

Tuberculosis y esteroides

Dr. PEDRO PABLO PINO ALFONSO,¹ Dr. CARLOS GASSIOT NUÑO,¹ Dr. JUAN C. RODRÍGUEZ VÁZQUEZ,² Dr. ISIDORO PÁEZ PRATS,² Dr. JOSÉ GUNDIÁN GONZÁLEZ² Y Téc. MAGALYS VERDECIA RODRÍGUEZ³

RESUMEN

Se revisó lo escrito en la literatura sobre el efecto que pudieran tener los corticosteroides, tan ampliamente usados en la actualidad, en el desencadenamiento de la tuberculosis y su presentación con cuadros clínicos atípicos. Se analizaron las ventajas que pueda o no tener el uso de los corticosteroides como terapia adjunta en sus distintas formas clínicas y localizaciones.

Descriptores DeCS: TUBERCULOSIS/quimioterapia; CORTICOSTEROIDES/uso terapéutico.

El resurgimiento de la tuberculosis (TB) en la última década de este milenio obedece a múltiples razones y, entre ellas, tiene gran importancia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) que, como es conocido, produce una depresión de la inmunidad celular que compromete este sistema defensivo, tan importante en la batalla del organismo humano contra el bacilo tuberculoso. Según datos de la OMS, las cifras de coinfectados con SIDA y TB en el mundo asciende a 5 000 000 de personas. La incidencia de TB en pacientes con SIDA es 500 veces mayor que en la población general^{1,2} y tiene un mayor riesgo de que ésta sea extrapulmonar.

Existen múltiples enfermedades en las que es necesario el uso prolongado y a grandes dosis de corticosteroides, medicamentos que se plantea pueden afectar adversamente las defensas del organismo en su lucha contra las infecciones. Estas drogas pueden inhibir la liberación de quininas, la quimiotaxis de los neutrófilos y la liberación de monocitos en la

sangre, también producen redistribución de los linfocitos e inhibición de su metabolismo celular, así como inhiben la liberación de enzimas liposomales de los macrófagos.³ Se hace evidente una supresión o modificación de la inmunidad mediada por células, de ahí su semejanza con el SIDA desde el punto de vista teórico⁴ y existe, por tanto, la preocupación de que el uso prolongado de corticosteroides puede aumentar el riesgo de desarrollar una TB activa, con más probabilidad de que sea diseminada o con presentación atípica, lo que requiere un mayor trabajo diagnóstico.⁵ El uso de los corticosteroides produce aumento de peso y reduce la fiebre, por lo que la pérdida de peso y el aumento de la temperatura características de la presentación clínica de la TB se enmascaran. Otra acción conocida es la disminución de la respuesta del organismo al *test* de tuberculina.^{4,6,7} No parece influenciar en la presencia del bacilo en el esputo.

Existen controversias y opiniones opuestas sobre si realmente el uso de los corticosteroides por determinado período y a determinadas dosis aumenta el riesgo de reactivar una TB latente o facilita el desarrollo de una nueva infección,^{8,9} por lo que haremos algunas consideraciones al respecto sobre la base

¹ Especialista de II Grado en Neumología.

² Especialista de I Grado en Medicina Interna.

³ Técnico Medio en Enfermería.

del resultado de múltiples estudios realizados a lo largo del tiempo y en diferentes latitudes.

DESARROLLO

Comenzamos con un estudio retrospectivo en Noruega llevado a cabo por *Harnaes y Bergmann*,¹⁰ en éste se analizaron 1 355 pacientes que habían padecido TB en un período de 9 años. Se incluyeron los pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides, al menos durante los 6 meses que antecedieron al diagnóstico. Las principales enfermedades por las que éstos recibían corticosteroides eran: sarcoidosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades del colágeno, enfermedades malignas y otras. Sólo 40 (3 %) de estos pacientes tuvieron reactivación de una TB antigua y no se presentaron casos de infección nueva. Los autores consideraron que las reactivaciones se debieron más al mal estado de salud secundario a la enfermedad de base que al tratamiento corticosteroideo. Este trabajo no puso de manifiesto que el uso de corticosteroides aumentara el número de casos de reactivación de la TB.

En la literatura se reporta un caso¹¹ en el que se produce una reactivación de una TB latente después del uso prolongado de triancinolona dentro de una lesión que loideia. Este caso no demuestra nada, pero nos hace pensar que la posibilidad de la reactivación de la TB existe cuando abusamos de los esteroides.

En otro reporte¹² se comparó de forma retrospectiva la presentación de TB en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial crónica tratados con esteroides, con otro grupo que no recibían este tratamiento. Se siguieron por un promedio de 29 meses. La dosis de corticosteroides entre los pacientes estudiados no fue significativamente diferente. El promedio de la dosis de corticosteroides entre los pacientes que desarrollaron TB fue de 10,9 mg/día, hubo 166,7 frente a 225,7 casos de TB por 10 000 pacientes por año en el grupo tratado y el no tratado, respectivamente. Este trabajo retrospectivo no demostró diferencias significativas entre ambos grupos y por lo tanto, tampoco que hubiera un mayor riesgo de desarrollar TB cuando se usan dosis moderadas de corticosteroides.

En otro reporte de *Millar y Horne*¹³ en el que se describen 11 pacientes que desarrollaron TB mientras recibían tratamiento con corticosteroides en dosis variables, que oscilaban entre 5 y 200 mg/d, de prednisolona por un tiempo que osciló entre 2,5 meses y 10 años, 3 de los cuales recibían también otras drogas inmunosupresoras y todos padecían enfermedades crónicas como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, asma, trasplante renal y otras, la acción de los corticosteroides enmascaró la pérdida de peso, la producción de esputo y disnea por lo que el diagnóstico se retardó. Este estudio nos muestra que cuando usamos esteroides a altas dosis y por períodos prolongados debemos tener presente la posibilidad del desarrollo de una TB activa.

En un estudio de casos controlados de trabajadores de las minas de oro de Sudáfrica se compararon 151 mineros asmáticos que no recibían tratamiento esteroideo con 52 que recibían éste crónicamente, ninguno recibió tratamiento profiláctico para la TB. El grupo tratado se mantenía con una dosis de 10 a 40 mg 3 veces por semana, el seguimiento fue por un promedio de 48 meses. El riesgo por año de desarrollar TB pulmonar que podría atribuirse a la terapia de mantenimiento con corticosteroides fue equivalente a un caso de TB pulmonar por 80 años de terapia esteroidea. En este estudio sólo se observaron 8 casos de TB, 4 en cada grupo ($p = 0,12$). Como no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de TB, los autores concluyeron que no es necesaria la eliminación de los corticosteroides en los pacientes asmáticos por la preocupación del posible desarrollo de una TB y que en los pacientes con terapia esteroidea prolongada no es necesario el uso de tratamiento profiláctico anti TB.¹⁴

En un análisis,¹⁵ 132 pacientes con asma y tratamiento con corticosteroides fueron estudiados para determinar la prevalencia de infección de TB y la positividad del *test* de tuberculina. Para incluirse en el estudio no debían estar recibiendo tratamiento profiláctico con isoniacida y el tratamiento esteroideo debía ser por un período de 2 meses o más.

Un grupo de pacientes (60 %) recibía el tratamiento en días alternos con una dosis promedio de 17,2 mg; en el resto (40 %), la dosis promedio fue de 16 mg/d. No hubo diferencias en la distribución de los *test* de tuberculina negativos en los pacientes

que recibían esteroides en días alternos, cualquiera que fuera la dosis. Por otro lado, en los pacientes con régimen diario cuando el tratamiento excedía de 19 mg/d todos los *test* cutáneos fueron negativos. En este estudio se concluye que el resultado del *test* de tuberculina de potencia intermedia es confiable en los pacientes que reciben corticosteroides en días alternos y en aquéllos cuyas dosis es menor de 15 mg/d de prednisona o su equivalente.

Por último, en otro reporte³ de 14 casos que fueron diagnosticados de TB en el momento en que eran tratados con corticosteroides, en 5 de ellos al momento del diagnóstico la enfermedad era diseminada, en todos los casos faltaba alguno o algunos de los síntomas clásicos de TB, como fiebre, sudación nocturna, malestar general y pérdida de peso. Este estudio no demostró que la TB puede ser reactivada por el uso de esteroides, pero sí que su efecto antiinflamatorio puede alterar la forma de presentación de dicha enfermedad como habíamos visto anteriormente en otro estudio.

CONSIDERACIONES COMO FORMA DE RESUMEN DE LO VISTO HASTA ESTE MOMENTO

- No hay estudios prospectivos con casos controles que evalúen el riesgo de los individuos con un *test* de tuberculina positivo y tratamiento con corticosteroides de desarrollar una TB o una reactivación de una infección previa.
- A pesar de lo anteriormente planteado, los pacientes que van a recibir una terapia prolongada corticosteroidea por otras enfermedades pueden tener el riesgo de desarrollar o reactivar una TB preexistente.
- Los pacientes en tratamiento con corticosteroides tienen una mayor probabilidad de desarrollar una TB diseminada o de forma atípica en su presentación.
- Se puede considerar 15 mg/d de prednisona, o su equivalente, como la dosis máxima que puede utilizarse prolongadamente sin aumentar el riesgo de padecer TB.
- Cuando se utiliza la corticoterapia en días alternos a dosis no muy altas la prueba de tuberculina se comporta como en individuos inmunocompetentes. Lo mismo ocurre cuando la dosis es diaria, pero igual o menor a 15 mg/d de prednisona o su equivalente.

- Se debe recomendar a los pacientes antes de comenzar una terapia prolongada con esteroides una prueba de tuberculina, si resulta positiva se debe descartar TB activa, si no es así recomendamos hacer quimioprofilaxis con isoniacida a las dosis y por el tiempo recomendado en nuestro programa.
- No recomendamos tratamiento profiláctico en pacientes que reciben corticosteroides en días alternos o en dosis diarias menores de 15 mg/d de prednisona o su equivalente.

USO DE LOS CORTICOSTEROIDES COMO TERAPIA ADJUNTA EN LA TUBERCULOSIS

Se emplean cuantiosos recursos en la lucha contra la TB, el mundo actual tiene a su disposición una efectiva quimioterapia contra esta enfermedad, sin embargo, su morbilidad y mortalidad alcanzan cifras sorprendentes, en ocasiones se presentan respuestas paradójicas ante combinaciones de drogas de probada efectividad y también una evolución desfavorable por diversos factores que complican el tratamiento, como es el caso de la isoniacida, una droga de un gran poder bactericida, que por la rapidez con que destruye los bacilos aumenta la inflamación del cerebro en la meningitis tuberculosa e incrementa el deterioro neurológico de los pacientes. Es también conocido que el organismo desata sus mecanismos defensivos a nivel local para defenderse del bacilo tuberculoso, la llamada respuesta inflamatoria que al depender del órgano o nivel que ocurra puede producir signos y síntomas de gran envergadura, que inclusive puede causar la muerte o dejar secuelas en ocasiones invalidantes. Éstas son algunas de las razones que han llevado a los médicos durante años a pensar en que el uso de los corticosteroides (potentes drogas antiinflamatorias) es útil y necesario como terapia adjunta en algunas formas y manifestaciones clínicas específicas de la TB,¹⁶ además de otras circunstancias que comentaremos más adelante. Los criterios que se expondrán son el resultado de la revisión de múltiples publicaciones aparecidas en el mundo desde los años 50 hasta nuestros días.

Ya a comienzos de la década de los 50 se investigó en animales el efecto de los corticosteroides en la infección tuberculosa;¹⁷ en estos estudios no se usó quimioterapia específica y se observó un aumento de la virulencia de los bacilos y, por consiguiente, un

efecto deletéreo sobre los hospederos. Unos años después se hicieron ensayos con el uso de drogas antituberculosas, conjuntamente con los corticosteroides y los resultados demostraron que desaparecían los efectos nocivos de estos últimos.¹⁸ Sobrevinieron más estudios con la combinación mencionada anteriormente que arrojaron distintos resultados, pero se mantuvo la idea de que los corticosteroides podían mejorar los mismos.¹⁹⁻²³

UTILIDAD DE LOS CORTICOSTEROIDES EN LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES DE LA TUBERCULOSIS

TUBERCULOSIS PULMONAR

En general, los múltiples estudios realizados²⁴⁻³¹ al medir diferentes parámetros y al buscar las ventajas de los corticosteroides cuando se usan con la quimioterapia antituberculosa en la enfermedad limitada al parénquima pulmonar, nos permiten hacer algunas consideraciones.

Al compararse la evolución clínica de los pacientes tratados con corticosteroides con los grupos controles se observa una mejoría más rápida en los primeros, es más evidente en los pacientes con enfermedad severa. Lo mismo ocurre con las manifestaciones radiológicas, con la excepción de las cavernas cuya velocidad de resolución no se altera. Analizado individualmente, el significado de estos resultados es incierto.

Al analizar detenidamente distintos ensayos, no hay efectos beneficiosos a largo plazo en cuanto a mortalidad y enfermedad restrictiva crónica. En unos pocos pacientes se produce un fenómeno de rebote cuando los corticosteroides se descontinúan de forma abrupta.

La asociación de corticosteroides a un régimen de quimioterapia inadecuada siempre es dañino para el paciente. La aceleración o disminución de la velocidad de eliminación del bacilo del esputo no depende del uso de los corticosteroides, sino de una buena terapia específica.

PERICARDITIS TUBERCULOSA

Son varios los efectos beneficiosos del uso de los corticosteroides en las distintas fases de un de-

rrame pericárdico tuberculoso que salieron a la luz en diferentes estudios.³²⁻³⁴ Todo parece indicar que en la pericarditis aguda hay una mayor rapidez en la disminución del líquido y se obstaculiza su reaccumulación en los pacientes tratados con corticosteroides, disminuye así el número de técnicas invasivas para resolver este problema. De una manera indirecta en esta fase hay un efecto favorable sobre la mortalidad, pues al reducirse la cantidad de líquido pericárdico hay menos trastornos hemodinámicos que pueden causar la muerte. En la fase constrictiva también hay un efecto positivo sobre los síntomas y la hemodinámica, pero no hay reducción del riesgo de muerte.

Como dato muy importante, no parece existir influencia de los corticosteroides, a pesar de la fase en que se usen, en su evolución hacia una pericarditis constrictiva crónica.

PLEURITIS TUBERCULOSA

El daño pleural con el consiguiente derrame asociado a la invasión tuberculosa no quedó olvidado por los investigadores, que en varios estudios trataron de demostrar las bondades de los corticosteroides en esta variedad clínica.³⁵⁻³⁹

Todos los resultados, de una manera u otra, sugieren que las lesiones cicatrizales persistentes en la radiografía de tórax disminuyen con la terapia adjunta de corticosteroides, aunque este resultado no tenga una buena correlación con la clínica.

Hay acuerdo entre los autores de que los síntomas agudos, -fiebre, disnea y dolor- desaparecen más rápidamente sin que esto signifique que haya una acción clara sobre la prevención de la enfermedad restrictiva del pulmón, secundaria a la fibrosis.

Ante la posibilidad de utilizar la instilación local de corticosteroides en el espacio pleural como forma ventajosa de tratamiento que evitaría reacciones secundarias sistémicas y una mejor evolución, se encaminaron algunas investigaciones, cuyos resultados apoyan a la terapia sistémica como más efectiva.

Las dosis de corticosteroides fueron variables, oscilaron entre 20 y 40 mg/d de prednisona o su equivalente por 4 a 8 sem. No existen ventajas con otros regímenes de distinta duración y dosis.

MENINGITIS TUBERCULOSA

Con mayor o menor rigor científico se han realizado varios ensayos para ver o estudiar los efectos de los corticosteroides combinados con la terapia antituberculosa sobre el sistema nervioso central en la meningitis TB.⁴⁰⁻⁴⁶

En varios de estos estudios, con el uso de los corticosteroides se observó una mejoría de las anomalías del líquido cefalorraquídeo mucho más rápida, incluyendo el aumento de presión, se demostró también una mayor supervivencia y un número menor de secuelas. En 2 de los estudios como conclusión importante se planteó que el mayor beneficio de los corticosteroides se vio en los pacientes con un grado intermedio de la enfermedad, momento éste que se caracteriza por somnolencia, paresia simple de nervios craneales, hemiparesia, etc. Con menor efectividad en los estadios temprano y tardío (coma).

La dosis adecuada es de 8-12 mg/d de dexametazona o dosis equivalentes de prednisona por períodos mayores de 4 sem, el tratamiento por un tiempo menor no es efectivo.

TUBERCULOSIS ENDOBRONQUIAL

Planteándose como objetivo reducir la posible estenosis, se han utilizado los corticosteroides en la tuberculosis endobronquial, pero los resultados son anecdóticos,⁴⁷ no existe hasta el momento ningún estudio clínico serio que sostenga esta hipótesis. Se plantea que los corticosteroides son útiles cuando se produce una reacción de hipersensibilidad bronquial en respuesta a la liberación de tuberculoproteínas cuando el bacilo es destruido por el tratamiento, pero que es inefectivo en los casos de severo daño intraluminal con extensa fibrosis.

COMPRESIÓN BRONQUIAL POR ADENOPATÍAS Y LINFADENITIS PERIFÉRICA TUBERCULOSA

Es hecho conocido el aumento de volumen de los ganglios linfáticos con exacerbación del proceso inflamatorio y el dolor al principio de la quimioterapia anti-TB específica cuando existe toma ganglionar por la enfermedad. Hay estudios que demostraron

los beneficios del uso de los corticosteroides como terapia adjunta^{48,49} ante la presencia de adenopatías mediastinales e hiliares que producían compresión bronquial. La mejoría radiológica y broncoscópica fue más rápida en los pacientes tratados con esteroides. Lo anteriormente planteado podríamos extrapolarlo a la situación en que hayan adenopatías periféricas, sin embargo, no hay estudios controlados que permitan afirmar que los corticosteroides son útiles como terapia combinada en la linfadenitis periférica tuberculosa.

TUBERCULOSIS MILIAR

De los estudios existentes sobre tuberculosis miliar y el uso de corticosteroides como terapia asociada^{50,51} no se pueden hacer conclusiones a favor o en contra por la presencia de defectos en sus diseños, sin embargo, se podría valorar el uso de los esteroides en cada caso individual teniendo en cuenta los órganos más afectados y la gravedad del cuadro clínico.

TUBERCULOSIS PERITONEAL

En esta forma particular de afección tuberculosa hay un estudio⁵² que tiene por resultado una mejor evolución de los pacientes, al desaparecer los síntomas más rápidamente, con un número menor de casos con fibrosis crónica en el grupo que recibió quimioterapia más corticosteroides, al compararlo con el grupo que recibió quimioterapia sola.

En realidad hay muy pocos datos para afirmar que el uso de corticosteroides en la tuberculosis peritoneal ofrece una evidente ventaja. Las consideraciones se pueden basar en el empirismo y en anécdotas del quehacer diario y transpolar resultados del tratamiento de las afectaciones de las demás serosas descritas anteriormente.

TUBERCULOSIS LARÍNGEA

Existen publicaciones que afirman la existencia de una mejoría muy rápida de las manifestaciones respiratorias altas cuando se usan los corticosteroides

y la quimioterapia juntas en la tuberculosis laríngea, pero hay otros estudios no controlados que aseguran que la mejoría es también muy rápida sólo con tratamiento específico antituberculoso.⁵³ La decisión del uso de los esteroides en estos casos queda en manos de los médicos de asistencia.

TUBERCULOSIS GENTOURINARIA

No es frecuente la tuberculosis genitourinaria, pero si no es tratada adecuadamente puede dejar secuelas importantes. Los corticosteroides ayudan a disminuir los síntomas en la cistitis,⁵⁴ pero donde su uso es más importante es en el tratamiento de las obstrucciones ureterales que mejoran más rápidamente, aunque en ocasiones es necesaria la intervención quirúrgica.⁵⁵

TUBERCULOSIS Y SIDA

No hay elementos objetivos en la literatura que apoyen el uso de corticosteroides en pacientes con tuberculosis y SIDA.

En la tuberculosis de los tejidos blandos, huesos y articulaciones, el papel de los corticosteroides está pobremente definido y no hay indicaciones firmes para su uso.

En pacientes moribundos nada se pierde adicionando esteroides al tratamiento antituberculoso.

En pacientes que tienen una buena respuesta al tratamiento desde el punto de vista bacteriológico y que se mantienen con fiebre elevada y pérdida de peso, el uso de los esteroides ayuda a eliminar estos síntomas, para la primera son más efectivos si se usan en dosis divididas.

En conclusión, el resurgimiento de la tuberculosis ha despertado el interés sobre esta enfermedad nuevamente, pues había sido olvidada por muchos, ya que se consideraba, principalmente en los países desarrollados, una enfermedad vencida después del surgimiento de potentes y efectivas drogas contra la misma.

Este resurgir ha llevado a los científicos a probar todos los nuevos quimioterápicos en la tuberculosis y ensayar nuevas combinaciones de drogas que hagan mucho más efectivo el tratamiento. En el caso

de los corticosteroides como terapia adjuvante, sobre todo para algunas formas de tuberculosis extrapulmonar hay muchas controversias y no está dicha la última palabra, pues para esto son necesarias nuevas investigaciones bien diseñadas que arrojen un poco más de luz sobre este tema, del cual hay mucho escrito pero pocas conclusiones.

SUMMARY

Literature on possible effects of corticosteroids increasingly used at present in triggering of tuberculosis and its presentation with atypical clinical pictures was. On the other hand, possible or not advantages of to use these corticosteroids as adjunct therapy in different clinical manifestations and localizations of tuberculosis were analysed.

Subject headings: TUBERCULOSIS/drug therapy; ADRENAL CORTEX HORMONES/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-50.
2. Haas DW, Disprez RM. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments. *Am J Med* 1994;96:439-50.
3. Sahn SA, Lakshminarayan S. Tuberculosis after corticosteroid therapy. *Br J Dis Chest* 1976;70:195-205.
4. Masud T, Kemp E. Corticosteroids in treatment of disseminated tuberculosis in patients with HIV infection. *Br Med J* 1988;296:464-5.
5. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-50.
6. Allen MB, Cooke NJ. Corticosteroids and Tuberculosis. *BMJ* 1991;303:871-2.
7. Fitzgerald JM, Stefan GS, Allen EA. The impact of human immunodeficiency virus infection on tuberculosis and its control. *Chest* 1991;100:191-8.
8. Cisneros JR, Murray KM. Corticosteroids in tuberculosis. *Ann Pharmacother* 1996;30:1298-1303.
9. Cline JC, Davis SM. Risk of infection or reactivation of tuberculosis associated with chronic corticosteroid therapy. *Ann Pharmacother* 1997;31:775-6.
10. Harnaes OL, Bergmann A. Tuberculosis emergin in patients with corticosteroids. *Eur J Respir Dis* 1983;64:294-7.

11. Amene PC. Activation of pulmonary tuberculosis following intralesional corticosteroids. *Arch Dermatol* 1983;119:361-2.
12. Bateman ED, Wolmarans KH, White NW, Ainslie GM. Corticosteroid treatment and the risk of active tuberculosis in patients in the chronic interstitial lung disease [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A54.
13. Millar JW, Horne NW. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Lancet* 1979;1:1176-9.
14. Cowie RL, King LM. Pulmonary tuberculosis in corticosteroid-treated asthmatics. *S Afr Med J* 1987;72:849-50.
15. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin test in steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84:261-5.
16. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;25:872-87.
17. Hart PDA, Rees JW. Enhancing effect of cortisone on tuberculosis in the mouse. *Lancet* 1950;2:391-5.
18. Johnson JR, Davey WN. Cortisone, corticotropin, and antimicrobial therapy in tuberculosis in animals and man: a review *Am Rev Tuberc* 1954;70:623-36.
19. Le Maistre CA, Tompsett R, Muschenheim C, Moore JA, Mc Dermott W. Effects of adrenocorticotropic hormone and cortisone in patients with tuberculosis. *J Clin Invest* 1951;30:445-56.
20. Favez GA, Sourdat P, Magnenat P, Brinamode A. The treatment of certain forms of tuberculosis with a combination of prednisone (or hidrocortisone) and antibiotics. *Dis Chest* 1957;32:70-82.
21. Jesiotr M. Treatment of pulmonary tuberculosis with ACTH and cortisone in addition to specific anti-tuberculosis therapy. *Dis Chest* 1958;33:180-92.
22. Disprez RM, Organick A. Corticotropin and corticosteroid therapy in tuberculosis. *Arch Intern Med* 1958;101:1129-42.
23. Shubin H, Lambert RE, Heiben CA, Sokmensuer A, Glaskin A. Steroid therapy and tuberculosis. *JAMA* 1959;170:1885-90.
24. Research Committee of the Tuberculosis Society of Sertland Prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis: a controlled trial. *Br Med J* 1957;2:1131-4.
25. Weunstein HJ, Koler JJ. Adrenocorticosteroids in the treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 1959;260:412-7.
26. United States. Public Health Service Tuberculosis Therapy Trials. Preliminary observations from a controlled trial of prednisolone in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:598-600.
27. Angel JH, Chu LS, Lyons HA. Corticotropin in the treatment of tuberculosis: a controlled study. *Arch Intern Med* 1961;108:353-69.
28. Mc Lean RL. The role of adrenocorticotrophic... and adrenocorticosteroid hormones in the treatment of tuberculosis. *Ann N Y Acad Sci* 1963;106:130-47.
29. Marcus H, Yoo OH, Akyol T, Williams MH, Jr. A randomized study of the effects of corticosteroid therapy on healing of pulmonary tuberculosis as judged by clinical, roentgenographic, and physiologic measurement. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:55-64.
30. Malik SK, Martin CJ. Tuberculosis, corticosteroid therapy, and pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:8-13.
31. Tuberculosis Research Centre. Study of chemotherapy regimen of 5 and 7 months duration and the role of corticosteroids in the treatment of sputum-positive patients with pulmonary tuberculosis in South Indian. *Tubercle* 1983;64:73-91.
32. Rooney JJ, Croello JA, Lyons HA. Tuberculosis pericarditis. *Ann Intern Med* 1970;72:73-8.
33. Strang JK, Kakaza MHS, Gibson DF. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculosis pericardial effusion in transkei. *Lancet* 1988;2:759-64.
34. Strang JK, Kakaza MHS. Controlled trials of prednisone as adjuvant in treatment of tuberculosis constrictive pericarditis in transkei. *Lancet* 1987;2:1418-22.
35. Apin J, O'Hara H. Steroid treated tuberculosis pleural effusions. *Br J Tuberc Dis Chest* 1958;52:81-3.
36. Mathur KS, Prasad R, Mathur JS. Intrapleural hydrocortisone in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1960;41:358-62.
37. Fleishman SJ, Coetzee AM, Mendel S, Berjark J, Lichter AI. Antituberculosis therapy combined with adrenal steroids in the treatment of pleural effusions. A controlled therapeutic trial. *Lancet* 1960;1:99-201.
38. Menon NK. Steroids therapy in tuberculous pleural effusion. *Tubercle* 1964;45:17-20.
39. Lee CH, Wang WJ, Lan RS, Tsai YH, Chiang YC. Corticosteroids in the treatment of tuberculosis pleurisy: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Chest* 1988;94:1256-9.
40. Ashby M, Grant H. Tuberculosis meningitis. Treated with cortisone. *Lancet* 1955;1:539-45.
41. Voljavec BF, Corpe RF. The influence of corticosteroid hormones in the treatment of tuberculous meningitis in Negroes. *Am Rev Respir Dis* 1960;81:539-45.
42. Gergis NI, Farid Z, Kelpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179-83.
43. Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 1963;106:106-23.
44. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 1969;70:39-48.

45. Escobar JA, Belsey MA, Duenas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics* 1975;56:1050-5.
46. Girgis NI, Farid Z. The use of dexamethasone in preventing ocular complications in tuberculous meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hig* 1983;77:658-9.
47. Chan AS, Pang JA. Effect of corticosteroids on deterioration of endobronchial tuberculosis during chemotherapy. *Chest* 1969;96:1195-6.
48. Toppe TM, Malfrooj A. Corticosteroids in primary tuberculosis with bronchial obstructions. *Arch Dis Child* 1990;65:1222-6.
49. Nemir RL, Cardona J, Lacoius A. Prednisone therapy as an adjunct in the treatment of lymph node-bronchial tuberculosis in childhood: a double-blind study. *Am Rev Respir Dis* 1963;88:189-98.
50. Sun TN, Yang JY. Chemotherapy and its combination with corticosteroids in acute milliary tuberculosis in adolescents and adults: analysis of 55 cases. *Chin Med J* 1981;94:309-14.
51. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Milliary tuberculous in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:832-6.
52. Singh MM, Bhorgava AN, Jaink KP. Tuberculous peritonitis: an evaluation of pathogenic mechanism, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969;281:1091-4.
53. Rohnedder JJ. Upper respiratory tract tuberculosis. En: Schlossker D, ed. *Tuberculosis*. 3 ed. New York: Springer-Verlag, 1994;107-13.
54. Gow JG. The management of genitourinary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1981;7:590-91.
55. Horne NN, Tulloch WS. Conservative management of renal tuberculosis. *Br J Urol* 1995;47:481-7.

Recibido: 4 de agosto de 1998. Aprobado: 28 de agosto de 1998.

Dr. *Pedro Pablo Pino Alfonso*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro 701, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.