

VIII INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

DR. HARVEY B. SIMON

Tuberculosis

Las micobacterias son una familia grande, diversa y ampliamente distribuida de bacilos aeróbicos, inmóviles y no esporulados, que tienen un alto contenido de lípidos en la pared celular y una velocidad de crecimiento lento. Los miembros del género varían enormemente en virulencia desde muchos microorganismos inócuos hasta unos cuantos patógenos, entre los que destaca *M. tuberculosis*. Las especies de micobacterias se diferencian por su velocidad de crecimiento, producción de pigmento, virulencia en animales y propiedades bioquímicas [*ver tabla 1*].

Tabla 1 Clasificación de las micobacterias

Microrganismos o grupo	Prueba cutánea	Velocidad de crecimiento (días)	Pigmento	Niacina	Comentario
<i>M. tuberculosis</i>	PPD-S	15 a 40	Ninguno (color de ante)	+	Virulento para el cobayo.
<i>M. bovis</i>	PPD-S	25 a 40	Ninguno	–	Virulento para el conejo y el cobayo Sensible a fármacos
Bacilo de Calmette-Guérin (vacuna BCG)	PPD-S	25 a 40	Ninguno	–	Sensible a fármacos Positivo a la ureasa No virulento para humanos normales
<i>M. leprae</i>	Lepromina				Nunca ha crecido <i>in vitro</i> Ocasiona la lepra (enfermedad de Hansen)
Grupo I Fotocromógenas (el pigmento es dependiente de la luz)	PPD-Y	7 a 21	Amarillo	–	Con frecuencia sensibles a fármacos. Especies representativas: <i>M. kansasii</i> (enfermedad pulmonar: crece a 37°C). <i>M. marinum</i> (granuloma adquirido en piscinas, estanques, balnearios: crece a 30-33°C).
Grupos II Escotocromógenas (el pigmento no es dependiente de la luz)	PPD-G	7 a 21	Amarillo-anaranjado	–	Resistentes a fármacos. Especie representativa: <i>M. scrofulaceum</i> (linfadenitis cervical, o escrófula, en niños).
Grupo III No cromógenas (sin pigmento)	PPD-B PPD-A	7 a 21	Ninguno	–	Resistente a fármacos. Especie representativa: <i>M. avium-intracellulare</i> (enfermedad pulmonar, infección diseminada en SIDA).

Grupo IV De crecimiento rápido	PPD-F	3 a 7	Ninguno	–	Resistente a fármacos. Especie representativa: <i>M. fortuitum</i> (crece en agar de MacConkey).
--------------------------------------	-------	-------	---------	---	--

Nota: Entre los microorganismos que no son micobacterias y que pueden ser acidorresistentes están los miembros del orden Actinomycetales. A diferencia de las micobacterias, estos microorganismos se tiñen como gram positivos y crecen típicamente en cadenas ramificadas que se parecen morfológicamente a las hifas de los hongos, pero que en realidad están compuestas de células bacterianas individuales. Son más débilmente acidorresistentes que las micobacterias, y algunas veces retienen la carbolfucsina sólo cuando son decolorados con ácido sulfúrico diluido en lugar de alcohol ácido (tinción acidorresistente modificada). Los microorganismos representativos son *Norcadia asteroides* (aeróbico) y *Actinomyces israelii* (anaeróbico). Recientemente, microorganismos acidorresistentes que pertenecen a la taxonomía rhodochrous se han identificado como patógenos humanos oportunistas:²⁶⁴ estos son aerobios, gram positivos, y tienen semejanza con las micobacterias de crecimiento rápido y con la especie *Nocardia*

ETIOLOGIA

M. tuberculosis es un bacilo de 0.2 por 5.0 μ , que tiene algunas propiedades biológicas clínicamente importantes. Primero, es un aerobio obligado, y por tanto, crece mejor en los tejidos humanos que tienen una mayor PO₂, como los vértices pulmonares. Segundo, es un microorganismo que crece lentamente, con un tiempo de generación estimado en 12 a 18 horas; por ello, las lesiones tuberculosas en el hombre evolucionan típicamente con un curso subagudo o crónico, y el aislamiento del agente en el laboratorio requiere de tres a ocho semanas. Tercero, la pared celular tiene un alto contenido de lípidos. Debido a la presencia de varios complejos micósidos, *M. tuberculosis* es hidrofóbico; tiende a agruparse y es impermeable a las tinciones bacteriológicas usuales como la tinción de Gram. Sin embargo, con la exposición prolongada y el calor, las micobacterias toman la carbolfucsina y retienen este colorante rojo, a pesar de la decoloración por el alcohol ácido. Esta acidorresistencia permite el reconocimiento del bacilo tuberculoso con la tinción de Ziehl-Neelsen. Finalmente, a pesar que el bacilo tuberculoso requiere de medios enriquecidos especiales como el de Löwenstein-Jensen (a base de huevo) o el de Middlebrook 7H10 (sintético) para lograr su crecimiento en el laboratorio, estas bacterias son extremadamente resistentes a las condiciones físicas adversas. Las muestras de pacientes con sospecha de tuberculosis pueden almacenarse antes de cultivarse y ser enviadas por correo a laboratorios de referencia sin perder su viabilidad. En el laboratorio las muestras de *M. tuberculosis* son sometidas a procedimientos de digestión y concentración que destruirían a las bacterias ordinarias.

M. tuberculosis se identifica por su baja velocidad de crecimiento y sus colonias amarillentas, convexas y cerebriformes. La prueba de niacina positiva confirma la identificación. Puede utilizarse una sonda de

ADN para identificar con rapidez colonias del complejo (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microti*). Se utiliza una sonda de ADN yoduro-125 que es complementaria el ADN ribosomal, que ha desplazado el análisis de la niacina en la mayor parte de los laboratorios. El estudio de sensibilidad a los antibióticos requiere de técnicas especializadas.

EPIDEMIOLOGIA

La tuberculosis continúa siendo un problema importante a nivel mundial. Se calcula que dos mil millones de personas están infectadas con *M. tuberculosis*, con ocho a 10 millones de casos nuevos y tres a cinco millones de defunciones cada año a nivel mundial.¹ En los Estados Unidos y en otros países desarrollados la incidencia de tuberculosis ha disminuido gradualmente desde 1900 debido a las mejores condiciones de vida. Asimismo, la introducción del tratamiento antibiótico ha aumentado el control de la enfermedad. Con excepción de 1979 a 1981, cuando la llegada de refugiados de Indochina produjo un ligero aumento en la incidencia, en los Estados Unidos la tuberculosis ha disminuido aproximadamente el seis por ciento anual entre 1953 y 1984. Por desgracia, la incidencia de la tuberculosis ha comenzado a aumentar, en gran parte debido a casos relacionados con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El incremento importante en el número de personas sin hogar ha contribuido también a este aumento. En 1990 se notificaron más de 25,000 casos de tuberculosis en los Estados Unidos, un aumento de 9.4 por ciento sobre la cifra total del año previo.²

También la epidemiología de la tuberculosis en los Estados Unidos ha comenzado a cambiar. Casi las dos terceras partes de los casos ocurren en personas que no son de raza blanca, y el 25 por ciento en individuos nacidos en el extranjero. En las minorías la tuberculosis es una enfermedad de jóvenes, con una edad promedio al inicio de 39 años. La incidencia de tuberculosis en niños menores de cinco años aumentó en un 39 por ciento entre 1987 y 1990, sobre todo entre los niños pertenecientes a los grupos minoritarios que habitan en las grandes ciudades.¹ En las personas de raza blanca que no son de origen hispanico la tuberculosis ocurre a edad avanzada, con una edad promedio de inicio de 62 años.¹ Alrededor del 80 por ciento de estos casos corresponden a tuberculosis pulmonar y el resto a diversas afecciones extrapulmonares. Al menos en el 90 por ciento de los pacientes con tuberculosis activa la enfermedad clínica es resultado de la reactivación de una infección previa, y de este grupo por lo menos el siete por ciento tiene antecedente de tuberculosis clínica que no fue tratada en forma correcta.³ A pesar de la disponibilidad de agentes quimioterápicos excelentes, ocurren más de 1,800 defunciones cada año en los Estados Unidos, y en algunos casos la enfermedad no se confirma sino en el momento de la necropsia.⁴

No es sorprendente que los pacientes con tuberculosis tiendan a acumularse en ciertos grupos de población. La infección es más frecuente entre los varones que residen en la ciudad y poseen malas condiciones socioeconómicas. La tuberculosis constituye un problema en quienes residen en asilos, que presentan una frecuencia de seroconversión del 3.5 por ciento en la prueba cutánea, incluso en ausencia de exposición conocida.⁵ Otros grupos de población con alta incidencia de tuberculosis son los hispanicos,⁶ individuos de raza negra,⁷ inmigrantes,^{8,9} alcohólicos, drogadictos,¹⁰ vagabundos,¹¹

prisioneros,¹² y pacientes con gastrectomía, neoplasia, transplante renal,¹³ uremia¹⁴ y otras afecciones debilitantes. Los empleados de hospitales, incluyendo el personal médico, tienen también un mayor riesgo de sufrir tuberculosis;¹⁵ los médicos no suelen ser muy cuidadosos con los procedimientos recomendados para el control de la tuberculosis.¹⁶

En la actualidad las epidemias de tuberculosis constituyen un motivo de gran preocupación. Estas se han presentado entre trabajadores agrícolas inmigrantes¹⁷ y residentes de asilos,¹⁸ así como en grupos de desamparados¹⁹ y entre indios americanos que viven en reservaciones.²⁰ Las epidemias de tuberculosis con cepas resistentes a múltiples fármacos han causado una mortalidad muy alta entre personas infectadas por VIH en instituciones correccionales,²¹ en enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que viven en asilos²² y en pacientes hospitalizados.²³⁻²⁵ Se requieren con urgencia esfuerzos vigorosos para detener la diseminación de la tuberculosis entre los grupos minoritarios y los desamparados,²⁶ los individuos que se encuentran en centros correccionales,²⁷ los trabajadores agrícolas inmigrantes,²⁸ y las personas que se encuentran en instituciones de salud.²⁹ Aunque no se ha demostrado su eficacia, se recomienda el uso de mascarillas de alta calidad, mayor ventilación, filtros de aire y radiación germicida ultravioleta para prevenir la transmisión nosocomial de la tuberculosis.³⁰

A pesar que la tuberculosis clínica es relativamente poco frecuente, se calcula que un siete por ciento de la población de los Estados Unidos (unos 15 millones de personas) tienen pruebas cutáneas con reactividad a la tuberculina, indicando infección previa por el microorganismo. A no ser que hayan recibido tratamiento, estos individuos albergan pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos latentes pero viables, los cuales se pueden reactivar para causar la enfermedad clínica. Debido a que *M. tuberculosis* está muy adaptado al hombre y no tiene reservorio en la naturaleza, este grupo de población se considera el reservorio de la tuberculosis humana.

Con la virtual eliminación de la tuberculosis bovina en los Estados Unidos, casi todos los casos de tuberculosis se adquieren a través de la transmisión por aerosoles de persona a persona. Los pacientes con tuberculosis pulmonar activa expulsan gotitas infectadas hacia el medio ambiente. Debido a que la mayoría de las personas infectadas expulsan relativamente pocas bacterias, la mayoría de los casos secundarios ocurren entre los miembros de la familia, compañeros de clase y otros contactos estrechos del caso índice. Son más infecciosos los pacientes que tienen enfermedad cavitaria, tuberculosis de la laringe o una expectoración acuosa. La eliminación aumenta al toser, hablar o incluso cantar. Una vez en el ambiente las partículas infectadas pueden permanecer en el aire durante muchas horas, de aquí que la ventilación adecuada sea de suma importancia para el control de la tuberculosis, concretamente en el medio hospitalario. Sin embargo, una vez que las gotitas se depositan sobre la superficie del medio ambiente, no son infecciosas a pesar de que contengan bacilos viables. Por lo tanto, aunque las mascarillas de alta calidad son importantes para proteger a los contactos, las batas, los guantes y la desinfección de la habitación son medidas innecesarias para los contactos, pero pueden ser importantes para el personal que atiende a los pacientes con tuberculosis cutánea y que con frecuencia no tienen otra evidencia de infección.³¹

La patogenia de la tuberculosis es única entre las enfermedades infecciosas debido al variable, pero a menudo extremadamente prolongado, periodo de latencia entre la infección y el padecimiento clínico. Esta circunstancia lleva a la categorización inicial de la enfermedad como tuberculosis de la niñez o primaria, y del adulto o de reinfección. Estas manifestaciones clínicas tan diversas, realmente definen un espectro simple, la patogenia de la tuberculosis se comprende mejor en términos del llamado concepto unitario.³²

Aunque un único bacilo tuberculoso teóricamente puede causar la infección, primero debe atravesar los mecanismos de defensa de las vías aéreas superiores y alojarse en los alvéolos pulmonares; por tanto, las partículas con 5 a 10 μ de diámetro transportadas por el aire tienen mayores probabilidades de transmitir la infección. La infección inicial generalmente ocurre en los campos pulmonares inferiores, debido a la gravedad y a la mayor ventilación en las bases pulmonares. Una vez en los alveólos, los bacilos se multiplican lentamente y, debido a que no segregan enzimas ni toxinas, provocan una reacción inflamatoria inicial muy leve en el huésped no inmunizado. En aproximadamente tres semanas un solo microorganismo puede dar lugar a más de un millón de progenie, que invade los linfáticos y se disemina en los ganglios linfáticos regionales. Con multiplicaciones posteriores, los bacilos invaden el torrente sanguíneo y se diseminan por vía hematógena a cualquier órgano. Incluso en esta etapa la gran mayoría de los pacientes están completamente asintomáticos; de aquí que la infección hematógena sea realmente una bacilemia silenciosa.³³

Aunque cualquier tejido puede ser afectado por vía hematógena, los órganos con mayor circulación tienden a recibir más bacilos, y los tejidos con PO_2 más elevada proporcionan un medio ambiente más favorable para la multiplicación. Por tanto, los vértices pulmonares son, con mucho, los depósitos más frecuentes. Otras áreas que se infectan con frecuencia son la corteza renal, la columna vertebral y la metáfisis de los huesos largos. Después de seis a ocho semanas la inmunidad celular está bien establecida y la prueba cutánea a la tuberculina llega a ser positiva. La inflamación granulomatosa tiene lugar en los tejidos pulmonares afectados y las zonas metastásicas. De acuerdo con la teoría inmunológica, la formación del granuloma en la tuberculosis se origina de la interacción de linfocitos T sensibilizados específicamente con bacilos tuberculosos. Los linfocitos estimulados antigénicamente activan a los macrófagos, los cuales aumentan sus potenciales metabólicos, fagocíticos y bactericidas. Los bacilos tuberculosos son capturados por los macrófagos y la gran mayoría de las bacterias son destruidas. Como consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes logran la curación completa de estas lesiones tuberculosas iniciales; pero si la inmunidad es incompleta, puede desarrollarse una tuberculosis primaria progresiva o una enfermedad diseminada.

En los pacientes que curan de las lesiones primarias la radiografía de tórax puede ser completamente normal o mostrar calcificaciones focales. La lesión primaria del lóbulo inferior y su ganglio de drenaje se llegan a reconocer radiológicamente como el complejo de Ghon, mientras que las calcificaciones apicales se denominan nódulos de Simon. Sin embargo, estas lesiones aparentemente curadas o inactivadas

contienen pequeñas cantidades de bacilos tuberculosos latentes pero viables, que pueden desprenderse y reactivar la infección. Es más fácil que la reactivación inicial ocurra pocos años después de la infección o en el momento que disminuya la resistencia del huésped, como en la adolescencia o en el puerperio. La reactivación de la enfermedad puede ocurrir muchos años después de la infección inicial y, de hecho, es más frecuente en el anciano. Algunas veces pueden encontrarse discretas alteraciones en las defensas del huésped (terapia con esteroides, desnutrición, enfermedad neoplásica, gastrectomía), pero lo más frecuente es que no se identifique la causa de la reactivación. Se estima que la reactivación de la tuberculosis ocurre en el 3 al 5 por ciento de todos los individuos infectados, mientras que el resto tiene pruebas cutáneas reactivas a la tuberculina, pero no enfermedad clínica. Estos individuos infectados previamente son resistentes a la reinfección exógena a partir de la inhalación de bacilos; en ellos ocurre formación acelerada de granulomas, destruyendo los microorganismos recién alojados en los alveólos. Sin embargo, en algunos pacientes debilitados puede ocurrir reinfección exógena.³⁴

Tuberculosis pulmonar

INFECCION PRIMARIA

Más del 90 por ciento de los pacientes están completamente asintomáticos en el momento de la infección primaria y se identifican solamente a través de la conversión de la prueba cutánea a la tuberculina de negativa a positiva. La mayoría de estos pacientes tienen una radiografía de tórax normal, pero en algunos se demuestran radiológicamente restos fibrocalcificados. Casi todas las tuberculosis primarias solían ocurrir en niños, pero al ir declinando la infección en la niñez³⁵ la infección primaria se puede observar en los adultos.³⁶

Entre los pacientes sintomáticos se pueden distinguir cuatro grandes síndromes. El más frecuente tiene similitud con la neumonía atípica, con fiebre y tos no productiva. La radiografía de tórax muestra infiltrados parenquimatosos difusos y unilaterales en el lóbulo inferior, así como adenopatía hilar o paratraqueal. Aunque estos pacientes deben recibir quimioterapia antifímica completa cuando se diagnostican, la gran mayoría lograrán la resolución de la enfermedad incluso sin tratamiento.

El mismo pronóstico se aplica a los pacientes que sufren el segundo síndrome: pleuritis tuberculosa con derrame.³⁷ En estos casos existe fiebre alta, tos, dolor torácico de tipo pleurítico y, a veces, disnea. La radiografía de tórax revela derrame pleural unilateral, sin identificarse en la mayoría de las ocasiones lesiones parenquimatosas. El diagnóstico debe sospecharse si existe el antecedente reciente de exposición a la tuberculosis; la prueba de la tuberculina casi siempre es muy positiva. Debido a que los cultivos de esputo o del lavado gástrico revelan las micobacterias en sólo 30 por ciento de los casos de pleuritis tuberculosa, el diagnóstico depende del examen del líquido pleural, el cual contiene invariablemente niveles elevados de proteínas y deshidrogenasa láctica (DHL) y concentraciones bajas de glucosa. El número de leucocitos del líquido pleural oscila entre 1,000 y 6,000 mm,³ con predominio inicial de neutrófilos; posteriormente predominan los linfocitos. Mientras que las tinciones de Ziehl-Neelsen y los cultivos de líquido pleural son positivos en sólo la tercera parte de los pacientes, la biopsia

percutánea pleural revelará granulomas caseosos en alrededor de dos tercios de los casos de pleuritis fímica. Por regla general, la pleuritis tuberculosa primaria se resuelve espontáneamente; sin embargo, sin no reciben tratamiento, hasta un 60 por ciento de los pacientes pueden desarrollar reactivación de la tuberculosis. Por consiguiente, está indicada la quimioterapia en todos los casos. Los esteroides aceleran la mejoría sintomática y la resolución de los derrames pero no influyen en el desarrollo de fibrosis pleural o de mejores resultados a largo plazo.³⁸ Las complicaciones son raras, por lo que la cirugía casi nunca es necesaria en el tratamiento de la pleuritis tuberculosa.

El tercer síndrome de la tuberculosis primaria es la progresión directa hacia una enfermedad de los lóbulos superiores. El cuarto síndrome se manifiesta cuando los pacientes desarrollan tuberculosis extrapulmonar como progresión a partir de una infección primaria. Aunque actualmente este patrón se observa poco, alguna vez fue muy frecuente que los niños pequeños sufrieran adenitis cervical, tuberculosis miliar o meningitis tuberculosa. Además de los síndromes descritos, los individuos con tuberculosis primaria pueden desarrollar eritema nodoso y otras reacciones de hipersensibilidad.

TUBERCULOSIS DE REACTIVACION (POSPRIMARIA)

La tuberculosis de reactivación es la forma clínica más frecuente de la tuberculosis. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y debilitados. Los síntomas comienzan por lo general en forma insidiosa y evolucionan durante semanas o meses antes de que se establezca el diagnóstico. Las molestias generales suelen ser importantes, como anorexia, pérdida de peso y sudores nocturnos. La mayoría de los pacientes cursan con fiebre discreta, pero se observan temperaturas más elevadas, incluso escalofríos, cuando la enfermedad evoluciona de manera relativamente rápida, y la mayoría presenta síntomas pulmonares, como tos y producción de esputo. No obstante, estos síntomas clásicos pueden no existir en los pacientes de edad avanzada con tuberculosis pulmonar, dificultando el diagnóstico en este grupo de edad.³⁹ La disnea es relativamente rara en ausencia de enfermedad pulmonar crónica subyacente. Asimismo, el diagnóstico de tuberculosis pulmonar puede retrasarse en los pacientes con enfermedad avanzada y que presentan insuficiencia respiratoria, que puede orientar hacia diagnóstico de neumonía no fímica.⁴⁰ Una manifestación frecuente es la hemoptisis, en forma de estrías rojas brillantes producidas por irritación bronquial.

Las radiografías de tórax son muy importantes para el diagnóstico. Las manifestaciones típicas incluyen la infiltración unilateral o bilateral de los segmentos pulmonares apicales posteriores, que progresa hacia la cavitación. Las proyecciones lordóticas apicales y la tomografía torácica ayudan a demostrar la enfermedad cavitaria. En la tuberculosis posprimaria pueden estar afectados los campos pulmonares inferiores,⁴¹ y en raros casos la radiografía puede parecer normal.

La prueba cutánea de la tuberculina muestra reactividad en aproximadamente un 80 por ciento de los individuos con tuberculosis de reactivación, los pacientes con enfermedad avanzada a menudo están desnutridos y pueden ser anérgicos, lo mismo que muchos pacientes con infección por VIH u otros padecimientos inmunosupresores. El diagnóstico pulmonar se confirma, en la mayoría de los casos,

mediante el examen de la expectoración. Las muestras deben examinarse al microscopio usando la tinción acidorresistente de Ziehl-Neelsen o con colorante fluorescente de Truan; también deberán cultivarse. La sensibilidad y especificidad de los frotis es de 53.1 y 99.8 por ciento respectivamente, y la del cultivo es de 81.5 y 98.4 por ciento.⁴² Si los pacientes no son capaces de producir esputo en forma espontánea, deben hacerse intentos para inducir la expectoración con la ayuda de fisioterapia pulmonar, de respiración con presión positiva intermitente (RPPI) y de agentes mucolíticos. La broncoscopia puede ser necesaria para la obtención de una buena muestra,⁴³ y debe tenerse cuidado de evitar la infección cruzada por el uso de broncoscopios contaminados.⁴⁴ El lavado broncoalveolar puede ser muy útil en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.⁴⁵ El esputo y el material de los lavados broncoscópicos deben revisarse directamente y después de la concentración mediante centrifugación y digestión. La recolección cuidadosa de muestras individuales es preferible a la recolección de esputo y saliva en un recipiente durante 24 horas. También son útiles los cultivos de los aspirados gástricos en ayuno. Debido a que el ácido gástrico es tóxico para las micobacterias, los envases recolectores deben contener un amortiguador como bicarbonato de sodio. Por la presencia potencial de micobacterias no patógenas los frotis del jugo gástrico no son confiables, y no deben realizarse.

Con la quimioterapia combinada el pronóstico de la tuberculosis pulmonar es excelente. Pero sin tratamiento se presentan complicaciones importantes, como la hemoptisis masiva. Los vasos en las paredes de las cavidades tuberculosis suelen estar trombosados y no sangran, pero si una rama arterial está permeable, la erosión del vaso puede producir un aneurisma de Rasmussen y hemoptisis masiva. Si el tratamiento médico no controla la hemoptisis debe considerarse la embolización de la arteria bronquial antes de la cirugía.⁴⁶ También ocurre la diseminación broncogénica de la infección hacia otros segmentos pulmonares. En los casos extremos éstos originan una neumonía fímica masiva con hipoxia y evolución aguda mortal a pesar del tratamiento médico.⁴⁷ Otras complicaciones de la tuberculosis pulmonar incluyen la diseminación directa de la infección hacia el espacio pleural, produciendo una fístula broncopleural o un empiema tuberculoso, o hacia las vías aéreas superiores, dando lugar a una laringitis fímica. La deglución de los bacilos causa enteritis tuberculosa. La pericarditis fímica se debe a extensión directa de un foco pulmonar adyacente. En otros pacientes la fibrosis tardía da lugar a obstrucción bronquial⁴⁸ y/o fibrosis mediastínica. La linfadenitis tuberculosa puede causar también obstrucción bronquial con compresión extrínseca, los pacientes con obstrucción bronquial tienen gran propensión a desarrollar neumonías bacterianas secundarias. Ocurre tuberculosis endobronquial hasta en el 15 por ciento de los pacientes con tuberculosis pulmonar. El diagnóstico se establece mejor por medio de broncoscopia fibróptica (que revela ulceraciones, masas o estenosis fibróticas),⁴⁹ aunque la TC también puede ser útil.⁵⁰ Se ha recomendado el uso de esteroides como adyuvantes al tratamiento en pacientes con tuberculosis y obstrucción bronquial,⁵¹ pero los datos al respecto son escasos. Una complicación más de la tuberculosis pulmonar es la diseminación hematógena con enfermedad extrapulmonar simultánea. Puede desarrollarse síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) como complicación metabólica de la tuberculosis pulmonar. La hipercalcemia puede complicar la infección activa, siendo necesario evitar la vitamina D en estos pacientes.⁵² La anemia es frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada o de larga duración. También son comunes la hiperglobulinemia y la velocidad de sedimentación elevada, aunque son inespecíficas. La amiloidosis

secundaria es poco frecuente.

Tuberculosis extrapulmonar

Aunque los pulmones son la puerta de entrada y el órgano que se afecta en forma más importante en la tuberculosis, la enfermedad es en realidad un padecimiento multisistémico. Incluso antes de que la infección por VIH se convirtiera en un problema frecuente, alrededor del 15 por ciento de todos los casos recién diagnosticados de tuberculosis en los Estados Unidos eran extrapulmonares.⁵³ En un estudio realizado en un hospital comunitario, las infecciones extrapulmonares correspondieron al 37 por ciento de todos los diagnósticos nuevos de tuberculosis durante un periodo de 11 años.⁵⁴ En los últimos años ha aumentado el número de pacientes con tuberculosis que tienen afección extrapulmonar, sobre todo porque los individuos infectados con VIH son especialmente susceptibles a la tuberculosis diseminada. En estos pacientes la tuberculosis puede afectar sitios extrapulmonares múltiples y puede ser atípica en su evolución clínica, así como más grave.⁵⁵

A pesar de que las manifestaciones clínicas de la infección fímica extrapulmonar varían mucho, son útiles algunas generalizaciones. Los antecedentes no siempre constituyen una guía confiable para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, sólo el 25 por ciento de los casos tiene el antecedente de tuberculosis, pero de manera virtual todos fueron diagnosticados de modo incorrecto. Con excepción de los niños, existe de manera característica un periodo de latencia prolongado entre el primer periodo infeccioso y la presentación extrapulmonar. Alrededor del 50 por ciento de los casos tiene radiografía de tórax normal, y en el resto aparecen estigmas de enfermedad pulmonar antigua e inactiva; una minoría presenta infección pulmonar activa concomitante. Cualquier órgano puede afectarse en forma aislada o en combinación, pero los más frecuentes con el aparato genitourinario, el sistema musculoesquelético y los ganglios linfáticos.⁵⁶

Aun cuando las generalizaciones acerca de la tuberculosis extrapulmonar están sujetas a muchas excepciones, es útil dividir clínicamente la enfermedad en tres grandes categorías. La primera es una enfermedad subaguda y progresiva que pone en peligro la vida. En esta categoría los pacientes están generalmente febriles y cursan con síntomas constitucionales que hacen pensar en infección. La prueba cutánea a la tuberculina es negativa en más del 20 por ciento de los individuos, como consecuencia de la naturaleza abrumadora de la infección. Sin tratamiento estos pacientes evolucionan hacia un deterioro progresivo con una tasa de mortalidad muy elevada; la muerte tiene lugar en cuestión de semanas. Ejemplos importantes de este tipo fulminante son la tuberculosis miliar, la meningitis fímica y la tuberculosis del pericardio y de los grandes vasos.

El segundo tipo es la tuberculosis de las grandes superficies serosas, como la peritonitis. También los pacientes de esta categoría tienen síntomas generales llamativos, sobresaliendo la fiebre. Como regla, sin embargo, la prueba cutánea a la tuberculina es positiva, el curso clínico es más prolongado y el pronóstico (con o sin tratamiento) es mejor que en la enfermedad subaguda.

El tercer tipo, y el más frecuente, es la infección de órganos individuales. En este grupo los pacientes suelen estar afebriles y totalmente libres de molestias generales. La enfermedad sigue un curso muy indolente, caracterizado por disfunción orgánica local y en ocasiones por destrucción, más que por deterioro general progresivo. De hecho, el diagnóstico diferencial sugiere más una enfermedad neoplásica que una infección. Excepto en pacientes con infección por VIH u otro padecimiento inmunosupresor, la prueba de la tuberculina es casi siempre positiva. Los síndromes clínicos de este tipo de tuberculosis extrapulmonar incluyen la tuberculosis genitourinaria, la artritis y osteomielitis fémicas y la linfadenitis tuberculosa.

Tuberculosis miliar La tuberculosis miliar representa menos del uno por ciento de todas las infecciones tuberculosas.^{57,58} Ninguna otra forma de tuberculosis ha cambiado su epidemiología en forma tan radical, primero con el advenimiento de tratamiento farmacológico y después con el inicio de la epidemia por VIH. La tuberculosis miliar en pacientes VIH negativos se presentaba antes en la infancia, pero ahora es más frecuente en ancianos.⁵⁹ Más de la mitad de los pacientes son mayores de 60 años,⁶⁰ y un tercio tienen enfermedades debilitantes. Por el contrario, los pacientes VIH positivos con tuberculosis miliar son sobre todo adultos jóvenes. El comienzo suele ser subagudo. Los síntomas progresan en un periodo de uno a cuatro meses antes del diagnóstico. La fiebre está presente al menos en el 85 por ciento de los casos, siendo un poco menos frecuente la anorexia, pérdida de peso y debilidad. En más del 60 por ciento de las personas existe tos y disnea, pero la hemoptisis es rara. Pueden existir una gran variedad de síntomas. La cefalea es especialmente importante, ya que puede reflejar una meningitis tuberculosa concomitante. Asimismo, la presencia de dolor abdominal orienta a pensar en una infección peritoneal. Otras formas de presentación son la tuberculosis miliar criptogénica, en la cual los pacientes tienen una radiografía de tórax normal y exhiben datos típicos de fiebre de origen indeterminado (FOI). Tales casos representan alrededor del 10 por ciento de todas las tuberculosis miliares. Debido a que a menudo el diagnóstico se retrasa o pasa desapercibido, la mortalidad de este tipo de tuberculosis es muy alta, alrededor del 80 por ciento.⁶¹ Una presentación rara es la enfermedad pulmonar fulminante, que se caracteriza por insuficiencia respiratoria y con frecuencia por coagulación intravascular diseminada.⁶² La exploración física de los pacientes con tuberculosis miliar suele ser inespecífica, detectándose diversos hallazgos pulmonares en más del 50 por ciento, hepatomegalia en el 30 por ciento y esplenomegalia o linfadenopatía en el 15 por ciento de los casos. Los tubérculos coroides son menos frecuentes, pero mucho más útiles desde el punto de vista diagnóstico.⁶³

Los datos de laboratorio suelen ser poco específicos. El recuento leucocitario varía ampliamente; aunque puede ser normal, se han demostrado alteraciones radicales que van desde la pancitopenia hasta reacciones leucemoides. En el 30 por ciento de los casos se observan alteraciones de las pruebas de función hepática, sobre todo de la fosfatasa alcalina. La hiponatremia es menos frecuente, pero cuando existe debe sospecharse la presencia de secreción inapropiada de HAD, o de insuficiencia suprarrenal. La prueba cutánea a la tuberculina es positiva al comienzo en sólo el 75 por ciento de los pacientes infectados. Mientras que en fases iniciales las radiografías de tórax pueden ser normales, las lesiones miliares intersticiales características se desarrollan finalmente en el 90 por ciento de los casos. Sin embargo, los frotis de esputo son reveladores en sólo el 30 por ciento de los individuos. Los cultivos de

esputo y jugo gástrico ofrecen mejores resultados diagnósticos pero no es conveniente que el médico espere los resultados de los cultivos en estos pacientes tan enfermos. La broncoscopia fibroscópica, los cepillados bronquiales y la biopsia transbronquial permiten obtener muestras que confirmen el diagnóstico en más del 70 por ciento de los pacientes con radiografía de tórax anormal, pero frotis de esputo negativo.⁶⁴ La biopsia hepática es de utilidad especial, ya que revela granulomas en el 60 por ciento de los casos. Sin embargo, estos granulomas son a menudo no caseosos y de etiología inespecífica. La biopsia de médula ósea es positiva en alrededor de un tercio de todos los pacientes con tuberculosis miliar y ofrece aún mejores resultados en quienes presentan alteraciones hematológicas.

En la tuberculosis generalizada no reactiva (no granulomatosa), que es una forma poco frecuente pero muy agresiva de tuberculosis miliar, las biopsias no muestran granulomas bien formados, a pesar de que por tinciones especiales se encuentran múltiples organismos.⁶⁵

Alrededor del 40 por ciento de los pacientes con SIDA y tuberculosis extrapulmonar desarrollan tuberculosis diseminada. Estos pacientes tienden a estar más enfermos que otros pacientes con tuberculosis miliar, y solo el 32 por ciento presenta los infiltrados miliares típicos en la radiografía de tórax.⁵⁵ En los enfermos con SIDA la mortalidad por tuberculosis diseminada es del 45 por ciento.⁵⁵ Los frotis de expectoración son positivos en el 25 por ciento de los casos, los cultivos en el 71 por ciento y los hemocultivos en el 56 por ciento. Un patrón histológico denominado no reactivo, caracterizado por inflamación aguda, necrosis tisular y múltiples bacilos, es frecuente en los pacientes con SIDA y tuberculosis miliar grave, pero raro en otros pacientes con tuberculosis miliar.⁶⁶

Puede ser necesaria una prueba terapéutica con drogas antifímicas. La tuberculosis miliar es mortal si no se trata; incluso con quimioterapia combinada, la mortalidad es del cinco al 35 por ciento. Son manifestaciones con pronóstico adverso la meningitis, la enfermedad subyacente y las edades extremas de la vida. La mejoría clínica con el tratamiento generalmente es muy lenta: la fiebre llega a persistir durante una o tres semanas. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con histoplasmosis y otras infecciones micóticas, con sarcoidosis y con procesos malignos.

Meningitis tuberculosa En los pacientes VIH negativos la incidencia de meningitis tuberculosa ha disminuido mucho, cambiando de una enfermedad de la niñez a un padecimiento de ancianos.^{67,68} Aunque es mucho más probable que se desarrolle meningitis tuberculosa en pacientes VIH positivos que en pacientes VIH negativos, sus manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como su pronóstico, son semejantes.⁶⁹ La meningitis tuberculosa es el resultado de la siembra hematogénica de las meninges o del desprendimiento de un antiguo granuloma parameningeo con ruptura hacia el espacio subaracnoideo. La intensa reacción inflamatoria es más notable en la base del cerebro y da lugar a tres efectos: compresión directa del tejido neural, en especial de los nervios craneales; vasculitis, que causa infartos regionales, y obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo, produciendo edema cerebral, hidrocefalia o bloqueo subaracnoideo. La TC muestra reforzamiento meníngeo basal e hidrocefalia, y la angiografía revela arteritis.⁷⁰

Clínicamente la meningitis fímica es la forma de tuberculosis que progresa con mayor rapidez; el 50 por ciento de los pacientes están enfermos menos de dos semanas antes del diagnóstico. Sin tratamiento la enfermedad es progresiva, comenzando con cefalea, fiebre y meningismo, siguiendo con paresias de pares craneales y otras deficiencias focales, alteraciones del sensorio, convulsiones y coma; finalmente ocurre la muerte.

Con excepción de los pocos casos en los que el paciente sufre una tuberculosis pulmonar activa o miliar concomitante, la única forma de hacer el diagnóstico es mediante el examen del LCR. La presión del LCR es normal o elevada. La glucosa está disminuida en casi todos los pacientes, mientras que las proteínas suelen elevarse en forma moderada entre 50 y 200 mg/100 ml, pero ocasionalmente llegan a niveles muy altos, sugiriendo la presencia de un bloqueo del líquido cefalorraquídeo. Casi en todos los casos existe pleocitosis moderada, de 100 a 1,000 leucocitos/mm,³ de los cuales al menos un 70 por ciento son linfocitos. Puede haber LCR atípicos, con predominio de polimorfonucleares.⁷¹ Las preparaciones para la búsqueda de bacilos acidorresistentes en el líquido cefalorraquídeo son positivas solamente en el 25 por ciento de los individuos, pero el cultivo del LCR da resultados positivos en hasta el 75 por ciento.

El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con la criptococosis⁷² y otras formas de meningitis micótica menos frecuentes, con la meningitis carcinomatosa y, si se emplearon antibióticos, con una meningitis parcialmente tratada. Por tanto, cuando las tinciones para hongos, la serología y la citología del LCR sean negativos, debe iniciarse de inmediato el tratamiento antifímico. La isoniacida, la rifampicina y el etambutol son los medicamentos de elección porque todos penetran el líquido cefalorraquídeo; el etambutol solo existe en presentación por vía oral. En los enfermos que tienen una enfermedad detectada en forma temprana y que responden bien al tratamiento, parece ser que los esquemas de corta duración son eficaces.⁷³ Los esteroides son útiles solamente en casos de edema cerebral y bloqueo subaracnoideo.⁷⁴ La derivación ventricular es de ayuda en los pacientes con hidrocefalia que no respondieron a los antifímicos y agentes para disminuir el edema.⁷⁵ Con el tratamiento la mejoría es lenta, y la mortalidad es de alrededor del 20 por ciento, quienes sobreviven pueden tener secuelas neurológicas.

Formas menos comunes de tuberculosis del SNC son la infección de la médula espinal y los tuberculomas cerebrales, que se manifiestan típicamente como lesiones ocupativas que aumentan lentamente y que generalmente se diagnostican como tumores cerebrales antes de la exploración quirúrgicas.^{77, 78} Si se sospecha firmemente un tuberculoma intracraneal sobre bases clínicas, es preferible una prueba quimioterapéutica a la cirugía inmediata.^{79, 80}

Pericarditis tuberculosa La pericarditis fímica es una afección rara que ocurre más frecuentemente en adultos jóvenes o en edad madura.^{81, 82} La infección del pericardio es el resultado de la diseminación hematogena del bacilo o de la extensión por contigüedad de los ganglios pulmonares o mediastínicos. Desde el punto de vista patológico, la enfermedad progresa desde inflamación a derrame y finalmente a la organización fibrosa. La fase clínica más temprana se caracteriza por un comienzo insidioso con fiebre y pérdida de peso. El dolor pericárdico existe sólo en la mitad de los pacientes y es

usualmente mucho más leve que el de la pericarditis viral o idiopática. En más de la mitad de los casos de pericarditis fímica existe tos, disnea, ortopnea y edema. Al examen físico, existe frote pericárdico solamente en un tercio de los individuos, siendo más frecuentes la cardiomegalia y los signos de taponamiento pericárdico. Los estudios indirectos, como la fluoroscopia torácica y la ecocardiografía, revelan la presencia de pericarditis, sin poder precisar la etiología. La prueba cutánea a la tuberculina es positiva en casi todos los casos, pero salvo que también esté presente una tuberculosis pulmonar, el diagnóstico de pericarditis fímica dependerá del examen directo del líquido o tejido pericárdico. El derrame pericárdico es turbio o hemorrágico, con un recuento leucocitario que varía característicamente entre 5,000 y 10,000 por mm³, con predominio de linfocitos. Son típicos los niveles altos de proteínas y bajos de glucosa. Las preparaciones microscópicas o los cultivos del líquido pericárdico son positivos en aproximadamente la mitad de los casos, pero la biopsia pericárdica permite un diagnóstico más exacto. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo principalmente con la pericarditis viral o idiopática y los tumores.

Si no se trata la pericarditis fímica, su mortalidad excede al 80 por ciento, y en muchos de los supervivientes se desarrolla pericarditis constrictiva. La quimioterapia está indicada en todos los pacientes, pero existe cierta controversia sobre los beneficios de la pericardiectomía temprana contra la tardía.⁸³ La cirugía seguramente será necesaria si recurre el taponamiento clínico a pesar de las pericardiocentesis repetidas. Sin embargo, si no existe esta complicación, por lo general se prefiere el tratamiento médico.⁸⁴ Se ha observado que los esteroides son útiles para reducir la necesidad de cirugía, la incidencia de constricción tardía y la mortalidad en general.^{82,85} En ausencia de contraindicaciones específicas, la quimio-terapia antituberculosa para el tratamiento de la pericarditis fímica debe complementarse desde un principio con esteroides; éstos deben suspenderse en forma gradual durante un periodo de dos a tres meses.

Aortitis tuberculosa La aortitis fímica, un trastorno raro, puede deberse a infección hematógena de los *vasa vasorum* o a la diseminación contigua desde el pulmón o los ganglios. La mayoría de los pacientes sufren también tuberculosis pulmonar activa o miliar, y tienen dolor torácico y fiebre. Aunque la quimioterapia y la intervención quirúrgica son útiles, la mortalidad es muy elevada.

Pleuritis tuberculosa La pleuritis fímica es una alteración relativamente frecuente que ocurre más en pacientes jóvenes con tuberculosis pulmonar primaria. Sin embargo, con el aumento en la incidencia de la tuberculosis en individuos de edad avanzada de raza blanca que no son de origen hispano, la pleuritis tuberculosa es cada vez más frecuente en los adultos de edad avanzada; hasta el 20 por ciento de los casos de pleuritis son resultado de la reactivación de una infección latente.⁸⁶ Las manifestaciones clínicas se analizan en la sección sobre tuberculosis primaria (ver antes). Aunque con frecuencia se requiere la biopsia pleural para el diagnóstico, la inoculación de líquido pleural en un sistema de cultivo de micobacterias radiométrico (BACTEC), que se realiza al lado de la cama del paciente, puede facilitar el diagnóstico por cultivo.⁸⁷

Peritonitis tuberculosa Resultado de la siembra hematógena o de la extensión intrabdominal de una

salpingitis, enteritis o adenitis tuberculosa,⁸⁸ la peritonitis fímica es más frecuente en las mujeres debido a la contribución de la salpingitis. Clínicamente el comienzo es insidioso y los síntomas aparecen característicamente durante los meses anteriores al establecimiento del diagnóstico. Existe fiebre, pérdida de peso, debilidad, dolor abdominal y aumento del perímetro abdominal. La peritonitis tuberculosa progresa desde una fase temprana húmeda, o exudativa, con líquido abdominal libre a la exploración física, hasta una fase tardía seca, o plástica, con fibrosis, adherencias y un abdomen pastoso al examen físico, a menudo con asas palpables por engrosamiento intestinal y de epiplones. La prueba de la tuberculina casi siempre es positiva. La TC puede revelar nódulos peritoneales ováricos.⁸⁶ El líquido peritoneal muestra por lo general de 100 a 3,000 leucocitos/mm³ con al menos un 75 por ciento de linfocitos, así como niveles altos de proteínas. Las preparaciones microscópicas con la tinción de Ziehl-Neelsen y los cultivos de líquido peritoneal generalmente son negativos, a no ser que se examinen grandes volúmenes. La biopsia peritoneal produce resultados diagnósticos muchos mejores; es preferible la biopsia percutánea con aguja o laparoscopia, a la biopsia a cielo abierto, salvo que existan adherencias que aumenten el riesgo de perforación.⁹⁰ Debe haberse el diagnóstico diferencial con carcinomatosis, linfoma y cirrosis. Cuando no se trata, la mortalidad es cercana al 50 por ciento y es muy frecuente la obstrucción intestinal en los enfermos que sobreviven. Con el tratamiento el pronóstico es excelente.

Tuberculosis intraabdominal Al igual que la tuberculosis peritoneal, la linfadenitis tuberculosa intrabdominal es más frecuente en pacientes VIH positivos que en los enfermos sin esta infección. Las TC son útiles para el diagnóstico de esta complicación.⁹¹ Con frecuencia la enteritis tuberculosa afecta la región ileocecal, y puede semejar una enfermedad de Crohn o una neoplasia.^{92,93} Las personas de origen asiático pueden ser especialmente vulnerables a sufrir enteritis tuberculosa.⁹⁴ Los estudios radiológicos con bario son útiles, pero suelen requerirse la colonoscopia y la biopsia para el diagnóstico.

Tuberculosis renal La infección renal es la forma más frecuente de tuberculosis extratorácica, ocurre en el tres a cuatro por ciento de todos los pacientes con tuberculosis, pero es relativamente poco frecuente en enfermos con SIDA. Su incidencia es mayor entre los jóvenes y adultos de edad media.⁹⁵ Debido a que la enfermedad se origina por diseminación hematogena, pueden demostrarse granulomas corticales bilaterales en el estudio histológico de la mayoría de los pacientes, aunque desde el punto de vista clínico la enfermedad suele ser unilateral. La tuberculosis renal es un proceso insidioso que produce destrucción renal progresiva durante muchos años antes de que se establezca el diagnóstico. Cerca del 70 por ciento de los pacientes afectados acuden al médico con síntomas urinarios como dolor en el flanco, hematuria, disuria y piuria en diversas combinaciones, pero el 20 por ciento está asintomático y se diagnostican por un sedimento urinario anormal. La fiebre y las molestias generales son poco frecuentes, existiendo en menos del 10 por ciento de los casos. La prueba cutánea a la tuberculina casi siempre es positiva. El sedimento urinario es anormal hasta en el 95 por ciento de los pacientes, revelando piuria y hematuria. La urografía excretora (UE) es anormal en el 60 por ciento de los casos, pero las alteraciones suelen ser inespecíficas. Los hallazgos radiográficos como calcificación, cavitación, estenosis y fibrosis ureterales apoyan el diagnóstico de tuberculosis; la dilatación calicial, las cicatrices corticales y la necrosis papilar son inespecíficas. La TC es tan útil como la UE para visualizar la tuberculosis avanzada del aparato urinario, pero la ecografía es menos precisa.⁹⁶ Debido a la presencia de micobacterias no patógenas, no

deben efectuarse tinciones de Ziehl-Neelsen en las muestras urinarias, pues son engañosas. La clave del diagnóstico es el cultivo de la orina, si se estudian tres muestras de la primera orina de la mañana, se obtendrán cultivos positivos en al menos el 90 por ciento de los pacientes. El diagnóstico diferencial debe hacerse con nefrolitiasis, neoplasias e infecciones de las vías urinarias de origen bacteriano. Con tratamiento, el pronóstico es excelente. La cirugía urológica no es necesaria para erradicar la infección, pero puede requerirse para reconstruir los tejidos dañados. Las estenosis ureterales pueden progresar durante el tratamiento médico, por lo que es importante realizar urografías excretoras seriadas en los pacientes con anomalías ureterales.

En ocasiones los pacientes con tuberculosis diseminada presentan nefritis por complejos inmunes, incluso en ausencia de infección directa del riñón.^{64, 65}

Tuberculosis del aparato genital masculino En los hombres la tuberculosis genital puede ser consecuencia de siembra hematógena o de diseminación a partir de la orina

infectada; alrededor del 50 por ciento de los pacientes tienen también tuberculosis renal. Los individuos afectados presentan masas que crecen con lentitud en el epidídimo, la próstata o las vesículas seminales. Los diagnósticos clínicos más frecuentes son tumores o infecciones piógenas. La tuberculosis suele ser un hallazgo durante la cirugía, pero si se sospecha este diagnóstico, puede ser útil la aspiración con aguja fina porque puede demostrar micobacterias.⁹⁹ Los resultados del tratamiento médico son excelentes.

Tuberculosis del aparato genital femenino La diseminación hematógena a las trompas de Falopio causa la tuberculosis genital femenina; es poco frecuente la tuberculosis renal existente. Las manifestaciones clínicas son infertilidad, hemorragia menstrual anormal o dolor pélvico. La exploración física puede ser normal o revelar una masa en los anexos. El legrado endometrial es una buena técnica diagnóstica, mientras que la biopsia endometrial y el cultivo de la sangre menstrual producen resultados menos satisfactorios. La laparotomía suele ser necesaria para el diagnóstico de los abscesos tubo-ováricos o de la peritonitis pélvica. La quimioterapia controla la infección pero la infertilidad secundaria es frecuente a pesar del tratamiento.

Tuberculosis musculoesquelética En otro tiempo una enfermedad de la infancia, la tuberculosis musculoesquelética ocurre actualmente con más frecuencia en la quinta década de la vida. Esta variedad de infección fímica compite con la infección genitourinaria en frecuencia.¹⁰⁰ Debido al alto flujo sanguíneo, los bacilos se diseminan generalmente por vía hematógena a las caras anteriores de los cuerpos vertebrales y a las metáfisis de los huesos largos. La infección progresa muy lentamente, a menudo durante varios años, llegando a producir erosión a través de las placas epifisiarias, afectando al espacio articular, y causando destrucción progresiva y anquilosis fibrosa, así como diseminación a los tejidos blandos, produciendo algunas veces abscesos fríos. La afección de la columna vertebral (enfermedad de Pott) aparece en cerca del 50 por ciento de los pacientes, le siguen en frecuencia las infecciones de las caderas o rodillas. La tuberculosis ósea se manifiesta generalmente por dolor e incapacidad funcional. La enfermedad vertebral ocasiona la formación de abscesos paraespinales, xifosis

y colapso vertebral con paraplejía.¹⁰¹ Radiológicamente la tuberculosis ósea aparece como una colección de lesiones osteolíticas destructivas, con escasa formación ósea reactiva. La biopsia es necesaria en la mayoría de las veces para hacer el diagnóstico definitivo.

La artritis fímica se caracteriza por ser un proceso monoarticular, crónico, destructivo y lentamente progresivo.^{102,103} Cuando se afectan las articulaciones el líquido sinovial tiene proteínas altas, glucosa baja y un coágulo de mucina pobre. La cuenta de leucocitos es variable, entre 10,000 y 20,000/mm³, con predominio de neutrófilos. Las tinciones de Ziehl-Neelsen de líquido sinovial son positivas en sólo un 20 por ciento de los pacientes, mientras que los cultivos lo son en el 80 por ciento y las biopsias en el 90 por ciento. Rara vez los pacientes con tuberculosis musculoesquelética o poliartritis presentan una reacción de hipersensibilidad, más que una infección sinovial directa.¹⁰⁴ Las tenosinovitis y los abscesos musculares son poco frecuentes.^{102,105} La mayoría de los pacientes con tuberculosis musculoesquelética y sinovial tienen reactividad a la prueba cutánea a la tuberculina. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con los tumores y las infecciones micóticas y piógenas. Los resultados de la quimioterapia son excelentes; sin embargo, en ocasiones se requiere cirugía ortopédica para lograr la fijación de la columna vertebral y la unión de las articulaciones destruidas.

Linfadenitis tuberculosa Casi todas las formas de tuberculosis afectan a los ganglios y vasos linfáticos regiones. Incluso si se excluyen los ganglios intratorácicos, la linfadenitis fímica es una de las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar.¹⁰⁶ Los ganglios cervicales son los que se afectan con más frecuencia (escrófula), pero cualquier nódulo o grupo ganglionar puede afectarse. Los pacientes VIH negativos suelen estar afebriles y presentar lesiones no dolorosas que crecen en forma lenta. Los enfermos con SIDA son especialmente vulnerables a la linfadenitis tuberculosa, y con frecuencia tienen fiebre.¹⁰⁷ Los nódulos tuberculosos son fluctuantes y llegan a drenar a la piel y a los tejidos contiguos. Pueden encontrarse otros síntomas como consecuencia de la compresión de estructuras adyacentes. La prueba de tuberculina casi siempre es positiva en los pacientes VIH negativos, pero negativa en los enfermos con SIDA. El diagnóstico depende de la biopsia y de los cultivos. Debe hacerse diagnóstico diferencial con linfoma y otros tumores, enfermedad micótica, sarcoidosis e infección por micobacterias atípicas.¹⁰⁹ Esta última es importante porque la extirpación quirúrgica es suficiente para curar una infección atípica, mientras que se requiere quimioterapia para la linfadenitis atribuible a *M. tuberculosis*.¹¹⁰ Los esquemas de tratamiento breves han demostrado ser útiles.¹¹¹

Otras formas de tuberculosis Otras formas de tuberculosis extrapulmonar menos frecuente son la infección del aparato digestivo,^{92, 93} hígado,¹¹² piel,¹¹³ vías respiratorias superiores¹¹⁴⁻¹¹⁷ y otros órganos. La infección suprarrenal es particularmente importante, ya que es clínicamente silente a no ser que cause enfermedad de Addison. Pueden encontrarse calcificaciones suprarrenales. Debe pensarse en insuficiencia suprarrenal en todos los pacientes con tuberculosis activa o previa que se encuentran en mal estado general, particularmente si sufren hipotensión, hiponatremia o hipercalcemia. La insuficiencia suprarrenal llega a ocurrir incluso después de un tratamiento satisfactorio.

Prevención de la tuberculosis

Todos los pacientes con tuberculosis deben comunicarse a las autoridades de salud pública, de tal forma que los datos del caso sean registrados. El estudio epidemiológico más importante es la prueba cutánea de la tuberculina, la cual es más sensible que la radiografía de tórax en la identificación de la infección por *M. tuberculosis*. La prueba de Mantoux, utilizando la inyección intradérmica de un derivado proteico purificado (PPD) estabilizado con Tween 80, es más confiable que los métodos de punción múltiple.¹¹⁸ Se encuentran disponibles tres potencias (dosificaciones) de PPD: la de primera potencia contiene una unidad de tuberculina, la de potencia intermedia, cinco unidades, y la de segunda potencia, 250 unidades. El PPD de potencia intermedia es el material de prueba usado normalmente. El PPD de primera potencia debe reservarse para los pacientes en quienes se espera una reacción muy intensa, y la de segunda potencia, para los individuos que reaccionan negativamente a una de menor potencia. Una prueba de segunda potencia positiva, con una prueba de potencia intermedia negativa o dudosa, sugiere la infección por una micobacteria atípica, con sensibilización cruzada al PPD.

La prueba cutánea de la tuberculosis debe interpretarse 48 a 72 horas después de la inyección. El diámetro de la induración, más que el grado de eritema, determina la interpretación. Hasta hace poco tiempo la interpretación de la prueba cutánea de la tuberculina se consideraba positiva teniendo en cuenta una única referencia estándar para todos los pacientes, pero la *American Thoracic Society* (Sociedad americana de tórax de los EUA, n. del t.) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros para el control y prevención de las enfermedades de los EUA, n. del t.) (CDC) proponen en la actualidad la aplicación de diferentes criterios para interpretar la positividad de la prueba en diferentes grupos de población:²⁷ (1) una induración de 5 mm de diámetro debe considerarse positiva en los pacientes con infecciones por VIH o con otras alteraciones importantes de la inmunidad celular, así como en los pacientes que muy probablemente tengan tuberculosis, como contactos estrechos de casos demostrados y enfermos con datos radiológicos compatibles con un proceso fímico; (2) una induración de 10 mm de diámetro, antes considerada como referencia estándar, es el criterio de positividad a la prueba en los miembros de otros grupos de población con incidencia elevada de tuberculosis, como inmigrantes de áreas endémicas, presidarios, drogadictos, vagabundos, residentes de asilos y pacientes con enfermedades crónicas; y (3) una induración de 15 mm de diámetro debe considerarse positiva en los individuos que no tienen factores de riesgo.

Todos los individuos infectados por el VIH deben ser sometidos a la prueba cutánea de tuberculina (PPD) y a la investigación de anergia con otras dos pruebas cutáneas adicionales, para ello suelen usarse la prueba cutánea de antígeno de parotiditis, de antígeno de *Candida* y el toxoide tetánico. A menos que existan contraindicaciones, todos los pacientes que desarrollen una induración de 5 mm con la prueba de PPD deben recibir quimioprofilaxis con isoniácida en forma diaria durante un año. Aunque no se requieren pruebas adicionales de anergia, si el paciente infectado por el VIH tiene una prueba de PPD positiva, en la práctica se realizan las tres pruebas en forma simultánea. Si no se detecta induración a las 48 horas en ninguna de las pruebas adicionales, el paciente debe ser considerado anérgico. Debe pensarse en administrar quimioprofilaxis con isoniácida en los pacientes VIH positivos y anérgicos si se calcula que su riesgo de infección por tuberculosis es del 10 por ciento o mayor. Los inmigrantes de países

con una prevalencia alta de tuberculosis, los prisioneros, personas desamparadas o adictos a drogas intravenosas suelen tener un riesgo alto de infección.^{119,120} Las pruebas para investigar anergia pueden ser útiles también en otros individuos tuberculino negativos en quienes se sospecha infección por *M. tuberculosis*.

Entre el personal hospitalario y otras poblaciones donde son necesarias las pruebas repetidas, se presenta una reacción cada vez mayor que puede considerarse erróneamente como conversión.¹²¹ Este efecto puede evitarse repitiendo la prueba una semana más tarde en cualquier persona cuya primera reacción sea negativa o dudosa. Cualquier aumento en el diámetro de la induración a la semana puede atribuirse al efecto de refuerzo. Sin embargo, si el tamaño de la induración al repetir la prueba un año más tarde se ha incrementado en 5 mm o más, puede sospecharse infección reciente. La realización de pruebas en dos etapas en poblaciones grandes es costosa y quizá no sea necesaria si la prevalencia de la reactividad a la tuberculina es baja.¹²² El efecto promotor o de refuerzo ha ocurrido en refugiados indochinos,¹²³ en pacientes hospitalizados por periodos prolongados,¹²⁴ y en ancianos.¹²⁵

Resulta obvio que una prueba de tuberculina positiva no determina por sí misma la presencia de enfermedad activa. Por el contrario, se han observado reacciones negativas en más del 20 por ciento de los pacientes con tuberculosis, concretamente en aquellos individuos con enfermedad avanzada o generalizada, desnutridos o debilitados. Las infecciones virales, incluyendo el sarampión y la rubéola,¹²⁶ pueden deprimir la reactividad de la tuberculina, pero este efecto es pasajero.

La prueba de la tuberculina es un estudio importante para el diagnóstico y la prevención. Con excepción de los pacientes que han recibido quimioterapia, una reacción cutánea positiva implica la presencia de unos cuantos bacilos tuberculosos latentes, pero viables, que pueden reactivarse. El riesgo de reactivación general de los pacientes con reactividad cutánea a la tuberculina es del tres al cinco por ciento. Aunque el riesgo de reactivación siempre está presente, es mayor en los primeros años después de la infección inicial, en la infancia y adolescencia, en los ancianos, en los huéspedes con deterioro inmunológico y en los pacientes con antecedentes de tuberculosis clínica que fueron tratados en forma inadecuada.

Puede decirse que los pacientes con reacción cutánea a la tuberculina sirven como su propio reservorio para una enfermedad clínica futura. Se ha demostrado que la administración de isoniácida diariamente durante un año reduce el riesgo de tuberculosis posterior hasta en más del 80 por ciento. Un estudio europeo sobre 28,000 adultos tuberculina-positivos con lesiones pulmonares fibróticas demostró que el tratamiento con isoniácida durante 52 semanas disminuyó la incidencia de tuberculosis clínica durante un periodo de cinco años en el 75 por ciento, mientras que el tratamiento por 24 semanas produjo una reducción del 65 por ciento. La incidencia total de hepatitis fue solamente del 0.5 por ciento entre quienes recibieron el fármaco, en comparación con el 0.1 por ciento de los que recibieron placebo.¹²⁷ Basándose en estos datos, se considera que la quimioprofilaxis con isoniácida durante seis meses tiene muy buena relación costo-beneficio.¹²⁸

La isoniácida (isonicotinilhidracina) tiene efectos tóxicos, por lo que debe usarse en forma selectiva. El principal problema es su hepatotoxicidad.¹²⁹ Esta rara vez ocurre en personas menores de 20 años de edad que reciben el medicamento, y no aparece en más del 0.3 por ciento de los individuos entre 20 y 34 años. De los pacientes mayores de 50 años, hasta el 2.3 por ciento llega a desarrollar hepatotoxicidad por isoniácida.

Debido a que el tratamiento con isoniácida ha causado ocho casos de insuficiencia hepática lo suficientemente grave para requerir de trasplante de hígado,¹³⁰ este tratamiento debe administrarse en forma cuidadosa.

Los criterios para la quimioprofilaxis con isoniácida¹³¹ dependen de la edad del paciente, la magnitud de la reacción a la tuberculina y la presencia o ausencia de factores de riesgo. Los individuos con infección por VIH con exposición reciente a pacientes con tuberculosis pulmonar activa o con evidencia radiográfica de tuberculosis pulmonar antigua, tienen el mayor riesgo de presentar tuberculosis. Si estos pacientes tienen una reacción cutánea al PPD de 5 mm o mayor, son candidatos a quimio-profilaxis con isoniácida, independientemente de la edad. Los pacientes que tienen factores de riesgo importante pero menos definitivos, como el abuso de drogas intravenosas y la inmunosupresión, son candidatos a la quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD ha aumentado en 10 mm, también sin importar la edad. Los individuos con conversión reciente y menores de 35 años son candidatos a quimioprofilaxis si la prueba cutánea con PPD ha aumentado en 15 mm.

Los pacientes sin factores de riesgo pero que pertenecen a grupos de alto riesgo, como inmigrantes, individuos con bajo ingreso económico y atención médica inadecuada, reclusos y residentes de unidades de atención crónica, deben ser considerados para quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD es de 10 mm o mayor y tienen menos de 35 años. Los pacientes sin factores de riesgo y que pertenecen a grupos de baja incidencia deben ser considerados para quimioprofilaxis con isoniácida si la prueba cutánea con PPD es de 15 mm o mayor y tienen menos de 35 años.

Cuando se utiliza isoniácida para la quimioprofilaxis, debe administrarse diariamente durante seis a nueve meses; los individuos VIH positivos y los pacientes con hallazgos de tuberculosis antigua en la radiografía de tórax deben ser tratados durante un año.

El papel de la profilaxis con isoniácida en pacientes con edad avanzada se está reevaluando.¹³² En un estudio de 1,935 residentes en asilos (edad promedio, 79.4 años), la profilaxis con isoniácida tuvo una relación riesgo-beneficio favorable en personas de edad avanzada con conversiones fímicas demostradas, pero fue menos útil en aquellos que sólo fueron reactivos. Se desarrolló hepatitis por isoniácida en el 4.4 por ciento de los pacientes que recibieron el medicamento, y existieron otras formas de intolerancia al fármaco en el 6 por ciento; no obstante, el medicamento no aumentó la mortalidad.¹³³

La profilaxis con isoniácida está contraindicada en pacientes con infección tuberculosa activa, hepatopatía aguda activa, alcoholismo e intolerancia a la isoniácida. La presencia de hepatopatía crónica,

el cumplimiento inadecuado por parte del paciente, y el requerimiento de múltiples medicamentos constituyen una contraindicación relativa. La profilaxis con isoniacida debe posponerse en las mujeres embarazadas hasta después del parto. El estado de portador de la hepatitis B crónica no contraindica la profilaxis con isoniacida.¹³⁴

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una cepa de *M. bovis* viva y atenuada que se utiliza para la prevención de la tuberculosis. A pesar de que se introdujo en la práctica médica desde 1921, el uso de la vacuna BCG continúa siendo tema de controversia.¹³⁵ Los primeros estudios en Europa indicaron que la BCG podía prevenir la tuberculosis en más del 80 por ciento de las personas que recibían la vacuna. Estudios más recientes ofrecen resultados contradictorios: estudios a gran escala en la India no lograron demostrar la eficacia de la vacuna,¹³⁶ pero estudios más pequeños en Inglaterra indican que la BCG es protectora cuando se administra a neonatos o adultos jóvenes.^{137, 138} Un estudio de casos controlados entre indígenas en Canadá también encuentra protección al menos de 60 por ciento.^{139, 140} La BCG no se recomienda para uso de rutina en los Estados Unidos. Sin embargo, puede ser útil para lactantes y niños negativos a la tuberculina: (1) que son incapaces de recibir isoniacida pero están expuestos forma continua a la tuberculosis activa, (2) que están expuestos de manera constante a bacilos resistentes a la isoniacida y la rifampicina, o (3) que son miembros de grupos con frecuencia de infecciones nuevas superior al uno por ciento por año. La BCG no se recomienda para adultos, y está contraindicada en individuos inmunosuprimidos, incluyendo aquellos con infección por VIH.¹⁴¹ La vacuna produce prueba de tuberculina positiva en los receptores,¹⁴² y debido a la baja incidencia de infecciones fímicas nuevas en los Estados Unidos (calculada en el 0.03 por ciento), se considera que es más eficaz la búsqueda de casos y la quimioterapia con isoniacida.

En la actualidad se utiliza la BCG en la clínica para el tratamiento intravesical del cancer superficial de vejiga, y en forma experimental como adyuvante inmunológico en otros pacientes con cánceres. En estos individuos se han detectado algunas complicaciones, incluyendo episodios prolongados de fiebre con alteraciones en las pruebas de función hepática, granulomas pulmonares que semejan enfermedad metastásica, abscesos cerebrales e infección miliar.¹⁴³⁻¹⁴⁶ Aunque la mayoría de los pacientes toleran la BCG intravesical sin complicaciones, sus efectos colaterales varían de malestar leve y fiebre a sepsis fatal. Está indicado el tratamiento antituberculoso para las reacciones graves.¹⁴⁷

Quimioterapia antituberculosa

PRINCIPIOS GENERALES

La quimioterapia de la tuberculosis difiere de otros programas antimicrobianos¹⁴⁸ y deberá aplicarse de acuerdo con cinco principios básicos. El primero es el uso de múltiples fármacos. La razón más importante para emplear dos o más medicamentos simultáneamente es evitar la aparición de cepas resistentes a los medicamentos. El segundo principio indica que en los fracasos terapéuticos el cambio de farmacos debe hacerse en combinación, en lugar de en forma sencilla. La razón es que el paciente que está respondiendo mal al tratamiento probablemente albergue cepas resistentes; por consiguiente, la

introducción de sólo un nuevo fármaco permite la selección de los microorganismos de tal forma que también serán resistentes al nuevo medicamento. Cuando hay fracasos terapéuticos, son obligatorias las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. El tercer principio dicta que es preferible administrar los medicamentos en una sola dosis diaria. La terapia con una dosis es tan eficaz como el tratamiento con dosis divididas, probablemente porque el tiempo de generación del bacilo tuberculoso es muy lento, y por el hecho de lograrse una mayor aceptación y cumplimiento por parte del paciente. El cuarto principio es la necesidad de una quimioterapia prolongada. El esquema tradicional emplea múltiples fármacos durante periodos de 18 a 24 meses. Con las combinaciones de los agentes más recientes, se ha encontrado que regímenes más cortos, de seis a nueve meses, tienen la misma eficacia. Independientemente del programa seleccionado, es importante seguir estrechamente a los pacientes para asegurarse del cumplimiento del tratamiento prescrito y vigilar la eficacia y toxicidad de los medicamentos. Los programas terapéuticos son tan eficaces que las recaídas son poco probables, por lo que no es necesaria la vigilancia prolongada.

La mayoría de los pacientes deben ser hospitalizados durante las fases iniciales del tratamiento. Con tan sólo dos semanas de tratamiento combinado disminuye considerablemente el potencial infeccioso de la tuberculosis pulmonar, aun cuando pudieran estar presentes unas cuantas micobacterias en las preparaciones microscópicas y los cultivos de esputo. Por tanto, es preferible una estancia corta en los hospitales generales, con traslado temprano de los pacientes clínicamente estables al domicilio, siempre que exista la seguridad de que seguirán el tratamiento médico.¹⁴⁹ Los individuos con tuberculosis extrapulmonar son mucho menos infecciosos, por lo que algunas veces se pueden tratar en forma ambulatoria.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA

Isoniacida Introducida para uso clínico poco después de 1950, la isoniácida continúa siendo el medicamento antituberculoso más importante. Es bactericida, pero es activa solo contra organismos en división. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero quizá se relacione con deterioro de la síntesis de ácido micólico en la pared celular y con la síntesis del ADN de la micobacteria. La mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* son inhibidas por alrededor de 0.05 µg/ml de isoniácida; después de una dosis habitual, las concentraciones máximas exceden los 2.0 µg/ml a las dos horas, lo que proporciona una relación excelente entre las concentraciones séricas y las inhibitorias. De igual importancia es la penetración tisular excelente de esta molécula pequeña e hidrosoluble; la distribución de la isoniácida incluye el SNC, los abscesos tuberculosos y los espacios intracelulares. La principal vía metabólica de la isoniácida es la acetilación hepática, y después los metabolitos son excretados por el riñón. La velocidad de acetilación hepática es un rasgo determinado genéticamente, con una vida media del fármaco de aproximadamente 80 minutos en los acetiladores rápidos y de 180 minutos en los acetiladores lentos. Al parecer la neuropatía periférica es un poco más frecuente en los acetiladores lentos, mientras que la hepatitis es más común en los acetiladores rápidos porque el metabolito acetilhidracina es el responsable de la hepatotoxicidad de la isoniácida. Aunque los metabolitos son excretados por el riñón, no es necesario modificar las dosis, excepto en la insuficiencia renal avanzada. La resistencia a la isoniácida

ocurre de forma natural en alrededor de una de cada 10^5 micobacterias. La isoniácida es un medicamento barato, disponible para su administración oral o parenteral. La preparación parenteral no está disponible en el comercio en este momento, pero en los EUA puede obtenerse en el Servicio de Medicamentos de los CDC (404-639-3670). La dosis habitual de la isoniácida es de 5 mg/kg de peso, con un promedio de 300 mg/día para el adulto. Al iniciar el tratamiento en infecciones graves pueden administrarse dosis de 10 a 15 mg/kg. También se recomienda administrar piridoxina en dosis diaria de 50 mg. Los principales efectos tóxicos de la administración de la isoniácida incluyen:

1. Toxicidad neurológica, desde neuropatía periférica (que se previene mediante la administración de 50 mg de piridoxina diariamente) hasta manifestaciones mucho menos frecuentes como encefalopatía, convulsiones, neuritis óptica y trastornos de la personalidad.
2. Reacciones de hipersensibilidad, manifestadas por fiebre, exantema y síndromes reumáticos con o sin anticuerpos antinucleares y células de lupus eritematoso.
3. Hepatitis clínica grave, que ocurre en menos del dos por ciento de los pacientes que reciben isoniácida, aunque se observa una elevación temporal y poco significativa en la aspartato aminotransferasa (AST, antes TGO) en el 10 a 20 por ciento de los pacientes. En el enfermo asintomático, las elevaciones transitorias y leves de la AST no requieren la supresión del fármaco, pero debe realizarse un seguimiento estrecho. Por otra parte, deberá suspenderse la isoniácida si el aumento de la AST es persistente, aun cuando la concentración sérica de la misma no llegue a niveles elevados, o cuando exista cualquier signo o síntoma de hepatitis.

La isoniácida, que interactúa con gran variedad de medicamentos, aumenta la concentración sérica de la fenitoína, la carbamacepina, la primidona y los barbitúricos, y disminuye la concentración sérica del ketoconazol. La prednisolona disminuye la concentración de la isoniácida.

Rifampicina La rifampicina es el más reciente de los principales medicamentos antifímicos, rivalizando en eficacia con la isoniácida. La rifampicina es bactericida para las micobacterias; actúa impidiendo la síntesis de ARN. La mayor parte de las micobacterias se inhiben por 0.5 µg/ml, concentración mucho menor que el promedio de los niveles séricos máximos que son de 10 µg/ml. Este medicamento es una molécula grande, liposoluble, que logra excelente penetración tisular, incluso en el SNC. El fármaco se excreta por el hígado; no se requiere modificar la dosis cuando existe insuficiencia renal, pero ésta es necesaria en los pacientes con insuficiencia hepática. La rifampicina suele administrarse por vía oral, aunque en 1989 se aprobó en Estados Unidos el uso de una preparación por vía intravenosa.

A diferencia de la isoniácida y el etambutol, la rifampicina es en realidad un antimicrobiano de amplio espectro, actuando contra algunas micobacterias atípicas, *M. leprae*, muchas bacterias (estafilococos, meningococos y varios bacilos gram negativos), *Chlamydia trachomatis* y algunos virus. La dosis promedio en el adulto es de 600 mg por día, administrada en una dosis única. Los pacientes deben ser advertidos de la coloración anaranjada de la orina, el sudor, las lágrimas y la saliva a que da lugar el

fármaco. Esta manifestación no tiene importancia clínica, aunque puede ocurrir daño a los lentes de contacto. La rifampicina puede causar efectos inmunosupresores en los humanos y animales de experimentación, pero no se conoce aún la importancia clínica de este fenómeno. La toxicidad se manifiesta por reacciones de hipersensibilidad como fiebre, erupciones o eosinofilia; efectos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica, y hepatitis acompañada de elevación de la AST sérica hasta en el 10 por ciento de los pacientes. La sobredosis puede producir edema facial y coloración rojiza de la piel, el llamado síndrome del hombre rojo.¹⁵⁰

Existen interacciones medicamentosas conocidas.¹⁵¹ La rifampicina acelera el metabolismo de la isoniácida a hidracina, lo que puede causar hepatotoxicidad.¹⁵² Por lo tanto, la administración simultánea de isoniácida y rifampicina puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad,¹⁵³ en especial en los portadores de hepatitis B,¹⁵⁴ pero las ventajas del tratamiento combinado son mayores que los riesgos en la mayoría de los casos. La rifampicina antagoniza el efecto de la warfarina, quinidina, anticonceptivos orales y metadona. Además aumenta la depuración de la tiroxina y puede inducir hipotiroidismo en pacientes que reciben tratamiento tiroideo sustitutivo.¹⁵⁵ Deben tomarse precauciones especiales cuando se utiliza la rifampicina como quimioterapia intermitente. Mientras que las dosis bajas (600 mg dos veces a la semana) son bien toleradas,¹⁵⁶ dosis más altas (900 a 1,200 mg dos veces a la semana) llegan a producir reacciones de hipersensibilidad, como hemólisis, trombocitopenia e insuficiencia renal.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE SEGUNDA LINEA

Pirazinamida La pirazinamida fue introducida en 1952 como derivado del ácido nicotínico, pero se relegó a un puesto secundario durante años; sin embargo, en la actualidad ha recobrado interés debido a su útil actividad bactericida en los tratamientos antifímicos con programas cortos. La pirazinamida se absorbe bien en el aparato gastrointestinal, alcanzando niveles sanguíneos máximos dos o cuatro veces más elevados que los 12.5 µg/ml requeridos para inhibir a la mayor parte de las micobacterias. El medicamento se distribuye por todos los tejidos y líquidos del organismo, incluyendo el LCR. Aunque su mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo, la pirazinamida es bactericida y es activa en especial contra los bacilos en estado latente en el pH ácido del medio intracelular. La pirazinamida parece excretarse por el hígado y riñón. Los principales efectos tóxicos del fármaco son la insuficiencia hepática, la hiperuricemia y la hipersensibilidad. La dosis habitual de pirazinamida es de 20 a 35 mg/kg/día (dosis máxima de 3 g).

Etambutol Introducido en la práctica médica en los Estados Unidos en 1967, el etambutol representó uno de los principales avances en la quimioterapia de la tuberculosis. Este medicamento es el único bacteriostático contra *M. tuberculosis*. Su mecanismo de acción no se conoce bien, pero puede incluir alteración en la incorporación de los ácidos micólicos en la pared celular. La mayoría de los organismos son inhibidos por 0.05 a 2.0 µg/ml, pero las concentraciones séricas máximas no exceden en mucho esta concentración, y el nivel máximo promedio después de una dosis oral es de alrededor de 5 µg/ml. El etambutol penetra bien en los tejidos, incluyendo el SNC cuando las meninges están inflamadas. El medicamento se excreta por vía renal, por lo que en los pacientes con insuficiencia renal hay que

modificar la dosis.¹⁵⁷ En los pacientes con insuficiencia renal deben vigilarse los niveles séricos del etambutol (cuantificables por una técnica elaborada por el fabricante de este producto). El etambutol se encuentra disponible solamente como preparación por vía oral. Muchos autores recomiendan un tratamiento inicial con 25 mg/kg/día durante las primeras seis a ocho semanas, seguido de una dosis de 15 mg/kg/día durante el resto del tratamiento. No obstante los buenos resultados que se obtienen con el uso de dosis bajas durante todo el tratamiento, la relación relativamente estrecha entre los niveles séricos y las concentraciones inhibitorias hace que el esquema de dosis altas al inicio sea más atractivo para los pacientes más enfermos. Los principales efectos tóxicos del etambutol son las reacciones de hipersensibilidad, como fiebre y erupciones, así como neuritis óptica, que se manifiesta primero por incapacidad para percibir los colores y se relaciona con la dosis administrada. Son efectos adversos menos frecuentes la neuritis, la intolerancia digestiva, la cefalea y la hiperuricemia. El precio del etambutol es moderado.

Estreptomicina La estreptomicina fue el primer fármaco antifímico eficaz, y actualmente continúa siendo útil en el tratamiento. También es bactericida; actúa inhibiendo la síntesis proteica. La mayoría de las células de *M. tuberculosis* son sensibles a niveles de estreptomicina que varían desde 0.5 hasta 5 µg/ml y los niveles séricos máximos (promedio de 30 µg/ml) exceden considerablemente esta concentración. Al igual que otros aminoglucósidos, la estreptomicina tiene solamente una distribución tisular moderada; es inactiva a pH ácido o en un medio anaeróbico y penetra muy poco en el LCR. Debido a que la estreptomicina se excreta por los riñones, es necesario reducir la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. La estreptomicina se administra por vía parenteral. La dosis promedio en el adulto es de 1 g diario las primeras dos a ocho semanas del tratamiento, seguido de 1 g dos veces a la semana. Los principales efectos adversos consisten en reacciones de hipersensibilidad y toxicidad del octavo par craneal, especialmente en su división vestibular, con el vértigo consecuente.

FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE TERCERA LINEA

Además de los cinco medicamentos principales, se encuentran disponibles otros cinco agentes para el tratamiento de la tuberculosis. Tres de ellos se administran por vía oral, el ácido aminosalicílico (PAS), la etionamida y la cicloserina. Durante muchos años se consideró al PAS como un fármaco de primera elección, pero por su acción tuberculostática relativamente débil y la elevada incidencia de intolerancia gastrointestinal se le ha relegado a una posición alternativa. Por el momento no existe PAS en el comercio, pero puede obtenerse en el Servicio de Medicamentos de los CDC (404-639-3670). Existen otros dos medicamentos útiles para su administración parenteral, la kanamicina y la capreomicina, que son semejantes desde el punto de vista farmacológico a la estreptomicina. Los medicamentos de tercera elección tienden a ser menos eficaces y más tóxicos que los agentes convencionales, pero en ocasiones son de gran importancia para el tratamiento de pacientes con cepas de tuberculosis resistentes a otros fármacos, en infecciones por micobacterias atípicas y en personas con intolerancia a los medicamentos primarios.

NUEVOS MEDICAMENTOS

Aunque no se han autorizado nuevos medicamentos antifímicos para uso general en los Estados Unidos desde la introducción de la rifampicina en 1971, el temor a las infecciones por micobacterias en los pacientes con SIDA ha renovado el interés por la investigación de nuevos fármacos. La rifabutina (ansamicina, LM 427) es un derivado de la rifampicina que es semejante desde el punto de vista estructural y farmacológico a la rifampicina.¹⁵⁸ La rifabutina es activa contra las mismas cepas de *M. tuberculosis* y *M. leprae* que la rifampicina. Sin embargo, a diferencia de la rifampicina, la rifabutina demuestra actividad *in vitro* contra la mayor parte de las cepas de *M. avium-intracellulare*.¹⁵⁹ Este medicamento se utiliza a menudo en combinación con otros para el tratamiento de las infecciones producidas por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA.

La clofazimina, un colorante fenazina que se administra por vía oral autorizado por la FDA de los EUA para el tratamiento de la lepra, también tiene actividad contra *M. avium-intracellulare* y se utiliza en forma experimental en pacientes con SIDA.¹⁶⁰ Algunas de las nuevas fluoroquinolonas muestran buena actividad contra varias especies de micobacterias *in vitro*.¹⁶¹ La ciprofloxacina y la ofloxacina son bactericidas contra la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* y muchas micobacterias atípicas.¹¹⁴ Aunque existe poca experiencia clínica con estos medicamentos, la ciprofloxacina, administrada por vía oral en dosis de 750 mg dos veces al día y la ofloxacina, administrada por la misma vía en dosis de 400 mg dos veces al día son eficaces como parte de los esquemas múltiples y bien toleradas por periodos prolongados. Sin embargo, estas nuevas quinolonas son activas sólo contra el 30 a 38 por ciento de las cepas de *M. avium-intracellulare*. Por último, dos nuevos antibióticos macrólidos, la claritromicina y la azitromicina, tienen buena actividad contra *M. avium-intracellulare* y parecen ser promisorias para el uso clínico dentro de los esquemas de tratamiento combinado.

ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Reactores a la tuberculina

La isoniacida es el único medicamento que ha demostrado ser eficaz en la quimioprofilaxis de los individuos con conversión de la prueba de tuberculina o de reactores a la tuberculina seleccionados. El tratamiento con rifampicina está indicado cuando se sospecha la presencia de microorganismos resistentes a la isoniacida o cuando la misma no es tolerada por el paciente. Sin embargo, no se cuenta con estudios y se ha observado la aparición de resistencia a la rifampicina cuando este medicamento se utiliza aisladamente para la quimioprofilaxis.¹⁶² Por consiguiente, en estas circunstancias podría ser razonable mantener en observación a los pacientes con bajo riesgo o utilizar rifampicina con etambutol en los individuos con alto riesgo.

Pacientes con tuberculosis activa

Existen tres motivos principales relacionados con el fracaso del tratamiento antituberculoso: la selección de cepas mutantes resistentes, la persistencia de microorganismos latentes y el poco cumplimiento por

parte del paciente. Los dos primeros problemas se han intentado resolver mediante el uso simultáneo de múltiples fármacos y por el tratamiento continuo durante periodos prolongados. Sin embargo, desde mediados de la década de 1970 se conoce que si se administran combinaciones de medicamentos bactericidas, incluyendo isoniacida y rifampicina, la duración del tratamiento puede acortarse de 18 a 24 meses hasta seis a 12 meses.¹⁶³ En la actualidad, el llamado ciclo de quimioterapia corta se ha aceptado como pauta terapéutica convencional en pacientes con tuberculosis. Estos esquemas son tan eficaces como los prolongados, sin mayor toxicidad; en algunos casos son también menos costosos. El tratamiento con ciclos cortos también mejora la tolerancia del paciente; el tratamiento intermitente supervisado (ver adelante) es otra posibilidad importante en este programa.

Para los pacientes con tuberculosis activa que cursan con infección mínima pulmonar o moderadamente avanzada con afección extrapulmonar, se recomienda utilizar uno de los dos siguientes esquemas: (1) isoniacida y rifampicina diario durante nueve meses o (2) isoniacida, rifampicina y pirazinamida diario durante dos meses, seguido de cuatro meses más de isoniacida y rifampicina.^{164,165}

Sin embargo, debido al aumento en la resistencia a los fármacos, el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos ha emitido nuevos lineamientos para el tratamiento inicial de la tuberculosis.¹⁶⁶ Hasta que se disponga de los datos de sensibilidad, los pacientes con tuberculosis activa deben ser tratados con administración diaria de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol o estreptomycin. En las comunidades con porcentajes demostrados de resistencia a la isoniacida menores del cuatro por ciento solo se requieren isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Después de dos meses de este tratamiento el esquema de los pacientes con organismos sensibles a los fármacos deberá cambiarse a isoniacida y rifampicina administrada diario o dos a tres veces por semana durante cuatro meses más o hasta que los cultivos de expectoración se negativicen durante tres meses.

Se recomiendan dos esquemas alternativos para los pacientes que requieren tratamiento bajo observación directa para asegurar su cumplimiento. En uno se administran isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol en forma diaria durante dos semanas y después dos veces por semana por seis semanas. Después se administra isoniacida y rifampicina dos veces por semana durante cuatro meses o hasta que los cultivos de expectoración sean negativos durante tres meses.

La tuberculosis en pacientes infectados por VIH puede tratarse con cualquiera de estos esquemas, pero el tratamiento debe prolongarse por tres meses hasta un total de nueve meses o hasta que los cultivos de expectoración sean negativos durante seis meses. También se justifica este tratamiento prolongado en pacientes VIH negativos con tuberculosis pulmonar muy avanzada, tuberculosis miliar o tuberculosis del sistema nervioso central.

RESISTENCIA A FARMACOS

La resistencia a los fármacos siempre ha constituido un problema dentro del tratamiento de la tuberculosis, pero desde principios de la década de los 90 este problema ha crecido y se ha complicado en

una forma alarmante. La resistencia a los medicamentos puede clasificarse en dos categorías distintas. La primera incluye organismos que típicamente son resistentes a la isoniácida y a la estreptomicina pero que siguen siendo susceptibles a otros medicamentos antituberculosos. La segunda categoría, establecida en forma reciente, incluye bacilos tuberculosos que se han vuelto resistentes a los esquemas de medicamentos múltiples con la mayoría de los agentes habituales.

En los pacientes en quienes se sospecha la presencia de microorganismos resistentes a medicamentos es necesario el tratamiento adicional hasta contar con los resultados de las pruebas de sensibilidad. Tres factores aumentan la probabilidad de aparición de microorganismos resistentes¹⁶⁷ (1) país de origen de la persona en Latinoamérica o sureste de Asia, en donde estos organismos tienen gran prevalencia, (2) residencia relativamente corta en los Estados Unidos (las personas que han vivido menos de diez años en los Estados Unidos tienen mayor probabilidad de ser portadoras de micobacterias resistentes), y (3) tratamiento antifímico previo. La resistencia primaria es mucho más probable para los medicamentos antifímicos más antiguos, como isoniácida y estreptomicina, que para los fármacos más recientes, como rifampicina y etambutol. Por lo menos en algunos casos la resistencia a la isoniácida es resultado de la delección de un gen.¹⁶⁸ En los Estados Unidos el 14.4 por ciento de los bacilos tuberculosos aislados en 1991 fueron resistentes a por lo menos un medicamento, pero solo el 3.3 por ciento fueron resistentes tanto a isoniácida como a rifampicina.¹⁶⁹ Los pacientes que tienen riesgo de infección con el tipo tradicional de organismos resistentes deben ser tratados en un principio con isoniácida, rifampicina, pirazinamida, etambutol o estreptomicina.

Los pacientes infectados con organismos resistentes a la isoniácida o que no toleren este medicamento o la rifampicina deben ser tratados con un esquema combinado durante 18 a 24 meses. Dependiendo de la susceptibilidad de los organismos y la tolerancia del paciente a los medicamentos, el tratamiento debe consistir en isoniácida o rifampicina más etambutol o pirazinamida. La estreptomicina puede ser útil al principio, pero su ototoxicidad limita su empleo por tiempo prolongado. El nuevo y más peligroso tipo de resistencia a múltiples fármacos se relaciona con la diseminación del SIDA. Aunque la gran mayoría de los pacientes infectados con organismos multirresistentes tienen SIDA avanzado, estos bacilos representan un riesgo futuro para individuos tanto VIH positivos como VIH negativos. Entre 1990 y el principio de 1992 se notificaron a los CDC siete epidemias de tuberculosis resistente a múltiples fármacos.^{170,171} Todos los casos ocurrieron en hospitales o prisiones de Nueva York o Florida. En total se han demostrado más de 200 casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en los Estados Unidos, en los que alrededor del 90 por ciento de los pacientes estaban infectados por VIH y muchos tenían SIDA avanzado en el momento del diagnóstico. Se ha demostrado la transmisión nosocomial de organismos con resistencia a múltiples medicamentos durante estas epidemias.^{23-25,172} Los principales factores de riesgo de esta infección son el SIDA avanzado y la exposición a otros pacientes con SIDA y que estén infectados por estas cepas resistentes en clínicas de SIDA o salas hospitalarias. Se ha comprobado la transmisión a por lo menos nueve trabajadores de la salud o guardias de prisión, y la mayoría de estos individuos, incluyendo cinco que fallecieron, fueron VIH positivos.

La mayoría de los pacientes con tuberculosis multirresistente tienen enfermedad avanzada en el

momento del diagnóstico, con infiltrados alveolares pulmonares, infiltrados intersticiales y cavitaciones. Alrededor de la tercera parte sufren tuberculosis extrapulmonar.¹⁷³ Los estudios histológicos han demostrado inmunosupresión avanzada con pobre formación de granulomas, necrosis diseminada e inflamación aguda, y numerosos bacilos tuberculosos. La mortalidad es muy alta, variando entre 70 y 90 por ciento, la mayoría de los fallecimientos ocurren entre las cuatro y 16 semanas después del diagnóstico y se relacionan con tuberculosis miliar diseminada.

Todos los organismos aislados en estas epidemias son resistentes a la isoniácida, y casi todos a la rifampicina. Muchos son resistentes a los cinco fármacos de primera y segunda elección, y algunos han sido resistentes a los siete fármacos de más uso contra la tuberculosis. Por ejemplo, en una epidemia en la que se desarrolló tuberculosis multirresistente en 62 pacientes,²⁴ el 100 por ciento de los organismos eran resistentes a la isoniácida, el 97 por ciento a la rifampicina, el 58 por ciento al etambutol, el 22 por ciento a la etionamida, el tres por ciento a la cicloserina y el dos por ciento a la estreptomina.

El tratamiento de la tuberculosis multirresistente es muy difícil, y es indispensable realizar un diagnóstico temprano. Una vez que se sospecha el diagnóstico, los organismos casi siempre pueden identificarse sin dificultad. Para interrumpir la transmisión de la tuberculosis multirresistente se requiere aplicar medidas de aislamiento estricto.³⁰ Es necesario administrar tratamiento agresivo combinado, y la elección de los agentes depende de los resultados de las pruebas de sensibilidad, pero hasta que se dispone de ellas los medicamentos con mayor probabilidad de ser eficaces incluyen pirazinamida, estreptomina, ciprofloxacina, ofloxacina, cicloserina, etionamida y etambutol. No se han establecido los esquemas farmacológicos más eficaces, y la evolución final puede estar determinada tanto por los factores del huésped como por el tipo de tratamiento que se emplee.

El tratamiento de los individuos expuestos a tuberculosis resistente a múltiples fármacos también es difícil. Estos individuos deben ser evaluados en relación con el grado de contacto que tuvieron con las personas infectadas y su estado inmunológico. Los individuos con alto riesgo de infección son candidatos para recibir tratamiento, y los esquemas posibles consisten en pirazinamida más etambutol en dosis habituales más ciprofloxacina (750 mg dos veces al día) u ofloxacina (400 mg dos veces al día).¹⁷¹

La tuberculosis resistente a múltiples fármacos aún constituye un porcentaje pequeño de todos los casos de tuberculosis. La mayor parte de las fallas del tratamiento antituberculoso se deben a poco cumplimiento del paciente, y no a resistencia farmacológica. La quimioterapia intermitente es útil para los pacientes poco cumplidos que requieren administración supervisada de sus medicamentos.¹⁷⁴ Un programa eficaz consiste en tratamiento diario con isoniácida (300 mg) y rifampicina (600 mg) durante un mes, seguido de la administración de isoniácida (900 mg) y rifampicina (600 mg) dos veces por semana durante ocho meses.^{156,175,176} Pueden usarse esquemas de tratamiento más cortos si se administra isoniácida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina diario durante dos semanas y dos veces por semana durante seis semanas, seguido de isoniácida y rifampicina dos veces a la semana durante 18 semanas.¹⁷⁷ Incluso sin usar estreptomina, el tratamiento intermitente puede concluirse en seis meses si se administran isoniácida, rifampicina y pirazinamida en forma diaria durante dos meses,

seguidos de isoniácida y rifampicina dos veces a la semana durante cuatro meses.¹⁷⁸ Si es necesario existe un esquema de tratamiento intermitente para los pacientes que no toleran la rifampicina, y que consiste en tres meses de tratamiento diario intensivo con isoniácida, etambutol y pirazinamida o estreptomicina, administrando después isoniácida en dosis altas (900 mg) y etambutol (50 mg/kg por dosis) dos veces por semana durante 18 meses más.

Al parecer la isoniácida, el etambutol, la rifampicina y el PAS son seguros en mujeres embarazadas con tuberculosis.¹⁷⁹ Los niños con tuberculosis deben tratarse del mismo modo que los adultos, con excepción del etambutol, que por lo general debe evitarse en los menores de cinco años de edad. Los esquemas de tratamiento breve son eficaces en los niños.¹⁸⁰ El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar.

MODALIDADES TERAPEUTICAS AUXILIARES

La disponibilidad de excelentes agentes farmacológicos ha disminuido en forma considerable el papel de la cirugía en el tratamiento de la tuberculosis. Por lo general, se utilizan los fármacos para erradicar la infección, aunque en ocasiones la cirugía es útil en el tratamiento de las complicaciones, para eliminar y reparar tejidos dañados, o intentar extirpar organismos resistentes a los fármacos.¹⁸¹ Los esteroides son útiles solamente en la meningitis tuberculosa complicada con hidrocefalia o bloqueo del LCR, y quizá en la pericarditis fímica. Los programas de reposo y dieta no son eficaces. Los pacientes deben ser aislados sólo hasta que disminuya su poder infectante. Aunque se considera que dos semanas es el periodo mínimo aceptable de aislamiento, este límite se basa en datos muy escasos.¹⁸²

Otras enfermedades por micobacterias

A pesar de que *M. tuberculosis* es con mucho el patógeno humano más importante, numerosas especies de micobacterias pueden causar enfermedad en el hombre [ver tabla 1]; de éstas, *M. bovis* es el microorganismo más estrechamente relacionado con *M. tuberculosis*. En otros tiempos hasta el cinco por ciento del ganado bovino existente en los Estados Unidos albergaba *M. bovis*, que causaba con frecuencia enfermedad en el hombre, sobre todo linfadenitis, enteritis, infección pulmonar y osteomielitis indistinguibles clínicamente de la enfermedad producida por *M. tuberculosis*. Sin embargo, como resultado del sacrificio de los animales reactivos a la tuberculina y de la pasteurización de la leche, *M. bovis* es ahora una causa poco frecuente de enfermedad humana en ese país. De cualquier manera, es necesaria la vigilancia constante porque aún ocurren epidemias entre el ganado norteamericano.¹⁸³ Cuando aparecen infecciones por *M. bovis*, éstas representan de modo invariable reactivaciones de infecciones latentes antiguas.¹⁸⁴ Se han presentado casos aislados de infecciones nuevas relacionadas con contactos humanos de alces¹⁸⁵ o rinocerontes infectados.¹⁸⁶ *M. bovis* es sensible a la isoniácida y a otros agentes farmacológicos.

Además del *M. tuberculosis*, muchas especies de micobacterias se han reconocido en el laboratorio desde hace muchos años, pero su potencial patógeno en el hombre no se demostró hasta 1951. Un gran

problema para el entendimiento de este grupo heterogéneo de bacterias fue la ausencia de un sistema de clasificación funcional, causando su designación como micobacterias anónimas, no clasificables o atípicas. Por su alto contenido en lípidos, propiedades acidorresistentes, metabolismo aeróbico, y ausencia de motilidad y formación de esporas, estos microorganismos son, de hecho, micobacterias típicas. Sin embargo, difieren de *M. tuberculosis* por su velocidad de crecimiento, morfología de las colonias, producción de pigmento, reactividad bioquímica y patogenicidad. Por consiguiente, es mejor referirse a ellas como micobacterias no tuberculosas o atípicas. El conocimiento de estos microorganismos se incrementó considerablemente en 1959 por el desarrollo de un excelente sistema de clasificación ideado por Runyon (grupos I a IV) de acuerdo a su velocidad de crecimiento y a la producción de pigmento [ver tabla 1].

A diferencia de *M. tuberculosis*, que está muy adaptado al hombre, las micobacterias no tuberculosas están ampliamente distribuidas en la naturaleza y en el reino animal.¹⁸⁷ La epidemiología de estos microorganismos es incierta, pero nunca se ha demostrado la transmisión de persona a persona, por lo que la infección humana tal vez sea resultado de la inhalación o ingestión de los bacilos a partir del medio ambiente. Las micobacterias no tuberculosas pueden aislarse del suelo, y las manifestaciones clínicas son más prevalentes en regiones con mayor número de microorganismos en el suelo.¹⁸⁸ Algunas cepas de micobacterias atípicas están concentradas en ciertas regiones geográficas como *M. kansasii* en el área urbana del medio oeste de los Estados Unidos; otras, como *M. scrofulaceum* y *M. marinum*, están más ampliamente difundidas. Entre las micobacterias patógenas comunicadas a los CDC, el 65 por ciento corresponde a *M. tuberculosis*. *M. avium-intracellulare* es la más frecuente de las atípicas (21 por ciento), seguida de *M. fortuitum* (seis por ciento), *M. kansasii* (tres por ciento) y *M. scrofulaceum* (dos por ciento).¹⁸⁹ Las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas parecen ir en aumento,¹⁹⁰ en gran parte, aunque no en forma exclusiva, como consecuencia de las infecciones producidas por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA.

Por las pruebas cutáneas se sabe que 20 millones de estadounidenses han estado infectados por micobacterias no tuberculosas. A pesar del hecho de que tres veces más personas se han infectado con cepas atípicas que con *M. tuberculosis*, no más del uno al cinco por ciento de todas las infecciones clínicas por micobacterias son causadas por cepas no tuberculosas, debido a su virulencia mucho menor. De hecho, el problema más frecuente al que se enfrenta el médico es determinar si una micobacteria atípica aislada por el laboratorio tiene significado clínico. Muchos de estos microorganismos pueden causar enfermedad en el hombre, pero otros no son patógenos y representan contaminantes de laboratorio [ver tabla 2].

Tabla 2 Virulencia relativa de las micobacterias que se encuentran en la práctica clínica

	Microrganismo	Grupo de Runyon
Patógenas	<i>M. tuberculosis</i>	—
	<i>M. bovis</i>	
	<i>M. leprae</i>	
	<i>M. ulcerans</i>	
Normalmente patógenas	<i>M. marinum</i> (<i>M. balnei</i>)	I
	<i>M. kansasii</i>	I
	<i>N. avium-intracellulare</i> (Battery)	III
A veces patógenas	<i>M. scrofulaceum</i>	II
	<i>M. szulgai</i>	II
	<i>M. fortuitum</i>	IV
	<i>M. chelonae</i>	IV
	<i>M. xenopi</i>	—
Normalmente no patógenas	<i>M. gordonae</i>	III
	<i>M. smegmatis</i>	IV
No patógenas	<i>M. gastri</i>	III
	<i>M. terrae</i>	III

Los criterios para el diagnóstico de una infección por micobacterias atípicas son el aislamiento repetido de una especie potencialmente patógena, la ausencia de otros patógenos y la presencia de un cuadro clínico, radiológico o histológico compatible. Los pacientes con micobacterias no tuberculosas a menudo tienen una mayor reactividad cutánea a antígenos extraídos de la micobacteria atípica que la observable con la aplicación del PPD habitual.¹⁹¹ Por desgracia, estos antígenos no están disponibles fácilmente; sin embargo, los pacientes infectados por micobacterias atípicas frecuentemente tienen una reacción positiva a la prueba cutánea con PPD de segunda potencia, aunque su reactividad al PPD de potencia intermedia sea débil o negativa.

Las micobacterias no tuberculosas producen diversos síndromes.^{187,192} En los niños la linfadenitis es

causada por *M. scrofulaceum* o, con menos frecuencia, por *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii* y otras especies. Estos pacientes por lo general presentan un nódulo único submandibular, no doloroso, que aumenta de tamaño lentamente. El cuadro clínico de la escrófula debida a micobacterias no tuberculosas es idéntico a la linfadenitis fímica, dependiendo el diagnóstico diferencial de los cultivos y las pruebas cutáneas.¹⁹³ La extirpación quirúrgica es suficiente para tratar la linfadenitis producida por micobacterias atípicas; si ésta amenaza la integridad del nervio facial, puede ser útil la descompresión mediante aspiración por punción.¹⁹³ Por el contrario, la linfadenitis causada por *M. tuberculosis* requiere tratamiento farmacológico.

La infección pulmonar ocurre con más frecuencia por *M. kansasii* o *M. avium-intracellulare* y puede imitar exactamente a la tuberculosis.^{194,195} Estas infecciones son más frecuentes en hombres de edad media con enfermedad pulmonar crónica y son radiológica y clínicamente similares a la tuberculosis de reactivación. Sin embargo, en algunos casos las radiografías de tórax revelan parches de infiltrados nodulares sin cavitación ni predominio por los lóbulos superiores.¹⁹⁶ Puede ocurrir diseminación a la pleura o a sitios extrapulmonares en los huéspedes inmunosuprimidos.¹⁹⁷ *M. kansasii* es resistente a muchos fármacos antituberculosos en forma individual e *in vitro*, incluyendo el etambutol. Sin embargo, la combinación de etambutol y otros fármacos produce un efecto antibacteriano.¹⁹⁸ Se recomiendan para el tratamiento esquemas que contienen rifampicina, etambutol e isoniacida,¹⁸⁷ pero el indicador pronóstico más importante de la evolución es la enfermedad subyacente del paciente.¹⁹⁷ *M. avium-intracellulare* se encuentra con más frecuencia como un patógeno oportunista en pacientes inmunosuprimidos, en especial en los que tienen SIDA (ver adelante). Cuando se le aísla de pacientes con función inmunológica adecuada, *M. avium-intracellulare* puede ser solo un contaminante¹⁹⁹ o un patógeno verdadero. En esta última circunstancia, el paciente típico es una mujer de edad avanzada que presenta cuatro meses de tos, expectoración purulenta y fiebre. Las radiografías de tórax muestran opacidades nodulares que progresan en forma lenta.²⁰⁰ La mayoría de los pacientes responden al tratamiento antimicobacteriano,²⁰¹ pero pueden ocurrir recaídas.²⁰⁰

La infección cutánea se debe a la inoculación directa de los microorganismos en la piel. El más frecuente de estos síndromes es el granuloma de las piscinas causado por *M. marinum*,^{202, 203} ampliamente distribuido en balnearios y acuarios. Las lesiones son más frecuentes en las extremidades y se observan como pápulas o verrugas que crecen lentamente y llegan a ulcerarse. Los granulomas suelen curar espontáneamente, si bien tardan meses o años, por lo que se han propuesto numerosos tratamientos que incluyen cirugía y quimioterapia. *M. fortuitum*²⁰⁴ y *M. chelonae*,²⁰⁵ ampliamente distribuidas, producen abscesos localizados. *M. ulcerans*, que se encuentra sólo en algunas partes de África, Asia, Australia y México, produce un proceso progresivamente destructivo denominado úlcera de Buruli. La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* puede también presentarse con lesiones cutáneas.²⁰⁷

Las micobacterias no tuberculosas son causa rara de bacteremia y endocarditis de prótesis valvulares.²⁰⁸⁻
²¹² Las micobacterias atípicas producen enfermedades nosocomiales como infecciones de heridas,²¹³ otitis media,²¹⁴ abscesos, osteomielitis y peritonitis en pacientes con diálisis. *M. chelonae* se ha implicado

con frecuencia en infecciones en pacientes sometidos a hemodiálisis.²¹⁵ Se han observado 17 casos de infección por *M. fortuitum*, posteriores a la inserción de prótesis mamarias de silicón.²¹⁶ Ambas micobacterias de crecimiento rápido pueden relacionarse con infecciones de catéteres intravenosos,²¹⁷ y *M. chelonae* ha sido implicada como causa de fiebre en pacientes neutropénicos.²¹⁸ Los microorganismos de crecimiento rápido (grupo IV), que se multiplican en los depósitos de agua y llegan a sobrevivir a los desinfectantes utilizados más frecuentemente, se han implicado en muchas de estas infecciones nosocomiales.²⁰⁴ Sin embargo, a menudo estos microorganismos son contaminantes de laboratorio, por lo que se requiere ser cuidadoso en el diagnóstico.

Las micobacterias atípicas en ocasiones alcanzan el torrente sanguíneo, produciendo infección localizada (artritis, tenosinovitis, prostatitis) o diseminación similar a la tuberculosis miliar. Es más probable que estos síndromes poco frecuentes ocurran en pacientes inmunosuprimidos, siendo las micobacterias implicadas más a menudo *M. avium-tuberculosis*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*. La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* representa un problema grave en los pacientes con SIDA (ver adelante).^{219, 220} Los individuos con leucemia de células peludas también son muy vulnerables a las infecciones por micobacterias no tuberculosas.²²¹

El tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas resulta muy difícil debido a que la mayor parte de estos microorganismos poseen gran resistencia a los tratamientos antifímicos convencionales. Son excepciones importantes *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. xenopi*, que a menudo son sensibles a los medicamentos y responden a la terapéutica antituberculosa combinada. Con frecuencia *M. fortuitum* es sensible a amikacina, cefoxitina, claritromicina, imipenem, sulfonamidas y las quinolonas ciprofloxacina y ofloxacina. Muchas cepas de *M. chelonae* son también sensibles a estos agentes, con excepción de las sulfonamidas y quinolonas, y algunas cepas son sensibles a doxiciclina o eritromicina. El tratamiento de *M. avium-intracellulare* se analiza más adelante. En todos los casos es obligatorio investigar con cuidado la sensibilidad a fármacos, pero la cirugía puede ser la única modalidad terapéutica útil para la enfermedad localizada.²²² El pronóstico para los pacientes que tienen una infección diseminada por micobacterias no tuberculosas es malo.

Infecciones por micobacterias en pacientes con SIDA

La infección por el VIH suprime la inmunidad celular, y las micobacterias se encuentran entre los muchos microorganismos que pueden producir infecciones serias en pacientes con SIDA. *M. tuberculosis* y *M. avium-intracellulare* son patógenos importantes en enfermos con SIDA; sin embargo, la epidemiología, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estas dos infecciones micobacterianas son muy diferentes.

INFECCION POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La epidemia de infección por VIH ha contribuido en mucho al resurgimiento de la tuberculosis en los Estados Unidos y en todo el mundo.²²³ La tuberculosis es de 200 a 500 veces más frecuente en pacientes

con SIDA que en individuos VIH negativos. El riesgo anual de adquirir tuberculosis en pacientes VIH positivos con prueba cutánea positiva a la tuberculina es de ocho por ciento,²²⁴ y este riesgo es aún mayor para individuos VIH positivos anérgicos que pertenecen a grupos con riesgo alto de tuberculosis, como los adictos a drogas intravenosas.

M. tuberculosis causa infección clínica en cerca del 5 por ciento de los pacientes con SIDA; no obstante, en ciertas regiones geográficas como Florida, la prevalencia de tuberculosis en este grupo es del doble. La tuberculosis en pacientes con SIDA suele representar una reactivación de una infección adquirida con anterioridad; por consiguiente, la tuberculosis aparece con más frecuencia en individuos infectados por VIH que presentan una prevalencia alta de infección tuberculosa, como adictos a drogas intravenosas,²²⁵ haitianos que residen en EUA,²²⁶ y otras poblaciones que no son de raza blanca. Debido a que *M. tuberculosis* es más virulento que otros patógenos intracelulares latentes, la tuberculosis tiende a ocurrir en etapas tempranas de la evolución de la infección por VIH, precediendo al diagnóstico de SIDA en más de la mitad de los casos.²²⁷ La tuberculosis, pulmonar o extrapulmonar, se incluye en los criterios de los CDC para el diagnóstico de SIDA en los pacientes VIH positivos.

Cuando la tuberculosis ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección por VIH, antes de que aparezca inmunosupresión grave, las manifestaciones clínicas y radiológicas semejan a las de la tuberculosis en individuos negativos para el VIH.²²⁸ En enfermos con recuento de CD4⁺ más bajos, *M. tuberculosis* tiende a producir infecciones más diseminadas, graves y poco frecuentes en la tuberculosis convencional.²²⁹ Por ejemplo, cuando la tuberculosis precede a otras manifestaciones clínicas de inmunosupresión por VIH, la infección es fundamentalmente pulmonar, pero hasta el 70 por ciento de los pacientes que tienen SIDA asintomático antes del diagnóstico de tuberculosis tienen afección de uno o más lugares extrapulmonares.

Aun cuando la prueba cutánea a la tuberculina es a menudo negativa en los pacientes infectados por VIH que sufren tuberculosis, el diagnóstico suele confirmarse sin mucha dificultad al observar o cultivar *M. tuberculosis* del esputo o de zonas extrapulmonares; además, los hemocultivos pueden ser positivos.²³⁰ Sin embargo, las características radiológicas pueden confundir. Las radiografías de tórax son normales en el 12 por ciento de los pacientes con tuberculosis VIH positivos.²³¹ La consolidación o los infiltrados difusos de los lóbulos inferiores son mucho más frecuentes que las alteraciones en los lóbulos superiores, y la cavitación es muy rara. *Pneumocystis carinii* y otros patógenos oportunistas producen alteraciones indistinguibles de aquellas de la tuberculosis en pacientes con SIDA, pero la presencia de adenopatía intratorácica, derrames pleurales, infiltrados miliares o cavidades es una clave importante de tuberculosis.

La tuberculosis en pacientes positivos para VIH suele responder bien a la quimioterapia.^{232,233} Se recomienda la isoniácida y la rifampicina durante un año, complementada con etambutol o pirazinamida durante los dos primeros meses. Si existe infección del SNC o diseminación de la infección, o si se sospecha resistencia a medicamentos, deben administrarse los cuatro fármacos desde el principio. Sin embargo, incluso si la tuberculosis responde bien al tratamiento, estos pacientes tienen un mal

pronóstico, con una supervivencia promedio de 21 meses, que es semejante a las de los pacientes con SIDA sin tuberculosis (la supervivencia promedio se calcula desde el momento del diagnóstico inicial del SIDA).²³⁴ El diagnóstico tardío de la tuberculosis, el poco cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, el SIDA avanzado, la tuberculosis diseminada y la infección con cepas resistentes a múltiples fármacos son indicadores pronósticos adversos.

Todos los pacientes VIH positivos deben ser sometidos a prueba cutánea de la tuberculina. Debido a que con frecuencia estos individuos son anérgicos, incluso el criterio de 5 mm de induración como positivo subestima el porcentaje real de infección por *M. tuberculosis*, por lo menos en los adictos a drogas intravenosas.²³⁵ Los individuos con pruebas positivas deben ser evaluados para descartar tuberculosis activa; si no existe infección activa, la mayoría de los especialistas recomiendan administrar quimioprofilaxis con isoniacida durante un año. Es posible que los individuos VIH positivos anérgicos que tienen un mayor riesgo de tuberculosis, como los adictos a drogas intravenosas, también sean candidatos para recibir quimioprofilaxis.

INFECCION POR *MYCOBACTERIUM AVIUM-INTRACELLULARE*

Las micobacterias no tuberculosas producen un cuadro clínico muy diferente en pacientes con SIDA. En el 98 por ciento de los individuos con SIDA infectados por micobacterias atípicas, el microorganismo responsable es *M. avium*, pero en el 40 por ciento de los pacientes VIH negativos infectados con este tipo de micobacterias, el organismo es *M. intracellulare*.²³⁶ La infección por *M. avium-intracellulare* ocurre por lo general en etapas tardías del SIDA, cuando ya han aparecido otras infecciones oportunistas y neoplasias. Casi todos los pacientes tienen cuentas de células CD4⁺ menores a 100/mm³.²³⁷ En consecuencia, la infección con *M. avium-intracellulare* es con frecuencia un fenómeno preterminal; la supervivencia promedio desde el momento del diagnóstico de esta infección es de solo 7.4 meses.²³⁸ El modo de adquisición de *M. avium-intracellulare* en los individuos con SIDA no es claro.

M. avium-intracellulare produce una infección muy difundida en enfermos con SIDA.^{236, 237, 239} Predominan los síntomas generales como fiebre, calosfríos, sudores nocturnos y pérdida de peso intenso. Los síntomas gastrointestinales, como diarrea y malabsorción, suelen ser llamativos. Con frecuencia hay afección pulmonar, pero los síntomas son difíciles de interpretar porque también suelen estar presentes otros patógenos oportunistas como citomegalovirus o *Pneumocystis carinii*; los síntomas pulmonares están ausentes en cerca del 20 por ciento de los pacientes.

La infección diseminada por *M. avium-intracellulare* puede demostrarse fácilmente mediante frotis y cultivos de micobacterias en pacientes con SIDA. Los microorganismos con frecuencia están presentes en pulmones, hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. A pesar de la presencia de muchas micobacterias en los macrófagos, no existen granulomas bien formados; esta alteración histológica, llamada lepromatosa, refleja el importante deterioro de la inmunidad celular en estos pacientes y explica su incapacidad para contener la infección. Cuando se utilizan nuevas técnicas de hemocultivo puede demostrarse bacilemia de alto grado de *M. avium-intracellulare* en casi todos los pacientes con SIDA

con dichas infecciones.²⁴⁰ La infección intestinal puede demostrarse en ocasiones mediante cultivos de heces o biopsia colónica,^{218, 241} es probable que *M. avium-intracellulare* contribuya a la diarrea en estos pacientes.

El tratamiento para *M. avium-intracellulare* está cambiando con rapidez. Son obligados los esquemas múltiples, y la elección de los medicamentos debe basarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los agentes quimioterapéuticos que suelen ser más eficaces son los nuevos macrólidos que se administran por vía oral azitromicina y claritromicina (que han demostrado ser promisorios en los estudios clínicos iniciales), la amikacina, el etambutol, la clofazimina (autorizada para su uso en lepra), la rifampicina, la rifabutina (autorizada en 1993 para profilaxis de infección por *M. avium-intracellulare* en pacientes con SIDA), y las quinolonas ciprofloxacina y sparfloxacina (experimental). Se requieren estudios clínicos para determinar qué pacientes deben ser tratados y cuáles son los mejores esquemas.

Los pacientes con SIDA tienen muy mala respuesta al tratamiento para *M. avium-intracellulare*. Por consiguiente, antes de intentar la quimioterapia es importante determinar si este microorganismo es responsable de los síntomas del paciente y que el enfermo no se encuentre en estado terminal por otras manifestaciones del SIDA. Es necesario revalorar a los pacientes para detectar la toxicidad medicamentosa y determinar si existe una evidencia clínica y bacteriológica de mejoría. Es probable que sea mejor suspender el tratamiento si no se obtiene mejoría. Por desgracia, la gran mayoría de los pacientes con SIDA no responden al tratamiento de la infección por *M. avium-intracellulare*; sin embargo, se ha observado mejoría sintomática en unos cuantos casos.²⁴²

En raras ocasiones, otras especies de micobacterias pueden producir infección en pacientes con SIDA, como *M. xenopi*,²⁴³ *M. fortuitum*,²⁴⁵ *M. haemophilum*²⁴⁶ y *M. genavense*.²⁴⁷ En un paciente con SIDA que recibió la vacuna BCG, se observó infección diseminada.

Lepra

Reconocida como una de las plagas clásicas de la Europa medieval, la lepra es una enfermedad causada por micobacterias que aflige a un número significativo de personas. Se calcula que existen alrededor de 5.5 millones de personas con la enfermedad activa, y quizá aparezcan un millón de casos nuevos cada año en todo el mundo.²⁴⁹ Sin embargo, en los Estados Unidos se notifican menos de 200 casos nuevos al año, la mayoría de los cuales ocurren en inmigrantes de áreas endémicas.²⁵⁰ La enfermedad es poco frecuente en las regiones templadas, y no se ha detectado transmisión secundaria a partir de casos importados.²⁵¹

El agente de la lepra, *M. leprae*, es un bacilo acidorresistente que se decolora fácilmente, por lo que se visualiza mejor con el método de Fite-Faraco o alguna otra tinción especial. Esta bacteria tiene dos propiedades únicas: es termolábil, creciendo mejor en 27 a 30' C, y se divide muy lentamente, con un tiempo de generación de 12 a 14 días. Como consecuencia de ello, la lepra en el hombre evoluciona de forma característica muy lentamente y afecta sobre todo los tejidos periféricos más frescos. Las lesiones principales se encuentran en la piel y los nervios periféricos. Debido al periodo de incubación tan

variable y prolongado de la enfermedad, su epidemiología no se comprende bien. El contacto íntimo prolongado parece ser necesario para la transmisión por inoculación cutánea; no es necesario el aislamiento de los pacientes.

La mutilación característica es consecuencia de la pérdida de la sensibilidad, mientras que la infección de las neuronas motoras produce parálisis. La lepra temprana e indeterminada se manifiesta por lesiones cutáneas aisladas y mal definidas. Para el diagnóstico es necesaria la biopsia de la piel. Si bien muchos pacientes con lepra indeterminada curan espontáneamente, todos ellos deben recibir tratamiento.²⁵²

Las infecciones más avanzadas se dividen en dos formas opuestas, lepra tuberculoide y lepra lepromatosa. Es probable que factores genéticos determinen parcialmente la susceptibilidad a cada tipo.²⁵³ La inmunidad celular de pacientes con lepra tuberculoide está intacta. Los individuos con lepra lepromatosa son anérgicos y muestran un deterioro importante de la inmunidad celular.²⁵⁴ Las lesiones cutáneas de los pacientes con lepra tuberculoide contienen predominantemente linfocitos T cooperadores, granulomas bien formados y unos cuantos microorganismos, mientras que las lesiones de la lepra lepromatosa están prácticamente desprovistas de granulomas y células T cooperadoras, y en su lugar contienen células T supresoras y numerosos bacilos.²⁵⁵ Las células T supresoras inducidas por la lepromina están presentes en sangre periférica en los pacientes con lepra lepromatosa y tal vez contribuyan al estado de inmunosupresión de estos pacientes.²⁵⁶

Sin embargo, el principal defecto parece ser una incapacidad específica de las células T para responder a *M. leprae*. Como resultado, estas células son incapaces de formar las linfocinas que en condiciones normales activan a los macrófagos e incrementan su capacidad para destruir a los organismos.²⁵⁷

La lepra tuberculoide se caracteriza por la presencia de unas cuantas lesiones dérmicas grandes, asimétricas y bien definidas. La piel está áspera, anhidrótica, hipoestésica y puede aparecer curación central. La afección neurológica se limita a unos pocos nervios periféricos y aunque la lesión en ellos puede ser severa, el pronóstico generalmente es bueno. El diagnóstico se establece al demostrar en la biopsia granulomas bien formados y sólo unos cuantos microorganismos.

Los pacientes con lepra lepromatosa sirven como huéspedes para una carga enorme de bacterias, al multiplicarse éstas de forma desenfrenada. Las lesiones cutáneas son numerosas, pequeñas, simétricas y mal definidas. En ocasiones toda la piel llega a afectarse dando lugar a una apariencia cérea difusa. La pérdida de las cejas y la hipertrofia de los lóbulos de las orejas produce la facies leonina característica. El daño neurológico es difuso. La neuropatía periférica simétrica progresa en forma proximal; la pérdida sensorial precede a la parálisis. Otros tejidos, como la cámara anterior del ojo, las vías aéreas superiores y los testículos, se afectan con frecuencia; puede existir una bacilemia sostenida en la infección diseminada.²⁵⁸ El diagnóstico se confirma al demostrar en la biopsia numerosos microorganismos y células espumosas, pero no granulomas, al igual que con el hallazgo de muchos bacilos acidorresistentes en el frotis. Si no se trata, la lepra lepromatosa es inexorablemente progresiva.

Muchos pacientes tienen un tipo de lepra que está entre las formas tuberculoides y lepromatosa y se clasifican como portadores de lepra limítrofe o dimorfa. Además, la evolución de la lepra puede exacerbarse por reacciones inflamatorias agudas denominadas eritema nodoso leproso, y reacción leprosa.

TRATAMIENTO

Las sulfonas constituyen el tratamiento de elección de la lepra, pero la presencia de resistencia primaria a la dapsona ha originado que en la actualidad se recomiende la quimioterapia combinada con rifampicina y clofacimina.^{160,259} La minociclina, la ciprofloxacina y la claritromicina son activas en modelos experimentales,²⁶⁰⁻²⁶² pero no se han probado en la clínica. La cirugía reconstructiva puede ser de utilidad. Los pacientes deben ser tratados por médicos con experiencia en esta enfermedad. En la actualidad se encuentra en estudio una vacuna contra la lepra,²⁶³ y se han iniciado trabajos sobre el uso de linfocinas recombinantes.²⁵⁷

Bibliografía

1. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J: Resurgence of tuberculosis in children. J Pediatr 120:839,1992
2. Tuberculosis morbidity-United States, 1992. MMWR 42:363,1993
3. Patients with recurrent tuberculosis. MMWR 30:645,1981
4. Bobrowitz ID: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. Am J Med 72:650, 1982
5. Stead WW , Lofgren JP, Warren E, et al: Tuberculosis as an endemic and nosocomial infection among the elderly in nursing homes. N Engl J Med 312:1483, 1985
6. Tuberculosis among Hispanics in the United states-1980. MMWR 31:237,1982
7. Topics in minority health: tuberculosis in blacks-United states. MMWR 36:212,1987

8. Pitchenik AE, Russell BW, Cleary T, et al: The prevalence of tuberculosis and drug resistance among Haitians. *N Engl J Med* 307:162, 1982
9. Powell KE, Brown ED, Farer LS: Tuberculosis among Indochinese refugees in the United states. *JAMA* 249:1455,1983
10. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR: Drug dependence, a possible new risk factor for tuberculosis disease. *Arch Intern Med* 139:337,1979
11. Perspectives in disease prevention and health promotion: tuberculosis control among homeless populations. *MMWR* 36:257, 1987
12. Braun MM, Truman BL Maguire B, et al: Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population: association with HIV infection. *JAMA* 261:393,1989
13. Lichtenstein IH, MacGregor RR: Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 5:216, J983
14. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, et al: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 68:59, 1980
15. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL: Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected disease. *Am J Med* 84:833,1988
16. Geiseler PJ, Nelson KE, Crispen RG: Tuberculosis in physicians: compliance with preventive measures. *Am Rev Respir Dis* 135:3, 1987
17. Ciesielski SD, Seed JR, Esposito DH, et al: The epidemiology of tuberculosis among North Carolina migrant farm workers. *JAMA* 265:1715,1991
18. Morris CD, Nell H: Epidemic of pulmonary tuberculosis in geriatric homes. *S Afr Med J* 74:117,1988

19. Epidemiologic notes and reports: Tuberculosis among residents of shelters for the homeless-Ohio, 1990. MMWR 40:869,1991
20. Topics in minority health: tuberculosis outbreaks on Standing Rock sioux Reservation-North Dakota and South Dakota, 1987-1990. MMWR 40:204, 1991
21. Epidemiologic notes and reports: transmission of multidrug-resistant tuberculosis among immunocompromised persons in a correctional system-New York, 1991. MMWR 41:507,1992
22. Daley CL, small PM, Schechter GF, et al: An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus: an analysis using restriction-frag-ment-length polymorphisms. N Engl J Med 326:231, 1992
23. Edlin BR, Tokars JI Grieco MH, et al: An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 326:1514,1992
24. Fischl MA, Uttamchandani RB, Daikos GL: An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann Intern Med 117:177,1992
25. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR, et al: Nosocomial transmission of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: a risk to patients and health care workers. Ann Intern Med 117:191,1992
26. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Prevention and control of tuberculosis in US communities with at-risk minority populations and prevention and control of tuberculosis among homeless persons. MMWR 41(RR-5):1, 1992
27. The Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis. Prevention and control of tuberculosis in correctional institutions. MMWR 38:313, 1989

28. The Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Prevention and control of tuberculosis in migrant farm workers. MMWR 41:1, 1992
29. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in healthcare settings, with special focus on HIV-related issues. MMWR 39:1, 1990
30. Iseman MD: A leap of faith: what can we do to curtail intrainstitutional transmission of tuberculosis? Ann Intern Med 117:251, 1992
31. Frampton MW: An outbreak of tuberculosis among hospital personnel caring for a patient with a skin ulcer. Ann Intern Med 117:312, 1992
32. Stead WW: Pathogenesis of the sporadic case of tuberculosis. N Engl J Med 277:1008, 1967
33. Stead WW, Bates JH: Evidence of a "silent" bacilleemia in primary tuberculosis. Ann Intern Med 74:559, 1971
34. Nardell E, McInnis B, Thomas B, et al: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. N Engl J Med 315:1570, 1986
35. Powell KE, Meador MP, Farer LS: Recent trends in tuberculosis in children. JAMA 251:1289, 1984
36. Stead WW, Kerby GR, Schlueter DP, et al: The clinical spectrum of primary tuberculosis in adults: confusion with reinfection in the pathogenesis of chronic tuberculosis. Ann Intern Med 68:731, 1968
37. Berger HW, Mejia E: Tuberculous pleurisy. Chest 63:88, 1973
38. Lee C-H, Wang W-J, Lan R-S, et al: Corticosteroids in the treatment of tuberculous pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. Chest 94:1256, 1988
39. Alvarez S, Shell C, Berk SL: Pulmonary tuberculosis in elderly men. Am J Med 82:602, 1987

40. Heffner JE, Strange C, Sahn SA: The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. Arch Intern Med 148:1103, 1988
41. Miller WT, MacGregor RR: Tuberculosis: frequency of unusual radiographic findings. AJR 130:867, 1978
42. Levy H, Feldman C, Sacho H, et al: A reevaluation of sputum microscopy and culture in the diagnosis of pulmonary tuberculosis Chest 95:1193, 1989
43. Wallace JM, Deutsch AL, Harrell JH, et al: Bronchoscopy and transbronchial biopsy in evaluation of patients with suspected active tuberculosis. Am J Med 70:1189, 1981
44. Wheeler PW, Lancaster D, Kaiser AB: Bronchopulmonary cross-colonization and infection related to mycobacterial contamination of suction valves of bronchoscopes. J Infect Dis 159:954, 1989
45. Chan CH, Chan RC, Arnold M, et al: Bronchoscopy and tuberculostearic acid assay in the diagnosis of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis: a prospective study with the addition of transbronchial biopsy. QJ Med 82:15, 1992
46. Muthuswamy PP, Akbik F, Franklin C, et al: Management of major or massive hemoptysis in active pulmonary tuberculosis by bronchial arterial embolization. Chest 92:77, 1987
47. Dyer RA, Potgieter PD: The adult respiratory distress syndrome and bronchogenic pulmonary tuberculosis. Thorax 39:383, 1984
48. Caligiuri PA, Banner AS, Jensik RJ: Tuberculous main-stem bronchial stenosis treated with sleeve resection. Arch Intern Med 144:1302, 1984
49. Van den Brande PM, Van de Mierop F, Verbeken EK, et al: Clinical spectrum of endobronchial tuberculosis in elderly patients. Arch Intern Med 150:2105, 1990

50. Choe KO, Jeong HJ, Sohn HY: Tuberculous bronchial stenosis CT findings in 28 cases. *AJR* 155:971, 1990
51. Toppet M, Malfroot A, Derde MP, et al: Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstruction. *Arch Dis Child* 65:1222, 1990
52. Abbasi AA, Chemplavil JK, Farah S, et al: Hypercalcemia in active pulmonary tuberculosis. *Ann Intern Med* 90:324, 1979
53. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM: Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 141:347, 1990
54. Weir MR, Thomson GF: Extrapulmonary tuberculosis: experience of a community hospital and review of the literature. *Am J Med* 79:467, 1985
55. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al: Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore)* 70:384, 1991
56. Alvarez S, McCabe WR: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine (Baltimore)* 63:25, 1984
57. Munt PW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine (Baltimore)* 51:139, 1972
58. Sahn SA, Neff TA: Miliary tuberculosis. *Am J Med* 56:495, 1974
59. Kim JH, Langston AA, Gallis HA: Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 12:583, 1990

60. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine (Baltimore)* 59:352, 1980
61. Yu YL, Chow WH, Humphries MJ, et al: Cryptic miliary tuberculosis. *Q J Med* 59:421, 1986
62. Heap MJ, Bion JF, Hunter KR: Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 83:153, 1989
63. Olazábal F Jr: Choroidal tubercles. *JAMA* 200:374, 1967
64. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, et al: Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using the flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax* 41:681, 1986
65. Singh R, Joshi RC, Christie J: Generalised non-reactive tuberculosis: a clinicopathological study of four patients. *Thorax* 44:952, 1989
66. Hill AR, Premkumar S, Brustein S, et al: Disseminated tuberculosis in the acquired immunodeficiency syndrome era. *Am Rev Respir Dis* 144:1164, 1991
67. Weiss W, Flippin HF: The prognosis of tuberculous meningitis in the isoniazid era. *Am J Med Sci* 242:423, 1961
68. Hinman AR: Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis* 95:670, 1967
69. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, et al: Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 326:668, 1992
70. Naheedy MH, Azar-Kia B, Fine M: Radiologic evaluation of tuberculous meningitis. *Invest Radiol* 18:224, 1983

71. Klein NC, Damsker B, Hirschman SZ: Mycobacterial meningitis: retrospective analysis from 1970 to 1983. *Am J Med* 79:29, 1985
72. Stockstill MT, Kauffman CA: Comparison of cryptococcal and tuberculous meningitis. *Arch Neurol* 40:81, 1983
73. Alarcon F, Escalante L, Perez Y, et al: Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 47:1313, 1990
74. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, et al: Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 70:39, 1969
75. Murray HW, Brandstetter RD, Lavyne MH: Ventriculoatrial shunting for hydrocephalus complicating tuberculous meningitis. *Am J Med* 70:895, 1981
76. MacDonell AH, Baird RW, Bronze MS: Intramedullary tuberculomas of the spinal cord: case report and review. *Rev Infect Dis* 12:432, 1990
77. Talamas O, Del Brutto OH, Garda-Ramos G: Brain-stem tuberculoma: an analysis of 11 patients. *Arch Neurol* 46:529, 1989
78. Sibley WA, O'Brien JL: Intracranial tuberculomas: a review of clinical features and treatment. *Neurology* 6:157, 1956
79. Harder E, Al-Kawi MZ, Carney P: Intracranial tuberculoma: conservative management. *Am J Med* 74:570, 1983
80. Vengsarkar US, Ramkrishna PP, Parekh B, et al: Intracranial tuberculoma and the CT scan. *J Neurosurg* 64:568, 1986
81. Fowler NO: Tuberculous pericarditis. *JAMA* 266:99, 1991

82. Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J: Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 11:724, 1988
83. Carson TJ, Murray GF, Wilcox BR, et al: The role of surgery in tuberculous pericarditis. *Ann Thorac surg* 17:163, 1974
84. Long R, Younes M, Patton N, et al: Tuberculous pericarditis: longterm outcome in patients who received medical therapy alone. *Am Heart J* 117:1133, 1989
85. Strang JIG, Kakaza HHS, Gibson DG, et al: Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 2:1418, 1987
86. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, et al: Tuberculous pleural effusions. *Chest* 91:106, 1987
87. Maartens G, Bateman ED: Tuberculous pleural effusions: increased culture yield with bedside inoculation of pleural fluid and poor diagnostic value of adenosine deaminase. *Thorax* 46:96, 1991
88. Borhanmanesh F, Hekmat K, Vaezzadeh K, et al: Tuberculous peritonitis: prospective study of 32 cases in Iran. *Ann Intern Med* 76:567, 1972
89. Wolfe JH, Behn AR, Jackson BT: Tuberculous peritonitis and role of diagnostic laparoscopy. *Lancet* 1:852, 1979
90. Hulnick DH, Megibow AJ, Naidich DP, et al: Abdominal tuberculosis: CT evaluation. *Radiology* 157:199, 1985
91. Balthazar EJ, Gordon R, Hulnick D: Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR* 154:499, 1990
92. Vanderpool DM, O'Leary JP: Primary tuberculous enteritis. *Surg Gynecol Obstet* 167:167, 1988
93. Sherman S, Rohwedder JJ, Ravikrishnan KP, et al: Tuberculous enteritis and peritonitis: report of 36 general hospital cases. *Arch Intern Med* 140:506, 1980

94. Jakubowski A, Elwood RK, Enarson DA: Clinical features of abdominal tuberculosis. J Infect Dis 158:687, 1988

95. Simon HB, Weinstein AJ, PasternackMS, et al: Genitourinary tuberculosis: clinical features in a general hospital population. Am J Med 63:410, 1977

96. Premkumar A, Lattimer J, Newhouse JH: CT and sonography of advanced urinary tract tuberculosis. AJR 148:65, 1987

97. Shribman JH, Eastwood JB, Uff J: Immune complex nephritis complicating miliary tuberculosis. Br Med J 287:1593, 1983

98. Cohen AJ, Rosenstein ED: IgA nephropathy associated with disseminated tuberculosis. Arch Intern Med 145:554, 1985

99. Wolf JS Jr, McAninch JW: Tuberculous epididymo-orchitis: diagnosis by fine needle aspiration. J Urol 145:836, 1991

100. Davidson PT, Horowitz I: Skeletal tuberculosis: a review with patient presentations and discussion. Am J Med 48:77, 1970

101. Janssens J-P, De Haller R: General orthopaedics: spirial tuberculosis in a developed country. Clin Orthop 257:69, 1990

102. Cramer K, Seiler JG III, Milek MA: Tuberculous tenosynovitis of the wrist: two case reports. Clin Orthop 262:137, 1991

103. Wallace R, Cohen AS: Tuberculous arthritis: a report of two cases with review of biopsy and synovial fluid findings. Am J Med 61:277, 1976

104. Dall L, Long L, stanford J: Poncet's disease: tuberculous rheumatism. *Rev Infect Dis* 11:105, 1989
105. Huang DY: Tuberculous muscle abscess: an unusual presentation of tuberculosis. *Am J Med* 88:57N, 1990
106. Schuit KE, Powell DA: Mycobacterial lymphadenitis in childhood. *Am J Dis Child* 132:675, 1978
107. Shriner KA, Mathisen GE, Goetz MB: Comparison of mycobacterial lymphadenitis among persons infected with human immunodeficiency virus and seronegative controls. *Clin Infect Dis* 15:601, 1992
108. Lau SK, Wei WI, Kwan S, et al: Combined use of fine-needle aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck surg* 117:87, 1991
109. Lai KK, stottmeier KD, sherman IH: Mycobacterial cervical lymphadenopathy: relation of etiologic agents to age. *JAMA* 251:1286, 1984
110. Appling D, Miller RH: Mycobacterial cervically lymphadenopathy: 1981 update. *Laryngoscope* 1:1259, 1981
111. Jawahar MS, Sivasubramanian S, Vijayan VK, et al: short course chemotherapy for tuberculous lymphadenitis in children. *Br Med J* 301:359, 1990
112. Essop AR, Posen JA, Hodgkinson JH, et al: Tuberculosis hepatitis: a clinical review of 96 cases. *Q J Med* 212:465, 1984
113. Beyt BE Jr, Ortals DW, santacruz DJ, et al: Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. *Medicine (Baltimore)* 60:95, 1980
114. Rohwedder JJ: Upper respiratory tract tuberculosis: sixteen cases in a general hospital. *Ann Intern Med* 80:708, 1974

115. Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C, et al: Laryngeal tuberculosis: review of twenty cases. *Laryngoscope* 94:1094, 1984
116. Skolnik PR, Nadol JB Jr, Baker AS: Tuberculosis of the middle ear: review of the literature with an instructive case report. *Rev Infect Dis* 8:403, 1986
117. Farer LS, Lowell AM, Meador MP: Extrapulmonary tuberculosis in the United states. *Am J Epidemiol* 109:205, 1979
118. Lunn JA, Johnson AJ: Comparison of the tine and Mantoux tuberculin tests: report of the Tuberculin subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Association. *Br Med J* 1:1451, 1978
119. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR* 407:27, 1991
120. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, et al: High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 268:504, 1992
121. Thompson NJ, Glassroth JL, Snider DE Jr, et al: The booster phenomenon in serial tuberculin testing. *Am Rev Respir Dis* 119:587, 1979
122. Valenti WM, Andrews BA, Presley BA, et al: Absence of the booster phenomenon in serial tuberculin skin testing. *Am Rev Respir Dis* 125:323, 1982
123. Morse DL, Hansen RE, Grabau JC, et al: Tuberculin conversions in Indochinese refugees: an assessment of boosting and anergy. *Am Rev Respir Dis* 132:516, 1985
124. Burstin SJ, Muspratt JA, Rossing TH, et al: The tuberculin test: studies of the dynamics of reactivity to tuberculin and Candida antigen in institutionalized patients. *Am Rev Respir Dis* 134:1072, 1986

125. Van den Brande P, Demedts M: Four-stage tuberculin testing in elderly subjects induces age-dependent progressive boosting. *Chest* 101:447, 1992
126. Mori T, Shiozawa K: suppression of tuberculin hypersensitivity caused by rubella infection. *Am Rev Respir Dis* 131:886, 1985
127. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis: Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUA T trial. *Bull WHO* 60:555, 1982
128. Snider DE Jr, Caras GJ, Koplan JP: Preventive therapy with isoniazid: cost effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 255:1579, 1986
129. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service Cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 117:991, 1978
130. Severe isoniazid-associated hepatitis-New York, 1991-1993. *MMWR* 42:545, 1993
131. Recommendations of the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis: Screening for tuberculosis and tuberculous infection in high-risk populations and the use of preventive therapy for tuberculous infection in the United States. *MMWR* 39(RR-8):1, 1990
132. Rose DN, Schechter CB, Silver AL: The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis: a decision analysis for low-risk tuberculin reactors. *JAMA* 256:2709, 1986
133. Stead WW, To T, Harrison RW, et al: Benefit-risk considerations in preventive treatment for tuberculosis in elderly persons. *Ann Intern Med* 107:843, 1987
134. McGlynn KA, Lustbader ED, Sharrar RG, et al: Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Respir Dis* 134:666, 1986

135. Clemens JD, Chuong JJH, Feinstein AR: The BCG controversy: a methodological and statistical reappraisal. JAMA 249:2362, 1983
136. BCG: Bad news from India (editorial). Lancet 1:73, 1980
137. Curtis HM, Leck I, Bamford FN : Incidence of childhood tuberculosis after neonatal BCG vaccination. Lancet 1:145, 1984
138. Sutherland I, Springett VH: Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. Tubercle 68:81, 1987
139. Young TK, Hershfield ES: A case-control study to evaluate the effectiveness of mass neonatal BCG vaccination among Canadian Indians. Am J Public Health 76:783, 1986
140. Houston S, Fanning A, Soskolne CL, et al: The effectiveness of bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculosis: a case-control study in Treaty Indians, Alberta, Canada. Am J Epidemiol 131:340, 1990
141. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP): Use of BCG vaccines in the control of tuberculosis: a joint statement by the ACIP and the Advisory Committee for Elimination of Tuberculosis. MMWR 37:663, 1988
142. Snider DE Jr: Bacille Calmette-Guérin vaccinations and tuberculin skin tests. JAMA 253:3438, 1985
143. Rosenberg SA, Seipp C, sears HF: Clinical and immunologic studies of disseminated BCG infection. Cancer 41:1771, 1978
144. Au FC, Webber B, Rosenberg SA: Pulmonary granulomas induced by BCG. Cancer 41:2209, 1978
145. Gupta RC, Lavengood R Jr, Smith JP: Miliary tuberculosis due to intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. Chest 94:1296, 1988

146. Coppes MJ, Olivieri NF, Howes M, et al: Mycobacterial brain abscess possibly due to bacille Calmette-Guerin in an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 14:662, 1992
147. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, et al: Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 147:596, 1992
148. Johnston RF, Wildrick KH: "state of the art" review: the impact of chemotherapy on the care of patients with tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 109:636, 1974
149. Dutt AK, Miller DL, Reagan WP, et al: Follow-up of patients with tuberculosis treated in a general hospital program: treatment largely as outpatients by community physicians. *Chest* 74:19, 1978
150. Bolan G, Laurie RE, Broome CV: Red man syndrome: inadvertent administration of an excessive dose of rifampin to children in a day-care center. *Pediatrics* 77:633, 1986
151. Baciewicz AM, self TH: Rifampin drug interactions. *Arch Intern Med* 144:1667, 1984
152. Sarma GR, Immanuel C, Kailasam S, et al: Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid: a possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis* 133:1072, 1986
153. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 99:465, 1991
154. Wu JC, Lee SD, Yeh PF, et al: Isoniazid-rifampin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 98:502, 1990
155. Isley WL: Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Ann Intern Med* 107:517, 1987

156. Dutt AK, Jones L, Stead WW: short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid-rifampin. *Chest* 75:441, 1979
157. Varughese A, Brater DC, Benel LZ, et al: Ethambutol kinetics in patients with impaired renal function. *Am Rev Respir Dis* 134:34, 1986
158. O'Brien RJ, Lyle MA, Snider DE Jr: Rifabutin (ansamycin LM 427): a new rifamycin-s derivative for the treatment of mycobacterial diseases. *Rev Infect Dis* 9:519, 1987
159. Heifets LB, Iseman MD: Determination of in vitro susceptibility of mycobacteria to ansamycin. *Am Rev Respir Dis* 132:710, 1985
160. Clofazimine for leprosy and *Mycobacterium avium* complex infections. *Med Lett Drugs Ther* 29:77, 1987
161. Leysen DC, Haemers A, Pattyn SR: Mycobacteria and the new quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 33:1, 1989
162. Livengood JR, Sigler TG, Foster LR, et al: Isoniazid-resistant tuberculosis: a community outbreak and report of a rifampin prophylaxis failure. *JAMA* 253:2847, 1985
163. Angel JH: short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis: a controlled trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 2:1102, 1976
164. American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis* 134:355, 1986
165. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 112:397, 1990
166. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis: Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. *MMWR* 42(RR-7):1, 1993

167. Barnes PF: The influence of epidemiologic factors on drug resistance rates in tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 136:325, 1987
168. Zhang Y, Heym B, Allen B, et al: The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 358:591, 1992
169. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):1, 1992
170. Meeting the challenge of multidrug-resistant tuberculosis: summary of a conference. *MMWR* 41(RR-11):51, 1992
171. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 41(RR-11):61, 1992
172. Beck-Sague C, Dooley SW, Hutton MD, et al: Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. *JAMA* 268:1280, 1992
173. Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al: Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug-resistant bacilli. *Ann Intern Med* 117:184, 1992
174. Sbarbaro JA, Catlin BJ, Iseman M: Long-term effectiveness of intermittent therapy for tuberculosis: final report of three Denver studies. *Am Rev Respir Dis* 121:172, 1980
175. Dutt AK, Moers D, Stead WW: short-course chemotherapy for tuberculosis with mainly twice-weekly isoniazid and rifampin: community physicians' seven-year experience with mainly outpatients. *Am J Med* 77:233, 1984
176. Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy. *MMWR* 29:97, 1980
177. Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al: A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis: a twice weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 112:407, 1990

178. Castelo A, Jardim JRB, Goihman S, et al: Comparison of daily and twice-weekly regimens to treat pulmonary tuberculosis. *Lancet* 2:1173, 1989
179. Good JT Jr, Iseman MD, Davidson PT, et al: Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 140:492, 1981
180. Reis FJ, Bedran MB, Moura JA, et al: six-month isoniazid-rifampin treatment for pulmonary tuberculosis in children. *Am Rev Respir Dis* 142:996, 1990
181. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, et al: surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac surg* 52:1108, 1991
182. Noble RC: Infectiousness of pulmonary tuberculosis after starting chemotherapy: review of the available data on an unresolved question. *Am J Infect Control* 9:6, 1981
183. Epidemiologic notes and reports: bovine tuberculosis-Pennsylvania. *MMWR* 39:201, 1990
184. Wilkins EGL, Griffiths RJ, Roberts C: Pulmonary tuberculosis due to *Mycobacterium bovis*. *Thorax* 41:685, 1986
185. Fanning A, Edwards S: *Mycobacterium bovis* infection in human beings in contact with elk (*Cervus elaphus*) in Alberta, Canada. *Lancet* 338:1253, 1991
186. Dalovisio JR, Stetter M, Mikota-Wells S: Rhinoceros' rhinorrhea. cause of an outbreak of infection due to airborne *Mycobacterium bovis* in zookeepers. *Clin Infect Dis* 15:598, 1992
187. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 112:940, 1990
188. Brooks RW, Parker BC, Gruft H, et al: Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria: V. Numbers in eastern United States soils and correlation with soil characteristics. *Am Rev Respir Dis* 130:630, 1984

189. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. J Infect Dis 146:829, 1982
190. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr: The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States: results from a national survey. Am Rev Respir Dis 135:1007, 1987
191. Palmer CE, Edwards LB: Identifying the tuberculous infected: the dual-test technique. JAMA 205:167, 1968
192. Wolinsky E: Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 15:13, 1992
193. Alessi DP, Dudley JP: Atypical mycobacteria-induced cervical adenitis: treatment by needle aspiration. Arch Otolaryngol Head Neck surg 114:664, 1988
194. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, et al: Radiographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium kansasii*. AJR 131:985, 1978
195. Dutt AK,stead WW. Long-term results of medical treatment in *Mycobacterium intracellulare* infection. Am J Med 67:449, 1979
196. Albelda SM, Kern JA, Marinelli DL, et al: Expanding spectrum of pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. Radiology 157:289, 1985
197. Lillo M, Orengo S, Cernoch P, et al: pulmonary and disseminated infection due to *Mycobacterium kansasii*: a decade of experience. Rev Infect Dis 12:760, 1990
198. Hjeltn U, Kaustová J, Kubin M, et al: susceptibility of *Mycobacterium kansasii* to ethambutol and its combination with rifamycins, ciprofloxacin and isoniazid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 11:51, 1992
199. Lavy A, Rusu R, Shaheen S: *Mycobacterium avium-intracellulare* in clinical specimens: etiological factor or contaminant? Isr J Med Sci 26:374, 1990

200. Prince DS, Peterson DD, steiner RM, et al: Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med 321:863, 1989
201. Reich JM, Johnson RE: *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease: incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. Am Rev Respir Dis 143:1381, 1991
202. Hummer D, Pitlik SD, Block C, et al: Aquarium-borne *Mycobacterium marinum* skin infection: report of a case and review of the literature. Arch Dermatol 122:698, 1986
203. Chow SP, Ip FK, Lau JHK, et al: *Mycobacterium marinum* infection of the hand and wrist: results of conservative treatment in twenty-four cases. J Bone Joint surg 69:1161, 1987
204. Wallace RJ Jr, Swenson JM, silcox VA, et al: spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 5:657, 1983
205. Cooper JF, Lichtenstein MJ, Graham BS, et al: *Mycobacterium chelonae*: a cause of nodular skin lesions with a proclivity for renal transplant recipients. Am J Med 86:173, 1989
206. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. J Infect Dis 166:405, 1992
207. Friedman BF, Edwards D, Kirkpatrick CH: *Mycobacterium avium-intracellulare*: cutaneous presentations of disseminated disease. Am J Med 85:257, 1988
208. Pierce PF, DeYoung DR, Roberts GD: Mycobacteremia and the new blood culture systems. Ann Intern Med 99:786, 1983
209. Laskowski LF, Marr JJ, Curtin JA, et al Follow-up on mycobacterial contamination of porcine heart valve prostheses-United States, MMWR 27:92, 1978

210. Lohr DC, Goeken JA, Doty DB, et al: *Mycobacterium gordonae*: infections of a prosthetic aortic valve. JAMA 239:1528, 1978
211. Rumisek JD, Albus RA, Clarke JS: Late *Mycobacterium chelonae* bioprosthetic valve endocarditis: activation of implanted contaminant? Ann Thoracic surg 39:277, 1985
212. Hoy JF, Rolston KVJ, Hopfer RL, et al: *Mycobacterium fortuitum* bacteremia in patients with cancer and long-term venous catheters, Am J Med 83:213, 1987
213. Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, et al: *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. N Engl J Med 317:197, 1987
214. Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, et al: *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice, N Engl J Med 319:978, 1988
215. Lowry PW, Beck-sague CM, Bland LA, et al : *Mycobacterium chelonae* infection among patients receiving high-flux dialysis in a hemodialysis clinic in California. J Infect Dis 161:85, 1990
216. Mycobacterial infections associated with augmentation mammoplasty-Florida, North Carolina, Texas. MMWR 27:513, 1978
217. Raad II, Vartivarian S, Khan A, et al: Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review, Rev Infect Dis 13:1120, 1991
218. McWhinney PHM, Yates M, Prentice HG, et al: Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient, Clin Infect Dis 14:1208, 1992
219. Zakowski P, Aigiel S, Berlin GW, et al: Disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, JAMA 248:2980, 1982

220. Macher AM, Kovacs JA, Gill V, et al: Bacteremia due to *Mycobacterium avium-intracellulare* in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 99:782, 1983
221. Bennett C, Vardiman J, Golomb H: Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med* 80:891, 1986
222. Moran JF, Alexander LG, Staub EW, et al: Long-term results of pulmonary resection for atypical mycobacterial disease. *Ann Thoracic Surg* 35:597, 1983
223. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, et al: Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA* 268:1581, 1992
224. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, et al: Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 324:1644, 1991
225. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al: A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 320:545, 1989
226. Pitchenik AE, Cole C, Russell BW, et al: Tuberculosis, atypical mycobacteriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haitian and non-Haitian patients in south Florida. *Ann Intern Med* 101:641, 1984
227. Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 136:570, 1987
228. Chaisson RE, Slutkin G, et al: Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 159:96, 1989
229. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, et al: Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 256:362, 1986

230. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, et al: Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. Am Rev Respir Dis 140:1611, 1989
231. Pitchenik AE, Robinson HA: The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrom(AIDS) and pre-AIDS. Am Rev Respir Dis 131:393, 1985
232. Small PM, Schechter GF, Goodman PC, et al: Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 324:289, 1991
233. Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. Centers for Disease Control. U.S. Department of Health and Human Services. Ann Intern Med 106:254, 1987
234. Stoneburner R. Laroche E. Prevots R. et al: Survival in a cohort of human immunodeficiency virus-infected tuberculosis patients in New York City. implications for the expansion of the AIDS case definition. Arch Intern Med 152:2033, 1992
235. Graham NM. Nelson KE. Solomon L, et al: Prevalence of tuberculin positivity and skin test anergy in HIV-1-seropositive and -seronegative intravenous drug users. JAMA 267:369, 1992
236. Guthertz LS, Damsker B. Bottone EJ, et al: *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* infections in patients with and without AIDS. J Infect Dis 160:1037, 1989
237. Havlik JA Jr, Horsburgh CR Jr, Metchock B, et al: Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection: clinical identification and epidemiologic trenas. J Infect Dis 165:577, 1992
238. Horsburgh CR, Selik RM: The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Am Rev Respir Dis 139:4, 1989

239. Horsburgh CR Jr: *Mycobacterium avium* complex infection in thacquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324:1332, 1991
240. Damsker B, Bottone EJ: *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* from the intestinal tracts of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: concepts regarding acquisition and pathogenesis. J Infect Dis 151:179, 1985
241. Wong B, Edwards FF, Kiehn TE, et al: Continuous high-grade *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. Am J Med 78:35, 1985
242. Agins BD, Berman DS, Spicehandler D: Effect of combined therapy with ansamycin, clofazimine, ethambutol, and isoniazid for *Mycobacterium avium* infection in patients with AIDS. J Infect Dis 159:784, 1989.
243. Eng RHK, Forrester C, Smith SM, et al: *Mycobacterium xenopi* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Chest 86:145, 1984
244. Levine B, Chaisson RE: *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HJV) infection. Ann Intern Med 114:861, 1991
245. Brady MT, Marcon MJ, Maddux H: Broviac catheter-related infection due to *Mycobacterium fortuitum* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Pediatr Infect Dis 6:492, 1987
246. Dever LL, Martin JW, Seaworth B: Varied presentations and responses to treatment of infections caused by *Mycobacterium haemophilum* in patients with AIDS. Clin Infect Dis 14:1195, 1992
247. Böttger EC, Teske A, Kirschner P, et al: Disseminated "*Mycobacterium genavense*" infection in patients with AIDS. Lancet 340:76, 1992
248. Winters RE, Hanh LQ, Chin J: Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 34:227, 1985

249. Leprosy situation in the world and multidrug therapy coverage. *Weekly Epidemiol Rec* 67:153, 1992
250. Neill MA, Hightower AW, Broome CV: Leprosy in the United States, 1971-1981. *J Infect Dis* 152:1064, 1985
251. Mastro TD, Redd SC, Breiman RF: Imported leprosy in the United States, 1978 through 1988: an epidemic without secondary transmission. *Am J Public Health* 82:1127, 1992
252. Jacobson RR, Trautman JR: The diagnosis and treatment of leprosy. *South Med J* 69:979, 1976
253. Van Eden W, Gonzalez NM, de Vries RRP, et al: HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 151:9, 1985
254. Bullock WE: Leprosy: a model of immunological perturbation in chronic infection. *J Infect Dis* 137:341, 1978
255. Van Voorhis WC, Kaplan G, Sarno EN, et al: The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. *N Engl J Med* 307:1593, 1982
256. Nelson EE, Wong L, Uyemura K, et al: Lepromin-induced suppressor cells in lepromatous leprosy. *Cell Immunol* 104:99, 1987
257. Cohn ZA, Kaplan G: Hansen's disease, cell-mediated immunity, and recombinant lymphokines. *J Infect Dis* 163:1195, 1991
258. Drutz DJ, Chen TSN, Lu W-H: The continuous bacteremia of lepromatous leprosy. *N Engl J Med* 287:159, 1972
259. Increase in prevalence of leprosy caused by dapsone-resistant *Mycobacterium leprae*. *MMWR* 30:637, 1982
260. Gelber RH, Siu P, Tsang M, et al: Effect of low-level and intermittent minocycline therapy on the growth of *Mycobacterium leprae* in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 35:992, 1991

261. Franzblau SG, White KE: Comparative in vitro activities of 20 fluoroquinolones against *Mycobacterium leprae*. Antimicrob Agents Chemother 34:229, 1990
262. Ji B, Perani EG, Grosset JH: Effectiveness of clarithromycin and minocycline alone and in combination against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. Antimicrob Agents Chemother 35:579, 1991
263. Fine P, Dockrell H: Leprosy vaccines. Vaccine 9:291, 1991
264. Haburchak DR, Jeffery B, Higbee JW, et al: Infections caused by rhodochrous. Am J Med 65:298, 1978