

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en la tuberculosis miliar. Reporte de caso y revisión de la literatura

Guillermo Cueto Robledo,* Dulce Iliana Navarro Vergara,* Rebeca Meza Méndez,*
 Gloria Barragán Pola,* Pablo Álvarez Maldonado,* Raúl Cícero Sabido*

RESUMEN

La tuberculosis miliar puede ocurrir por diseminación al torrente sanguíneo en la primoinfección o por tuberculosis de reactivación. La mayoría de los pacientes con tuberculosis miliar no están críticamente enfermos. La tuberculosis miliar y, en menor frecuencia, la neumonía por tuberculosis pueden ser reportadas como causas del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, con una elevada mortalidad. El mecanismo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda asociado con la tuberculosis miliar es complejo. La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* tiene propiedades adicionales que incrementan la lesión pulmonar aguda. Los estudios que han descrito la presencia del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y la tuberculosis miliar se basan en las características clínicas; pocos reportes sustentan el diagnóstico con los cambios histológicos propios de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es disminuir el daño pulmonar a través de una terapia con fármacos antituberculosos y antiinflamatorios esteroideos; el apoyo con la ventilación mecánica es esencial. En el presente caso se documentaron hallazgos clínico-radiológicos compatibles con el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. Los hallazgos histopatológicos fueron compatibles con la tuberculosis y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. El objetivo del presente reporte es resaltar la importancia de esta asociación que, dada la prevalencia de la tuberculosis tan alta en nuestro país, se podría encontrar con mayor frecuencia, así como realizar una revisión de la literatura de esta asociación.

Palabras clave: Tuberculosis miliar, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA).

SUMMARY

Miliary tuberculosis may occur as a result of initial blood dissemination (primary) or secondary to reactivation. The majority of patients with miliary tuberculosis are not critically ill. Miliary tuberculosis and less frequently mycobacterium pneumonia has been reported as a cause of adult respiratory distress syndrome; with high mortality rates. The mechanisms of adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis are complex. Mycobacterium tuberculosis has properties that could amplify the acute lung injury. Reports that describe the combination of adult respiratory distress syndrome and miliary tuberculosis are based in clinical features, and do not support the diagnosis with characteristic histological features of the disease. The target of treatment is limiting lung injury by anti-tuberculous drugs and steroids. Mechanical ventilation support is essential. In this case we present clinical and radiological features, characteristic of adult respiratory distress syndrome. Histological findings corresponding to tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. The aim of this report is to highlight the importance of this association by the prevalence of tuberculosis as high in our country likely find it more often, and does a review of the literature about this association.

Key words: Miliary tuberculosis, acute respiratory distress syndrome (ARDS).

* Servicio de Neumología. Hospital General de México, O.D.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (Tb) miliar o diseminada puede ocurrir como consecuencia de la invasión inicial al torrente sanguíneo secundaria a la infección primaria en la infancia, o como consecuencia de reactivación de la tuberculosis con invasión sanguínea y/o linfática en adultos.¹ Ocasionalmente ocurre como un evento terminal en los pacientes con Tb visceral diseminada.² La mayoría de los pacientes con Tb miliar no están críticamente enfermos, aunque presentan cambios en la función pulmonar, en particular una disminución en la difusión del monóxido de carbono, la cual puede persistir aun con el tratamiento exitoso de la infección.³

La implicación clínica más importante de la Tb miliar es la progresión a falla respiratoria aguda que, aunque es poco frecuente, tiene una mortalidad de 30% y hasta 70% en pacientes que requieren ventilación mecánica.⁴⁻⁶ Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) por tuberculosis miliar como la trombocitopenia, hipalbuminemia, elevación de enzimas hepáticas, hiponatremia, APACHE II mayor a 25 puntos y el retraso en el inicio del tratamiento con antifúngicos,⁷ así como la desnutrición⁸ con un índice de masa corporal < 20 kg/m².⁹

Se describe el caso de un paciente masculino con SIRA secundaria a Tb miliar que desarrolló SIRA, en el cual el diagnóstico de la Tb fue evidenciado por histopatología.

REPORTE DE CASO

Un varón de 38 años de edad acudió al hospital por presentar disfonía de seis meses de evolución. Se le realizó una nasolaringoscopia, en la cual se evidenció una tumoración laríngea. El paciente recibió múltiples tratamientos no especificados sin presentar mejoría. En los últimos dos meses presentó tos en accesos, emetizante con expectoración purulenta y en ocasiones hemoptoica, además de fiebre vespertina y pérdida de peso que no cuantificó. A su ingreso refiere disnea de esfuerzos mMRC 2 (*Modified Medical Research Council*). A la exploración física presentó palidez de tegumentos, estridor laríngeo, tiros supraclaviculares e intercostales, movimientos disminuidos en ambos hemitórax, taquicardia (124 latidos/min), taquipnea (24 respiraciones/min), ruidos respiratorios disminuidos y estertores alveolares bilaterales, así como acrocianosis.

Sin datos relevantes en laboratorios de ingreso. El BAAR en esputo fue positivo (+) y la prueba rápida para el VIH fue negativa. En la radiografía de tórax posteroanterior se evidenció un infiltrado micronodular difuso bilateral, sugestivo de tuberculosis miliar (*Figuras 1 y 2*). Dada la sospecha clínica y radiológica de la Tb pulmonar se inició un tratamiento primario con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol de lunes a sábado.

El paciente presentó una evolución tórpida con aumento de trabajo respiratorio y con deterioro en 72 horas. Los valores de gasometría arterial fueron PaO₂ 34 mmHg, PaCO₂ 24 mmHg y relación PaO₂/FiO₂ 162 mmHg; requirió ventilación mecánica invasiva (VMI) persistiendo con hipoxemia. Durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI)



Figura 1. Telerradiografía de tórax con infiltrado miliar bilateral.

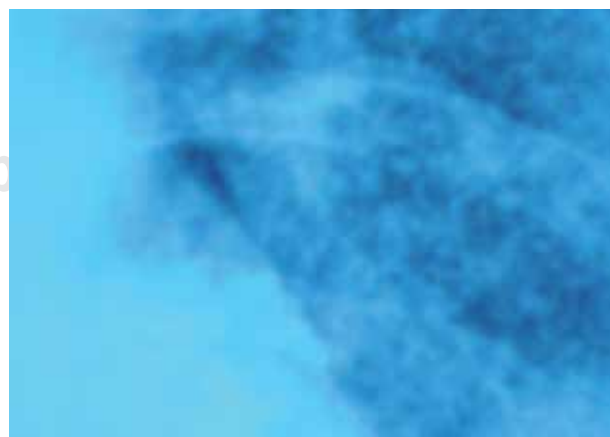


Figura 2. Acercamiento del infiltrado micronodular.

el paciente desarrolló choque séptico requiriendo de inotrópicos, después de equis tiempo presentó bradicardia y paro cardiaco irreversible a maniobras de reanimación.

COMENTARIO

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad con alta prevalencia e incidencia a nivel global. La importancia de realizar un diagnóstico oportuno radica en su alta morbilidad y mortalidad. El foco primario de esta enfermedad se encuentra a nivel pulmonar.¹⁰ La tuberculosis miliar resulta de la diseminación hematógena de *Mycobacterium tuberculosis* debido a la reactivación de un foco primario, casi siempre pulmonar. Su nombre lo recibe por la similitud que tienen los granulomas presentes con las semillas de mijos con un tamaño de 1 a 2 mm.¹¹

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda fue descrito inicialmente por Ashbaugh et al. en 1967, desde entonces con múltiples definiciones propuestas. En la actualidad, la definición de Berlín (*Cuadro I*) es la definición más reciente. Ésta fue elaborada con el objetivo de simplificar los criterios usados para lograr una difusión y adaptación más amplias.¹²

La primera descripción de la Tb miliar que requirió de VM fue descrita por Golfine en 1969.¹³ Dentro del complejo mecanismo fisiopatológico para el desarrollo del SIRA se destacan dos factores importantes: la carga global bacteriana y el estado de respuesta inmune del huésped, en parti-

cular del desarrollo de la hipersensibilidad retardada.¹⁰ Los pacientes con Tb miliar, particularmente después del inicio del tratamiento con antituberculosos, tienen una carga significativa de bacterias, antígenos bacterianos y toxinas, provenientes de los pulmones, en forma directa o a través de la circulación linfática. Se ha descrito que en las cargas bacterianas pequeñas, como se observa en las formas de tuberculosis localizada, se induce una respuesta inmune «protectora», generada por una respuesta celular de tipo I T-helper (Th1). En cambio, en presencia de las cargas bacterianas grandes –como en la Tb miliar– se puede inducir una respuesta «destruktiva» del huésped, generando una mezcla de Th1 y T-helper del tipo 2 (Th2) o respuesta Th0.¹⁴ En la respuesta del huésped, el factor de necrosis tumoral α (FNT α) juega un papel fundamental en la recuperación de muchas infecciones pulmonares; sin embargo, el FNT α puede tener propiedades protectoras o nocivas para los tejidos. Cuando ocurre una liberación del FNT α en el contexto de una respuesta inmunitaria Th1 dominante, actúa en forma coordinada con otras citoquinas como el interferón γ (IF γ) y la interleucina 2 (IL-2); con un papel importante en la activación del macrófago, reclutando células fagocíticas y confinando al microorganismo en un granuloma.^{10,14} En el contexto de una respuesta mixta Th1/Th2 o Th0, como puede ocurrir en el paciente con Tb miliar, el FNT α actúa combinado con las citoquinas IL-4, IL-5 e IL-10, llevando a una deficiente activación de macrófagos y reclutamiento de células fagocíticas, resultando en la incapacidad del huésped para confinar al microorganismo, provocando así la diseminación sistémica y/o un efecto citotóxico con lesión necrótica significativa en los pulmones con el desarrollo del SIRA. A nivel molecular, el componente lipoarabinomano de la pared de la micobacteria, posiblemente actúa de manera similar a la sepsis inducida por lipopolisacáridos de los bacilos gramnegativos activando a los macrófagos. La activación de estos macrófagos genera la liberación del FNT α e IL-1a. Estas células son clave para generar el daño al endotelio pulmonar.¹⁵ La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* también parece tener propiedades adicionales que pueden potenciar la lesión pulmonar aguda, ya que hace que las células endoteliales sean más susceptibles a los efectos del FNT α . También incrementa la expresión ICAM-1 en las células endoteliales, lo que permite el incremento de la fijación del neutrófilo al endotelio.¹⁵

Cuadro I. Definición de Berlín del SIRA.

Tiempo	• Una semana de empeoramiento o aparición de síntomas respiratorios
Estudio de imagen de tórax	• Opacidades bilaterales (no explicadas por derrame, atelectasias o nódulos)
Origen del edema	• Insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca o sobrecarga hídrica evaluada objetivamente (ej. ecocardiograma)
Oxigenación PaO ₂ /FiO ₂	• Leve 200 a \leq 300 mmHg con PEEP o CPAP \geq 5 cmH ₂ O • Moderada 100 a \leq 200 mmHg con PEEP \geq 5 cmH ₂ O • Severa \leq 100 mmHg con PEEP \geq 5 cmH ₂ O

Tomado y modificado de: The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. JAMA. 2012;307(23):2526-2533.

Hasta ahora, se ha descrito la presencia de la Tb miliar y el SIRA con base en las características clínicas en registros en la literatura consultada sin una evidencia histológica. Levy et al.¹⁶ reportaron 15 casos de insuficiencia respiratoria en pacientes con Tb miliar; sin embargo, sólo 5 de los 15 casos tenían estudio histológico y en ninguno de ellos se corroboró la presencia del SIRA.

Así mismo, los factores pronósticos que incrementan la mortalidad en los pacientes con tuberculosis y SIRA son: infección agregada por hongos, hipercapnia, falla hepática y APACHE II mayor de 25 puntos.¹⁷

Los cambios histopatológicos básicos en el SIRA, independientemente de su causa, son afecciones en la pared alveolar. Ha sido difícil identificar los cambios iniciales del síndrome; sin embargo, Haselton et al.¹⁸ realizaron en pacientes sometidos a *bypass* coronario (que es una causa potencial de SIRA) biopsia pulmonar antes y después del procedimiento. En estos pacientes se documentó que posterior al *bypass* coronario, hay daño de los neumocitos tipo I que sufren hiperplasia con formación de procesos papilares con alargamiento de las células, separación de la membrana basal e incremento en el tamaño mitocondrial. También se encuentra daño en los neumocitos tipo II con edema en la membrana basal. Bachofen y Weibel¹⁹ estudiaron a pacientes que murieron por SIRA y sepsis; en la fase aguda, en un periodo no mayor de cuatro días de la instalación de los síntomas respiratorios, los neumocitos tipo I demostraron una serie de cambios degenerativos que incluían adelgazamiento celular y fragmentación de la membrana. Algunas células muestran un retículo endoplásmico prominente, sugiriendo incremento de la actividad metabólica. Veinticuatro horas después del daño inicial los neumocitos tipo II proliferan; se forman membranas hialinas que comprenden una mezcla de proteínas plasmáticas, bandas de fibrina y detritus celular, y se observan cambios degenerativos en las fibras elásticas y presencia de membranas hialinas (Figura 3).

En el endotelio no se han evidenciado grandes cambios, sólo el edema que es más evidente en los sitios en donde la pared alveolar es más gruesa. En las fases avanzadas del SIRA el lado epitelial de la pared alveolar es reparado por neumocitos tipo II cuboideos, con microvellosidades prominentes y pobre desarrollo de los cuerpos lamelares. Hay inclusiones celulares de fragmentos de eritrocitos en el citoplasma. Junto con la proliferación de las células tipo II hay edema intersticial y fibrosis. Hay una

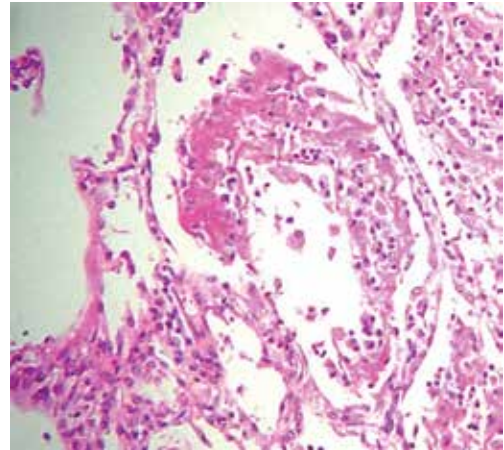


Figura 3. Espacio alveolar. Fotomicrografía que muestra las membranas hialinas (M) formadas por fibrina y detritus celulares, las cuales revisten la pared alveolar. Se observa además hiperplasia focal de neumocitos tipo 2 (N) y edema intersticial leve (E).

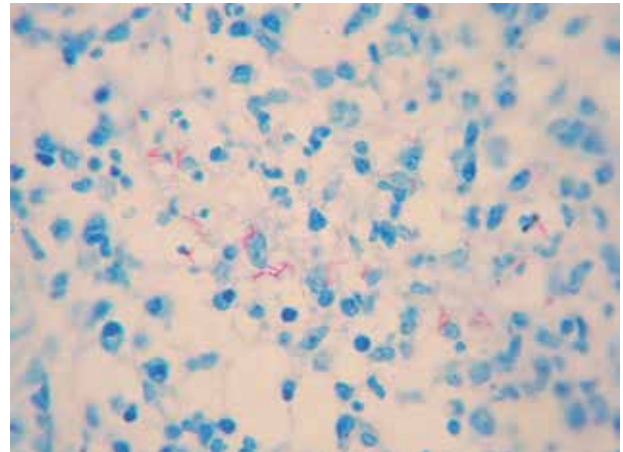


Figura 4. Fotomicrografía en la que se observan bacilos ácido-alcohol resistentes sobre un fondo inflamatorio de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Ziehl-Nielsen 100x.

gran actividad de células plasmáticas, histiocitos, linfocitos y actividad proliferativa de los pericitos.²⁰

Conforme el SIRA se prolonga, hay un incremento en el grosor de la media de las arterias pulmonares musculares y muscularización de las arteriolas. Tanto la fase aguda como la tardía tienen fibrosis de la íntima en arterias y venas pulmonares que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar.²¹

La coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome de secreción inadecuada de hormona

antidiurética (SSIHA) están relacionadas con el mal pronóstico en pacientes con Tb miliar y SIRA.²¹ La primera condición ocurre como consecuencia directa de la infección tuberculosa y la trombosis de vasos de pequeño calibre cercanos a los tubérculos o arteritis tuberculosa.²² La obstrucción de los vasos pulmonares más pequeños contribuye al desajuste de la relación ventilación/perfusión (V/Q) y a la hipoxia que caracterizan a la lesión pulmonar en el SIRA.²² El SSIHA se ha descrito en estos casos, aunque los mecanismos de su desarrollo se desconocen y no es consecuencia de la lesión pulmonar aguda, su aparición está relacionada con la mayor morbilidad en el SIRA por la retención de líquidos que se genera y la fuga capilar que caracteriza este síndrome. Otros factores de mal pronóstico en estos pacientes incluyen la leucopenia, linfopenia y trombocitopenia.²¹

El daño pulmonar puede limitarse gracias a la terapia antimicrobiana específica y al uso de corticoesteroides. El empleo de esteroides en pacientes con Tb miliar y SIRA es útil reduciendo la toxicidad sistémica y la intensidad de la respuesta inflamatoria pulmonar. El uso de soporte con ventilación mecánica en la UTI es esencial.²³

En el presente caso se documentaron hallazgos clínicos, radiológicos y de intercambio gaseoso compatibles con SIRA. En el presente caso, a pesar del uso de antituberculosos y las medidas de soporte en la UTI, el desenlace fue fatal. Por medio de la necropsia se evidenciaron hallazgos histopatológicos de daño pulmonar agudo y la presencia de micobacterias (Figura 4).

BIBLIOGRAFÍA

- Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD. Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic era. *Medicine*. 1980;59:352-366.
- Prout S, Benatar SR. Disseminated tuberculosis: a study of 62 cases. *J Afr Med J*. 1980;58:835-842.
- Williams MH Jr, Yoo OH, Kane L. Pulmonary function in miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107:858-860.
- Kim DK, Kim HJ, Kwon SY, et al. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis. *Eur Respir J*. 2008;32:1031-1036.
- Deng W, Ma H, Hu L, et al. Predictors and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a retrospective study in Chongqing, China. *BMC Infect Dis*. 2012;20(12):121.
- Sharma S, Mohan A, Banga A, et al. Predictors of development and outcome in patients with acute respiratory distress syndrome due to tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):429-435.
- Petty TL, Ashburg DG. The adult respiratory distress syndrome, clinical features, factors influencing the prognosis and principles of management. *Chest*. 1971;60(3):233-239.
- Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodríguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1987;13:175.
- Ashish B, Mahapatra M, Singh R, D'Cruz S. Acute lung injury in miliary tuberculosis. *Ind J Tub*. 2002;49:125-128.
- Ray S, Talukdar A, Kundu S, et al. Diagnosis and management of miliary tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:9-26.
- Miyoshi I, Daibata M, Kuroda N, et al. Miliary tuberculosis not affecting the lungs but complicated by acute respiratory distress syndrome. *Intern Med*. 2005;44(6):622-624.
- The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
- Golfine ID, Schachter H, Barclay WR, et al. Consumption coagulopathy in miliary tuberculosis. *Ann Intern Med*. 1969;71:775-777.
- Dannenberg AM Jr. Immune mechanisms in the pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Rev Infect Dis*. 1989;2:S369-S378.
- Rook GA, Hernández-Pando R. T-cell helper types and endocrines in the regulation of the tissue-damaging mechanisms in tuberculosis. *Immunobiol*. 1994;191:478-492.
- Middleton III RM, Kirkpatrick MB, Bass JB Jr. The role of bacterial superinfection in extensive pulmonary tuberculosis. Data from protected brush cultures in untreated patients from the University of South Alabama Medical Center, Mobile, Alabama, USA. *Tuber Lung Dis*. 1993;74:187-190.
- Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, et al. Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Crit Care Med*. 1987;15:221-225.
- Wang W, Zhou Y, Su Z, et al. Acute respiratory distress syndrome in one patient with gout complicated by severe pulmonary tuberculosis: report of one case and literature review. *J Thorac Dis*. 2013;5(2):E50-E52.
- Haselton PS. Adult respiratory distress syndrome: a review. *Histopathology*. 1983;7:307-332.
- Bachofen M, Weibel ER. Alterations in the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis*. 1977;116:589-615.
- Homan W, Harman E, Braun N, Felton C, King T, Smith J. Miliary tuberculosis presenting as acute respiratory failure: treatment by membrane oxygenator and ventricle pump. *Chest*. 1975;67:366-369.
- Agarwal MK, Muthuswamy PP, Banner AS, et al. Septicemia. Occurrence with bacteriologically proven pulmonary tuberculosis. *JAMA*. 1977;238:2297-2299.
- Long R. Critical illness due to mycobacterium tuberculosis. In: Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH, editors. *Principles of critical care*. New York: McGraw-Hill; 1992. pp. 1354-1360.

Correspondencia:

Dr. Guillermo Cueto Robledo
Servicio de Neumología, 406
Hospital General de México, O.D.
Calle Dr. Balmis Núm. 148, Col. Doctores,
Del. Cuauhtémoc, México, D.F.
E-mail: gmocue3@hotmail.com