

5

EL CASO DE INFECCIOSAS

TUBERCULOSIS MILIAR Y SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO

* Carlos Alejandro Botero G.

** Alejandro Londoño V.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 19 años que estando en embarazo presentó tuberculosis (TBC) miliar asociada a síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). La biopsia (bx) hepática reveló granulomas con necrosis de caseificación y células de Langhans. La paciente requirió ventilación mecánica controlada (CMV) con presión positiva al final de la espiración (PEEP). Recibió además tratamiento antituberculoso con estreptomina (SM), isoniazida (INH), pirazinamida (PZ) y rifampicina (RMP). Además recibió esteroides por vía sistémica.

La paciente evolucionó desfavorablemente, presentó barotrauma bilateral, fistulas bronco-pleurales y finalmente falleció.

Se hace una revisión acerca de la poca literatura sobre la asociación de TBC miliar y SDRA.

Palabras Clave: TBC miliar. Síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Barotrauma. *Mycobacterium tuberculosis*. Ventilación mecánica controlada. Estreptomina. Isoniazida. Pirazinamida. Rifampicina.

* Médico egresado de la Facultad de Medicina de la U.P.B.

** Médico Internista, Neumólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. S.A.

Separatas: Carlos A. Botero. Cra. 43A # 17 Sur 63. Medellín, Colombia. S.A.

SUMMARY

We present the case of a 19 year old female patient who, while being pregnant, developed a miliary tuberculosis (TB) and an adult respiratory distress syndrome (ARDS).

The hepatic biopsy revealed caseous granulomas and Langhans cells. The patients required CMV with PEEP. She received TB treatment with SM, INH, RMP and PZ. She also received sistemic steroids.

The patients recovered unsatisfactory presenting bilateral barotrauma, bronchopleural fistulas and finally dies.

A review is made about the few publications on the association of miliary TB and the ARDS.

Key Words: Miliary Tuberculosis. Adult respiratory distress syndrome. Barotrauma. Mycobacterium tuberculosis. Controlled mechanical ventilation. Streptomycin. Isoniazid. Prazinamid. Rifampin.

HISTORIA CLINICA

Paciente de 19 años, natural y residente en Medellín, soltera, una hija, estudiante.

Fue remitida del Hospital General de Medellín a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) para asistencia ventilatoria mecánica por cuadro de insuficiencia respiratoria aguda.

Consultó porque estando en el sexto mes de su primer embarazo inició cuadro de fiebre asociado a tos seca y disnea progresiva.

Durante la hospitalización, la dificultad respiratoria se hizo más severa con persistencia de la hipoxemia a pesar de O₂ suplementado por venturi. Presentó además un parto prematuro por vía vaginal en podállica sin complicaciones el 22/08/91.

La Rx. de tórax reveló un infiltrado micronodular bilateral (Figura # 1) por lo que se inició tratamiento presuntivo para TBC pulmonar.

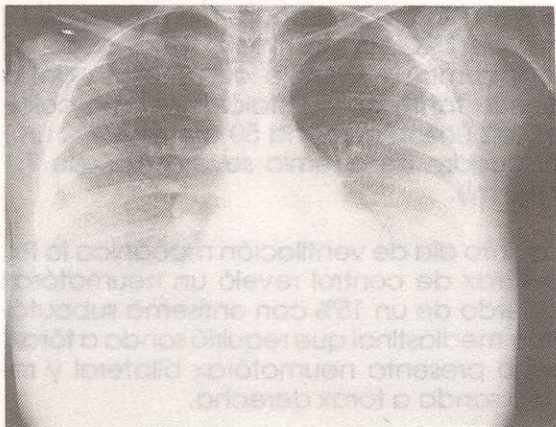


FIGURA 1: Rx. de Tórax inicial que revela un infiltrado micronodular bilateral compatible con TBC miliar.

La bx. hepática (Figura # 2) demostró granulomas con necrosis de caseificación y célu-

las de Langhans por lo que se hizo el diagnóstico (dx.) de TBC pulmonar con compromiso extrapulmonar (TBC miliar). La coloración para BAAR de la bx. hepática fue negativa. Se inició tratamiento anti-TBC el 23/08/91 con INH 300 mg, SM 0.75 gms IM, PZ 1.5 gms y RMP 600 mg diarios.

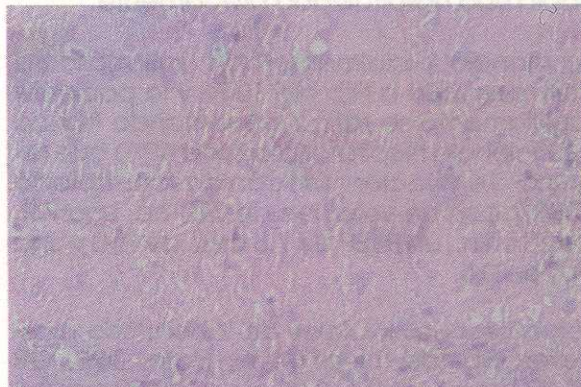


FIGURA 2: Biopsia hepática que demuestra granulomas con necrosis de caseificación y células de Langhans compatibles con una TBC extrapulmonar (hepática)

Al ingreso a la UCI del HPTU se encontró una paciente en regulares condiciones generales, con T: 38.2 grados C., con severa dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria (FR) de 60x/min. con tiraje y retracciones intercostales, acrocianosis y tinte azulado de escleras. Hemodinámicamente estable, PA:100/60, F.C.:140x/min. sinusal. Presentaba como hallazgos positivos al examen físico, muguet candidiásico, crépitos inspiratorios finos en ambas bases pulmonares y ascitis con útero subinvolucionado y loquios hemáticos no fétidos.

Los antecedentes personales de la paciente revelaron historia (hx) familiar positiva para TBC pulmonar con malas condiciones de vida y marcado hacinamiento.

No existía hx. de asma, tabaquismo o enfermedad ocupacional del tipo de las pneumo-

coniosis en la paciente. No había antecedentes de cardiopatías congénitas o fiebre reumática. La paciente no fumaba ni era drogadicta o promiscua. No ingería anticonceptivos orales.

Presentaba un esquema de vacunación completo incluida la BCG y había presentado algunas eruptivas en la infancia. Nunca había sido hospitalizada previamente.

Se manejó inicialmente con una máscara con reservorio a FI_{O_2} del 100% y la paciente rápidamente se fatigó presentando franca insuficiencia respiratoria aguda (IRA) que requirió ventilación mecánica controlada (CMV) con un volumen de 500 cc, una F.R. de 20xmin., un PEEP de 7.5 cms. de H_2O y una FI_{O_2} de 0.5.

Los exámenes iniciales de laboratorio mostraron Hb. de 11 g/100ml, Hcto. 36%, GB 14,000/mm³, PMNN 81%, v.s.g. de 82 mm/hr. Pcr de 48 mg%, urocultivo negativo, gram de flujo vaginal negativo, BK de esputo negativos. Pruebas de coagulación normales, hemocultivos negativos. Fosf. Alk. de 595 U/L con SGOT 112 U y SGPT 120 U, BT y D normales. Creat. 0.7 mg/dl, crioprecipitinas al frío para descartar *Mycoplasma pneumoniae* 1:128., HIV, prueba presuntiva, negativa. K⁺ sérico en 2.5mEq/l. Adenosín Deaminasa (ADA) sérica de 50.2%. Albúmina 2.9 g/100 ml. Proteínas totales 6.8 g/dl. y luego 5.7 g/dl. Compliance Dinámica 0.015 ml/cm H_2O y Estática de 0.02 ml/cm H_2O . $D(A-a)O_2 > 20$ mm/Hg. Magnesio 2.9 mg/dl. Gases arteriales al ingreso alkalemia respiratoria con hipoxemia con pH de 7.47, pO_2 43.4 mmHg., pCO_2 24 mmHg., HCO_3 de 17 mEq/l y una saturación de O_2 de 79.4%. Con el CMV los gases arteriales oscilaron entre una acidosis respiratoria por retención de CO_2 a pesar de frecuencias hasta de 22xmin. y una alkalosis metabólica posthipercápnica con HCO_3 altos.

El directo, gram, cultivo, KOH y BK de secreción purulenta de tubo oro-traqueal (TOT) reveló *Klebsiella pneumoniae*, *Estafilococo epidermidis* y *Escherichia coli* por lo que se inició tratamiento con ciprofloxacina paren-

teral ya que todos los antibiogramas mostraban sensibilidad a dicha quinolona. El estudio directo para hongos (KOH), reportó abundantes micelios de *Cándida* por lo que se inició manejo con itraconazol 100 mg. día por sonda naso-gástrica.

Se inicia soporte de nutrición enteral hiperproteica con suplementación vitamínica y solo 100 gms. de CHO para no perpetuar la acidosis respiratoria. Se digitaliza por la marcada taquicardia sinusal y se inician protectores de mucosa GI. Inicialmente la paciente es anticoagulada con la sospecha clínica de un tromboembolismo pulmonar (TEP) asociado que hubiera ocasionado la severa dificultad respiratoria de la paciente, pero ante la poca evidencia de este dx. se decidió heparinizar. Se dan laxantes x SNG y se inició hidrocortisona a la dosis de 200 mg c/6 horas y luego 100 mg c/8 hrs. I.V. durante todo el tiempo en que la paciente estuvo en soporte ventilatorio.

La paciente presentó un episodio de hipotensión con oliguria una vez se había iniciado la ventilación mecánica por lo que requirió catéter subclavio para presión venosa central (PVC) que siempre fue mayor de 12 cms. de H_2O , dopamina a dosis dopa (2 mcg/kg/min) y manejo con mejora de la volemia tanto con cristaloides como coloides (albúmina humana 50 c.c. y G.R. 2 un.) por cuadro de anemia severa (Hb. de 7.1 g/100 ml).

Al quinto día de ventilación mecánica la Rx. de Tórax de control reveló un neumotórax izquierdo de un 15% con enfisema subcutáneo y mediastinal que requirió sonda a tórax. Luego presenta neumotórax bilateral y requirió sonda a tórax derecha.

La ecografía pélvica y abdominal reveló hígado aumentado de tamaño en forma global sin congestión pasiva ni cirrosis. No esplenomegalia y presencia de líquido peritoneal en fondos de saco y pelvis. El útero se encontraba subinvolucionado, aumentado de tamaño y con restos placentarios adheridos al endometrio. Es evaluada por Ginecología

quien realiza curetaje extrayendo moderada cantidad de restos placentarios no fétilos. El BK y cultivo de los restos placentarios fueron reportados como negativos.

La paciente evolucionó satisfactoriamente desde el punto de vista infeccioso, requiriendo ventilación mecánica por un tiempo aproximado de 2 semanas. Sin embargo, el barotrauma y las fistulas broncopleurales bilaterales que desarrolló la condujeron finalmente a la muerte.

DISCUSION

La TBC miliar se define como la diseminación hematogena del bacilo tuberculoso (1). El término miliar viene del latín millarios que significa del tamaño de una semilla de millo (< mms.). Hasta 1949 era una enfermedad propia de la infancia y de adultos jóvenes pero con el transcurso de los años está prevaleciendo en los ancianos con un patrón insidioso y de difícil dx. tal como lo señala Slavín y cols. (2) en una excelente revisión de 100 casos de TBC tardía generalizada diagnosticada por autopsia en la era preantibiótica (1948), año en que fue descubierta la SM.

Dentro de los factores predisponentes están el alcoholismo, la diabetes mellitus, el uso de esteroides en forma crónica, los citostáticos, las inmunodeficiencias adquiridas y congénitas con trastorno principalmente en la inmunidad celular y el embarazo y postparto, como la paciente que se presenta.

Falk y cols., (3) reportan mayor incidencia de TBC miliar en la raza negra, en parte debido a las condiciones de vida desfavorables de los negros en EE.UU y una incidencia de 2/1 hombre/mujer con una tendencia en la mujer a tener la enfermedad durante edades menores en parte por el embarazo como factor predisponente para adquirir TBC.

En cuanto a la histopatología, Hsu y cols. (4) reportan la presencia de granulomas con

necrosis caseosa central y localización de preferencia apical con edema perivascular e intersticial con dilatación linfática e infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Además, recubrimiento alveolar con membranas hialinas acidófilas y fibrosis intersticial.

Los granulomas o tubérculos se forman por invasión hematogena del bacilo de Koch (BK) con embolización del lecho capilar y ulterior necrosis y caseificación. La posibilidad de que un órgano presente granulomas tuberculosos está directamente relacionada con el aporte sanguíneo de dicho órgano.

Existen esporádicas publicaciones de casos aislados de pacientes con TBC miliar, SDRA y coagulación intravascular diseminada (CID) asociadas con muy alta mortalidad (5,6,7). Como patogénesis de la coagulopatía de consumo, aducen la formación de trombos a nivel de la microcirculación que rodea el granuloma tuberculoso con depleción de plaquetas, factores de coagulación y fibrinógeno, pero dicha teoría carece de verificación por patología.

Otra teoría es la de la aplasia medular asociada al compromiso de la médula ósea de la TBC miliar ya que han sido descritos casos de pancitopenia asociados a ella. Como fisiopatogenia de la CID se descarta la liberación de exo o endotoxinas ya que el BK no las posee.

En cuanto a la fisiopatogenia del SDRA asociado a TBC miliar, Murray y cols. en una revisión de la revista Chest (7), aducen el mismo mecanismo implicado en el SDRA de otra etiología con daño de la membrana alvéolo-capilar y aumento de la permeabilidad del líquido intersticial al alvéolo pulmonar, en este caso inducido por la presencia de micobacterias en la microcirculación pulmonar, con daño del endotelio capilar, mediado por la inmunidad celular y por reacción de hipersensibilidad que aumenta la permeabilidad vascular.

Con relación al dx. clínico y de laboratorio, Gelb y cols. (8) recopilaron 109 pacientes con TBC miliar diagnosticada en un hospital de Brooklyn de Nueva York entre 1960-1970 y encontraron que el 15% presentaban derrame pleural y un 16% meningitis TBC asociada. La tuberculina (PPD) fue positiva entre un 61-90% de los pacientes dependiendo del grado de anergia presente en el momento del estudio. Un tercio de los pacientes presentaba BAAR en esputo pero al realizar cultivos para BK la positividad se aumentaba a un 63%. La bx. hepática resultó ser la manera más fidedigna de llegar al diagnóstico, al observar granulomas con caseificación central y presencia de células de Langhans con una sensibilidad y especificidad hasta de un 90-97%, recordando que la presencia de granulomas hepáticos no caseificados no son diagnósticos de TBC ya que están presentes en un sinnúmero de patologías como sarcoidosis, micosis profundas, lúes, brucelosis y berilosis. El aspirado de médula ósea es solo positivo entre un 16-33% de los casos recordando que la biopsia no sirve para el diagnóstico.

Solo un tercio de los pacientes presenta pruebas de función hepática alteradas y la falla hepática aguda es rarísima, presentándose generalmente algo de colestasis por infiltración hepática por los tuberculomas sin ictericia y con cifras bajas de albúmina, lo que da al traste con estos pacientes.

En cuanto al dx. radiológico (rx.) de TBC miliar, Berger et al (9) encontraron cómo de 14 pacientes con TBC miliar solo se hizo un dx. rx. inicial en 2 y en los 12 restantes, las placas radiológicas del tórax fueron reportadas como normales, a pesar de tener compromiso pulmonar en las autopsias. Concluyen diciendo que el dx. rx. solo es posible 1-2 semanas después de la diseminación hematogéna de la micobacteria cuando el tamaño alcanzado a nivel pulmonar permite observar las micronodulaciones.

Las pruebas de función pulmonar y espirometrías en pacientes con TBC miliar con

compromiso pulmonar y SDRA a pesar de no ser patognomónicas ayudan al dx. ya que demuestran una enfermedad restrictiva severa con disminución de la capacidad vital y reducción de los volúmenes pulmonares, con disminución de la difusión pulmonar, lo que encuadra perfectamente dentro de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) (11).

En cuanto al uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con TBC miliar y SDRA, algunas publicaciones lo respaldan (11,12) basados en el principio de que disminuyen la toxicidad sistémica y la intensidad de la respuesta pulmonar exudativa inflamatoria y el SDRA. Lo recomiendan a dosis altas y en forma temprana y solo en el período agudo de la enfermedad, con mejoría ostensible de la fibrosis intersticial y las pruebas de función pulmonar y mejoría de la capacidad de difusión del CO.

La paciente motivo de estudio, se presentó con historia de fiebre, tos, disnea progresiva y emaciación con un sinnúmero de factores predisponentes a adquirir una tuberculosis como lo son las malas condiciones de vida asociadas a la desnutrición, el hacinamiento, contactos tuberculosos en la familia y un factor inmunosupresor como el embarazo. La paciente evolucionó hacia un SDRA por lo cual requirió asistencia ventilatoria. Las complicaciones del SDRA y la ventilación mecánica la condujeron finalmente a la muerte.

Se presenta este caso clínico para recordar la posibilidad de que un paciente con SDRA de etiología oscura puede tener una TBC pulmonar de base y el desenlace final y pronóstico dependerá de la rapidez para llegar al diagnóstico y de la instauración de un tratamiento antituberculoso precoz y oportuno asociado a las demás medidas de manejo del síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Angela Restrepo M. y Jaime Robledo R. de la Corporación de Investigaciones Biológicas (CIB) del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, Colombia, por su colaboración en el diagnóstico de laboratorio.

Al Dr. Aníbal Mesa C. anatómo-patólogo del Hospital General de Medellín por la toma de la microfotografía de la biopsia hepática.

Al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín.

REFERENCIAS

1. Sahn SA, Neff TA. Miliary Tuberculosis. *Am J Med* 1974; 56:495-505.
2. 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* 1980; 59:352-366.
3. Falk WS. A cooperative study on miliary tuberculosis; 570 cases. *Am Rev Resp Dis* 1965; 91:6-22.
4. Hsu JT, Padula JP, Ryan SF. Miliary tuberculosis and respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89:140-141.
5. Huseby JS, Hudson LD. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 1976; 85:609-611.
6. Bone RC, Francis PB, Pierce AK. Intravascular coagulation with the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med* 1976; 61:585-589.
7. Murray HW, Tuazon CO, Kirmani N, Sheagrenh JN. The adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis. *Chest* 1978; 73:37-43.
8. Gelb AF., Loeffler C. Miliary Tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1973; 108:1327-1333.
9. Berger HW, Samortin TG. Miliary tuberculosis: Diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram. *Chest* 1970; 58:586-589.
10. Williams MJ, Seriff NS. Pulmonary function in miliary tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1973; 107:858-860.
11. Roglan PA, Marruecos L, Antigas AR. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1978; 13:175-182.
12. Heap MJ, Bian JF, Hunter KR. Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Resp Med* 1989; 83:153-156.