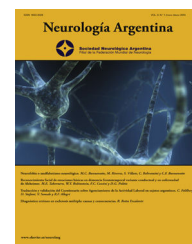




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Análisis comparativo de la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa y tuberculosis pulmonar



Raúl Montalvo^{a,b,*}, Aníbal Díaz-Lazo^{b,c}, Ciro Rodríguez^a, Johana Castro^a, Marco Suárez^a y Félix Acuña^a

^a Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Centro del Perú, Huancayo, Perú

^b Hospital Daniel Alcides Carrión, Huancayo, Perú

^c Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de abril de 2021

Aceptado el 22 de septiembre de 2021

On-line el 23 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Sobrevida

Mortalidad

Tuberculosis

Meningitis tuberculosa

R E S U M E N

Introducción: La meningitis tuberculosa es la manifestación más grave de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* con una elevada tasa de mortalidad y secuelas entre los supervivientes. Las características clínicas inespecíficas y las limitadas pruebas de laboratorio generan retraso en el diagnóstico y tratamiento, reduciendo así la supervivencia del paciente.

Objetivo: Describir y comparar la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa y la tuberculosis pulmonar.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y meníngea mayores de 14 años en el Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo, de enero 2015 a diciembre 2019.

Resultados: De 1168 pacientes con diagnóstico de tuberculosis; 4,7% tuvieron meningoencefalitis tuberculosa; la edad promedio fue 33 años, 69% fueron varones; las características del líquido cefalorraquídeo fueron pleocitosis a predominio mononuclear, asociado a proteinorraquia, hipoglucorraquia y valores de adenosina desaminasa por encima de 9 U/L. La mortalidad por MEC TB fue 47,3%; el tiempo de enfermedad prolongado antes de acudir al hospital ($p=0,03$) y la escala de Glasgow baja ($p=0,02$) se asociaron a mayor mortalidad. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con MEC TB fue 23% a los 20 días de iniciado el tratamiento ($P:0,01$; HR: 4,23; IC95%: 1,44-12,36) y en pacientes con tuberculosis pulmonar la probabilidad de sobrevida fue 79% ($p=0,02$).

Conclusiones: La MEC TB muestra peor sobrevida, por lo que es esencial mejorar la capacidad de diagnóstico temprano y tratamiento diferenciado.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: otivo3@hotmail.com (R. Montalvo).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.09.004>

1853-0028/© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparative analysis of the survival of patients with tuberculous meningitis and pulmonary tuberculosis

A B S T R A C T

Keywords:

Survival
Mortality
Tuberculosis
Tuberculosis meningial

Introduction: Tuberculous meningitis is the most serious manifestation of the disease by *Mycobacterium tuberculosis* with a high rate of mortality and sequela among survivors. Nonspecific clinical features and limited laboratory tests lead to delay in diagnosis and treatment, thus reducing the survival of patients.

Objective: Analyze the survival of patients with tuberculous meningitis (TBM) and compare with other pulmonary tuberculosis at Daniel Alcides Carrión Hospital in Huancayo, Perú.

Materials and methods: An observational, analytical, retrospective study of patients with the diagnosis of tuberculosis over 14 years old was carried out at Daniel Alcides Carrión Hospital in Huancayo, from January 2015 to December 2019.

Results: Of 1168 patients diagnosed with tuberculosis; 4.7% had tuberculous meningoencephalitis; the average age was 33 years old, 69% were men; the characteristics of the cerebrospinal fluid were mononuclear predominance of pleocytosis, associated with hyperproteinorachia, hypoglycorrhachia, and adenosine deaminase values above 9 U/L. The mortality of TBM was 43%; a prolonged time of illness before going to the hospital ($p = .03$) and a low Glasgow coma scale score ($p = .02$) were associated with higher mortality. The survival probability of patients with TBM at 20 days after starting treatment was 23% ($p < .01$; HR: 4.23; 95% CI: 1.44–12.36) and in patients with pulmonary tuberculosis the probability of survival was 79%.

Conclusions: TBM shows poorer survival, so it is essential to improve the capacity for early diagnosis and differentiated treatment.

© 2021 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

De las enfermedades infecciosas conocidas, la tuberculosis (TB) continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. En el año 2019 la tasa de incidencia de TB en Perú fue 88,6/100 000 habitantes, de ellos 0,5% fueron TB extremadamente resistente¹.

De las formas de presentación de TB extrapulmonar, la meningoencefalitis tuberculosa (MEC TB) es la forma más agresiva y con secuelas neurológicas devastadoras (hidrocefalia, vasculitis, infarto cerebral); a pesar del empleo de nuevos métodos de diagnóstico y el tratamiento antituberculoso, en el mundo anualmente más de 100 000 casos nuevos de MEC TB son reportados; además la mortalidad oscila entre 20% a 40%^{2,3} y en aquellos coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la mortalidad se incrementa hasta 60%^{2,4}.

En Perú, los nuevos métodos de diagnóstico confirmatorio no están incorporados a todos los sistemas de salud, esto puede generar subdiagnósticos de MEC TB, que conforme a estudios previos puede ser de 26%⁵⁻⁷. El objetivo del estudio fue describir y comparar la sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa y la tuberculosis pulmonar en el Hospital Daniel Alcides Carrión, Huancayo - Perú.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo en los pacientes con diagnóstico de tuberculosis que acudieron al Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo en un periodo comprendido entre enero del 2015 y diciembre del 2019, el enrolamiento fue mediante muestreo consecutivo no aleatorizado.

El estudio incluyó pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de meningitis tuberculosa y tuberculosis pulmonar. Esta información fue obtenida del programa local de control de tuberculosis (PCT) el cual lleva el registro de todos los pacientes con tuberculosis, completando los datos con las historias clínicas; se excluyeron los pacientes con sospecha de tuberculosis que no recibieron tratamiento y los casos no confirmados.

El diagnóstico de TB es dificultoso, sin embargo su confirmación debe cumplir con una serie de criterios: el criterio microbiológico (BAAR positivo), clínico (alta sospecha del médico tratante con mejoría clínica después de iniciado el tratamiento anti-TB), radiográfico (evidencia de infiltrado radiológico sugestivo de TB), laboratorio (estudio citoquímico y test adenosina desaminasa compatible) y anatomopatológico (evidencia de granuloma, necrosis caseosa, células gigantes multinucleadas), la suma de algunos de estos criterios confirman la existencia de TB.

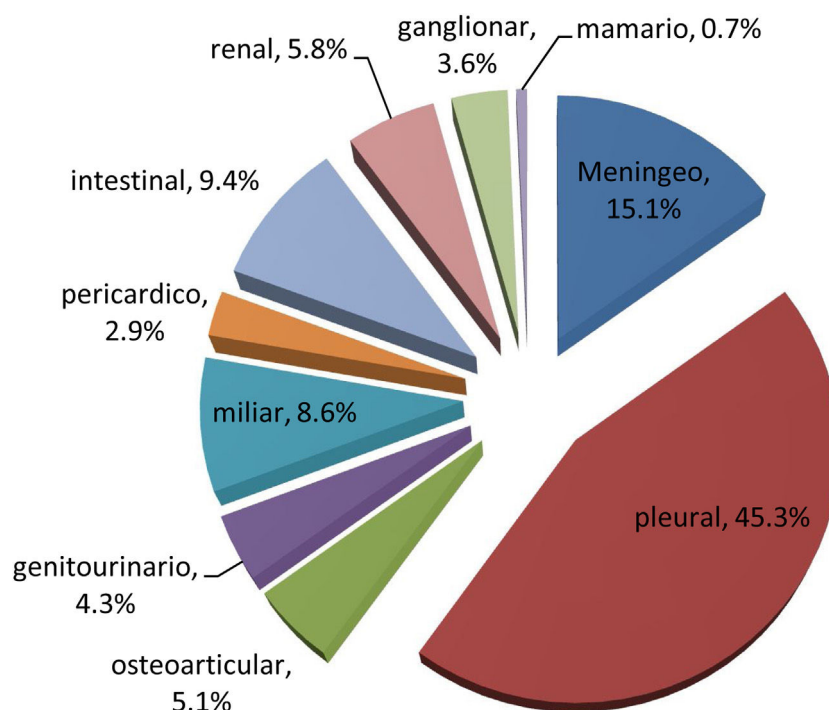


Figura 1 – Porcentaje de meningoencefalitis tuberculosa en el Hospital Daniel A Carrión- Huancayo 2015 a 2019. Fuente: elaboración propia basada en los datos obtenidos en el estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de las frecuencias absolutas y relativas de los pacientes con TB, para comparar las variables categóricas se usó el test chi cuadrado, considerándose significativas los valores de $p < 0,05$. El estudio de las variables fue clasificado en 2 niveles. El nivel 1 (características generales y sociodemográficas) incluyó las variables según género, edad, forma de egreso (alta o fallecido), tiempo de hospitalización, tipo de TB (MDR) y coinfección con VIH. En el nivel 2 se estudiaron las características clínicas y laboratoriales de los casos de MEC TB y la probabilidad de sobrevida de los casos de tuberculosis pulmonar comparando con meningoencefalitis tuberculosa.

El software Microsoft Excel fue utilizado para construir la base de datos y para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico Stata versión 12.0, incluyéndose los cálculos de intervalo de confianza al 95% (95% IC). La probabilidad de supervivencia fue determinada mediante el método de Kaplan-Meier, representándolo por la gráfica de sobrevida considerándose significativo los valores de log Rank Test $< 0,05$; para el cálculo del riesgo de muerte se utilizó regresión de Cox, excluyéndose a los pacientes con datos faltantes (forma de egreso y tiempo de hospitalización desconocido).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Daniel A Carrión y la utilización de los registros fue previa información y consentimiento del Programa de control de tuberculosis (PCT) local con protección de la identidad de los pacientes y manteniéndose la confidencialidad de los datos.

Resultados

Población de estudio

Entre los años 2015 a 2019; 1460000 pacientes fueron atendidos en el Hospital Daniel A. Carrión-Huancayo, de ellos se identificaron 1168 (0,08%) con diagnóstico de tuberculosis, 805 (68,8%) pacientes fueron diagnosticados de TB pulmonar (95% IC: 1,9-2,3) y 251 (31,2%) pacientes con diagnóstico de TB extrapulmonar (95% IC: 1,1-1,9). Los casos de meningoencefalitis TB fueron 15,1% (fig. 1).

Las siguientes características generales de los pacientes con TB fueron realizadas mediante análisis descriptivo: el sexo masculino registró 59,3%; el promedio de edad fue 39 años (rango de 15 a 88); 74,6% recibieron tratamiento anti-biótico en forma ambulatoria mediante la estrategia «terapia directamente observado – DOTS»; 20,4% de los pacientes hospitalizados fallecieron; 4,9% de los pacientes diagnosticados fueron TB MDR y la proporción de casos de coinfección por VIH/sida fue 4,1%; los pacientes con diagnóstico de MEC TB (HR:4,23; IC95%:1,44-12,36) presentaron mayor riesgo de muerte (tabla 1).

Los pacientes con MEC TB tuvieron las siguientes características: la edad promedio fue 33 años, el sexo masculino fue 69%, la mortalidad por MEC TB fue 47,3%; el tiempo de la enfermedad prolongado antes de acudir al hospital ($p = 0,03$) y la escala de Glasgow bajo ($p = 0,02$) están asociados a mortalidad; las características del líquido cefalorraquídeo

Tabla 1 – Características generales de los pacientes con tuberculosis y el riesgo de muerte, Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo

Características	n = 1168 (%)	HR crudo (IC95%)	HR ajustado (IC95%)
Sexo masculino	693 (59.3)	1,3 (1,1- 1,6)	1,1 (0,32-3,5)
Edad: años, X +/-SD	39,3 +/- 16.4		
Condición de alta:			
Fallecidos	69 (5.9)		
Alta	1099 (94.1)		
Lugar de tratamiento recibido:			
Ambulatorio	872 (74.6)	Referencia	Referencia
Hospitalizados	296 (25.4)	2,1 (1,5-2,9)	2,1 (1,4-2,9)
Tipo de tuberculosis			
Pulmonar	805 (68,8)	Referencia	Referencia
Pleural	166 (14,2)	0,86 (0,3 - 0,9)	
Meningoencefalitis	55 (4,7)	6,1 (1,9-13,2)	4,23 (1,44-12,36)
Intestinal	34 (2,9)	4,2 (2,7 - 5,4)	
Miliar	32 (2,7)	3,1 (1,4-11,9)	3,03 (1,1-9,23)
Renal	21 (1,8)	1,9 (0,91-2,43)	
Ganglionar		12 (1,1)	1,5 (0,8 - 2,6)
Resistencia y VIH:			
MDR	58 (4,9)	2,6 (1,1 - 4,7)	2,4 (1,2- 4,5)
VIH	49 (4,1)	15,4(11,3-25,3)	11,4 (8,91-14,8)

HR: hazard ratio calculado mediante regresión de Cox; SD: desviación estandar; X: promedio.

Tabla 2 – Características clínicas y laboratoriales de pacientes con meningoencefalitis tuberculosa, Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo

Características	Sobrevivieron 29 (52.7%)	Fallecidos 26 (47.3%)	p
Sexo masculino	19 (50%)	19 (50%)	0.55
Edad: años, X +/-SD	31 (11.5)	36 (15.1)	0.13
Tiempo enfermedad: días, X +/-SD	17.4 (12.9)	33.8 (10.2)	0.03
Escala Glasgow: puntaje, X +/-SD	13.4 (2.1)	11.9 (2.7)	0.02
IMC: Kg/mts ² , X +/-SD	19.6 (5.5)	18.9 (3.6)	0.6
Características de LCR			
Leucocitos:mm ³ , X +/-SD	80 (98.7)	83 (101.2)	0.9
Porcentaje mononucleares: X +/-SD	64.9 (24.7)	56.6 (27.26)	0.3
Porcentaje polimorfonucleares: X +/-SD	43.6 (26.1)	34.6(24.2)	0.2
Glucosa: mg/dl, X +/-SD	22 (14.9)	23.3 (20.8)	0.8
Proteínas: mg/dl X +/-SD)	121.2 (132.1)	119(118.7)	0.9
BK positivo en LCR	1(3.5%)	3 (11.5%)	0.07
ADA: U/L, X +/-SD		9.3 (7.5)	10.7 (9.1)
Cultivo positivo	7 (26.9%)	4(13.8%)	0.3
VIH	6 (20.7%)	8(30.7%)	0.2
Baciloscopia + en otros fluidos	4 (13.8%)	5(19.2%)	0.5

LCR: líquido cefalorraquídeo; SD: desviación estandar; X: promedio.

(LCR) fueron pleocitosis a predominio mononuclear, asociado a proteinorraquia, hipoglucorraquia y valores de adenosina desaminasa por encima de 9 u/l, mientras que la baciloscopia positiva en LCR fue más frecuente en el grupo de pacientes fallecidos (tabla 2).

El análisis de sobrevida en los pacientes hospitalizados muestra la comparación de las curvas de la probabilidad de supervivencia de los pacientes a los 10 días de hospitalización. La sobrevida de los pacientes con MEC TB es 58% y en pacientes con tuberculosis pulmonar es 88% (p=0,02).

En tanto que a los 20 días de hospitalización la probabilidad de supervivencia fue 23% para los pacientes con MEC TB

(p=0,01) y 79% para los casos de TB pulmonar (tabla 3). Así es como los pacientes con peor sobrevida son los que padecen de meningoencefalitis TB, log-rank test: p=0,01 (fig. 2).

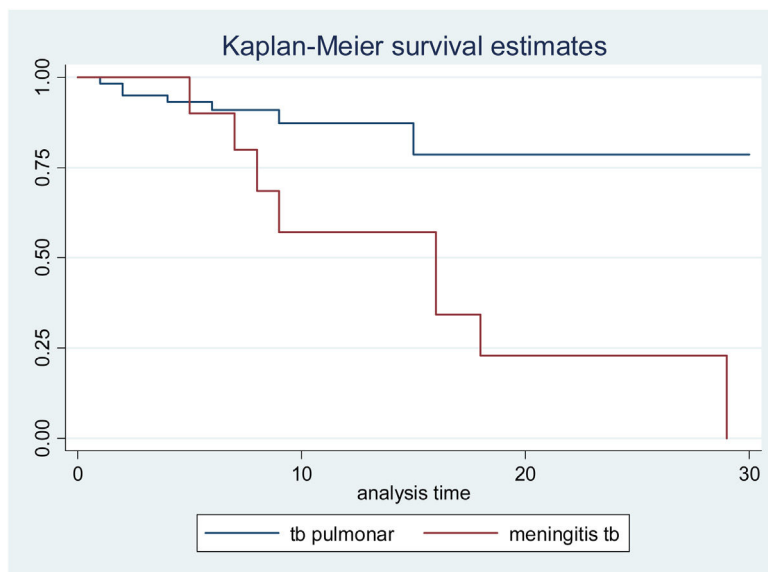
Discusión

Este estudio fue desarrollado para describir y comparar la sobrevida de los pacientes con MEC TB y comparar con la forma pulmonar. En esta cohorte de 1168 (100%) pacientes con tuberculosis; 4,7%(55) desarrollaron MEC TB y de este grupo fallecieron 47%(26). Esta mortalidad es comparable a lo reportado por otros estudios^{8,9}, del mismo modo esta cifra

Tabla 3 – Probabilidad de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa, tuberculosis pulmonar y las otras formas de afectación extrapulmonar

Tipo de tuberculosis	10 días*	20 días*	p
Meningoencefalitis	58%	23%	0,01
Pulmonar	88%	79%	0,02
Renal	99%	99%	1,1
Intestinal	99%	99%	1,1
Pleural	99%	91%	0,2
Pulmonar	88%	79%	0,21
Miliar	54%	44%	0,02

*Número de días después del diagnóstico.

Eje x: tiempo en días. Eje y: probabilidad de supervivencia en porcentaje ($p=0.013$).**Figura 2 – Curvas de Kaplan-Meier que compara la probabilidad de supervivencia de los pacientes con tuberculosis pulmonar y meningoencefalitis tuberculosa.****Eje x: tiempo en días. Eje y: probabilidad de supervivencia en porcentaje ($p=0,013$).**

elevada es considerado como un peligro para la salud pública. A pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de la meningitis tuberculosa, estas acciones todavía continúan siendo insuficientes para contener la severidad y mortalidad ocasionada por esta patología.

Esta enfermedad afecta predominantemente a la población joven menor de 40 años y de sexo masculino^{10,11}. De ahí que la mortalidad a esta edad supone un grave costo para la sociedad, por afectar a la población económicamente productiva siendo en su mayoría jefes de hogares, ocasionando mayor pobreza social por la muerte o invalidez neurológica que genera.

El tiempo de enfermedad antes del inicio de tratamiento antituberculoso define el estadio de la enfermedad y la severidad del cuadro clínico; nosotros encontramos como promedio 17 días en el grupo de pacientes que sobrevivieron y 34 días en el grupo de fallecidos. En investigaciones previas se ha encontrado menor mortalidad (17%) donde el tiempo promedio de enfermedad fue de 11 días^{12,13}, precisando así la importancia del diagnóstico oportuno y tratamiento temprano de la MEC TB para disminuir la mortalidad y las secuelas neurológicas,

por consiguiente esta patología debe ser considerada como una urgencia neurológica.

A pesar de que la escala de coma de Glasgow es utilizada para el diagnóstico de traumatismo encefalocraneano, esta escala es de gran ayuda para predecir la mortalidad por MEC TB, nosotros también encontramos que a menor puntaje de Glasgow se evidenció mayor mortalidad y el valor promedio encontrado fue de 12 en el grupo de fallecidos¹⁴.

El estudio citoquímico del LCR es de vital importancia para el diagnóstico de MEC TB, nuestros resultados son comparables a muchos estudios que muestran la presencia de pleocitosis mononuclear asociado al consumo de glucosa y elevación de los valores de adenosina desaminasa por encima de 9 u/l^{15,16}, sin embargo las características del LCR varían según el estadio de la enfermedad principalmente el comportamiento de los polimorfonucleares y nivel de la hipogluorraquia, por lo que deberíamos considerar el estadio citoquímico y clínico de la MEC TB.

En pacientes coinfectados con VIH la mortalidad aumenta a 15 veces, así mismo existe una relación significativa entre

TB meningea y la infección por VIH [OR:1,3]¹¹. Es por ello que la Organización Mundial de la Salud recomienda que todo paciente con TB debe contar con estudio laboratorial para descartar la presencia del VIH¹⁷; en Perú la tasa de éxito de los pacientes nuevos al tratamiento anti-TB es 85% y los fallecidos son principalmente por TB meníngea¹⁰, esto puede deberse a que muchos países todavía no han incorporado el estudio de antígeno LAM y Xpert MTB/rifampicina en sus laboratorios, examen que detecta la presencia de TB en solo 2 h así como la sensibilidad a rifampicina, además este método no requiere de un ambiente especial para su realización^{18,19}.

La MEC TB es la forma de infección extrapulmonar con peor probabilidad de sobrevida en comparación a la tuberculosis pulmonar²⁰, por lo que es decisivo mejorar la capacidad de diagnóstico temprano y tratamiento diferenciado para elevar la supervivencia y disminuir la mortalidad requiriéndose para ello recursos más específicos^{21,22}.

El conocimiento de la baja probabilidad de sobrevida de los pacientes con meningitis tuberculosa motiva a realizar mayor investigación para mejorar las formas de diagnóstico, manejo, prevención y control de esta patología infecciosa.

Autoría/colaboradores

RM y ADL participaron en la concepción, diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y la revisión final del manuscrito.

Financiación

No se recibió financiación para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al personal de salud del Programa de Control de Tuberculosis del Hospital Daniel Alcides Carrión-Huancayo, por brindarnos información de los pacientes enrolados.

BIBLIOGRAFÍA

1. ESNP y CTB. Informe de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis sobre Situación y Control de TB-MDR y TB-XDR en Perú. Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. 2019 [consultado 2 Feb 2020]. Disponible en: <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx>.
2. Marais S, Pepper DJ, Schutz C, Wilkinson RJ, Meintjes G. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in a high HIV prevalence setting. *Plos ONE*. 2011;6:e20077. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020077>.
3. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, Tolman AW, Benedetti A, Starke JR, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:947-57.
4. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong SF, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27-34.
5. Tanimura T, Jaramillo E, Weil D, Raviglione M, Lonroth K. Financial burden for tuberculosis patients in low- and middle-income countries—a systematic review. *Eur Respir J*. 2014;43:1763-75.
6. Mauch V, Bonsu F, Gyapong M, Awini E, Suarez P, Marcelino B, et al. Free tuberculosis diagnosis and treatment are not enough: patient cost evidence from three continents. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17:381-7.
7. Rana FS, Hawken MP, Mwachari C, Bhatt SM, Abdullah F, Ngángá LW, et al. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi Kenya. *J Acquir Immune Def Syndr*. 2000;24:23-9.
8. Baltussen R, Floyd K, Dye C. Achieving the Millennium Development Goals for health—cost effectiveness analysis of strategies for tuberculosis control in developing countries. *BMJ*. 2005;331:1364.
9. Roca B, Tornador N, Tornador E. Presentation and outcome of tuberculous meningitis in adults in the province of Castellon Spain: a retrospective study. *Epidemiol Infect*. [revista en internet]. 2008;136:1455-62 [consultado 20 Dic 2016]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870755/>.
10. Enberg M, de la Luz M, de Toto C, Fuenzalida L. Meningitis tuberculosa en adultos: análisis de 53 casos. *Rev Chil Infect*; 2006;23:134-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-0182006000200006.
11. Llanos Mendoza A. Evaluación del árbol de clasificación y regresión de Thwaites para el diagnóstico de meningitis tuberculosa en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del Hospital Nacional Hipólito Unánue 2003-2012 [tesis doctoral]. Lima-Perú: cybertesis-URP;. 2014. Disponible en: <http://cybertesis.urp.edu.pe/handle/urp/292>.
12. Thwaites GE, Chau TT, Stepniewska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *The Lancet*. 2002 oct 26;360:1287-92. Disponible en: www.thelancet.com.
13. Pehlivanoglu F, Kart Yasar K, Sengoz G. Tuberculous meningitis in adults: A Review of 160 Cases. *The Scientific World Journal*; 2012:6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349112/>.
14. Hsu P-C, Yang C-C, Ye J-J, Huang P-Y, Chiang P-C, Lee M-H. Prognostic factors of tuberculous meningitis in adults: a 6-year retrospective study at a tertiary hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43:111-8.
15. Ong A, Creasman J, Hopewell PC, Gonzalez LC, Wong M, Jasmer RM et al. A molecular epidemiological assessment of extrapulmonary tuberculosis in San Francisco. *Clin Infect Dis*. 2004;38:25-31.
16. Díez M, Huerta C, Moreno T, Caloto T, Guerra D, Pozo F, et al., Multicentre Project for Tuberculosis Research (MPTR) Study Group. Tuberculosis in Spain: epidemiological pattern and clinical practice. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:295-300.
17. World Health Organization. Document Number WHO/HTM/TB/2016. World Health Organization: Global Tuberculosis Report. 2016. Paris; 2016. Document Number WHO/HTM/TB/2016.

18. Gomes T, Reis B, Bertolde A, Johnson J, Riley Lee, Macie E. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14:9.
19. Garcia-Rodriguez JF, Alvarez-Díaz H, Lorenzo-Garcia MV, Marino-Callejo A, Fernandez-Rial A, Sesma-Sanchez P. Extrapulmonary tuberculosis: epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:502-9.
20. Montalvo R, Bernabe-Ortiz A, Kirwan DE, Gilman RH. Bioimpedance markers and tuberculosis outcome among hiv-infected patients. *Afr J Infect Dis*. 2018;12:47-54, doi: 10.21010/ajid.v12i2.8. PMID: 30109286; PMCID: PMC6085739.
21. Programa regional de Control de TBC. Organización Panamericana de la salud. OMS www.paho.org. 2019.
22. Ordoñas M, Gandarias A, Fernández de la Hoz K, Fernández Rodríguez S. Mortalidad y tuberculosis: análisis por causas múltiples en la Comunidad de Madrid 1991-1998. *Rev Esp Salud Pública*. 2003;77:189-200.