

El desafío diagnóstico y terapéutico de la tuberculosis en terapia intensiva

Autores: Alvarez Sabrina¹, Abdala Javier², Barimboim Enrique³, González Fábrega Julio⁴

Correspondencia:

Sabrina Alvarez
e-mail: sabrinasalvarez@yahoo.com.ar

Recibido: 05.05.2016

Aceptado: 20.09.2016

¹Neumonología, Terapia Intensiva Hospital Central de Mendoza

²Neumonología, Hospital Central de Mendoza

³Neumonología, Hospital Central de Mendoza

⁴Jefe de Servicio Neumonología, Hospital Central de Mendoza

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TBC) que requiere cuidados críticos es poco frecuente y reconocida como de mal pronóstico. Describimos una cohorte de pacientes con esta patología internados en área crítica determinando características demográficas, mortalidad y factores de riesgo asociados con la misma.

Material y Métodos: Enrolamos en forma retrospectiva pacientes con TBC confirmada internados en terapia intensiva (UTI) entre 2008 y 2015. Describimos las características demográficas, comorbilidades, patrones radiológicos al ingreso, forma de TBC, días de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y causa de muerte.

Resultados: Se asistieron en este periodo 151 pacientes con TBC. Requirieron UTI: 19%; 30 pacientes (17 masculinos), edad promedio 40,3 años (17-78 años). La mortalidad fue del 80% en la UCI; la sobrevivencia media de los fallecidos fue de 6,8 días (1-24); las patologías asociadas fueron: VIH 8 (26%), desnutrición 6 (20%), ninguna 5 (16%), enolismo 4 (13%), patología pulmonar previa 4 (13%) (bronquiectasias 2, enfisema 1, tabaquismo 1), insuficiencia renal crónica (IRC) 3: (10%), trasplantado renal 1 (3%) (que recibía corticoides en dosis inmunosupresora), distrofia muscular 1 (3%), artritis reumatoidea 3 (10% - de los cuales 1 recibía corticoides en dosis bajas y los otros 2 tratamiento con biológicos), diabetes mellitus 2: (6%), Von Recklinghausen 1 (3%); los patrones radiológicos hallados fueron: opacidad alveolar 16 (53%), miliar 4 (13%), caverna 2 (6%), rx normal 4 (13%), derrame pleural 1 (3%); cardiomegalia 3 (10%). Las formas de presentación de la TBC fueron: pulmonar 17 (56%), extrapulmonar 7 (23%), pericárdica 4, ganglios peritoneales 1, ósea 1, meníngea 1, formas diseminadas 6 (20%); días de ARM promedio 6,84 (1-24); causas de muerte: shock séptico foco pulmonar 8 (26%), neumonía asociada a ventilador (NAV) 6 (18%), síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) 5 (16%), shock séptico foco abdominal 2 (6%), hemoptisis masiva 1 (3%).

Conclusión: la mortalidad de pacientes con TBC que requirieron cuidados críticos fue muy alta y ocurrieron dentro de la primera semana de UTI en nuestro hospital y en las diferentes series encontradas. Los pacientes presentaban patologías asociadas graves. Predominaron las formas pulmonares de tuberculosis y la causa más frecuente de muerte fue el shock séptico.

Palabras clave: tuberculosis, UCI, cuidados críticos

Abstract

The diagnostic and therapeutic challenge of tuberculosis in intensive care

Introduction: TBC requiring Critical Care is rare and recognized as a poor prognosis. We describe a cohort of patients with this pathology interned in critical area determining: demographic characteristics, mortality and risk factors associated with it.

Material and Methods: A descriptive study was conducted in the NOA Region. It was determined as the reference population the three sectors involved in the provision of OCD: pulmonologists of the region, local representatives of the main suppliers of medi-

cal oxygen and representatives of the three health subsystems. surveys and interviews especially designed applied.

Results: In this period 151 attended Patients with TB. (Required ICU: 19%), 30 patients (17 males). Average Age: 40.3 (17-78), mortality was 24 (80%), all in the ICU; The median survival of the dead was 6.8 days (1-24); Pathologies associated were: HIV: 8 (26%), malnutrition: 6 (20%), nothing: 5 (16 %), alcohol abuse: 4 (13 %), lung pathology prior: 4 (13%) (bronchiectasis: 2, emphysema:1, smoking: 1) Chronic kidney disease: 3 (10%), renal transplant: 1 (3%) (receiving corticosteroids at immunosuppressive doses), muscular dystrophy: 1 (3%), rheumatoid arthritis: 3 (10%) (Of which 1 received low-dose corticosteroids and the other 2 treatment with biological), diabetes mellitus: 2: (6%) Von Recklinghausen: 1 (3%) ; Were found radiological patterns: alveolar opacity: 16 (53%), miliary: 4 (13%), cavern: 2 (6%), rx standard: 4 (13%), pleural effusion: 1 (3%); cardiomegaly: 3: (10%). TB Presentation Forms were: pulmonary: 17 (56%), extrapulmonary: 7 (23%): pericardial: 4, peritoneal nodes: 1, bone: 1, disseminated forms: 6 (20%); ARM average 6.84 days (1-24); Causes of death: septic shock lung focus 8 (26%), NAVT: 6 (18%), ARDS: 5 (16%) , septic shock abdominal focus: 2 (6%), hemoptysis: 1 (3%) .

Conclusion: Mortality of Patients with TBC requiring Critical Care is very high and occurs within the first week of UCI in our Hospital, as the different found series. Patients had severe associated pathologies. Most were pulmonary forms and the most common cause of death was septic shock.

Key words: tuberculosis, ICU, critical care

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa cuyo agente etiológico predominante es el *Mycobacterium Tuberculosis* variedad *hominis*. Acompaña a la raza humana desde hace miles de años, mayoritariamente es de localización pulmonar y transmisión respiratoria. La disminución de la inmunidad individual es el principal factor en cuanto a su progresión y gravedad.

Una vez enfermo el individuo, se enfrenta a una infección “granulomatosa”, en referencia al tipo histológico de lesión que genera la presencia del bacilo sea cual sea su localización en el organismo. Esta lesión puede ser limitada en este punto y evolucionar a la fibrosis y calcificación; pero si el huésped no ofrece resistencia efectiva, el proceso puede volverse destructivo, invasivo, abrirse paso a un bronquio y producir neumonía tuberculosa y lesiones cavitadas. En ocasiones la lesión granulomatosa, en contacto con un vaso sanguíneo puede producir la invasión hematogena de la enfermedad. Esta última y, en menor medida la vía linfática, son los mecanismos patogénicos de la TBC miliar.

EPIDEMIOLOGÍA: Según el Ministerio de Salud de la Nación entre 2008 y 2011 el promedio de denuncias en Mendoza fue de 142 casos nuevos por

año y la mortalidad en ese periodo fue de aproximadamente 26 casos por año, lo que corresponde a un 18%.

La TBC que requiere cuidados críticos es poco frecuente, en las diferentes series representa entre el 1 a 3% de los enfermos. La mortalidad reportada para estos casos alcanza cifras entre el 60% y 90%. Esto podría ser atribuido a múltiples factores comunes, entre los que destacan: las causas de ingreso a UTI (gravedad del cuadro clínico), presentación radiológica, dificultades para el diagnóstico, dificultades terapéuticas y complicaciones relacionadas a la UCI.

Material y métodos

Con el objetivo de identificar algunas características relacionadas al mal pronóstico de los pacientes que requieren cuidados críticos en nuestra población, describimos una cohorte de pacientes con esta patología internados en área crítica. Registramos: características demográficas, mortalidad y factores de riesgo asociados con la misma.

Mediante análisis retrospectivo de historias clínicas, se enrolaron pacientes con TBC confirmada internados en UTI entre 2008 y 2015. La mortalidad de pacientes con TBC que requirieron cuidados críticos fue muy alta en nuestro hospi-

		N	%
RADIOLOGÍA	OPACIDAD ALVEOLAR	16	53
	MILIAR	4	13
	CAVERNA	2	6
	NORMAL	4	13
	CARDIOMEGALIA	3	10
	DERRAME PLEURAL	1	3
FORMA DE TBC	PULMONAR	17	56
	EXTRAPULMONAR	7	23
	DISEMINADA	6	20
PATOLOGIA ASOCIADA	VIH	8	26
	DESNUTRICIÓN	6	20
	NINGUNA	5	16
	ENOLISMO	4	13
	INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	3	10
	ARTRITIS REUMATOIDEA	3	10
	BRONQUIECTASIAS	2	6
	DIABETES MELLITUS	2	6
	TRASPLANTE RENAL	1	3
	DISTROFIA MUSCULAR	1	3
	ENFISEMA	1	3
	VON RECLINHAUSEN	1	3
TABAQUISMO	1	3	
CAUSA DE MUERTE	SHOCK SÉPTICO FOCO PULMONAR	8	26
	NEUMONIA ASOCIADA A ARM	6	18
	SDRA	5	16
	SHOCK SÉPTICO FOCO ABDOMINAL	2	6
	HEMOPTISIS MASIVA	1	3

tal, igual que en la bibliografía consultada^{1, 2, 3, 4}, y ocurre en la primera semana.

El 78% de los pacientes presentaron patologías asociadas graves. El 56% fueron formas pulmonares de TBC. Las formas extrapulmonares fueron 4 pericárdicas, 1 ósea, 1 en ganglios peritoneales y 1 meníngea.

La causa más frecuente de muerte fue el shock séptico y no la TBC en forma directa.

La causa de admisión a UCI más observada fue la falla respiratoria. En nuestra serie, el patrón radiológico más frecuente fue la opacidad alveolar (53% de la muestra); 4 pacientes presentaron patrón miliar y solo 2 pacientes tenían cavernas; otros 4 presentaron Rx normales, 3 cardiomegalia y 1 paciente tuvo derrame pleural. Es decir, solo 6 pacientes (20% de la muestra) tuvieron Rx tórax típica, mientras que en 5 pacientes la Rx fue normal, con una probabilidad menor al 25% de corresponder a TBC.

Todos los pacientes recibieron tratamiento anti-TBC. La sobrevivencia media fue de 1 semana. Un 77% de los pacientes presentaron complicaciones relacionadas a la estadía en UCI.

Resulta interesante analizar un aspecto en particular, no evaluado en esta serie pero que al profundizarlo en la bibliografía parece ser fundamental en cuanto al pronóstico, tal como las dificultades terapéuticas por alteración de la farmacocinética de las drogas específicas en los pacientes críticos.

Discusión

La tuberculosis es una de las causas más frecuentes de morbi-mortalidad en el mundo, aunque no es una causa frecuente de admisión en UTI. Desde el comienzo del funcionamiento de las terapias intensivas en 1960, muchas patologías potencialmente tratables o sus complicaciones hallaron una alternativa de mejorar su pronóstico. Sin embargo, los pacientes con TBC cuando requieren cuidados intensivos, continúan teniendo elevada mortalidad.

El fallo respiratorio es la causa más frecuente de admisión en las series de pacientes tuberculosos. Es un motivo muy frecuente de ingreso a

UCI pero claramente, para los intensivistas, no es fácil pensar en tuberculosis ya que como se expuso anteriormente la incidencia en área crítica es muy baja en contraste con otras etiologías.

En un estudio canadiense¹⁰, la mortalidad de pacientes con TBC que desarrollaban insuficiencia respiratoria alcanzó el 69%, en cambio la mortalidad del SDRA por otras causas era del 56% y de la neumonía severa no tuberculosa 36%. Lo mismo ocurre con otros motivos de ingreso a UTI: fallo multiorgánico, shock séptico, hipotensión refractaria, alteraciones de medio interno (como hiponatremia), trastorno de conciencia e hipertensión endocraneana.

La OMS recomienda realizar la baciloscopía en todos los pacientes en los que se sospeche la TBC. En pacientes que expectoran, el esputo seriado tiene un rendimiento similar a la muestra obtenida por broncoscopia¹¹. El aspirado traqueal es una buena muestra para pacientes en ventilación mecánica con una sensibilidad que alcanza el 88%¹². Los aspirados gástricos pueden ser muy sencillos de obtener especialmente en UTI, ya que la gran mayoría de los pacientes se encuentran sondados. Su rendimiento diagnóstico varía entre el 40 y 75%⁶. La biopsia transbronquial incrementa la rentabilidad diagnóstica del lavado bronquial broncoscópico un 30%⁶, aunque también las complicaciones, particularmente en pacientes críticos, más susceptibles al sangrado, o en ARM bajo presión positiva con mayor riesgo de neumotórax¹³.

En formas miliares en las cuales el bacilo no se encuentra en las muestras habituales la anatomía patológica se convierte en la oportunidad de diagnóstico del enfermo. La PCR puede ser una alternativa en formas pulmonares o extrapulmonares de baja carga bacilar y riesgo elevado de complicaciones para métodos invasivos. Aunque es una técnica que tiene sus limitaciones. Requiere más de una muestra en días diferentes para confirmación y un resultado negativo, no descarta el diagnóstico. Los hemocultivos son particularmente útiles en la TBC diseminada y en micobacterias no tuberculosas. En pacientes HIV la micobacteriemia es inversamente proporcional a la cantidad de CD4.

El IGRAs (ensayo de liberación de interferón gamma), tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 99% para el diagnóstico de tuberculosis latente. Su resultado no se ve afectado por la vacunación previa con el bacillus de Calmette-Guérin o exposición a bacilos no tuberculosos. Una

limitación es que no sirve para distinguir entre TBC latente y activa y podría resultar positiva, aunque esta no fuera la causa real de admisión a UCI de un paciente. Hay que tener en cuenta que de resultar negativo no excluye por completo la TBC activa y su rol en pacientes de terapia intensiva es aún poco claro¹⁴.

El Xpert MTB/RIF ha demostrado 98,2% de sensibilidad. Identifica también cepas resistentes a rifampicina. Provee resultados en menos de dos horas. El diagnóstico precoz permite iniciar un tratamiento adecuado, pero no está disponible por el momento en nuestro medio.

La radiología es para muchos autores la variable más importante de diagnóstico de TBC dentro del pre-test clínico. El Consenso argentino de TBC⁶ coincide en considerar tres patrones radiológicos: radiografía de tórax típica (probabilidad clínica mayor al 75%); radiografía de tórax atípica (probabilidad intermedia: 26-75%); radiografía de tórax negativa (probabilidad menor al 25%).

La calidad de las imágenes que se obtienen en unidades críticas debido a limitaciones técnicas, posición del paciente, intensidad de los equipos portátiles, etc. no es buena. A veces el paciente con tuberculosis que requiere UCI se comporta radiológicamente igual que cualquier TBC y en ese caso resulta sencillo sospechar la etiología. Pero muchas veces, en particular los inmunocomprometidos, no tienen estos patrones radiológicos clásicos o incluso éstos pueden corresponder a otras patologías que frecuentemente se evalúan en terapia. La tomografía computada podría tener un rol para superar estas dificultades, pero muchas veces estos pacientes por su estado crítico no pueden ser trasladados al tomógrafo y se pierde esta valiosa herramienta.

En vista de todo lo antedicho el rol de la radiología en el diagnóstico clínico de pacientes con TBC que requieren UCI, es incierto^{6, 7, 15}. Al analizar nuestra serie de pacientes, es interesante observar que solo se encontraron 6 patrones que se consideran "típicos" (2 formas cavitadas y 4 con patrón miliar). Los demás pacientes tenían formas radiológicas atípicas. 4 pacientes presentaban Rx sin alteraciones, que correspondían a los pacientes con formas de TBC extrapulmonares y a 1 de los pacientes HIV positivos. En estos casos tener en cuenta los antecedentes previos (inmunosupresión severa y enfermedad de base) es fundamental. En la paciente que presentaba ganglios peritoneales

positivos el diagnóstico fue post operatorio, sin sospecha previa.

La farmacocinética es la relación existente entre la concentración plasmática de un fármaco en el tiempo, generada por los procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). En la Unidad de Cuidados Intensivos la administración correcta de medicamentos es un desafío diario, dado que los cambios fisiopatológicos propios de los pacientes críticos generan situaciones donde la información farmacocinética, obtenida de pacientes menos graves o sanos, no necesariamente se reproduce.

El volumen de distribución (Vd) es la relación entre la cantidad de fármaco total en un organismo y la concentración plasmática que esa cantidad genera. Algunas condiciones en el paciente crítico, como procesos inflamatorios sistémicos, favorecen la permeabilidad capilar creando un "tercer espacio". Esta situación explica el mayor Vd para fármacos hidrofílicos, los que serán más abundantes en ese espacio que en el plasma. Con los antimicrobianos, lo más correcto sería determinar esta concentración en el sitio de la infección, sin embargo, son pocos los estudios disponibles que hayan analizado estas variables. La hipoalbuminemia (muy frecuente en pacientes críticos) también puede afectar el transporte de drogas¹⁷.

Además de las reacciones adversas e interacciones ya conocidas de las drogas que pertenecen al tratamiento habitual, se debe mencionar especialmente la hepatotoxicidad y la eliminación renal por la alta tasa de fallas orgánicas que padecen los pacientes de UCI. Esto obliga muchas veces a disminuir dosis, suspender o cambiar esquemas terapéuticos para tuberculosis corriendo alto riesgo de no lograr niveles bactericidas. El deterioro agudo de la función renal es altamente frecuente en UCI, aumentando el riesgo de sobredosificación, llegando incluso a rangos tóxicos. No obstante, se ha observado aumento del clearance en pacientes críticos: estados hipermetabólicos o en etapas iniciales del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, necesitando mayores dosis para evitar concentraciones subterapéuticas, situación que normalmente es indetectable²⁰. En pacientes sometidos a terapias de reemplazo renal (como hemodiálisis, hemofiltración u otras), existe una importante excreción de fármacos²¹. En nuestra serie, un 46% presentó shock séptico como importante etiología de fallas orgánicas. Este es un punto

crucial en cuanto al fracaso terapéutico y muchas veces generación de mecanismos de resistencia del bacilo que puede estar asociado al mal pronóstico de estos pacientes. Parecería razonable que se realizaran dosajes de medicamentos en pacientes críticos para asegurar que se alcance la dosis terapéutica, sin embargo no existen ningún registro en la literatura, trabajos, series de casos o casos aislados donde se hallan realizado tales determinaciones para TBC. Otro inconveniente es la falta de disponibilidad de drogas con acción bactericida que se puedan administrar por vía parenteral puesto que la absorción enteral en pacientes críticos es errática y varía en cada caso¹⁶. En algunas series se recomienda iniciar el tratamiento con drogas parenterales las primeras 72hs o mientras el paciente se encuentre en estado de shock¹.

Utilizando la vía enteral, la absorción del fármaco puede disminuir debido a cambios en la motilidad gastrointestinal o a reducción de la superficie de contacto de la mucosa.

La segunda situación se debe a una disminución en la cantidad y altura de las microvellosidades intestinales, como consecuencia del ayuno prolongado y/o hipoperfusión, muy frecuentes en los pacientes de UCI.

Un estudio trató de la biodisponibilidad del ciprofloxacino administrado, inicialmente por vía endovenosa y después por sonda nasogástrica, en 12 pacientes críticos haciendo medidas seriadas de los niveles séricos del fármaco. Los resultados mostraron que la concentración sérica máxima del fármaco fue aproximadamente 44% inferior cuando era administrado por sonda, pero su concentración sérica mínima fue similar en ambas rutas, concluyendo que es posible la continuidad de un tratamiento vía sonda nasogástrica. El estudio sugiere aumento de la dosis en tres veces más que la dosis por vía endovenosa²⁷. Claro que se debe considerar el bajo "n" de la serie.

La presentación de los fármacos es un factor importante, ya que determina su lugar de acción y su modo de preparación. Es decir, conocer si la droga puede ser triturada o no, con que puede ser diluida y con qué componentes de nutrición enteral u otros fármacos puede interactuar. La administración de cápsulas y tabletas por sondas no se recomienda debido a la necesidad de triturar el producto, lo que puede destruir los principios activos del fármaco. No se recomienda cambiar la estructura física de cualquier medicamento,

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	PACIENTE CRÍTICO
BIODISPONIBILIDAD	Porcentaje de la dosis que alcanza la circulación luego de la absorción.	Es menor, porque la absorción está disminuida.
UNIÓN A PROTEÍNAS	Forma en la que se transportan las moléculas.	Disminución de proteínas plasmáticas. Mayor fracción de fármaco libre.
VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN	Volumen en el que se distribuye totalmente el fármaco.	Aumenta por situaciones de inflamación sistémica y desarrollo de tercer espacio.
METABOLISMO	Procesos por los cuales los fármacos son excretables.	La respuesta es variable según la función hepática (citocromo p450), renal y grado de actividad de los metabolitos.
VIDA MEDIA	Tiempo en el que la concentración plasmática se reduce a la mitad.	Aumentada. Es inversamente proporcional al clearance.
CLEARANCE RENAL	Volumen de sangre depurada por minuto. Da cuenta de la capacidad de eliminación.	Variable según el grado de inflamación sistémica y antecedentes patológicos del paciente.

Modificado de "Consideraciones farmacocinéticas del paciente crítico" Escobar y col³⁴.

especialmente tabletas con recubrimiento entérico y cápsulas de liberación prolongada²⁶.

En la UCI de nuestro hospital los tuberculotáticos se administran por vía enteral, por SNG, y para ello los comprimidos deben ser triturados (a pesar de no estar recomendada esta práctica). No disponemos actualmente de ningún fármaco para tratamiento de la TBC que se administre por vía endovenosa. Por otro lado tampoco disponemos de herramientas de laboratorio para dosar la concentración plasmática y estimar la efectividad del tratamiento.

Otro problema es la posibilidad de potenciar los efectos adversos de los fármacos antituberculosos, que no son pocos. Los pacientes que se encuentran ventilados requieren analgesia, sedación, drogas inotrópicas, protectores gástricos y otros antibióticos. Todos ellos pueden interferir con el metabolismo del tratamiento antituberculoso dando como resultado una disminución en su eficacia bactericida o mayor frecuencia e intensidad de efectos adversos. En el paciente crítico, la cantidad o actividad de enzimas que metabolizan fármacos se modifica por hipoxia, hipoperfusión hepática, liberación de citoquinas (presentes en procesos inflamatorios), estrés asociado a la hospitalización y también por los aportes nutricionales^{22, 23, 29}.

Reacciones paradójicas/reconstitución: es el empeoramiento clínico o radiológico en pacientes que

comienzan a recibir tratamiento y en ausencia de una explicación alternativa. La etiología no se conoce pero se cree que tiene que ver con la respuesta inmune que se produce a causa de la destrucción de los bacilos. La incidencia en pacientes HIV es de 35% y en no HIV es entre 2 y 23%³². Generalmente las reacciones son moderadas (fiebre, deterioro radiológico o linfadenopatías). Pero también se han descrito casos más graves (obstrucción de la vía aérea, ruptura esplénica o aumento de tamaño de tuberculomas intracraniales con desarrollo de hipertensión endocraneana)^{33, 34}. El tiempo medio de aparición de estas reacciones es de 26 días luego del inicio del tratamiento pero puede ocurrir en cualquier momento.

Complicaciones relacionadas a UCI: En nuestra población 77% de los pacientes presentaron complicaciones, que en la mayoría de los casos fue la causa del óbito. Especialmente neumonía asociada a ventilador ya sea temprana o tardía, con frecuente colonización o sobreinfección por gérmenes multiresistentes. Las complicaciones respiratorias (entre NAVT, SDRA y shock por foco pulmonar) fueron las que provocaron más muertes entre nuestra serie. La infección asociada a catéter es una de las más frecuentes y graves observada. Múltiples etiologías pueden ocasionar shock, fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada. Otra condición frecuente de observar en áreas críticas

es la desnutrición o hipoalbuminemia por la dificultad de cumplir con los objetivos nutricionales (interrupciones en la nutrición, dificultades de absorción ya comentadas y pérdida de proteínas por consumo en la inflamación sistémica). También es frecuente la hemorragia digestiva: por déficit de perfusión, fármacos o úlceras por estrés. Los pacientes también pueden presentar hiponatremia, hipertensión endocraneana /hidrocefalia/ convulsiones: muy frecuentes en meningitis tuberculosa. Son de difícil manejo clínico y tratamiento.

Conclusión

Según nuestros datos y en el resto de la bibliografía consultada, la TBC cuando requiere cuidados críticos tiene una morbi-mortalidad muy elevada. Son muchos los factores que tienen que ver con la misma, algunos de los cuales deberían tenerse en cuenta para tratar de reducirla.

Se puede mencionar que no es una entidad fácil de sospechar para los intensivistas puesto que las causas que motivan su ingreso a UTI suelen responder a otras etiologías que superan ampliamente en frecuencia a la TBC. La presentación radiológica es muy variable y aún más en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso. Las dificultades para utilizar mejores recursos como la TAC. El diagnóstico de certeza es difícil de establecer en pacientes críticos. Uno de los puntos más complicados del manejo es el tratamiento y parece imposible pensar que una patología con tan mal pronóstico y alta mortalidad esté siendo tratada de forma incorrecta, sin que conozcamos en verdad la biodisponibilidad farmacológica de los tuberculostáticos en este grupo de pacientes.

Es decir estos pacientes, complejos, con bajo nivel de sospecha, muchas enfermedades asociadas, presentación radiológica poco habitual, dificultades de diagnóstico y tratamiento, además tienen que sobrevivir a las gravísimas complicaciones propias de su estadía en UTI. Las estrategias destinadas a mejorar las expectativas de estos casos deberían basarse en los tópicos analizados poniendo especial énfasis en mejorar el diagnóstico y considerar alternativas farmacológicas diferentes para pacientes críticos.

Sin duda un desafío médico en todos sus aspectos que pone a prueba nuestros conocimientos y también nuestras ideas relacionadas al tema.

Conflicto de interés: Los autores del trabajo declaran no tener conflictos de intereses relacionados con esta publicación.

Bibliografía

- Hagan G, Nathani N. Clinical review: Tuberculosis on intensive care unit. *Critical care* 2013; 17:240.
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch M, et al. Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J* 2006; 27: 1223-1228.
- Lee PL, Jerng JS, Chang YL, et al. Patient mortality of active pulmonary tuberculosis requiring mechanical ventilation. *European Respiratory Journal* 2003; 22: 141-147.
- Rossato Silva D, Basso Gazzana M, Tarso P, et al. Severe tuberculosis requiring ICU admission. *J. Bras. Pneumol* 2012; 38(3): 386-394.
- Sancineto Antonio Enrique y cols. Tuberculosis: diagnóstico y tratamiento. Argentina. Editorial Lajouane. 2009.
- Abbate E, Ballester D, Barrera L, et. al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Revista Argentina de Medicina Respiratoria* 2009; 9 (2): 61-99.
- Domínguez Del Valle FJ, Fernández B, Pérez De las Casas M, et. al. Clínica y radiología de la tuberculosis torácica. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007; 30 (Supl. 2): 33-48.
- Schutz V, Dopico da Silva L, Praça BFM, et. al. Revisión sobre la interacción entre fármacos y nutrición enteral *Enfermería Global* [Internet]. 2011; 10 (22). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011002200221&lng=es.
- Loudet C. Gastroparesia en Pacientes Críticos (Internet) Disponible en: http://www.aanep.org.ar/Dra Cecilia Loudet-Gastroparesia_2011.pdf.
- Penner C, Roberts D, Kunimoto D, et. al. Tuberculosis as a primary cause of respiratory failure requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151: 867-872.
- Mase S, Ramsay A, Ng N, Henry M, et. al. Yield of serial sputum specimen examinations in the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007, 11: 485-495.
- Thadepalli H, Rambhatla K, Niden AH. Transtracheal aspiration in diagnosis of sputum-smear negative tuberculosis. *JAMA* 1977, 238: 1037-1040.
- O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, Kollef MH. Safety and yield of transbronchial biopsy in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1997, 25: 440-446.
- Cho K, Cho E, Kwon S, et. al. Factors associated with indeterminate and false negative results of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test in active tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2012, 72: 416-425.
- Greenberg SD, Frager D, Suster B, et. al. A Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology* 1994; 193: 115-119.
- Thompson JS. The intestinal response to critical illness. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (2):190-200.
- Tappeo B, Agerton, H, Reingold L, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(4): 461-9.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et. al. An Official ATS

- Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 174: 935-952.
19. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
 20. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et. al. Aumented renal clearance. Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *ClinPharmacokinet* 2010; 49 (1): 1-16.
 21. Pea F, Viale P, Pavan F, et. al.. Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy. *ClinPharmacokinet* 2007; 46 (12): 997-1038.
 22. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critically illness. *Crit Care Clin* 2006; 22 (2): 255-71.
 23. Power BM, Forber AM, van Heerden PV, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *ClinPharmacokinet* 1998; 34 (1): 25-56.
 24. Pea, Viale, Furlanut. Antimicrobial therapy in critically ill patients. A review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *ClinPharmacokinet* 2005; 44 (10): 1009-34.
 25. Uchino S, Cole L, Morimatsu H, Goldsmith D, Bellomo R. Clearance of vancomycin during high-volume hemofiltration: impact of pre-dilution. *IntensiveCareMed* 2002; 28 (11): 1664-7.
 26. Jiménez NVT, Merino MS, Ordovás JPB, Casabó VGA. Interacciones entre medicamentos V alimentos: bases farmacoterapéuticas. Valencia. Convaser. España. 1999.
 27. Mimos O, Binter V, Jacolot A, et. al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of ciprofloxacin administered through a nasogastric tube with continuous enteral feeding to critically ill patients. *Intensive Care Medicine* 1998; 24(10): 1047-51.
 28. Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications. *Crit Care Med* 2001; 29(10): 1955-1961.
 29. Park G. Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *Br J Anaesth* 1996; 77 (1): 32-49.
 30. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007: CD001876.
 31. Cheng SL, Wang HC, Yang PC. Paradoxical response during antituberculosis treatment in HIV negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 1290-1295.
 32. Bloch S, Wickremasinghe M, Wright A, et. al. Paradoxical reactions in non-HIV tuberculosis presenting as endobronchial obstruction. *EurResp J* 2009; 18: 295-299.
 33. Nicolls DJ, King M, Holland D, et. al. Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 795-801.
 34. Escobar L, Gai M, Regueira T, et. al. Consideraciones farmacocinéticas en el paciente crítico. *Rev Med Chile* 2012; 140: 780-788.