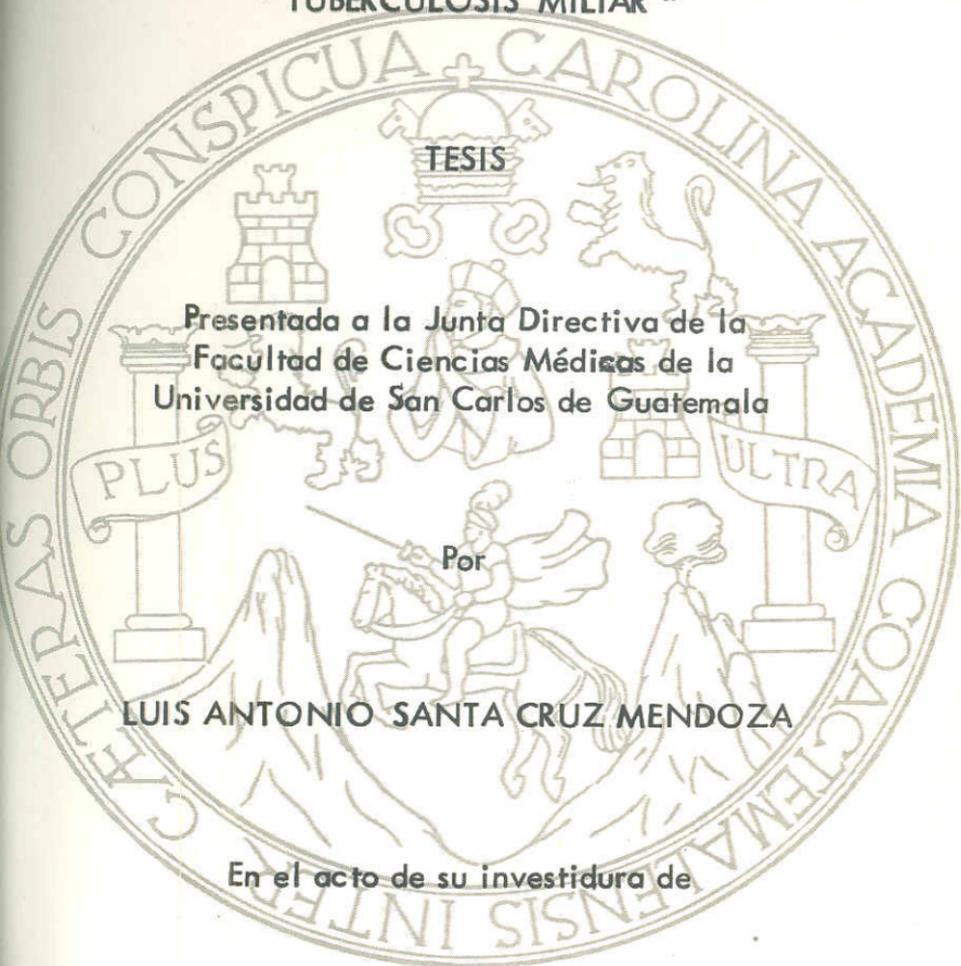


" TUBERCULOSIS MILIAR "



Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

LUIS ANTONIO SANTA CRUZ MENDOZA

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Mayo de 1980

PLAN DE TESIS

- I INTRODUCCION
- II OBJETIVOS GENERALES Y ESPECIFICOS
- III DEFINICION DEL PROBLEMA
- IV JUSTIFICACIONES
- V REVISION DE LITERATURA
 - Definición de términos
 - Patogenia
 - Estados Predisponentes
 - Manifestaciones clínicas
 - Laboratorio
 - Dx. Diferencial
 - Tratamiento
 - Profilaxis
 - Pronóstico
- VI HIPOTESIS
- VII MATERIAL Y METODOS
- VIII ANALISIS Y PRESENTACION DE RESULTADOS
- IX CUADROS ESTADISTICOS
- X DISCUSION
- XI CONCLUSIONES
- XII RECOMENDACIONES

INTRODUCCION

La continúa investigación que culmina en el llegar a establecer parámetros importantes para el mayor conocimiento de las enfermedades, es aplicable a cada una de ellas y permite al médico poder afrontar de una forma más objetiva y resolutiva las múltiples disyuntivas de manejo y tratamiento que se le presentan en el ejercicio de su profesión.

Dentro de las enfermedades endémicas que predominan en nuestro medio, la TUBERCULOSIS sigue ocupando uno de los primeros lugares siendo una de las principales causas de morbimortalidad. El bacilo tuberculoso estrictamente aerobio, se implantará en aquellos órganos que se caracterizan por tener una alta concentración de oxígeno y partiendo de ellos serán capaces de provocar un daño a cualquier parte del cuerpo.

Ahora bien, cuando este microorganismo por determinadas circunstancias sufre una diseminación generalizada por toda la economía da origen a la denominada TUBERCULOSIS MILIAR.

La importancia de este cuadro clínico es el amplio espectro de manifestaciones que provoca en relación a la afección orgánica difusa, las cuales pueden remedar otros cuadros patológicos que varían considerablemente desde el punto de vista etiológico y de tratamiento.

Es el principal objetivo del presente trabajo, proporcionar una información detallada de esta forma de TUBERCULOSIS con el objeto de hacer ver lo importante de su frecuencia y el ser tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial de un número de padecimientos bastante considerables.

Se percibe también dar a conocer la proporción relativamente alta que hay de esta entidad y de modo especial hacer notar los errores diagnósticos y terapéuticos que se cometen en estos pacientes al no considerar en el diagnóstico la posibilidad de este cuadro; El número de autopsias que confirman los errores diagnósticos cometidos es considerable lo que en realidad es deplorable y penoso ya que es un estado que a pesar de lo funesto de su curso permite darle al paciente una oportunidad más de vida.

OBJETIVOS GENERALES

- a. Hacer del conocimiento del médico guatemalteco el papel que sigue teniendo la TUBERCULOSIS y sus diferentes formas de manifiestación en nuestro medio.
- b. Dar a conocer los frecuentes errores diagnósticos que se cometen en esta forma de tuberculosis, resaltando con ello la poca sospecha clínica de la misma y los sorprendentes resultados de autopsia.
- c. Establecer nuevas pautas de diagnóstico y tratamiento - que pueden ser de utilidad práctica en nuestros hospitales tomando en consideración los medios y materiales técnicos con que se cuentan.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a. HACER ENFASIS UNA VEZ MAS EN LO PALIATIVO DE ESTE TIPO DE ESTUDIOS Y MEDIDAS QUE AUNQUE DE UTILIDAD INMEDIATA, NO SOLUCIONAN EL PROBLEMA A CABALIDAD DEBIDO A QUE LA ERRADICACION DE ESTAS FORMAS DE TUBERCULOSIS SOLO SE LOGRARA CON UNA MEJORA EN LAS ESTRUCTURAS SOCIO-ECONOMICAS QUE ACTUALMENTE EXISTEN EN GUATEMALA.
- b. Brindar al médico GENERAL una fuente de información actualizada de esta forma de TB.
- c. Hacer del conocimiento del mismo la utilidad que representan para el diagnóstico de la enfermedad el empleo de la BIOPSIA HEPATICA Y LA BIOPSIA/ASPIRADO DE MEDULA OSEA.
- d. Establecer por medio del estudio prospectivo la dificultad diagnóstica que posee esta forma de TUBERCULOSIS, y en base a ello dar a conocer una serie de medidas de índole clínico y de laboratorio.

DELIMITACION DEL PROBLEMA

El estudio se realizará en el HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS. Haciendo un estudio prospectivo de pacientes en los cuales se sospeche el diagnóstico de TUBERCULOSIS DISEMINADA, durante el período que abarca el MES DE ENERO A FINALES DE MARZO DEL PRESENTE AÑO. Se tomarán todos los pacientes sin variabilidad de sexo o edad.

JUSTIFICACION

En vista de la alta incidencia que aún hay en GUATEMALA DE TUBERCULOSIS, es importante conocer las diferentes formas extrapulmonares que tiene la misma, así como también el variado espectro de manifestaciones clínicas de laboratorio que presentan, siendo la mayoría de las veces verdaderos desafíos diagnósticos que en muchos casos terminan en la vida del paciente antes que el clínico de manera oportuna pueda descartar o confirmar la enfermedad. Resumiendo lo anterior la TUBERCULOSIS DISEMINADA LLEVA DENTRO DE SI, todas esas consideraciones anteriores.

"CUANDO UNA CIERTA CONDICION ES PROMINENTE EN LA LISTA DE CAUSAS DE CASOS DE FIEBRE OSCURA RESUELTA, LA RAZON PUEDE SER, NO UNA ALTA INCIDENCIA, SINO UNA ALTA IGNORANCIA DE LA CONDICION. (LACENT, 1957), (1)."

DEFINICION

Es una enfermedad que resulta de la súbita y muchas veces mortal diseminación del bacilo de Koch, tanto por vía hematológica (3, 11, 23, 27) y linfática como propugnan algunos autores (3, 23, 29). Los bacilos parten de un foco séptico tuberculoso, reciente o antiguo (3, 27).

Lo anterior trae como consecuencia la generalización de la enfermedad, produciendo, pequeñas masas de tejido de granulación específico denominadas TUBERCULOS (3, 26, 27); la diseminación ocurre con más frecuencia hacia BAZO E HIGADO (26, 28).

Por definición la tuberculosis generalizada debe tener un infiltrado MILIAR difuso, visible por Rx de tórax o un patrón de tubérculos miliares visualizados en múltiples órganos al examen quirúrgico o en la autopsia (11, 29).

FACTORES PREDISPONENTES.

Antiguamente cuando la enfermedad se presentaba con una frecuencia mayor, se pudieron establecer una serie de condiciones y factores predisponentes que precipitaban o antecedían el cuadro de tuberculosis diseminada (29); actualmente los mismos no han variado sino que por el contrario se han agregado otros a la lista.

ELLOS SON:

EN LA INFANCIA.

1. EDAD MENOR DE 3 AÑOS (29)
2. SARAMPION (29)
3. TOS FERINA (29).

ADULTOS.

1. ALCOHOLISMO (11, 22, 29)
2. EMBARAZO Y PUERPERIO (22, 29)
3. NEOPLASIAS (Ca de PROSTATA (29)
RETICULOENDOTELIOSIS (7, 29)
4. DIABETES MELLITUS (11, 22, 29)
5. ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR (22, 29)
6. TERAPIA CON ESTEROIDES (11, 22, 29, 30)
7. INMUNOSUPRESORES (7, 11)
8. RAZA NEGRA (22, 29, 30)
9. MALIGNIDADES HEMATOLOGICAS (7, 11, 22, 29, 30)
10. PERSONAS ANCIANAS (7, 29)
11. CIRROSIS (26).

Es importante recordar que la TB puede complicar a muchos de los cuadros mencionados; como puede observarse en ellos ya se encuentra un menoscabo de los mecanismos de defensa del huésped (11).

La terapia con esteroides puede reactivar o predisponer a la progresión de una lesión primaria o reactivar un foco crónico (7, 29, 32).

En cuanto al aspecto racial se ha discutido mucho acerca de la tendencia genética de la TB de parte de las personas de raza negra.

Pero aspectos como las condiciones socioeconómicas y ambientales objetan esta hipótesis (29).

En relación al sexo las mujeres parecen ser más afectadas y el embarazo podría ser el aspecto que condiciona esta diferencia (29). En definitiva no son puntos que están completamente claros y hay datos contradictorios en muchas series (3).

PATOGENESIS

El cuadro patológico resulta de una invasión masiva de la sangre y/o los linfáticos (23) por bacilos tuberculosos (23,29,30). Estos embolizan los lechos capilares y forman tubérculos, los cuales si no son detenidos por la resistencia del huésped usualmente progresan hasta la necrosis y caseificación (13, 29).

La patogénesis de la enfermedad ha sido bastante controversial pero está aceptado que la diseminación miliar es últimamente un proceso sanguíneo (3).

Los microorganismos pueden presentar tres formas de diseminación:

1. Aguda
2. Subaguda o crónica
3. Diseminación silenciosa

Ahora bien, la enfermedad puede partir de 2 formas:

1. Vista en niños y ocasionalmente en adultos, la cual forma parte de una TB primaria progresiva. La enfermedad miliar cursa con elevada participación meníngea, especialmente en los infantes y tiende a ocurrir en los 3 primeros meses de la infección primaria (23).
2. Es el resultado de la participación de un foco tuberculoso antiguo (crónico); en este caso más parece que la enfermedad resulta de la reactivación de dicho foco (23,29,31).

Describiendo algunos aspectos generales podemos establecer la diseminación dentro de un tipo de comportamiento que va-

ría mucho.

a) La diseminación aguda es la forma más temida de la infección tuberculosa que puede ocurrir ya sea de una forma primaria o crónica.

b) El tipo subagudo es el cuadro clínico más frecuente en individuos de edad avanzada, en este caso el proceso representa que la inmunidad ha sido superada durante la reactivación después de años de latencia. Los hallazgos de febrícula intermitente, desnutrición y deterioro general se diagnostica erróneamente de proceso neoplásico; una alta sospecha de F.O.D. es frecuente con esta entidad. (7,31).

c) La diseminación silenciosa tiene su importancia en el hecho de que se establecen focos de infección en sitios distantes al primario. Es frecuente que todo proceso tuberculoso inicial se acompañe de participación hematógena, generalmente asintomática (31).

Se ha postulado que la raíz de la enfermedad es la erosión y penetración de vasos por focos tuberculosos (3).

Los microorganismos pueden causar erosión de la arteria pulmonar y la diseminación puede limitarse a los pulmones, pues las bacterias se detienen en la circulación capilar alveolar (27).

Si entran en las arterias pulmonares grandes cantidades de bacilos los cuales atraviesan los capilares alveolares, o si el foco caseoso causa erosión de una vena pulmonar y se vacía en ella, ocurre diseminación generalizada, y pueden presentarse lesiones miliares en casi todos los órganos de la economía. Sin embargo es sabido que algunos tejidos poseen resistencia notable a la infección tuberculosa (corazón, páncreas, músculo estriado, tiroides (27).

Por las condiciones ambientales y metabólicas del bacilo, necesita de órganos con elevado PO_2 (18,31); por la situación anterior todos los órganos que tienen un suplemento sanguíneo profuso y un lecho capilar abundante están en riesgo (29).

Por ello sitios como pulmón (13), hígado, bazo, riñón, suprarrenales, próstata, meninges, vesículas seminales, trompas de falopio, endometrio y sin faltar desde luego la médula ósea en un plano de primer orden, son los sitios más frecuentes de diseminación miliar (18,27,31).

Se ha sugerido también la formación de tubérculos en las capas íntimas de los vasos los cuales se desarrollarían como un resultado del depósito de bacilos en dichas capas. En un momento determinado y por causas desconocidas, posiblemente de origen inmunológico, los bacilos serían liberados abrumadoramente al torrente sanguíneo, resultando en un cuadro de tuberculosis aguda generalizada (3, 29).

Para que se produzca la diseminación hematógena se sugiere también una especial situación inmunológica del individuo con disminución de su capacidad reaccional, bien de forma espontánea como consecuencia de procesos intercurrentes (diabetes, cirrosis, neoplasia), o inducida artificialmente por la acción de fármacos inmunosupresores o corticoides (26).

Se ha considerado según observaciones de Auerbach que los focos tuberculosos crónicos desarrollados en los canales linfáticos como resultado del drenaje de un área infectada, podrían en determinado momento llegar por medio del conducto torácico o viceversa en la circulación venosa, y dado las condiciones anatómicas de la región torácica provocan el cuadro pulmonar tan frecuentemente observado; esto tiene a su favor además el compromiso frecuente de la red linfática como drenaje de focos tu-

berculosos sobre todo la hiliopulmonar (3,15).

Los focos primarios especialmente si es un proceso tuberculoso antiguo tienden a ser en la mayoría de los casos de origen ganglionar, genito urinario o pulmonar (10).

Se ha atribuido que los vasos sanguíneos de los niños tienen pocas fibras elásticas en sus paredes en relación a los adultos y por ello su vulnerabilidad aumentaría; esto desde luego asociado a la inmunidad generalmente deficiente que se tiene en la infancia (3,29)

CUADRO CLINICO:

Los síntomas de presentación de la tuberculosis MILIAR no son específicos (3,11,22,23,29,30).

La enfermedad puede tener comienzo súbito con varias semanas anteriores de malestares indeterminados (20), aunque la forma críptica o arreactiva puede ser completamente solapada (11).

Por lo tanto el inicio de los síntomas puede tener un tiempo e intensidad sujeto a muchas variables, el promedio de duración de los mismos, es de 3 a 15 semanas (22, 29).

En pacientes con focos de tuberculosis crónica la presentación de los síntomas es mucho más corta (22, 29).

Una historia anterior de TB, puede estar ausente, pero una historia de contacto puede ser referida (22,23,30).

Los síntomas más comunes incluyen:

1. DEBILIDAD (13,22,23,29,31,32).
2. ANOREXIA (22,29,30,32).
3. FATIGA (22,23,29).
4. PERDIDA DE PESO (20,22,23,29,30,31,32).
5. FIEBRE (7,11,17,22,23,29,30,31).
6. TOS (20,22,23,29,30,31,32).
7. CEFALEA (17,22,23,29,30).
8. DISNEA (20,22,29,31,32).
9. DOLOR ABDOMINAL (22,23,29,30,31,32).
10. HEMOPTISIS (22,29,32).
11. SUDORES NOCTURNOS (7,20,31).
12. RIGIDEZ DE NUCA (22).

La fiebre puede ser continúa, en picos, remitente o intermitente (7,20,29) muchas veces es la única manifestación de esta enfermedad y por lo tanto debe tenerse presente en todo diagnóstico de FOD. (7,11,12,21,23,30).

Dolor de cabeza, molestias abdominales y pulmonares, pueden indicar la participación meníngea, pulmonar y peritoneal (22,23,29,30).

Así la cefalea se relaciona frecuentemente con meningitis y en las molestias abdominales se ha encontrado que se asocian a ENTERITIS TUBERCULOSA, PERITONITIS Y ADENITIS RETROPERITONEAL (7,22,29).

HAY DOS TIPOS DE TUBERCULOSIS MILIAR QUE SE CARACTERIZAN POR SER LAS MAS INESPECIFICAS Y LAS QUE MAS PROBLEMA DIAGNOSTICO DAN AL MEDICO TRATANTE, ALGUNOS AUTORES LAS CONFUNDEN CREEMOS SIN EMBARGO QUE ES NECESARIO HACER SU RESPECTIVA DIVISION Y SE ESTABLECEN ALGUNOS CRITERIOS PARA EL EFECTO.

1. TUBERCULOSIS ARREACTIVA O NO REACTIVA. Es una forma rara, aguda y usualmente maligna de Tb diseminada, descrita en adultos que padecen enfermedades hematológicas (LEUCEMIAS o PROCESOS LINFOMATOSOS PREEXISTENTES) su presentación y curso es siderante y desde el punto de vista patológico, se caracteriza por la incapacidad de formar tejido granulomatoso, respuesta celular o ambas (11,14,32). Parece que la ausencia de respuesta celular es un reflejo del estado exahusto de la resistencia del paciente y no una consecuencia directa de reacciones hematológicas a la tuberculosis (32).

2. FORMA CRIPTICA. Esta aparece en las edades avanzadas, particularmente en mujeres, los síntomas comunes son: - MALESTAR GENERAL, CAQUEXIA, PERDIDA DE PESO Y ANEMIA. Son raros los síntomas respiratorios faltando como consecuencia de los respectivos signos radiológicos; esta forma de enfermedad rara vez revela los tubérculos coroides, los aspectos clínicos son a menudo tan inespecíficos que el diagnóstico se establece solo por autopsia. En este tipo de pacientes no es raro el diagnóstico erróneo de neoplasia oculta (7,8,9,20).

HALLAZGOS FISICOS:

Debido a la amplia gama de manifestaciones que presenta la TB MILIAR PUEDE SER MUY ATIPICA E INESPECIFICA EN CUANTO A SU CUADRO CLINICO, por otro lado las manifestaciones floridas y clásicas permiten hacer el diagnóstico sin ninguna dificultad (3).

Los signos físicos que se reportan con más frecuencia son:

1. FIEBRE (13, 22, 29).
2. CAQUEXIA (9, 13, 22, 29).
3. TAQUICARDIA (20, 29).
4. TAQUIPNEA (29).
5. ANORMALIDADES PULMONARES (17, 22, 29, 32).
6. HEPATOMEGALIA (17, 20, 29, 32).
7. LINFADENOPATIA (17, 22, 29, 32).
8. RIGIDEZ DE NUCA (22, 29).
9. ESPLENOMEGALIA (17, 20, 22, 29, 32).
10. TUBERCULOS COROIDEOS (17, 22, 29).
11. MOLESTIAS ABDOMINALES (17, 22, 29).
12. SIGNOS CUTANEOS (22, 29).

La fiebre puede ser la manifestación física única y a la vez la que se presenta con más frecuencia (22).

Algunos investigadores como MUNT, le han dado valor a la presencia o no de fiebre, asociando la falta de la misma a un pronóstico letal (22).

El patrón febril no tiene nada de característico. Puede ser moderada o aún baja, alta, continua o, más a menudo remitante, intermitente u ondulante.

El paciente suda con ella, y su palidez y postración le confieren el aspecto de enfermo infeccioso grave (27).

Parece que su característica más importante es la de mostrar irregularidad (3).

TUBERCULOSIS DISEMINADA COMO UNA CAUSA DE FIEBRE DE ORIGEN OSCURO:

La FOD está en íntima relación con la TUBERCULOSIS. En realidad desconcierta al médico este tipo de manifestación tuberculosa; según estudios efectuados (1), cursa generalmente con la forma de TUBERCULOSIS DISEMINADA ENMARCADO COMO ARREACTIVA. Muchas veces semeja neoplasia maligna, con pérdida de peso, fiebre y eritrosedimentación elevada pero sin signos orientadores.

Los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y Rx. de tórax negativo predominan en la serie de casos de FOD. La terapia con esteroides puede ser responsable del oscurecimiento del cuadro.

Ella misma puede contribuir a la reactivación y diseminación de la tuberculosis, así como al apareamiento de la forma - "ARREACTIVA".

La forma subaguda o crónica se relaciona más con esta manifestación (1, 31).

El pulso rápido puede ser la regla y la taquicardia desproporcional a la temperatura ha sido vista en muchos casos (3).

Un incremento pronunciado de la frecuencia respiratoria ha sido tomado como guía para indicar compromiso pulmonar miliar

difuso, ahora bien, la taquipnea no es hallazgo fidedigno y puede no existir correlación con el compromiso pulmonar, (3).

ESTADO NUTRICIONAL: Un estado nutricional pobre se relacionó con la mayoría de casos de TB MILIAR EN LA SERIE DE CHAPMAN (3).

Muchos pacientes que ingresan en condiciones nutricionales aceptables presentan pérdida de peso acentuado durante un período relativamente corto especialmente en las fases iniciales de la enfermedad (3).

HALLAZGOS PULMONARES: Al examen físico las anomalías pulmonares pueden ser indicios frecuentes pero tampoco son específicos. (23, 30).

Sin embargo su hallazgo es de gran ayuda en la sospecha diagnóstica de la enfermedad, entre los que se reportan con más frecuencia están:

- ESTERTORES CREPITANTES FINOS (20).
- RONCUS DISEMINADOS (22).
- DERRAME PLEURAL (22).
- CONSOLIDACION (22).

HIGADO, BAZO Y GANGLIOS LINFATICOS: La hepatomegalia y la linfadenopatía se han reportado como de bajo porcentaje en el adulto (11, 29), sin embargo otras series aseguran lo contrario, pero parece haber criterio unánime en que son más frecuentes que la esplenomegalia (7, 11, 22, 30). La linfadenopatía puede ser localizada o difusa sin ninguna especificidad (17, 22). Muchas veces el BAZO puede no ser palpable en vida encontrándose su aumento solo en la necropsia (3).

MENINGES: La participación meníngea es frecuente (11, 13, 23, 30); los cultivos pueden dar colonias de bacilos aunque no haya pleocitosis (7), el predominio de meningitis tuberculosa se da en niños y adultos jóvenes, al mismo tiempo los signos de participación meníngea pueden dominar al cuadro; en todo paciente con sospecha de diseminación tuberculosa se debe de efectuar un examen neurológico cuidadoso con especial atención en los pares craneales ya que la afección de los mismos puede dominar un cuadro que bajo una sintomatología vaga y difusa es generalmente aparatoso (30).

TUBERCULOS COROIDALES: Pueden ser vistos tempranamente teniendo un valor diagnóstico considerable (29), a veces el examen sistemático con el uso de midriáticos y en forma rutinaria, nos puede dar la mayor pista para descubrir su existencia (11, 21, 23, 29).

Sin embargo a pesar del valor diagnóstico que poseen no son hallazgos frecuentes (30), además con muy raras ocasiones se encuentran en la TB MILIAR que se presenta en ancianos (20).

En realidad su presencia confirma más el diagnóstico que sugerirlo (21, 26).

Tienden a ser bilaterales, con apariencia de parches oblongos, blanco grisáceos, algo pálidos con bordes irregulares (21, 29).

En los estadios tempranos el diámetro rara vez excede de 1 mm. Cuando la caseificación toma lugar una depresión central puede desarrollarse en la lesión, su incidencia parece ser mayor en niños (21, 29). El número en cada ojo puede variar, pero se ha establecido como promedio, 5 ó más; parecen estar localizados más frecuentemente en el lado temporal. Pueden ha-

ber hemorragias en el área comprometida (21).

Con la edad, los bordes de los tubérculos cambian, el centro se vuelve muy pálido y un borde pigmento negro aparece en el margen; con el tiempo (3 a 4 años) el área entera puede ser reemplazada por una masa sólida de color negro (21).

Bajo tratamiento estas lesiones pueden regresar e incluso desaparecer (21); el examen físico poco cuidadoso puede ser influyente en el hallazgo de estos tubérculos especialmente en adultos debilitados con enfermedades inespecíficas (29).

Histológica y bacteriológicamente los tubérculos coroidales son similares a los tubérculos encontrados en cualquier parte del cuerpo. Por lo tanto pueden ser granulomas caseosos y no caseosos. En varios casos se reporta que se han aislado bacilos tuberculosos (21).

Estas lesiones son usualmente limitadas a la región coroidal con pequeñas extensiones a la retina. Sin embargo lo anterior no es la regla. La localización coroidal obedece al parecer a varios factores tales como el volumen e irrigación y el número de células RETICULOENDOTELIALES, todo ello en oposición a otras capas del ojo, las embolias tumorales también favorecen la presencia de los mismos. Generalmente el tubérculo coroidal resulta de una diseminación hematogena directa más bien que de continuidad (21).

Muchas veces el médico puede tener dificultad en diferenciar lesiones tales como la retinopatía diabética de los tubérculos coroidales; la lesión diabética está caracterizada básicamente por dilatación venosa, microaneurismas, hemorragias y exudados serosos; el exudado algodonoso no ocurre habitualmente en la diabetes mellitus en ausencia de hipertensión o enfermedad re-

nal. Es también bilateral y progresiva; en contraposición a esto los tubérculos coroidales pueden presentar un compromiso unilateral así como ausencia de hipertensión y enfermedad renal, y más importante todavía la evolución que presentan al tratamiento. - Otras entidades como colagenopatías, endocarditis bacteriana, estados septicémicos y reacciones alérgicas deben tomarse en cuenta pero otros criterios clínicos deberán orientar al diagnóstico (21).

SIGNOS CUTANEOS: Las lesiones en piel no son frecuentes pero cuando se presentan pueden ser buena fuente de material para cultivo y biopsia. (22,29,31). Las lesiones pueden formar abscesos y fístulas, siendo referidas a la pared torácica anterior, axilas y tobillos (22,29).

Su presentación parece ser más frecuente en la forma subaguda (31).

PERICARDIO: Se han reportado signos de dolor, frote y taponamiento pericárdico aunque su frecuencia es en realidad mínima (17).

LABORATORIO:

En muchas infecciones sistémicas agudas o crónicas las pruebas de laboratorio así como el empleo de diferentes técnicas diagnósticas son de importancia definitiva en el establecimiento de un diagnóstico rápido y seguro. La TUBERCULOSIS DISEMINADA NO ES LA EXCEPCION, y es quizá una de las enfermedades que más necesita de este tipo de auxilio; la inespecificidad de su sintomatología y su clínica la hacen ideal para un manejo adecuado y lógico de las diferentes pruebas. A continuación tratamos de establecer una guía sistemática haciendo las observaciones correspondientes a cada aseveración, con ello se quiere brindar una secuencia ordenada y definida que permita reconocer indicios y claves que lleven al descubrimiento de la enfermedad.

1. SANGRE: EL ESPECTRO DE ANORMALIDADES SANGUÍNEAS ABARCA:

- a. PANCITOPENIA (11,22,29) con o sin aplasia de la médula ósea (29).
- b. REACCIONES LEUCEMOIDES, éstas pueden ser confundidas con leucemias (6,11,17,29,30).
- c. Con más frecuencia el total de células blancas se encuentra en límites normales o bajos, pero muchas veces se presenta con una desviación a la izquierda (PRE DOMINIO POLIMORFONUCLEAR), (3,11,30,31), o con un incremento de las formas polinucleares prematuras (29), esto último es más significativo si se acompaña de leucopenia (3).
- d. La linfocitosis se ha reportado como infrecuente, y

los casos de reacción linfocítica leucemoide han sido relacionados con leucemias agudas, sin embargo han sido reportados (29).

- e. Se ha discutido mucho en cuanto al papel que juega la TB MILIAR en la producción de anemia aplásica, sin embargo la polémica aún continúa y no se ha llegado a un acuerdo definitivo. Actualmente con la diversidad de medicamentos esto se complica aún más (29). En contraposición con la TB PULMONAR, la TB MILIAR parece soportar la hipótesis debido al incremento de anomalías hematológicas que presenta (29).
- f. Anemia (6,11,29,30), generalmente leve o moderada. La severidad de la misma se correlaciona más con la duración de la enfermedad que con la intensidad del proceso (29,32). Se han reportado casos de anemia hemolítica y arregenerativa (7).
- g. Trombocitopenia (6,11,32).
- h. Monocitosis (6,7,11,31).
- i. MIELOFIBROSIS Y POLICITEMIA (7).

Parece existir cierto grado de correlación entre los hallazgos en sangre periférica y los granulomas de médula ósea (6).

La pancitopenia remediando leucosis, puede ocurrir pero debiera sugerir la presencia de otros desórdenes tales como, TB MILIAR MAS ENFERMEDAD HEMATOLOGIA MALIGNA (14,23).

Aunque mucho se ha descrito sobre la habilidad de la tuberculosis para producir, ya sea una pancitopenia o para remedar una leucemia, ha dado lugar a una revisión de casos y mostró que son asociaciones de LEUCEMIA O ANEMIA APLASICA JUNTO AL CUADRO DE TB (14, 30). Por otra parte una reacción leucemoide no es común y debiera sugerir la presencia de otra enfermedad subyacente (30). Un conteo bajo de leucocitos puede ser el reflejo de factores genéticos en pacientes negros y a veces son buenos indicadores de meningitis tuberculosa (30). Se ha postulado que dichas reacciones tienen un mecanismo común que es, que los productos del bacilo tuberculoso, actúan como alergenossensibilizando el sistema hematopoyético (5).

Es ampliamente conocido que varias infecciones pueden ocurrir en pacientes con desórdenes hematológicos, particularmente en aquellos en quienes los mecanismos inmunológicos han sido adicionalmente comprometidos con quimioterápicos. LA TUBERCULOSIS ES UNA DE LAS INFECCIONES COMUNMENTE ASOCIADAS A TALES PACIENTES (14, 21, 32).

Esta con el tiempo puede producir cambios en la sangre y puede hacer muy difícil la diferencia de una enfermedad hematológica (14).

La anemia, leucopenia, MONOCITOSIS Y GRANULOCITOSIS, representan respuestas hematológicas a la tuberculosis, pero éstas tienden a desaparecer afortunadamente con la terapia instalada (6, 7, 14, 32).

La TB no se presenta con más frecuencia en pacientes con LEUCEMIA Y DESORDENES MIELOPROLIFERATIVOS, PERO CUANDO TALES PACIENTES DESARROLLAN TUBERCULOSIS ES PROBABLE QUE LA HAGAN EN FORMA MILIAR (30).

Por otro lado está sugerido que la infección diseminada por MYCOBACTERIAS ATIPICAS SI MUESTRA INTIMA ASOCIACION A PROVOCAR DESORDENES HEMATOLOGICOS (30, 34).

Los cuerpos de AUER PUEDEN ENCONTRARSE TANTO EN LEUCEMIAS COMO EN REACCIONES LEUCEMOIDES (32).

No existe sin embargo ninguna explicación porque la reacción leucemoide ocurre en algunas personas y en otras no (32).

Parece ser un requisito previo a la producción de reacciones leucemoides en el paciente tuberculoso, el tener ya una sensibilización anterior al bacilo tuberculoso; esto sugiere un mecanismo inmune adyacente para la producción de este fenómeno (32).

2. PRUEBAS HEPATICAS: La participación del hígado acompaña casi siempre a la tuberculosis diseminada. Los laboratorios pueden mostrar varios grados de anormalidad;

A. FOSFATASA ALCALINA: Es el hallazgo más frecuente, sin embargo puede cursar con resultados normales. Un aumento es usualmente indicativo de enfermedad infiltrativa y debiera sugerir la posibilidad de una biopsia hepática (7, 11, 17, 23, 29, 30, 32).

B. TGO: Puede mostrar leves elevaciones (29).

C. Las proteínas séricas especialmente la albúmina, pueden mostrar un moderado decremento (29).

D. Factores de Coagulación, ESPECIALMENTE EL FIBRINOGENO Y LA PROTROMBINA PUEDEN ESTAR BAJOS, por su producción insuficiente, especialmente en los rarísimos

casos de CID (5).

E. La bilirrubina, suele estar elevada en cantidades mínimas (7, 17).

COAGULOPATIA DE CONSUMO EN TUBERCULOSIS MILIAR:

Los bacilos tuberculosos son reportados como agentes extremadamente raros de la coagulopatía de consumo, ya que parecen no tener ninguna sustancia o condición que les permita realizar este fenómeno. Sin embargo, observaciones in vivo han descubierto trombosis masiva de pequeños vasos alrededor de los tubérculos justamente antes y poco después de la formación de necrosis caseosa (15, 30).

Se ha sugerido que una trombosis extensa adyacente a los tubérculos es una manifestación de hipersensibilidad tuberculínica. Es probable que en la tuberculosis miliar si se desarrollan un número considerable de tubérculos en todo el cuerpo, estos podrían inducir a la formación de pequeños trombos en los pequeños vasos adyacentes provocando depleción de fibrinógeno, plaquetas, protrombina y otros factores.

Las manifestaciones clínicas no varían de las presentadas en otra patología de base y las pruebas de laboratorio para excluir esta enfermedad cuando se sospecha deben ser realizadas (15).

Algunos investigadores como Geppert (13) reconocen que la muerte en la TB Miliar obedece a fallo respiratorio agudo y coagulación intravascular diseminada, resaltando la importancia de ésta última.

3. ELECTROLITOS SERICOS:

Se ha documentado el hallazgo de HIPONATREMIA, en pacientes con TB MILIAR ASOCIADO A HIPOCLOREMIA, K, CO₂, Ca sérico (todos ellos normales), (29). Esto se ha atribuido, especialmente la hiponatremia, a una inadecuada liberación de HAD, (29). Los niveles séricos de Na disminuidos, debido al síndrome de secreción inapropiada de HAD, pueden ser vistos en compromisos meníngeos y pulmonares, estos tejidos pueden producir HAD, o absorber dicha sustancia (7, 29).

Debe pensarse en insuficiencia suprarrenal antes de confirmar el diagnóstico anterior (7).

TUBERCULOSIS MILIAR: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Aunque alrededor de 40 condiciones pueden producir cambios similares a los de tuberculosis diseminada, el diagnóstico diferencial puede ser reducido.

En un pequeño porcentaje de pacientes el diagnóstico no es aparente a pesar de una cuidadosa evaluación, estos pacientes entrarían entre las categorías de tuberculosis críptica o arreactiva (23, 30).

La TUBERCULOSIS DISEMINADA DEBE DISTINGUIRSE DE OTRAS CAUSAS de fiebre y síntomas o signos localizadores evidentes. Entre estas tenemos:

1. FIEBRE ENTERICA (FIEBRE TIFOIDEA), (7, 11)
2. ENDOCARDITIS BACTERIANA (11).
3. SEPTICEMIA ESTAFILOCOCCICA (11).
4. ABSCESOS ABDOMINALES (11).
5. TUBERCULOSIS PULMONAR AGUDA (11).
6. LINFOMAS (11).
7. PALUDISMO (7).
8. LEPTOSPIROSIS (7).
9. BRUCELLOSIS (7).
10. RICKETTSIOSIS (7).
11. TULAREMIA (7).
12. BRONQUITIS AGUDAS (7).
13. INFLUENZA O NEUMONIAS YA SEA POR VIRUS O MYCOPLASMAS (7).
14. MENINGITIS (7).
15. ENCEFALITIS (7).
16. INFECCION DISEMINADA POR MYCOBACTERIAS ATIPICAS (34).
17. MICOSIS (HISTOPLASMOSIS, COCCIDIODIOMICOSIS), (31).

18. HEPATITIS CRONICA (observación personal).

La TUBERCULOSIS DISEMINADA DEBE DE CONSIDERARSE QUE SE HALLA INCLUIDA en casi todos los diagnósticos de FOD, y en nuestro medio continúa siendo la causa número 1, de pacientes catalogados como tal. (12).

Ultimamente han revestido importancia las infecciones producidas por mycobacterias atípicas, esto solo contribuye a hacer el diagnóstico de TUBERCULOSIS AUN MAS PROBLEMÁTICO, especialmente en casos atípicos y sobre todo está ampliamente documentado que las MYCOBACTERIAS ATIPICAS PUEDEN PRODUCIR CAMBIOS HEMATOLOGICOS Y DEPRESION MEDULAR COMO RELACION DIRECTA DE LA INFECCION (30, 35).

Lo anterior debe de tomarse en consideración por el tipo de tratamiento que estos pacientes tienen que recibir y que difiere en varios aspectos al que se recibe por infecciones TUBERCULOSAS (23).

El cuadro se complica aún más por los mencionados cambios hematológicos y por la dificultad en lograr medios de aislamiento específico para estos microorganismos. (35).

CRITERIOS DE DX PATOLOGICO:

Se debe considerar el término de tuberculosis miliar aguda generalizada tan pronto como sea posible y llenando los siguientes criterios patológicos:

1. Que los tubérculos sean agudos.
2. Que provoquen poca o ninguna reacción tisular fibrosa.
3. Que la enfermedad sea lo suficientemente generalizada para comprometer hígado, bazo, y por lo menos un tejido adicional tal como pulmón, médula ósea, riñón o meninges.
4. También los tubérculos deben de encajar por lo menos en el patrón miliar (3).

Definitivamente no todas las formas de tuberculosis miliar son agudas y lo confuso y atípico de sus manifestaciones puede llevar a todo tipo de trastornos hematológicos, febriles y de serosas (27).

La lesión elemental es el tubérculo miliar de Laennec, como se le conoce en la escuela Europea (27).

Está constituido por la asociación de dos a tres folículos de Koster (una corona de células epitelioides rodeando una célula gigante de Langhan). Su tamaño difiere entre el grano de mijo a una lenteja, y sus contornos angulosos e irregulares. En ocasiones no son visibles a simple vista. Su color es blanquecino-grisáceo y en su parte central algo amarillento debido a una pequeña zona de caseosis.

Propenden a confluír constituyendo formas más voluminosas.

En ellos puede predominar la reacción exudativa y si su evolución no es muy aguda destaca entonces el infiltrado epitelioides de plasmático con células de Langhans. En las formas agudas sólo se produce necrosis con acumulación de bacilos en los focos miliares (27). Los tejidos poseen una anergia que les impide reaccionar ante la moxa. Los pequeños tubérculos están diseminados sobre todo en pulmón, pleura, hígado, bazo, suprarrenales, meninges, peritoneo y tramo ileocecal. La siembra en el endocardio es excepcional (3, 27).

Las lesiones observadas se pueden clasificar en 4 tipos (8):

- Fibrocaseosa: lesiones con caseificación central y granulación y fibrosis a su alrededor.
- Exudativa: lesiones con gran caseificación pero poca fibrosis o granulación.
- Miliar: pequeños granulomas diseminados en todo el cuerpo.
- Metastásico: grandes lesiones en órganos que no sean pulmón.

METODOS ESPECIFICOS DE DIAGNOSTICO

BIOPSIA DE MEDULA OSEA:

La BIOPSIA DE MEDULA OSEA, se ha convertido en piedra angular de la práctica hematológica, desde su introducción dentro de la rutina clínica en 1940 (9).

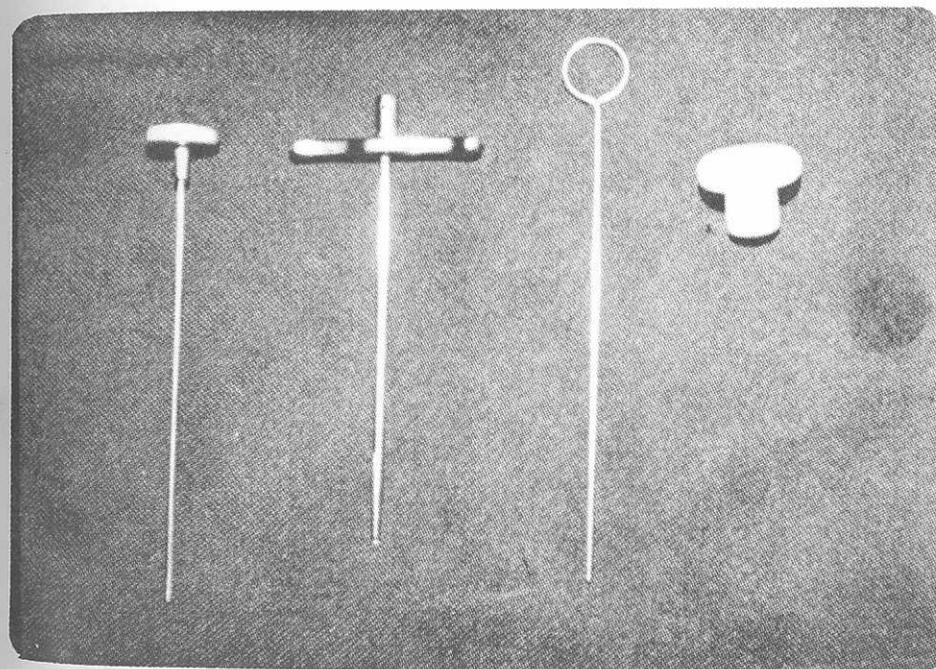
Los aspirados y el material biopsiado son los medios más apropiados para examinar la fina morfología de las células hematopoyéticas, al mismo tiempo que pueden ser cultivados en medios para crecimiento bacteriano, hongos y mycobacterias (9,11).

El espécimen de biopsia debe ser obtenido de la cresta ilíaca posterior de preferencia; en manos experimentadas las complicaciones son raras y la morbilidad es mínima (9).

Recientemente la biopsia de médula ósea con aguja de JAMSHIDI ha resultado el mejor instrumento para esta técnica diagnóstica. Su estructura muy particular le confiere muchas ventajas (9). (ver figura No. 1)

METODO: El empleo de la aguja es sencillo y a continuación se procede a explicar la forma como puede ser efectuada la biopsia;

1. LA AGUJA DEBE SER INTRODUCIDA EN LA CRESTA ILÍACA POSTERIOR DE PREFERENCIA.
2. EL ESTILETE DEBE SER REMOVIDO, EN ESE MOMENTO SE DEBE EFECTUAR ASPIRADO PARA VERIFICAR QUE SE ESTA EN MEDULA, este material puede ser empleado para coloraciones y cultivo (WRIGTH, GIEMSA).

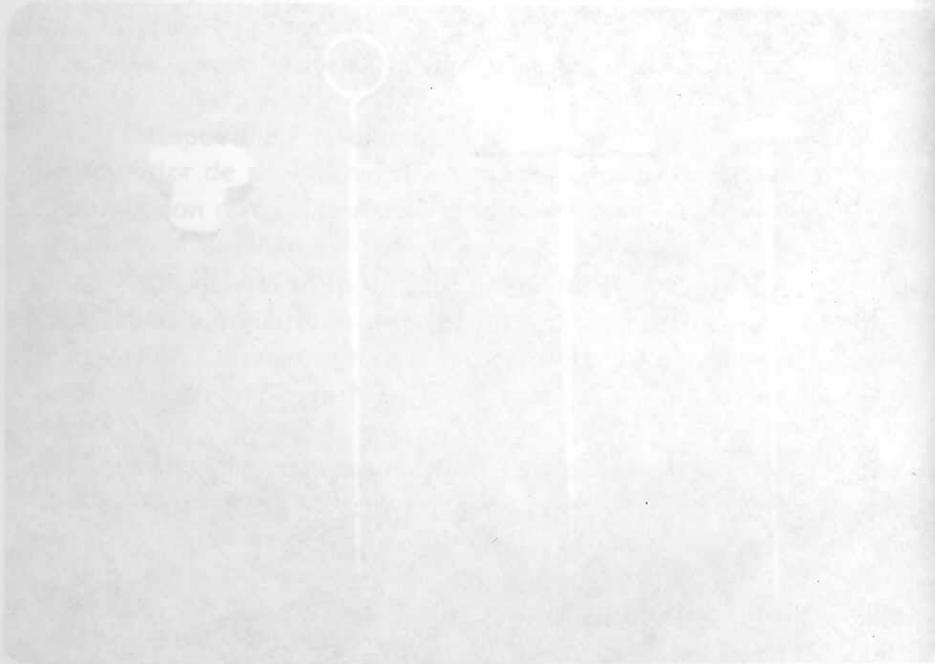


MÉTODOS ESPECÍFICOS DE BIOPSIA

BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA

La BIOPSIA DE MÉDULA ÓSEA es un procedimiento quirúrgico de la práctica clínica que se realiza dentro de la rutina clínica.

Las aspiradas de médula ósea se preparan para examen histológico.



1. EL ESTILETE DEBE SER REMOVIDO, EN ESTE MOMENTO SE DEBE EFECTUAR ASPIRADO PARA VERIFICAR ESTA EN MÉDULA, este material puede ser empleado para coloración y cultivo (WRIGHT, GEMSA).

3. La aguja es suavemente introducida con movimientos de rotación debido a la forma cónica de su extremo fija la parte central del hueso dentro de su punta.
4. Antes de ser desalojada debe de ser rotada varias veces alrededor de su eje por un tiempo, esto permite el corte.
5. Después de remover la aguja y extraerla, el fragmento óseo debe de ser retirado por medio de la introducción del estilete en su extremo cortante empujándole hacia su extremo de base (9).

Debe considerarse que aunque los granulomas son ocasionalmente vistos en los aspirados de médula ósea, la positividad se incrementa considerablemente por secciones de parafina, las cuales permiten el examen de gran cantidad de tejido. En algunos casos la presión negativa del aspirado puede no ser suficiente para detectar granulomas profundos. Este problema es infrecuente cuando se realiza al mismo tiempo biopsia de médula. Dado el tamaño de la muestra obtenida y la poca pérdida de la arquitectura hacen superior a este procedimiento (9).

La muestra debe ser preparada con plata de methanemina, ácido peryódico de Schiff y Zhiel Nielseen; esto permitirá la identificación de hongos y mycobacterias. Estos extendidos especiales pueden proporcionar el diagnóstico mucho antes que la confirmación de un estudio bacteriológico (9).

Muchos reportes indican que el examen de médula ósea es diagnóstico sólo en el 15 a 40% de los casos de TB miliar (9,29). Esto podría deberse en parte a que sólo se realiza un simple aspirado o a la cantidad de médula ósea examinada (6,9).

No obstante se ha dicho que el rendimiento de la biopsia

de médula ósea es inferior al obtenido en el hígado (30). Sin embargo esto no está establecido; las dos son complementarias y al parecer la naturaleza más benigna de la biopsia de médula debería preceder a la biopsia hepática en la evaluación de tuberculosis miliar (6,9).

De acuerdo al estudio realizado por Cucin (6) se pueden llegar a establecer las siguientes relaciones entre cambios hematológicos y hallazgos de granulomas en médula ósea.

1. Sin anormalidad en sangre periférica = Cero granulomas.
2. Anemia = 54% (12/21)
+
3. Leucopenia = 64% (9/14)
+
4. Monocitosis = 7% (10/14)
+
5. Anemia, leucopenia, Monocitosis, Trombocitopenia = 83% (5/6)

BIOPSIA HEPATICA:

Continúa siendo quizá el método diagnóstico más fidedigno para la demostración de granulomas tuberculosos en cuadros de TB MILIAR (6), algunos estudios revelan la superioridad de este procedimiento en cuando a orientación diagnóstica en los estudios de médula ósea (6,23,29).

La biopsia hepática puede estar sometida a la misma dificultad de diagnóstico diferencial que el granuloma óseo, por lo tanto el hallazgo debe de correlacionarse a la luz del cuadro clínico o a la identificación del agente causal (6,23,29).

Deben tenerse en cuenta las posibles complicaciones de la biopsia hepática:

1. ICTERICIA OBSTRUCTIVA EXTRAHEPATICA.
2. CONGESTION PASIVA CRONICA DEL HIGADO.
3. ANEMIA SEVERA.
4. PERITONITIS HEMORRAGICO O BILIAR (Causa número 1 de muerte en dicho procedimiento) (6).

CONSIDERACIONES GENERALES:

La formación de granulomas en el hígado o médula ósea pueden ser vistos en una gran variedad de enfermedades, las cuales incluyen:

1. SARCOIDOSIS (6,8,29).
2. BRUCELOSIS (6,9,28).
3. HISTOPLASMOSIS (6,9,28,29).
4. LINFOMAS Y ENFERMEDAD DE HODGKIN (6,9).
5. MONONUCLEOSIS INFECCIOSA (6,9).
6. SINDROME DE BECHET (6).
7. SINDROME DE SJOGREN (6).
8. SINDROME DE MICKULICZ (6).
9. MIELOMA MULTIPLE (6).
10. LES (6).
11. SIFILIS (28,29)
12. TUBERCULOSIS (6,28).
13. BERILIOSIS (28,29).
14. NEOPLASIA OCULTA (7).

Un granuloma consiste en un nódulo de MACROFAGOS, - los cuales tienen forma como de células epitelioides agrandadas y rodeadas por un anillo de linfocitos y algunas veces eosinófilos y células plasmáticas (9,28).

Las células epitelioides pueden agrandarse y coalescer formando **CELULAS GIGANTES DE LANGHANS**: éstas últimas y la necrosis caseosa sin embargo, son usualmente encontradas en pacientes con enfermedades también granulomatosas como, **BRUCELOSIS, HISTOPLASMOSIS y EN PARTICULAR DESDE LUEGO LA TUBERCULOSIS (6,9)**.

Que los granulomas sean de médula ósea u otro órgano una respuesta inflamatoria del huésped a varios estímulos es valdero, pero su hallazgo reduce el número de diagnósticos diferenciales; su sola presencia no conduce absolutamente a nada (6,9,23).

Los granulomas hepáticos pueden encontrarse en un 25% de pacientes con TB **PULMONAR (6)**.

RAYOS X:

La demostración de lesiones miliares en la placa de tórax permanece como un hallazgo clínico importante en el Dx de TB miliar (20,28).

Sin embargo, el diagnóstico radiológico de la misma en etapas tempranas puede ser difícil. No obstante la toma de placas seriadas mostrará el patrón miliar en alguna fase de la enfermedad (11,20,22). Estas se recomiendan de manera especial cuando se sospecha el dx en un problema de FOD (11).

El patrón miliar en la placa inicial se ha reportado en porcentajes variables. En la presentación críptica el hallazgo radiológico puede permanecer negativo (23).

En las placas deben considerarse también Dx diferenciales de neumoconiosis, histoplasmosis, estafilococo o neumonía intersticial aguda (13,29).

Los tubérculos miliares, pueden no ser visibles sino hasta dos semanas y media después de iniciado el cuadro y aún así pueden ser difíciles de distinguir. Los nódulos pueden encontrarse diseminados en ambos campos pulmonares y rara vez exceden los 2 mm. de diámetro. En los segmentos superiores del pulmón pueden tener un diámetro superior (28).

Las áreas intercostales deben ser examinadas con imágenes de acercamiento. Los tubérculos muchas veces son visualizados mejor en el espacio retrocardíaco en las vistas laterales. Con una terapia apropiada el aclaramiento de los campos pulmonares puede ocurrir mucho más rápido que en una TB pulmonar no hematogena. En pacientes ancianos, sin embargo, la mejoría es más lenta (28).

Cuando la placa de tórax es normal, el Dx de TB miliar puede ser muy difícil de establecer; este problema no es infrecuente ya que en muchos casos el sitio de diseminación es extrapulmonar (13, 29).

El Dx de TB miliar debe ser considerado en pacientes con F.O.D. que tienen una placa de tórax normal, y en aquellos que tienen un patrón clínico y radiológico de neumonía viral aguda (13).

TUBERCULINA:

Esta prueba permanece como un medio importante para establecer el diagnóstico, especialmente en las fases tempranas de la enfermedad (29).

Las reacciones tuberculínicas sobre todo en pacientes seniles ó en fase aguda de la enfermedad, pueden ser débilmente positivas e incluso negativas (11,20).

La repetición de la prueba empleando una cantidad de PPD más elevada puede ayudar al diagnóstico (29).

La importancia de la repetición de la prueba está ampliamente comprobado como valedero, especialmente por los estudios realizados por Munt (22); en sus series se demostró un 91% de positividad en pacientes que tuvieron inicialmente una tuberculina negativa (0.0001 mg) y que desarrollaron más tarde una prueba cutánea positiva a este antígeno en el curso de su enfermedad (22).

A continuación damos una serie de recomendaciones en cuanto al empleo correcto de este procedimiento útil, que muchas veces, por falta de buena técnica e inadecuada lectura es pésimamente interpretado (23).

La técnica que consideramos llena todos los requisitos es la prueba de MANTOUX. Utilizamos tuberculina de potencia intermedia (TWEEN-80, PPD ESTABILIZADA), esta preparación previene la absorción a la jeringa el cual es el mayor problema en otros tipos de preparados. Debe inyectarse en la cara anterior del antebrazo con jeringa adecuada y previa antisepsia, colocando 0.0001 ml intradérmico. Después de 48 ó 72 horas debe de ser medido el tamaño de la induración y no el eritema, y deter-

minado por palpación y medida en milímetros. Un área de induración mayor de 10 mms. es considerado como una evidencia de infección pasada o presente por M. TUBERCULOSIS (23).

Reacciones que miden entre 5 a 9 mms. pueden presentar infecciones producidas por M. ATÍPICAS que provocan una reacción cruzada con PPD-S (23).

Hay que tener presente que una sobreinfección en el área de la prueba puede dar resultados falsamente positivos (23).

Pequeñas reacciones menores de 5 mm deben ser consideradas como negativas (23).

Alrededor del 80% de pacientes con TUBERCULOSIS ACTIVA TIENEN UNA REACCIÓN POSITIVA (igual o mayor de 10 mm) a la prueba de 5UT PPD. En la evaluación de pacientes con sospecha de tuberculosis la hipersensibilidad negativa puede obedecer a un número de condiciones que explican las reacciones falsas negativas de la tuberculina, las cuales citamos a continuación:

1. ERRORES TÉCNICOS: - MEDICIÓN DE LA INDURACIÓN CUTÁNEA.
- ADMINISTRACIÓN CON Af. - DEFECTUOSO.
2. INMUNIDAD CELULAR
- INESPECÍFICA: a. HIPOALBUMINEMIA (-de 2gm/dl).
b. Ancianos, mayores de 70 años.
c. LEUCOCITOSIS ARRIBA DE 15,000/mm³.
d. ANEMIA.

- e. FIEBRE.
- f. AZOEMIA.

- DROGAS Y OTRAS TERAPIAS:

- a. ESTEROIDES E INMUNOSUPRESORES.
- b. IRRADIACIÓN.

- ENFERMEDADES ESPECÍFICAS :

- a. INFECCIONES VIRALES Y VACUNAS (RUBEOLA, MONONUCLEOSIS INFECCIOSA, PAPERAS, INFLUENZA).
- b. INFECCIONES ABRUMADORAS
- TB MILIAR.
- MICOSIS.
- NEUMONIAS.
- c. SARCOIDOSIS.
- d. NEOPLASIA (LINFOMAS, LEUCEMIAS).

- CONVERSIÓN DE LA PRUEBA CUTÁNEA DEMASIADO TEMPRANO

- a. REQUIERE DE 3 a 6 SEMANAS.

Generalmente la repetición de la prueba incluye una tuberculina de mucha potencia DPP-25OTU, esta prueba también tiene desventajas, debido a que las MYCOBACTERIAS ATÍPICAS, pueden dar resultados falsos positivos a la alta concentración de tuberculoproteínas (23).

El uso de BCG como una nueva prueba para el diagnóstico de tuberculosis fue propugnado por primera vez en GUATEMALA

POR LOS ESTUDIOS REALIZADOS POR EL DR. OLIVA (24).

La prueba parece tener su máxima aplicación en niños; las lesiones en el sitio de aplicación de la vacuna BCG son de mayor tamaño y ocurre tempranamente en infectados por tuberculosis, mientras que en niños no tuberculosos no hay ninguna reacción antes de la segunda semana después de inoculada. Desconocemos el porqué su uso en pediatría no ha sido extensivo, en realidad la prueba muestra una efectividad superior a la prueba de MANTOUX (24).

Como es siempre el propósito de esta tesis, los métodos anteriores pretenden servir de guía y no establecer un criterio absoluto, una vez más recordamos que todo lo anterior debe correlacionarse a la luz del cuadro clínico.

PRUEBAS PULMONARES AUXILIARES

Espirometría: tiende a mostrar un patrón restrictivo más que obstructivo, pero no es un elemento de diagnóstico necesario en el estado agudo.

Desde que la causa de muerte en TB miliar es muchas veces fallo respiratorio, se han hecho consideraciones terapéuticas importantes para el tratamiento de casos con fallo respiratorio reversible.

Hay un incremento en la PO_2 arterial con un incremento del gradiente arterio-alveolar y muestra una marcada disminución de la capacidad para difundir el CO_2 en el estado agudo. - Sólo el 50% de esta función se recupera aún después de meses de quimioterapia con imágenes radiológicas normales.

La hipoxemia es usualmente acompañada de hipocarbía y puede mostrar el cuadro clásico de un bloque alveolo capilar.

Los cambios en la sangre arterial y en los gases transportados no son enteramente específicos (29).

BIOPSIA PULMONAR: Cuando las lesiones pulmonares son difusas es recomendable la biopsia pulmonar con aguja. Se ha recomendado la biopsia pleural y la aspiración transtraqueal, todas ellas con un margen de seguridad abrumadoramente mayor que la toracotomía (23,29).

PIEL Y LINFATICOS: La importancia de la biopsia y las tinciones de todo tipo de lesión cutánea es considerable y de valor dx al igual que lo mencionado anteriormente (29).

CUADRO No. 1

HALLAZGOS TÍPICOS DE LIQUIDOS CORPORALES EXAMINADOS COMPROMETIDOS POR TUBERCULOSIS (MILIAR/O LOCALIZADA)

Origen	Incidencia de compromiso en Tuberculosis - Miliar	Examen Macroscópico	Microscópico (% de positividad para BAAR)	Cultivo (% de positividad para M. Tuberculosis)	Conteo Celular y Morfología	Gravedad Específica	Proteínas	Glucosa
Cerebrospinal	A = 11% A+C=30-38%	Ocasionalmente claro; usualmente turbio a oscuro	20 a 37 %	38 a 79 %	10-1,000 Promedio=400 85-95% mononucleares	Usualmente no se realiza.	25-500mgs/100 ml. 50mgs/100ml in 80%.	40mgs/100 mil. en 75%
Pleural	A = 30% C = 8%	Color pajizo claro a turbio; ocasionalmente sanguinolento.	30 a 70%	10 a 70%	75% 1,000 GB, 80% Linfocitos 5% = 10,000 GR.	1.016 en 75%	3g/100ml.	60mgs/100 ml.
Peritoneal	A = 6% C = 1.5%	Similar al líquido pleural; raramente sanguinolento.	Raramente positivo.	Arriba del 83%	150-2,800GB 75% mononucleares.	1.016	3-7.5g/100 ml.	Similar al líquido pleural.
Pericárdico	A = 14% C = 6%	Frecuentemente serosanguinolento "gelatinoso"	Raramente positivo.	"Minoría" a 50%.	...	1.016	3g/100ml	...
Articular	Raro en TB Miliar; común en compromiso óseo y articular.	Turbio.	Raro.	"Frecuente"	2,500-100,000 promedio 25,000 50-60% PMN.	1.016	...	Marcadamente disminuida a ausente

NOTA: A = Series de Autopsia; C = Series clínicas; TB = Tuberculosis; GB = glóbulos blancos; GR = glóbulos rojos; BAAR = bacilos ácido - alcohol res. PMN = polimorfonucleares.

ERRAMES Y ASPIRADOS:

La utilidad de una punción lumbar, punción transtraqueal, así como el procesamiento de líquidos peritoneal y pleural, además de aspirado gástrico y orina, todo ello para tinciones y cultivos deben tomarse en cuenta (11, 13, 29).

Por la naturaleza del cuadro muchos especios corporales es en envueltos aún en etapas tempranas de la enfermedad.

Las características de varios fluidos corporales de las cavi ades serosas que están comprometidas con TB activa están resu idas en el cuadro No. 2, basado en un estudio efectuado por John (29).

Si bien el esputo puede contener bacilos tuberculosos, es frecuente su ausencia en fases iniciales de la enfermedad. A medida que progresan las lesiones pueden al final llegar a desintegrarse y comunican con un bronqui, en cuyo caso aparecen microorganismos en el esputo. En las fases tempranas, las lesiones distribuidas por vía sanguínea, no muestran tal comunicación (11).

TERAPEUTICA:

El desarrollo de la quimioterapia ha cambiado el curso dramático e invariablemente mortal de esta enfermedad. Sin embargo hay una serie de factores que se consideran que pueden alterar el curso del Tx de manera favorable.

1. Presentación en pacientes jóvenes.
2. Ausencia de síntomas de meningitis.
3. Ausencia de enfermedades concomitantes graves.
4. Diagnóstico temprano y preciso.
5. Quimioterapia adecuada y agresiva.
6. Buenos cuidados generales de soporte.

Los médicos no son responsables de los 3 factores primeramente mencionados pero sí de los 3 últimos. De ellos tal vez el más importante es el diagnóstico temprano.

QUIMIOTERAPIA: (ver tablas 3 y 4).

La quimioterapia anti TB debe ser iniciada tempranamente, antes de que el paciente esté caquéctico, en insuficiencia respiratoria o con deterioro neurológico.

Actualmente hay 11 drogas disponibles contra el bacilo tuberculoso.

Por lo menos 2 drogas, y preferiblemente 3 deberían ser administradas inicialmente por más de 3 meses con al menos 2 drogas confirmadas de 18 a 24 meses.

INH debe ser incluida en todos los regímenes a menos que el paciente muestre intolerancia a la droga o halla una alta sospecha de resistencia comprobada por exámenes in vitro.

Debe considerarse que la intolerancia a las drogas tuberculosas puede ser tan alto como el 18%.

En adición, la rifampicina y el etambutol se ha visto que tienen mayor penetración a los tejidos y fluidos tisulares, incluyendo el LCR cuando se administran juntas (29).

Cuando una coloración de Zeel Niehlssen es positiva o los hallazgos histológicos sean característicos 3 drogas anti TB deben ser usadas.

La prueba terapéutica con drogas debiera ser evitada hasta donde sea posible a menos que los estudios de Dx no puedan ser realizados (13, 29).

La mejoría puede ocurrir a 2 semanas de iniciada la terapia pero la respuesta en un tercio de los pacientes puede tomar tanto como un mes (29).

Además la interpretación de la prueba terapéutica puede ser difícil (23).

En las perforaciones intestinales debidas a granulomas caseosos se sugiere laparatomía (22).

A continuación se dan a conocer una serie de consideraciones de índole farmacológico importantes para conocimiento médico.

Creemos que el mejor régimen terapéutico está dado por la asociación de INH y Rifampicina, siendo ésta última droga utilizada en varios de nuestros pacientes sin ningún efecto secundario. Sin embargo el médico debe de adaptar su terapéutica de acuerdo a la disponibilidad de medicamentos tomando en cuenta

factores como costo y colaboración del paciente.

INH (ISONIAZIDA)

Es hasta la fecha el agente antituberculoso más potente que se conoce. Cuando el fármaco se administra por vía oral en pocas horas se puede conseguir una concentración en el plasma entre 20 y 80% superior a su concentración inhibitoria habitual (0.05 Mg/ml) y durante el período de 6 a 8 horas se mantienen concentraciones altamente eficaces (19).

Es tuberculostática y tuberculicida in vitro. La concentración tuberculostática mínima es entre 0.025 a 0.05 Mg/ml. Los efectos bactericidas de la droga sólo ejercen contra bacilos tuberculosos que están creciendo activamente; los microorganismos "en reposo" vuelven a multiplicarse cuando pierden contacto con la droga (16).

La INH penetra libremente en el LCR y en el tejido caseoso, excretándose principalmente por la orina (19).

Se acepta la tesis que la mutación de resistencia a la droga guarda relación con la imposibilidad de que la misma penetre en el microorganismo o sea captado por él. Como ocurre con otros agentes descritos, el tratamiento de la INH origina cepas resistentes in vivo. La transformación de los originalmente microorganismos sensibles a insensibles, en su mayor parte se observa ocasionalmente en el curso de unas cuantas semanas después de haber comenzado la terapéutica, si bien hay notables variaciones de un paciente a otro en relación al tiempo en que se produce este fenómeno (16).

Se calcula que un bacilo de cada millón es resistente inicialmente a la isoniazida, por lo que si se utiliza como único fár-

maco, se calcula que a partir de 4 a 6 semanas se han destruido las cepas sensibles y toda la población bacilar se hace resistente a dicha droga. Este peligro se evita asociando desde el principio otro tuberculostático, con lo cual la posibilidad de que haya cepas resistentes a los dos o tres fármacos utilizados se hace despreciable (26).

En cuanto a su mecanismo de acción hay varias hipótesis que soportan efectos sobre biosíntesis de ácido nucleico, lípidos y glucosa; se ha sugerido una acción primaria de la INH para inhibir la biosíntesis del ácido micólico. Los bacilos tuberculosos sometidos a la acción de dicho fármaco pierden ácido resistencia y disminuye en ellos la cantidad de lípidos que pueden extraerse con metanol. Sólo los bacilos sensibles a la droga absorben el fármaco, esto parece ser un proceso de captación activa, aunque la mayor parte del metabolito encontrado en la droga es el ácido isonicotínico (16).

La frecuencia global de efectos secundarios de la droga depende de la dosis; es de 1% cuando el ingreso es de 3mg/kg. pero aumenta rápidamente cuando esta dosis se eleva. Es rara la sensibilización primaria a la droga pero puede ocurrir. Los trastornos colaterales más frecuentes son:

- 1) Neuritis Periférica (Neuritis Óptica).
- 2) Convulsiones.

Ambas parecen estar relacionadas con la depleción de los niveles de Piridoxina; generalmente los pacientes en los que se produjeron las convulsiones, éstas cedieron al administrar grandes cantidades de B6 (16).

Aproximadamente 10% de los pacientes con INH pueden desarrollar elevación de las transaminasas durante las primeras

semanas de la terapia; esto parece representar una reacción tóxica hacia el metabolito de la droga. Sea o no continuada la droga esos valores (generalmente menos de 200U) retornan a la normalidad en pocas semanas. Alrededor del 1% de los pacientes tratados desarrollan una enfermedad indistinguible de la hepatitis viral; ocurre en los primeros 2 meses del tratamiento mientras que el resto de la entidad clínica puede ser desarrollado por muchos meses. La biopsia hepática muestra cambios morfológicos similares de la hepatitis viral o puentes de necrosis hepática. El porcentaje de fatalidad en los pacientes que desarrollan hepatitis es del 10%. El daño hepático importante parece estar relacionado con la edad, encontrándose su frecuencia más alta en pacientes arriba de los 50 años y siendo menor abajo de los 20 años. Fiebre, rash, eosinofilia y otras manifestaciones de alergia a las drogas son infrecuentes. Una correlación entre el daño hepático y las formas de acetilación de la droga ha sido sugerido. Un cuadro que semeja una Hepatitis Crónica activa ha sido reportado de unos pocos casos (31).

Se ha reportado vasculitis acompañadas de FANA y fenómeno LE pero desaparece al interrumpir el tratamiento (16).

La dosis es de 5 a 20mgs/kg. en la meningitis tuberculosa. En fecha reciente se ha propuesto la administración de la droga en una sola dosis pero esto procede a provocar mayores efectos secundarios (16).

RIFAMPICINA

Es uno de los agentes antituberculosos más activos y promotores. Pertenece al grupo de las rifamicinas, derivados de una nueva especie de estreptomycetos: *S. MEDITERRANEI*. Su molécula se caracteriza por la presencia de un núcleo cromóforo naphtoquinónico, ligado a una larga cadena alifática que se cierra en

forma de ansa (de aquí el nombre de "ansamicinas" con el cual se designan tanto las rifamicinas como las estreptovaricinas, correlacionadas entre sí ya sea desde el punto de vista estructural como de la actividad biológica). Entre las fracciones separables del líquido de fermentación, la que se indica como rifamicina B ha constituido el producto de partida de varios centenares de derivados semisintéticos, algunos de los cuales (como la rifamicina SV, la rifamida y la rifampicina) se han mostrado particularmente interesantes desde el punto de vista terapéutico.

Acción farmacológica: el estudio se refiere principalmente a la acción antituberculosa. Las 2 rifamicinas poseen acciones tuberculostáticas y tuberculicidas, según las concentraciones empleadas, asemejándose así a la INH y como en el caso de ésta última la acción bactericida se realiza especialmente en microorganismos en crecimiento activo. Su acción antibiótica se ejerce por la inhibición de la RNA Polimerasa.

La droga inhibe la multiplicación de cocos gram-positivos y microorganismos gram-negativos (*E. Coli*, meningococo), es menos potente que la benzilpenicilina pero algo más eficaz que la eritromicina, lincomicina y cefalotina contra gérmenes gram (+).

Está comprobado que puede inhibir el crecimiento de algunos virus (16, 33).

En concentraciones de 0.005 a 0.2 Mg/ml es inhibidora para *M. Tuberculosis* in vitro. La mayor parte de las mycobacterias atípicas con excepción del *M. Fortuitum* son susceptibles a la droga (16, 19, 33).

Absorción, distribución y excreción: la administración bucal de la droga produce concentraciones plasmáticas máximas en plazo de 2 a 4 horas, el PAS puede retrasar la absorción de la

rifampicina, entonces no se alcanzarán concentraciones plasmáticas adecuadas. Después de su absorción es eliminada rápidamente por la bilis, en ella se almacena en forma desacetilada, pero conserva plena actividad bacteriana. La presencia de alimento retarda la resorción intestinal. La semidesintegración aumenta en presencia de disfunción hepática y en pacientes que reciben INH y que son inactivadores lentos. Hasta 30% de la droga es eliminada por la orina y la mitad puede ser antibiótico sin alteración. No es necesario un ajuste de las dosis en pacientes con problemas renales. Se distribuye por todo el organismo y se producen concentraciones eficaces en muchos órganos y humores corporales, esto se ejemplifica mejor por el hecho de que la droga puede impartir un color anaranjado a la orina, heces, saliva, esputo, lágrimas (16, 33).

Efectos secundarios: el fármaco en sí es relativamente inocuo y no provoca efectos secundarios con mucha frecuencia. Aunque en ocasiones se ha señalado toxicidad hepática evidenciada por el desarrollo de ictericia, registrándose muertes relacionadas con esta reacción. El alcoholismo, hepatopatía previa o la administración simultánea de drogas hepatotóxicas parecen aumentar el peligro de este problema. Se han notificado alteraciones en la TGO y fosfatasa alcalina, así como sus concentraciones en bilirrubina. Todo esto se normaliza al interrumpir la droga. La eliminación biliar establece competencia con medios de contraste utilizados en el estudio de la vesícula, causando también retención de BSF. Hay interacción notable entre la droga y anticoagulantes tipo cumarínico que hace disminuir la eficacia de estos últimos. La droga parece aumentar la catabolia de glucocorticoides y estrógenos (16, 33).

Se han señalado también molestias gastrointestinales y del SNC tales como vértigo, ataxia, embotamiento, dolor en las extremidades y debilidad muscular. Dermatitis, glositis, prurito,

urticaria también han sido reportados. Se han notificado casos de hemólisis, hemoglobinuria, hematuria, IRA, síndrome hepato-renal, así también trombocitopenia, leucopenia y anemia; se cree que todas éstas son reacciones de hipersensibilidad (16, 19, 33).

Se ha señalado la proteinuria de inmunoglobulinas de cadena ligera en 85% de los pacientes tratados. Ninguno de los pacientes tenía electroforesis compatible con mieloma. La droga suprime la transformación de linfocitos sensibilizados por el antígeno llegando a producir con dosis corrientes alteraciones a la prueba tuberculínica (16).

Dosis: a pesar de la larga lista de efectos secundarios es un antibiótico excelente, que en los últimos tiempos se ha revelado como droga de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis en sus formas más graves así como en los casos en los que hay resistencia a otras drogas. Además la cantidad de efectos secundarios anotados no es rutinaria en la práctica.

Nunca debe usarse sola; la dosis sugerida es de 10-20mgs/kg peso/día con una dosis diaria máxima de 600 mgs. Se puede administrar en una sola dosis una hora antes o dos horas después de las comidas (4, 16, 19, 33).

ETAMBUTOL

Es una sustancia sintética alifática derivada de la etilendiamina. Es un agente antituberculoso muy eficaz y se tolera muy bien. Alrededor del 75% de las cepas de M. Tuberculosis humanas son sensibles a 1Mg/ml de la droga. No tiene efecto sobre otras bacterias. Inhibe la multiplicación de los bacilos resistentes al INH y estreptomycin. La resistencia se establece

lentamente y con dificultad. Las micobacterias fijan el etambutol rápidamente cuando el medicamento se añade a cultivos que se encuentran en fase exponencial de multiplicación. Sin embargo ésta no se inhibe en grado importante hasta que han pasado 24 horas. Se desconoce el mecanismo de acción de la droga; cuando el medicamento se emplea sólo los microorganismos se hacen resistentes (16).

Absorción, destino y excreción: 75 a 80% de la droga se absorbe en el tubo digestivo, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 2 ó 4 horas después de su ingestión. El producto tiene una semidesintegración relativamente larga, penetra fácilmente los eritrocitos, estos parecen servirle como depósito cuando la droga va penetrando en el plasma. En 24 hrs. 50% ha sido eliminada sin cambio por la orina; 15% es eliminada en forma de metabolitos, un derivado aldehídico y uno de ácido dicarboxílico. Aunque no es seguro que el etambutol sea eliminado por secreción tubular, o solamente por filtración glomerular, se cree que ésta última es la que desempeña el papel principal.

Efectos secundarios: produce muy pocas reacciones; dosis menores de 25mgs/kg tienen toxicidad mínima. Dermatitis, prurito, dolor articular, dolor abdominal, fiebre, malestar, cefalea, vértigo, confusión mental, alucinaciones, neuritis periférica son efectos secundarios que han sido reportados (16, 19, 33, 35).

Quizá la reacción más importante es la NEURITIS OPTICA que causa disminución de la agudeza visual y pérdida de la capacidad para percibir el color verde y el rojo; esto se observa más frecuentemente con dosis elevadas. La intensidad del trastorno visual guarda relación con la duración del tratamiento, y puede ser unilateral o bilateral. Se logra la recuperación al interrumpirse la droga (35).

Aumenta la concentración de uratos en sangre por disminuir la eliminación renal de ácido úrico. Este efecto puede descubrirse en fase temprana o muy tardía y posiblemente aumenta por acción de la INH y la piridoxina (4, 16, 33).

Dosis: la dosis para adulto oscila entre 15 a 25mgs/kg/una vez al día. Se acumula en pacientes con trastornos de la función renal siendo necesario ajustar la dosis; debe evitarse el empleo de dosis altas (16, 19, 33).

ESTREPTOMICINA

Se extrae de un actinomiceto, químicamente es un aminoglucósido básico. Es una base fuerte y forma sales empleándose en la práctica como sulfato. Antiguamente se empleaba un derivado semisintético, la dihidroestreptomicina pero al parecer resultó más tóxico, siendo capaz de producir sordera aún a dosis pequeñas.

La estreptomicina es bacteriostática y bactericida in vitro para el bacilo tuberculoso; concentraciones tan bajas como 0.4 Mg/ml pueden inhibir el crecimiento del M. Tuberculosis. No posee acción contra micobacterias atípicas, su actividad es esencialmente supresora. La presencia de microorganismos viales en abscesos, ganglios, junto con el hecho de la supresión de la droga después de varios meses de tratamiento que origina rápida difusión de la infección, confirma la idea de que la única actividad de la estreptomicina in vivo estriba en suprimir al bacilo y no erradicarlo.

Resistencia bacteriana: numerosos factores modifican la potencia bacteriana de la estreptomicina. El pH del medio es muy importante ya que la droga es mucho más activa en un medio alcalino; el aumento de la acidez local por destrucción de teji-

dos puede ser la causa del fracaso del medicamento en la erradicación de microorganismos sensibles de los focos infecciosos o de la formación de abscesos. La actividad antimicrobiana disminuye en medios anaerobios.

La estreptomycin obra directamente en los ribosomas, donde inhibe la síntesis de las proteínas y quebranta la fidelidad de la traslación del código genético. El resultado principal parece ser evitar la polimerización de aminoácidos. Su lugar de acción es la subunidad ribosómica 30S. La resistencia bacteriana puede ser adquirida en una sola etapa de mutación, los ribosomas de estas bacterias son incapaces de fijar la estreptomycin y se altera la estructura de la proteína P10.

Los conceptos de Spotts y Stanier en 1961 han explicado los fenómenos de susceptibilidad, resistencia y dependencia de las bacterias frente a la estreptomycin:

- a) En las bacterias susceptibles la droga es capaz de reaccionar con los ribosomas, lo que lleva a una síntesis proteica disminuida e incorrecta.
- b) En las bacterias resistentes la mutación (atribuible a varios genes de potencia variable) afectan la acción de la droga en una forma brusca, es decir, en un solo paso, posteriormente se efectúa división celular de la bacteria que posee el gen, originando ésta una cepa resistente a la droga. Esto impide la reacción de la droga con los ribosomas.
- c) El fenómeno de la resistencia bacteriana llega a su máximo con el desarrollo de dependencia; se trata de microorganismos que crecen únicamente en presencia de estreptomycin que constituye así un factor de crecimiento.

Al parecer el fenómeno de dependencia no afecta mucho desde el punto de vista clínico. Ahora bien, hay muchos motivos para admitir que la selección de bacilos tuberculosos resistentes tiene lugar in vivo como ocurre in vitro. En general cuanto más tiempo dura la terapéutica mayor la frecuencia de resistencia a la droga. En algunos pacientes se desarrolla en el plazo de un mes, en otros a los 4 meses, ya en este tiempo 80% de los pacientes tendrán bacilos tuberculosos resistentes. Si las cavidades pulmonares no se cierran y el esputo no se esteriliza en plazo de 2 meses, las bacterias son resistentes al antibiótico y el tratamiento no es eficaz. El empleo concomitante con otro agente retrasa, pero no evita la aparición de resistencia. Si se necesita de tratamiento prolongado los bacilos pueden acabar volviéndose resistentes a las dos drogas.

Reacciones secundarias: el principal efecto tóxico de la droga es el compromiso del VIII par, aunque su acción es más intensa sobre la función vestibular que sobre la auditiva, los trastornos de la audición ocurren en un número considerable de enfermos. Al parecer su efecto es neurotóxico con lesiones en las células sensoriales vestibulares y órganos de Cortí, y en los núcleos coclear y vestibular del bulbo. Otros efectos secundarios mencionados son: reacciones de hipersensibilidad (erupciones, eosinofilia, fiebre, edema angioneurótico, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico). Hay también reporte de discrasias sanguíneas, neuritis periférica, acción sobre el nervio óptico, así como bloqueo de la unión mio-neural que causa trastornos respiratorios.

Cuando se aplica por vía intratecal puede originar radiculitis, mielitis, aracnoiditis o paraplejía. La introducción de cantidades excesivas puede provocar encefalopatía aguda con participación del tallo encefálico.

A pesar de la cantidad de efectos secundarios que se le atribuyen a la droga, la experiencia de la misma en nuestro medio es bastante amplia, aunque no está sustentada sobre bases de experimentación adecuada. Hemos podido observar sin embargo que aún con tratamientos prolongados y por ende con dosis grandes, los efectos adversos son mínimos.

Absorción, destino y excreción: se absorbe rápidamente - con administración intramuscular, distribuyéndose hacia todos los líquidos extracelulares. En el plasma aproximadamente un tercio del antibiótico está ligado a proteínas.

En los enfermos con meninges normales no se descubre estreptomicina en el LCR, sin embargo, si hay meningitis el medicamento se difunde más fácilmente a través de la barrera hematoencefálica, pero no siempre llega a niveles terapéuticos. La difusión en el líquido pleural es lenta, los líquidos pericárdico y sinovial contienen grandes cantidades del antibiótico.

Aproximadamente el 50 a 60% de la droga administrada por vía parenteral se excreta por la orina en las primeras 24 horas y la mayor parte de esta cantidad aparece en el curso de las primeras 12 horas. Hay que dosificar la droga en pacientes con problemas renales. Un pequeño porcentaje del antibiótico se excreta por el hígado; del 10 al 30% administrado no se elimina, pero no se ha identificado ningún producto de degradación de la estreptomicina.

Dosis: la dosis diaria es de 15 a 25mgs/kg/día; los niños han de recibir de 20 a 30mgs/kg. La vía de administración es preferentemente intramuscular (4, 16, 19, 33).

ACIDO PARAAMINOSALICILICO (PAS)

Ha sido sustituido por drogas mucho menos tóxicas. En adición a la irritación gástrica que produce, causa serias reacciones de hipersensibilidad con más frecuencia que otros agentes. El valor principal de la droga radica en el hecho de que compite por la acetilación con la INH en el hígado y de este modo aumenta la cantidad de INH libre en sangre (7).

Además de los efectos tóxicos principales se le han atribuido cuadros de hepatitis, leucopenia y efecto bociógeno (4, 7, 16).

Generalmente los niños toleran mejor que los adultos todas las formas de PAS.

Otros efectos secundarios incluyen: inhibición de la síntesis de protrombina, pancreatitis, nefritis, síndrome de Loeffler, acidosis debido a que es un ácido orgánico relativamente fuerte y su excreción urinaria va acompañada de pérdida de cationes; una rara manifestación de hipersensibilidad es un cuadro clínico semejante a la mononucleosis infecciosa. En pacientes con tuberculosis pulmonar que reciben PAS aparecen infiltraciones perifocales alrededor de las lesiones, algunos consideran que es debido a una reacción de Herxheimer.

La resistencia bacteriana es también posible con este fármaco.

La dosis usual es de 100 a 200mgs/kg/día con el estómago lleno (16, 19).

Drogas como la CICLOSERINA, PYRAZINAMIDA, ETHIONAMIDA, CAPREOMYCINA, VYOMICINA y KANAMICINA - han sido recomendadas como tratamientos adicionales a problemas de resistencia, su toxicidad y la poca experiencia de ellas en nuestro medio, hace que sólo se consideren literalmente, no haciendo observaciones sobre las mismas.

TABLA 3

DROGAS ANTITUBERCULOSAS

DROGA	DOSIS	VIA ADMON.	TOXICIDAD MAYOR
Isoniazida (INH)	5-10mgs/kg/día dosis única	Oral, IM, IV.	Hipersensibilidad, Hígado.
Rifampicina	600mgs en dosis única - con el estómago vacío.	Oral (usa) Parenteral (Europa)	Hipersensibilidad, Hígado Hematopoyética-Trombocitopenia-hemólisis.
Etambutol	15 a 25 mgs/kg/día en dosis única.	Oral (usa) Parenteral (Europa)	Ocular en dosis altas y prolongadas.
Estreptomicina	10-15 mgs/kg en dosis única	IM*	Hipersensibilidad Vestibular y renal.
PAS	1:50 mgs/kg/día en dosis divididas.	Oral*	Hipersensibilidad Gastrointestinal.
Pirazinamida	20-35mgs/kg en dosis única o divididas. 3gs/día máximo.	Oral*	Hígado.
Etionamida	10mgs/kg/día en dosis divididas. 1gm/día máximo.	Oral*	Gastrointestinal Hígado
Cicloserina	10mgs/kg/día en dosis divididas. Usualmente 1gm/día máximo.	Oral*	Depresión del SNC, Convulsiones.

TABLA 3 (Continuación)

DROGA	DOSIS	VIA ADMON.	TOXICIDAD MAYOR
Kanamicina	15 mgs/kg/día (1 gm/día)	IM*	Hipersensibilidad Coclear y renal.
Capreomicina	1 mg/día; no más de 20 mgs/kg/día.	IM*	Hipersensibilidad Coclear, vestibular y renal.
Viomicina	0.5-1 g/día dosis única.	IM*	Hipersensibilidad Vestibular y renal.

*Solamente por esa vía.

TABLA 4

EFECTOS SECUNDARIOS DE DROGAS ANTI TB.			
DROGA	EFECTOS SECUNDARIOS	LABORATORIOS DE CONTROL	COMENTARIOS
Isoniazida	Neuritis Periférica		Piridoxina, 10mgs para profilaxis; 50 a 100 mgs para tratamiento.
	Hepatitis	TGOS, TGPS (Si sintomático)	Descontinuar tx si está sintomático y/o si los niveles de enzimas son más de 2 veces lo normal.
	Reacciones del SNC: - convulsiones, neuritis óptica con atrofia, espasmos musculares, vértigo, ataxia, encefalopatía tóxica. Hipersensibilidad: fiebre, rash Interacción - con Fenitoina produce somnolencia.		

99

TABLA 4 (Continuación)

EFECTOS SECUNDARIOS			
DROGA	EFECTOS SECUNDARIOS	LABORATORIOS DE CONTROL	COMENTARIOS
Etambutol	Neuritis óptica	Agudeza visual y discriminación a los colores rojo y verde.	No reportados \bar{c} 15mgs/kg/dosis; ocurren \bar{c} 25mgs/kg; úsese con cuidado en presencia de insuficiencia renal.
	Rash		
Rifampicina	Saliva, lágrimas y orina color naranja		Tranquilizar al paciente.
	Síndrome Gripal		NO es necesario descontinuar tratamiento; si se hace puede ser reiniciado.
	Hepatitis	TGOS, TGPS (Si sintomático)	Descontinuarlo si ocurre ictericia y/o niveles enzimáticos más de 2 veces lo normal.

67

TABLA 4 (Continuación)

EFECTOS SECUNDARIOS		
DROGA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
	LABORATORIOS DE CONTROL	
Rifampicina	Trombocitopenia Recuento de Plaquetas (si se sospecha)	Anticuerpos antirifampicina absorbidos sobre las plaquetas y fijación de complemento, resultando con daño plaquetario; descontinuar tx.
	Hemólisis	Anticuerpos relacionados con la droga que si fijan y activan el complemento; descontinuar tx.
	Insuficiencia Renal	Probablemente sobre Base inmunológica.
	Interacción con drogas Warfarina Sódica	Tiempo de Protrombina Rifampicina disminuye el efecto hipotrombinémico de la warfarina; la dosis de warfarina puede necesitar ser reducida cuando se descontinúa esta droga.

TABLA 4 (Continuación)

EFECTOS SECUNDARIOS		
DROGA	EFECTOS SECUNDARIOS	COMENTARIOS
	LABORATORIOS DE CONTROL	
Rifampicina	Anticonceptivos orales	Embarazo reportado en mujeres que toman rifampicina y anticonceptivos orales, pueden tener catabolismo acelerado causado por inducción enzimática.
	Hidrocloruro de Metadona	Rifampicina puede estar asociada con supresión de síntomas en pacientes con un programa de mantenimiento con metadona; también probablemente relacionada con catabolismo acelerado causado por inducción enzimática.
	Acido Aminosalicílico (PAS)	Administración concomitante puede llevar a absorción disminuida de rifampicina.

TABLA 4 (Continuación)

EFECTOS SECUNDARIOS		
DROGA	EFECTOS SECUNDA- RIOS	LABORATORIOS DE CONTROL COMENTARIOS
Rifampicina	In vitro Inmunesupresión	Aparentemente sin importan- cia clínica.
Estreptomicina	Daño del VIII Par Cra- neal	Audiograma, - función vesti- bular.
	Neprototoxicidad	Niveles de N ₂ ^r trógeno de - Urea y Crea- tinina.
	Bloqueo de la unión neuromuscular	Visto en pacientes que tam- bién reciben relajantes mus- culares.
	Reacciones de hipersen- sibilidad: rash, derma- titis, anafilaxis.	

TABLA 4 (Continuación)

EFECTOS SECUNDARIOS		
DROGA	EFECTOS SECUNDA- RIOS	LABORATORIOS DE CONTROL COMENTARIOS
Acido Aminosa licíclico (PAS)	Gastrointestinal: ano- rexia, náusea.	Intolerancia gastrointestinal extremadamente común en el adulto, menos en niños.
	Reacciones de hipersen- sibilidad: fiebre, rash, artritis	Descontinuar tx.
	Hepatotoxicidad	TGOS, TGPS (si sintomático)
	Sobrecarga de Sodio.	

ESTEROIDES

Los corticoides actúan al parecer suprimiendo la respuesta inflamatoria habitual del cuerpo, con menoscabo de la formación de tejido de granulación, actividad macrófaga y restauración fibroblástica. A consecuencia de este mecanismo, parece probable que la cortisona promueva la progresión de la enfermedad tuberculosa en el pulmón. Sin embargo, este efecto perjudicial puede superarse mediante un eficaz tratamiento antimicrobiano específico (19).

Algunos autores no dan cabida a los esteroides en el tratamiento de la tuberculosis aún para la que curse con problemas menínges (29); aduciendo que sólo el compromiso de los pares craneales o signos inminentes de hipertensión endocraneana serían su indicación (19,31).

Sin embargo hay autores que recomiendan su uso cuando la enfermedad cursa con debilidad extrema o en cuadros hipóxicos resultantes de trastornos de difusión que se observan frecuentemente en la tuberculosis miliar (7), así como en las formas de tuberculosis en las cuales el proceso curativo va seguido de cicatrización y fibrosis y éstas pueden ser deletéreas (pericarditis) (29).

Según Sahn (29) otros agentes anti edema tales como la urea y el manitol pueden producir el mismo efecto benéfico que el esteroide.

El empleo de corticoides como se puede observar es controversial, pero, queda a criterio del médico y de las circunstancias clínicas en que se halla el paciente el decidir su administración.

La dosis recomendada es de 1 mg/kg/día de Prednisona o sus equivalentes.

CUIDADOS DE SOPORTE

El fallo respiratorio parece ser la mayor causa de muerte en la TB miliar (13,23,29).

Ahora que el análisis de los gases sanguíneos arteriales está fácilmente disponible en muchos hospitales, la habilidad para diagnosticar insuficiencia respiratoria en TB miliar debiera ser rutinaria.

Por tal razón se recomienda el monitoreo de signos vitales, especialmente la frecuencia respiratoria.

Debe tenerse presente también un buen aporte calórico y electrolítico, aislamiento cuando sea necesario, exámenes de laboratorio (pruebas hepáticas, renales, audiogramas y de fluidos); éstas permitirán evaluar efectos tóxicos de los medicamentos así como la evolución de la enfermedad.

PRONOSTICO Y MORTALIDAD

El pronóstico en pacientes con este padecimiento es malo, especialmente en las formas menínges, aunado al hecho de que la detección del problema es tardío, lo que se asocia con una elevada mortalidad.

1. Edad: Sexo: Masculino Femenino
Ocupación

2. Motivo de Consulta:

- | | | |
|--------------------------------|----------------------|-----------------|
| 1. Fatiga Fácil | 2. Pérdida de Peso | 3. Palidez |
| 4. Fiebre | 5. Sudores Nocturnos | 6. Tos |
| 7. Expectración | 8. Ascitis | 9. Ictericia |
| 10. Cefalea | 11. Diarrea | 12. Adenopatías |
| 13. Tumefacciones Articulares. | | |

3. ANTECEDENTES:

- | | | |
|------------------------------------|----------------------|---------------------|
| a). Diabetes | b). Cirrosis | c). Esteroides |
| d). Citostáticas | e). Linfomas | f). Leucosis (tipo) |
| g). Embarazo | h). Anemia Aplástica | LLC, LLA, |
| i). Sarampión y
otros exartenas | | LCA, LyC |
| | j). Colagenopatías | |

4. EXAMEN FISICO

1. (T°) Fiebre, Hipot, NE P/A = (NE) (Alta)
2. Adenopatías Cervicales - axilares - epitrocleares
3. Ulceras cutáneas - nódulos
4. Petequias
5. Ictericia
6. Hallazgos Pulmonares R. Dudo, Estertores - Sibilancias, Condensación, Soplos
7. Cortón, T.B., Roce
8. Abdomen (Hepatalgia, Hepatomegalia) (esplenomegalia) (Ascitis)
9. Tubérculos Caroideos
10. Cianosis
11. Edema M.
12. Rigidez de Nuca
13. Compromiso de pares craneales
14. Hipertensión Endocraneana

LABORATORIOS:

Recuento:	Vs,	As,	Biopsia Hepática
Leucocitos			Aspirado
Sed.;			Médula
Neuti.;			Biopsia de Ganglio
Mono.;			LCR;
Linfo.;			
Eos.;			

PUNCIONES: Articular, Ascitis, Pulmón

EKG:

PLACAS: Tórax, Abdomen;

CULTIVO DE L. JANSSEN; GASES ARTERIALES

Tx;	Dosis	Complicaciones
INH		
Rmf.		
Etm.		
Estrepto		

TABLA No. 1

	Edad	Sexo		Total	
		M	F	No.	%
Niños	1 a	2	1	3	25
	1 - 2 a	-	2	2	17
	2 - 10 a	1	-	1	8
Adultos	20 - 30 a	-	3	3	25
	30 - 40 a	2	-	2	17
	40 a.	-	1	1	8
TOTAL		5	7	12	100

TABLA No. 2

	MOTIVO DE CONSULTA	No.	%
Niños	Fiebre	6	100
	Diarrea	3	50
	Tos	3	50
	Disnea	1	17
	Anasarca	1	17
	Palidez	1	17
	Pérdida de peso	1	17
	Adultos	Fiebre	5
Tos		5	80
Náuseas y Vómitos		4	65
Fatiga Fácil		3	50
Cefalea		1	17
Sudor Nocturno		1	17
Pérdida de Peso		1	17
Cianosis		1	17
Ascitis		1	17
Expectoración		1	17

TABLA No. 3

	A.E.A.	A.A.	G.S.	E.L.E.	R.G.G.R.	I.M.S.G.	L.M.V.	R.F.M.V.	S.E.L.G.	M.Y.C.G.	T.L.M.	M.I.C.F.
Examen Físico												
Temp.	NI	NI	Baja	Fiebre	Fiebre	Fiebre	NI	NI	Fiebre	NI	Fiebre	Fiebre
P/A	Baja	NI	Baja	Baja	?	?	Baja	?	?	?	?	Baja
Adenopatías								Inguinal				Cervical
Ictericia	+			+								
Resp. Ruda						+			+			
Estertores		+		+	+		+		+	+	+	+
Soplos Cardíacos				+								
Hepatomegalia					+		+	+	+	+		
Esplenomegalia								+				
Ascitis	+			+			+				+	+
Distensión Abdominal										+		
Cianosis				+								
Edema	+			+			+		+			+
Anasarca							+					+
Hipertensión endocraneana						+						
Rigidez de Nuca		+										
LABORATORIOS (Ver hoja adicional) (3)												
Tx	-	INH, RMF, ET, Decadron	INH, ET, Estrepto	INH, ET, Estrepto	INH x 2d.	INH, RMF, Estrepto	INH, ESTREPTO, PAS	INH, RMF, Estrepto, Est.	-	-	-	INH, ET, Estrepto.
Condición de Salida				?								
Vivo		+	+	+				+				
Muerto	+				+	+	+		+	+	+	+
Causas	Choque Séptico				Insuf. Resp. Aguda	Insuf. Resp. Aguda Hepatitis Tóxica	Insuf. Resp. Aguda Pericardio Constrictiva		Insuf. Resp. Aguda	Peritonitis Choque Sep. Insuf. Resp. Aguda	Insuf. Resp. Aguda	Insuf. Resp. Aguda

TABLA No. 3

	ANTECEDENTES	No.	%
Adultos	TB Anterior	1	8.3
	Hepatopatía Alcohólica	1	8.3
Niños	Sarampión	1	8.3
	Contagio familiar	1	8.3
	TOTAL	4	33.2

TABLA No. 5

Hemoglobina	No.	%
10gr.%	10	83
10gr.%	2	17
TOTAL	12	100

TABLA No. 6

Rec. G. Bl.	No.	%
5,000 x mm ³	2	17
5-10,000	3	25
10-15,000	3	25
15,000	4	33
TOTAL	12	100

TABLA No. 9

LIQUIDOS	QUIMICOS		BACTE.	TOTAL	
Origen	Prot.	Gluc.	Cel.	No.	%
Ascíticos	Trasuda do	NI	150x mm ³	3	
Pleural	Trasuda do	NI	100x mm ³	2	
TOTAL	--	--	--	5	41.8

Valores en Trasudado:

Prot: 3 gr%

Cel: 1000 x mm³

Glucosa: 50 mlg%

TABLA No. 7

Rec. Dif.	No.	%
Neutrofilia	7	60
Linfocitosis	5	40
TOTAL	12	100

TABLA No. 8

Vel. Sedim.	No.	%
NI.	--	--
50mm x h	4	25
No se efectuó	8	75
TOTAL	12	100

TABLA No. 10

Biopsia	No.	%	Positividad Histológica para TB.
Hepática	2	50	Ninguna
Médula ósea	2	50	Ninguna
TOTAL	4	100	

TABLA No. 11

PLACAS Y ESTUDIOS RADIOLOGICOS:

PTE. AEA. F. 74a.	Tórax:	Mostraba calcificación en ápice derecho
PTE. AAM. M. 32a.	Tórax:	Infiltrado granulomatoso bilateral
PTE. GS. M. 33a.	Tórax:	Infiltrado miliar difuso bilateral
PTE. ELE. F. 28a.	Tórax:	Infiltrado pulmonar izquierdo, pulmón derecho condensación casi total, área radioluciente que puede corresponder a Neumatocele. Proceso BK bilateral con cavernas y derrame pleural derecho.
PTE. RGG. M. 8m.	Tórax:	Opacidad heterogénea basal derecha, con retracción de las estructuras mediastinales, hacia ese lado. Lo que traduce foco neumónico atelectásico a ese nivel.
PTE. IMS. F. 8m.	Tórax:	Infiltrado bronconeumónico bilateral
PTE. LMV. M. 8a.	Tórax:	Derrame pleural bilateral.
PTE. RFM. M. 5m.	Tórax:	Area de consolidación apical derecha, infiltrado granulomatoso fino, disseminado en ambos campos pulmonares.
PTE. SLG. F. 1a.10m	Tórax	Infiltrado neumónico con tendencia a consolidar, en lóbulos superior y medio derecho.

TABLA No. 11 (Continuación)

PTE. MCG. F. 1a.4m.	Tórax:	Condensación pulmonar izquierda (neumonía), radiolucencia basal izquierda (bula, hernia infratorácica o colapso pulmonar).
PTE. TLMF. F. 26a.	Tórax:	Granuloma calcificado lado izquierdo, infiltrado difuso bilateral.
PTE. MJC. F. 24a.	Tórax:	Normal.

PLACAS DE ABDOMEN:

PTE. AEA. F. 74a.	Inmagen compatible con líquido en cavidad peritoneal.
PTE. ELE. F. 28a.	Ascitis
PTE. LMV. M. 8a.	Signos de presencia de líquido en cavidad peritoneal.
PTE. RMV. M. 5m.	Hepatoesplenomegalia.

TABLA No. 12

L.C.R.

No. de pte.	CELULAS			Prot.	Gluc.
	No.	PMN	Linfos		
1	23	97	3	99 mg	33 mg
2	30	90	10	144 mg	40 mg
3	--	--	--	18.7 mg	63 mg
4	110	90	10	430 mg	22 mg
5	--	--	--	6.8 mg	52 mg
6	--	--	--	15.4 mg	52 mg

Valores Normales:

Prot: 20 - 45 mgs %

Glucosa: 50 - 75 mgs. %

Celularidad: Infantes: 0-20 x mm³
 Adultos: 0-10 x mm³

ANALISIS DE RESULTADOS

1. **EDAD:** La frecuencia de la enfermedad fue en un 50% tanto para niños (6) como para adultos (6), estando el 90% de los niños abajo de 1 año 4 meses y los adultos en el 83% entre 24 y 34 años.
 2. **SEXO:** Hubo predominio del sexo femenino pero la diferencia fue solo del 16.6% cifra que no puede considerarse como absoluta.
 3. **OCUPACION:** observados en los adultos, amas de casa y campesinos.
 4. En cuanto al motivo de consulta podríamos establecer una división entre las molestias que presentaron los infantes y las que presentó el paciente adulto. En los primeros la fiebre fue motivo de consulta en todos ellos, la diarrea fue reportada en un 50%, tos en el 50%, Disnea, anasarca, palidez y pérdida de peso fueron manifestaciones de tipo individual.
- En cuanto a los adultos el motivo de consulta principal fue: Fiebre en el 80%, tos en el 80%, náusea y vómitos en el 65%, fatiga fácil en el 50%; quejas como cefalea, sudores nocturnos, pérdida de peso, cianosis, ascitis y expectoración fueron manifestaciones individuales.
5. En cuanto a los antecedentes; se presentaron dos adultos, uno con antecedentes de hepatopatía alcohólica y otro con enfermedad anterior y terapéutica previa por 3 meses. Un niño tenía antecedente de Sarampión y otro tenía contagio

tuberculoso en su familia.

6. Los datos recopilados en el examen físico también fueron divididos en dos grupos (adultos y niños). En cuanto a la temperatura 50% de los adultos tenían fiebre, 1 se presentó con hipotermia y el resto con la temperatura normal; no se logró describir la curva febril presentada. En cuanto a los niños 50% fueron reportados febriles, 50% estaban no motérmicos.
7. La presión arterial sólo pudo ser reportada en adultos, no presentando anomalías considerables. En niños las manifestaciones más relevantes al examen físico, fueron estertores a la auscultación pulmonar en un 75%, hepatomegalia en el 90%, manifestaciones como adenopatía, respiración ruda, esplenomegalia, ascitis, distensión abdominal, edema de MI, anasarca y signos neurológicos, fueron manifestaciones individuales. En adultos; predominaron también los hallazgos pulmonares, estertores en un 75%, ascitis en el 75%, edema de MI en el 50%, adenopatías ictericia, cianosis, soplos cardíacos, fueron todas manifestaciones individuales.
8. Laboratorios: 83% de los pacientes presentaron niveles de hemoglobina compatibles con anemia, el 41.7% osciló en tre los 5 y 8 gms/dl. El recuento de blancos reportó datos interesantes, no hubieron cifras compatibles con leucopenia significativa. Un 62% tuvieron cifras arriba de 10,000, entre estos pacientes 4 tenían cifras arriba de 15,000. La cifra más alta que se encontró fue de 18,000 blancos.

En cuanto al recuento diferencial, hubo predominio de polimorfonucleares sin desviación a la izquierda, más del 50% presentaba neutrofilia, en 1 fue casi absoluta. So

lo un paciente presentó linfocitosis moderada. La velocidad de sedimentación no fue tomada a la totalidad de los pacientes, por lo que las conclusiones sobre la misma no son determinantes; sólo se obtuvo en 4 pacientes cuyos valores oscilaban entre 50 y 115 mm/hora.

9. **LIQUIDOS:** Se reportaron tres líquidos ascíticos; no se pudieron establecer resultados concluyentes sobre los mismos por lo incompleto e inespecífico de los exámenes, en todos hizo falta cultivo y determinaciones de DHL, por otro lado no todos poseían un diferencial adecuado, por lo tanto sólo se dan a modo de reporte. Podría establecerse quizá una conclusión a la ligera, las tres pacientes ascíticas que fallcieron al parecer tenían compromiso peritoneal, de acuerdo a esto y a los resultados de proteínas, ambas muestras reflejaban ser trasudados, según literatura incompatible con TB.
10. **RADIOGRAFIAS:** Vale la pena considerar que las placas de Tórax fueron quizá el auxiliar más valioso y el que posiblemente orientaba o sugería el diagnóstico de un proceso granulomatoso; referimos al lector a las tablas de tabulación, donde se reportan cada uno de los informes observando como se verá, siempre alguna patología. Las placas de abdomen no revelan ningún dato de importancia.
11. **LCR:** El cultivo sigue siendo uno de los parámetros más valiosos y definitivos en el Dx; en el 100% de nuestros casos no hubo cultivo para MYCOBACTERIAS. Se practicaron 6 punciones lumbares encontrando en el 50% signos sugestivos de problema meníngeo, los tres evidenciaban proteinorraquia considerable, aunque la glucosa no presentaba bajas notorias en 2 de ellos en uno si era concluyente, en los tres se observó celularidad a expensas de linfocitos.

Los tres restantes no mostraron ningún dato de interés.

12. En cuanto a la condición de salida; de los 12 pacientes estudiados fallecieron 8 (75%) (Ver cuadro No. 4); solo un niño está actualmente con vida, aunque sus condiciones son bastante críticas, los adultos al parecer tuvieron mejor pronóstico ya que el 50% de los mismos (3), están con vida y al parecer sin complicaciones.
13. En cuanto a la causa de muerte (ver cuadro No. 4), la INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA FUE EL MOTIVO PRINCIPAL, a esto se asoció en orden descendente choque séptico, pericarditis constrictiva, hepatitis tóxica (ésta última no pudo documentarse con certeza si fue debida a complicación del tx o a la misma enfermedad).
14. Los esquemas terapéuticos utilizados en los pacientes tratados (5) fueron a) INH-Rifampicina-etambutol y b) INH-es-treptomina-etambutol, observándose mejores resultados -apoyado por la supervivencia de los pacientes bajo tx (2)- con el primer esquema.

DISCUSION DE RESULTADOS

Al efectuar un comentario final sobre los resultados obtenidos considero conveniente referirme a dos cosas en particular. - Primero un aspecto conocido y ampliamente criticado pero que aún continúa siendo motivo de problema cuando se pretende realizar un trabajo de investigación en nuestro hospital y es lo referente a la búsqueda de papeletas y demás documentos que permitan la tabulación de resultados; la cantidad de material perdido es valioso, y representa una odisea el aventurarse a tratar de conseguir en las instalaciones de archivo una papeleta. No tratamos bajo ningún aspecto justificar los errores estadísticos que este trabajo presenta pero sí consideramos conveniente una vez más el revisar estos aspectos para facilitar hasta donde sea posible estos pequeños problemas que ya sumados afectan en mucho - los resultados globales de cualquier trabajo.

El segundo aspecto es también motivo de crítica premeditada y directa; muchas veces se cuenta con el material adecuado pero la cantidad y el tipo de exámenes que uno considera pertinente o no están hechos o son tan inespecíficos que no permiten - bajo ningún aspecto tomar conclusiones acertadas. Se encontró tal discrepancia al investigar las papeletas que realmente desconcierta, no pudimos obtener la seguridad de un cultivo o el procesamiento de materiales de estudio de manera adecuada; podría así enumerar no una serie de justificaciones sino una serie de realidades a las que se halla sujeto cualquiera que pretenda realizar trabajos de campo.

Ya analizando de manera más directa la revisión bibliográfica y los resultados de la investigación, llegamos a percibir una realidad bastante seria, de ENERO A MARZO, estableciendo -

que un promedio de 1 pte. por semana, tuvo TUBERCULOSIS MILIAR, y en la mayoría de los casos el resultado fue desastroso, si consideramos también que el porcentaje de pacientes en los cuales se estableció el diagnóstico por medio de autopsia, nos hace una vez más reconsiderar aspectos de nuestra patología que siguen siendo RUTINA DIARIA pero que al parecer se consideran como problemas ampliamente resueltos; de manera directa estamos hablando de TUBERCULOSIS. Continúa y continuará siendo un grave problema no sólo desde el punto de vista SOCIOECONOMICO ampliamente enfatizado por la facultad de Ciencias Médicas, sino como desafío diagnóstico, debido a que al parecer con su diversidad de formas puede desorientar al clínico más sagaz, terminando en la mayoría de los casos con resultados nefastos para el paciente. Realmente me atrevería a afirmar es un tipo de TUBERCULOSIS FRECUENTE en nuestros hospitales quizá la número 1, pero al mismo tiempo la menos diagnosticada. Podría parecer que hay amplia discrepancia entre los hallazgos clínicos y la enfermedad en sí pero nos ha tocado en experiencia propia observar los cursos tan atípicos, variados y fulminantes que abarca la enfermedad. No la considero una rareza, creo que debe de tenerse en mente, de manera especial en pacientes con fiebres inexplicadas, pérdida de peso por causas inaparentes, cuadros de disnea e insuficiencia respiratoria sin enfermedades cardiopulmonares evidentes, en pacientes que ingieren esteroides, en contactos familiares tuberculosos, en todo caso en el cual se sospeche meningitis atípica, en los que DEBEMOS DE APLICAR UN ANTIGUO AFORISMO QUE EN GUATEMALA SIGUE SIENDO ACTUAL, Todo proceso atípico, inexplicado y de empeoramiento progresivo es TUBERCULOSIS HASTA QUE NO SE DEMUESTRE LO CONTRARIO. Vale la pena agregar el empleo de nuevas técnicas que nos permitan en la mayoría de los casos confirmar la enfermedad, creemos que dichos procedimientos aplicados con lógica son determinantes para poder llegar al diagnóstico, BIOPSIA DE MEDULA OSEA, BIOPSIA HEPATICA, CUL

TIVO DE LOWENSTAIN JANSSEN de todos aquellos focos que muestren sospecha, sin lugar a dudas nos darán información valiosa, que a la larga redundará en favor del enfermo.

CONCLUSIONES

1. La TUBERCULOSIS MILIAR, debe ser considerada en todo diagnóstico de FIEBRE DE ORIGEN OSCURO.
2. La TUBERCULOSIS MILIAR, como manifestación tuberculosa es la más frecuente a nivel hospitalario.
3. Los focos pulmonares se mostraron como los orígenes primarios de la enfermedad.
4. Los cambios hematológicos no mostraron nada específico pero sí mantuvieron cierta tendencia a la leucocitosis, sin desviación a la izquierda y también presentaron VS elevada.
5. El compromiso meníngeo se hizo presente en el 25% de los casos predominando en estos casos la población infantil. - La proteinorraquia y un predominio de LINFOCITOS fueron el hallazgo más característico.
6. La biopsia de HIGADO Y MEDULA OSEA siguen siendo el mejor procedimiento diagnóstico de TB Miliar, sin embargo no fueron concluyentes en nuestro estudio; hay que considerar que las mismas no se cultivaron y al mismo tiempo no fueron coloreadas ni preparadas con las técnicas que se recomiendan.
7. Los pacientes que recibieron la combinación INH-RIFAMPICINA-ETHAMBUTOL, al parecer tuvieron mejor pronóstico que los que no recibieron dicho tratamiento. Aunque este resultado no es determinante.

8. La causa de muerte número uno fue INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA.
9. La mortalidad observada fue 75%.
10. Pacientes inmunocomprometidos debido a la alta incidencia de enfermedades infecto-contagiosas y nutricionales y afectados por TB diseminada, en la mayoría de los casos tendrán un pronóstico sombrío.

RECOMENDACIONES

1. Sospechar TB DISEMINADA en todo paciente con fiebre de origen oscuro.
2. En todo paciente sugestivo de tener este cuadro se recomienda proceder de la siguiente manera.
 - a. Placa de Tórax.
 - b. Prueba de MANTOUX O BCG (si es niño).
 - c. Punción lumbar y cultivo en medio apropiado.
 - d. Biopsia
 - Hepática
 - Biopsia / aspirado de médula ósea.
 - Ganglios, pleura, piel o peritoneo.En todas ellas se recomiendan impregnaciones iniciales para Ziel Nihelssen, así como cultivo en medio apropiado.
 - e. Iniciar la terapéutica hasta haber confirmado el diagnóstico; si por el contrario se han agotado todos los métodos diagnósticos que se tienen a la mano se procederá a dar una prueba terapéutica CON INH-RIFAMPICINA-ETHAMBUTOL, si no se obtiene alguna de las dos últimas drogas sustituirla por otras recomendadas en el estudio.
3. Deben exigirse que las coloraciones y extendidos en patología sean los recomendados.
4. Debe considerarse el empleo de esteroides en cuadros de severo compromiso meníngeo o aquéllas situaciones que se manifiesten por severa toxicidad.

5. Deben hacerse pruebas hepáticas, audiogramas y campimetrías, para detectar toxicidad o intolerancia medicamentosa.
6. El empleo de gases arteriales, debe de considerarse como rutinario y al mismo tiempo estar preparado para ésta eventualidad potencial.
7. Cualquier conducta o solución que se tome sobre lo planteado anteriormente seguirá siendo sólo un paliativo al problema ya que el fondo del mismo es eminentemente socioeconómico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bottiger, L.E., Nordenstam, H.H., and Webster, P.O. - Disseminated Tuberculosis as a cause of fever of obscure origen. *Lancet* 1:19, 1962.
- 2.- Carr, W.P., Kyte, R.A., and Bowie, E.J.W. Hematologic Changes in Tuberculosis. *Am. J. Med. Sci.* 248: 714, 1964.
- 3.- Chapman, C.B., and Whorton, C.M. Acute Generalized Miliary Tuberculosis in Adults: A clinicopathological study based on sixty three cases diagnosed at autopsy. *N. Engl. J. Med.* 235:239, 1946.
- 4.- Cliff Leyton E., Tuberculosis diseminada, Cap 16 Pags. 155-163, *Enfermedades Infecciosa*, Editorial Interamericana, 1974, México.
- 5.- Cooper W. Pancytopenia associated with disseminated Tuberculosis. *Ann Intern. Med.* 50:1497, 1959.
- 6.- Cuan, R.L., Coleman, M., Eckardt, et al. The diagnosis of miliary Tuberculosis: Utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle biopsy. *J. Chronic Dis.* 26: 355, 1973.
- 7.- Des Prez, Roger, TB Extrapulmonar. Cap. 229, 475-476, - *Tratado de Medicina Interna de Ceal-Loeb*, Edición No. 9 en español, Editorial Interamericana, Cedro No. 512, México, D.F.
- 8.- Edlin, G.P. Active Tuberculosis unrecognized until necropsy. *Lancet* 1:650, 1978.
- 9.- Ellman, L. Bone Marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *Am. J. Med.* 60:1, 1976.
- 10.- Farreras Valent P. Infecciones por micobacterias, Pag 907-909, Tomo II *Medicina Interna*, Editorial Marín, 1978, Barcelona, España.
- 11.- Felton Charles P. y col. *Formas Agudas de Tuberculosis. - Clínicas Médicas de Norte América*, 1975, Pag. 1396-1397. Editorial Interamericana.
- 12.- Friedman Harold H., Fever of Un known origin, Pag. 7-13 *Problem Oriented Medical Diagnosis. Second Edition*, Little, Brown and Company, 1979.
- 13.- Geppert, Eugene F., Leff Alan, M. D. The Pathogenesis of Pulmonary and Miliary Tuberculosis. *Arch. Intern. Med.* Vol. 139:1381, 1979.
- 14.- Glasser, R.M., Walker, R.I., and Herion, J.C. The significance of Hematologic abnormalities in patients with tuberculosis. *Arch. Intern. Med.* 125:691, 1970.
- 15.- Goldfine, J.D., Schacter, H., Barday, W.R., et al. - Consumpton Coagulopathy in Miliary Tuberculosis, *Ann Intern. Med.* 71:775, 1969.
- 16.- Goodman Louis, Gilman Alfred, Cap. 58, *Estreptomycin*. Pag 979-984. Cap 60 *Drogas utilizadas en la quimioterapia de Tuberculosis y Lepra*, Pág. 1007-1020.
- 17.- Harvey McGee, Problemas de fiebre de Origen Desconocido, Capítulo 93, Pág. 1046-1050, *Tratado de Medicina Interna*, 19ava Edición. Ed. Interamericana, 1978.

- 18.- Jawest Ernest, *Micobacteria*, Cap 17, pag 227-235. *Microbiología Médica*, Manual Moderno, 7a. Edición, 1976.
- 19.- Kagan M. Benjamín, *Tuberculosis*, Cap. 31, Pags. 278-290. *Terapéutica Antimicrobiana*, Barcelona, Salvat 1978.
- 20.- Maclead J. *Tuberculosis Miliar Aguda*. Pag. 460-462. *Principios y Práctica de la Medicina*, Davidson, 1976, Editorial Toray, Barcelona, España.
- 21.- Massaro, D., Katz, S. and Sachs, M. Choroidal Tubercles: A clue to hematogenous Tuberculosis. *Ann. Intern Med.* - 60:231, 1964.
- 22.- Munt, R.W. Miliary Tuberculosis in the chemotherapy era. *Medicine* 51:139, 1972.
- 23.- Murray Nelson G. y col., *Miliary Tuberculosis*. *Manual of Clinical Problems in Infectious disease with annotated Key References*. Pag 310-311. Little, Brown and Company, Boston, 1979.
- 24.- Oliva González, Edgar A. *Uso de la BCG, como nuevo Método de Diagnóstico en la tuberculosis*, tesis de Graduación USAC, 1978.
- 25.- Oswald, N.C., *Acute Tuberculosis and granulocytic disorders*. *Br. Med. J.* 2:1489, 1969.
- 26.- Perianés Carro J., Guillén G., *Infecciones por Micobacterias*, *Tratado de Medicina Interna*, Tomo I, Cap. II, Pag 80-83, Editorial Toray, 1978, Abril Barcelona, España.
- 27.- Pons, Pedro, *Tuberculosis como Infección General*, Pag. 451-460. Tomo I. *Enfermedades Infecciosas*, Editorial Salvat, Barcelona, España. Reimpresión 1975.
- 28.- Robbins Stanley L. *Micobacterias, tuberculosis, Patología, Estructural y funcional*, Cap. 10, pag. 401-408, Editorial Interamericana, 1975, México.
- 29.- Sahn, S.A., and Nef, J.A. Miliary Tuberculosis. *Am. J. Med.* 56:495, 1974.
- 30.- Spirak, Jerry L. and Barnes U.V.H., *Miliary Tuberculosis*, Pág. 389. *Manual of clinical Problems in Internal Medicine*. Second Edition, 1978. Little, Brown and Company - Boston, U.S.A.
- 31.- Stead, William, Bates Joseph, *Massive Dissemination (Miliary Tuberculosis)* Cap. 161. Pág. 907, *Principles of Internal Medicine*, Ninth Edition, Editorial McGraw Hill, Cuga Kusha Ltd, 1980.
- 32.- Twomey, J.J., Leavell, B.S. Leukemoid reactions to Tuberculosis. *Arch. Intern. Med.* 116:21, 1965.
- 33.- Van Scoy, Robert E., *Antituberculosis Agents, Isoniazid, Rifampin, Streptomycin, Ethambutol*, *Mayo Clin, Proc.* - 52:694-700, 1977.
- 34.- Whitney W. Addington, M.D., *The Treatment of Pulmonary Tuberculosis, Current Options*. *Arch. Intern. Med.* Vol. 139:1391; Dic. 1979.
- 35.- Zamorano, J. and Tompsett, R. *Disseminated Atypical mycobacterial Infection and Pancytopenia*. *Arch. Intern. Med.* 121:424, 1968.

Dr.

Luis Santa Cruz M.

Leonardo Ramirez Samayoa

Revisor Oliver

Director de Fase III
Director Huila

Dr.

Ramon Castillo Rodas

Dr.

Decano
Rolando Castillo Mentalvo