination. *Acta Cytology.* 1993; 37 (3).
- 43) **Gupta , SK.** Critical appraisal of fine needle aspiration cytology in TBC lymphadenitis. *Acta Cytology.* 1992; 36 (3).
- 44) **Gutarra y colaboradores.** Comportamiento de la Adenosin deaminasa en efusiones pleurales. Hospital Nacional Daniel A. Carrión. *Tuberculosis en el Perú 1994.* Programa de Control de tuberculosis. Ministerio de Salud.
- 45) **Harrison, H.** *Principios de Medicina Interna.* Editorial Mac Graw Hill. Interamericana de España. 13º Edición. 1994.
- 46) **Hu et al.** How important is race ethnicity as an indicator of risk for specific AIDS-defining conditions?. *J Acquir Immune Def Syd Hum Retrovirol.* 1993. 10 (3).
- 47) **Ikegami et al.** Ultrasonographic findings of abdominal tuberculosis lymphadenitis. *Kekkaku.* 1992. 67 (11).
- 48) **Jacobus y col.** Significancia de la ADA y de sus isoenzimas en los derrames tuberculosos. *Chest .* 1994; 106 (1).
- 49) **Lau et al.** Efficacy of FNAC in the diagnosis of tuberculosis cervical lymphadenopathy. *J Laryngol Otor.* 1990; 104 (1).
- 50) **Marco y col.** Características de los casos de SIDA detectados en una prisión de Barcelona 1991-1993. *Atención primaria.* 1995; 15 (8).
- 51) **Mbakop et al.** Lymphnode tuberculosis in Cameroon Clinical and anatomic-pathologic aspects. 333 cases. *Med Trop Mars.* 1991; 51 (2).
- 52) **Moron, O.** Tuberculosis extrapulmonar. Revisión de la experiencia de 10 años en el Hospital Vargas de Caracas. *Archivos del Hospital Vargas.* 1989; 31 (1-2).
- 53) **Moudgil et al.** Extrapulmonary tuberculosis in Lothian 1980-1989 : ethnic status and delay from onset of symptoms to diagnosis. *Respiratory Medicine.* 1994; 88 (7).
- 54) **Muller et al.** In situ immunophenotype of macrophages and lymphocytes in granuloma formation of tuberculosis lymphadenitis in VIH and immunocompetent patients *Research of Virology.* 1991; 142 (2-3).
- 55) **Muller et al.** Immunohistochemical characterization of VIH and Non-VIH associated lymphnode tuberculosis. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 1991; 75.
- 56) **Mundra et al.** Evaluation of ELISA for serological diagnosis of tuberculosis. *J Assoc Physicians of India.* 1994; 42 (1).
- 57) **Nagata et al.** The significance of subpleural diagnosis of pleuresy showing non-specific histological findings. *Kekkaku.* 1990; 65 (7).
- 58) **Organización Panamericana de Salud.** El conocimiento en tuberculosis. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y control de Enfermedades Transmisibles. Julio 1943.
- 59) **Organización Panamericana de Salud.** Conceptos técnicos y operacionales actuales sobre el tratamiento de tuberculosis. Programa de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y control de Enfermedades Transmisibles. Mayo 1993.
- 60) **Pamo, O.** Tuberculosis y estado nutricional. *Diagnóstico.* 1988; 21 (3).
- 61) **Pang et al.** Mycobacterial lymphadenitis in Western Australia. *Tubercule and Lung Disease.* 1992; 73 (6).
- 62) **Paz, J.-Li, E.** Tuberculosis meningoencefálica en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Estudio retrospectivo 1985-1989. *Diagnóstico.* 1990; 33 (1-2).
- 63) **Peña, I.** Tuberculosis en el Hospital de la Anexión 1982-1985. Análisis de 42 casos. *Rev Med Costa Rica.* 1985; 52 (493).
- 64) **Pila, R.** Tuberculosis extrapulmonar. 97 casos. *Revista Cubana de Medicina.* 1987; 26 (3).
- 65) **Pimentel et al.** Lymphnode tuberculosis in adults. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1991; 46 (4).
- 66) **Pinto, M.** Serodiagnóstico inmunológico de la tuberculosis humana. *Guatemal Pediatr.* 1989; 11 (2/4).

- 67) **Pitchenick, A.** Tuberculosis y enfermedad micobacteriana no Tuberculosa. Clínicas Médicas de Norteamérica. 1993; 77 (6).
- 68) **Priel, I.** Tuberculosis lymphadenitis in a general Hospital (Wolfson Medical Center). Harefuah. 1994; 127 (11) .
- 69) **Programa de control de Tuberculosis. HNDAC.** Informe operacional anual. Callao 1994.
- 70) **Portocarrero. Programa de control de Tuberculosis del Perú.** Evaluación Operacional Año 1993 "IV Reunión Técnica" .
- 71) **Programa de control de Tuberculosis del Perú.** Esquemas diferenciados de Tratamiento de la tuberculosis. Enero 1996.
- 72) **Ramos y col.** Tuberculosis extrapulmonar: Experiencia en un Hospital General 1980-1993. Revista Clínica Española. 1995; 195 (8).
- 73) **Ritcher, C.** Extrapulmonary tuberculosis, a simple diagnosis. Trop Geog Med. 1991; 43 (4).
- 74) **Rodríguez y col.** El control de la tuberculosis en el IPSS. Tuberculosis en el Perú 1994. Programa de Control de Tuberculosis. M.I.N.S.A.
- 75) **Roseblum et al.** Effect of VIH infection and tuberculosis on hospitalizations and cost of care for young adults in the USA 1985-1990. Annals of Internal Medicine. 1994; 121 (10).
- 76) **Saida , A.** Fine needle aspiration cytology as a preliminary diagnostic procedure for asymptomatic cervical lymphadenopathy. J Assoc Physicians India. 1990; 38 (3).
- 77) **Shinkarwa et al.** Biochemical Study of the pleural fluid in exudative pleurisy. Ter-Ark. 1990; 62 (3).
- 78) **Suarez, P.** El control de la tuberculosis en el Perú y sus logros en el período 1990-1994. Tuberculosis en el Perú 1994. Programa de Control de tuberculosis. Ministerio de Salud.
- 79) **Thompson et al.** Peripheral tuberculosis lymphadenopathy. Review of 67 cases. British Journal Surgery . 1992; 79 (8).
- 80) **Thybo et al.** Humoral response to Mycobacterium tuberculosis specific antigens in African tuberculosis patients with high prevalence of VIH infection. Tubercule and Lung disease. 1995; 76 (2).
- 81) **Ticona, R.** Incidencia de tuberculosis extrapulmonar MINSa 1984. VIII Congreso Nacional de Medicina Interna. Lima Perú. Octubre de 1984.
- 82) **Ugarte, C.** Tuberculosis osteoarticular. Reporte de 15 años en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliatti Martins 1972-1986. Tesis doctoral Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima 1987.
- 83) **Valdes, J.** Epidemiología de la tuberculosis en el grupo etario de 13 a 18 años en la provincia de Córdoba. Archivos Argentinos de Pediatría. 1986; 84 (5).
- 84) **Valdes et al.** Cholesterol : A useful parameter for distinguishing between pleural exudates and transudates. Chest. 1991; 99 (5).
- 85) **Valdes, L.** Diagnóstico de tuberculosis usando los parámetros biológicos :ADA, Lisozima C, Interferon Gamma. Chest. 1993; 103 (2).
- 86) **Vazquez-García et al.** TBC asociada con VIH infection. Revista de investigación Clínica México. 1994; 46 (6).
- 87) **Verne, C.** Evaluación del Programa de Control de tuberculosis del Hospital Base Cayetano Heredia y Centros de Salud de Independencia 1980-1985. Tesis de Bachiller 1987. Facultad de Medicina Alberto Hurtado.
- 88) **Vidal, L.** Bases y principios en Reumatología. Primera edición Boehringer Ingelheim. 1993.
- 89) **Wang et al.** Serological evaluation for tuberculosis by antigen 60 Ig G ELISA test. Chung-hua-I-Hsich-tsa-chih-taipei. 1994; 54 (5).
- 90) **Winkelwauer et al.** Ultrasound diagnosis of cervical lymphnode tuberculosis. Ultraschall Med. 1993; 14 (1).
- 91) **Wolf y col.** TBC experiencia con tratamiento quimioterápico acortado. Enf. Resp. Circ. Torac. 1988; 4 (1).
- 92) **Yang, J.** Detection of extrapulmonary tuberculosis with gallium 67 scan and computed tomography. Journal Nucl Med. 1992; 33 (12).
- 93) **Zegarra y col.** Tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Tuberculosis en el Perú 1994 .Programa de Control de tuberculosis. Ministerio de Salud.
- 94) **Zou et al.** Serological analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis with ELISA for anti-Antígeno 60". Clin Infect Dis. 1994; 19 (6).