

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**Paciente masculino de 61 años con cuadro de  
meningitis tuberculosa complicada con  
insuficiencia adrenal  
Análisis de caso**

**Henry Alejandro Carrión Celi**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 23 de agosto de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Paciente masculino de 61 años con cuadro de meningitis  
tuberculosa complicada con insuficiencia adrenal**

**Henry Alejandro Carrión Celi**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico:

Eduardo Arízaga.  
Médico Neurólogo

Firma del profesor:

---

Quito, 23 de agosto de 2019

## DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Henry Alejandro Carrión Celi

Código: 00114647

Cédula de Identidad: 1721686820

Lugar y fecha: Quito, 23 de agosto de 2019

## RESUMEN

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2015 se estimó a nivel mundial 10.4 millones casos nuevos de tuberculosis. La mortalidad por tuberculosis a nivel mundial fue de 1.4 millones. Según el Sistema Nacional de Salud en el Ecuador la incidencia de tuberculosis fue de 8.400 casos nuevos, incluyendo aquellos con coinfección TB/VIH.

La meningitis tuberculosa tiene factores de riesgo similares a los de la tuberculosis pulmonar, que incluyen la pobreza, la desnutrición, el hacinamiento, un sistema inmunológico comprometido y la ubicación en un área endémica. La mortalidad por tuberculosis meníngea ha cambiado poco con el tiempo a pesar de las terapias efectivas debido a un retraso en el diagnóstico debido a su rareza, presentación variable y, a menudo, curso indolente. La meningitis tuberculosa aguda se desarrolla cuando las lesiones focales antiguas en comunicación con las meninges se rompen, liberando cantidades masivas de micobacterias, lo que desencadena una respuesta robusta de células T y una reacción inmunitaria en las meninges y la vasculatura cerebral.

La insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis es raramente reportada. En muchas áreas del mundo, en especial en países en vías desarrollo con alta prevalencia de tuberculosis como el Ecuador, la tuberculosis sigue siendo una de las primeras causas de enfermedad de Addison, a pesar de que en la actualidad la presencia de esta enfermedad ha disminuido de manera significativa. Esta enfermedad es una deficiencia primaria de la glándula adrenocortical como resultado del daño en la corteza adrenal. La tuberculosis debe ser considerada en el campo clínico como una de las principales causas de enfermedad de Addison porque su diagnóstico y tratamiento temprano permite una recuperación total de la función adrenal.

**Palabras clave:** Tuberculosis, meningitis tuberculosa, insuficiencia adrenal, insuficiencia adrenal primaria, enfermedad de Addison

## ABSTRACT

Tuberculosis continues to be a public health problem, according to data from the World Health Organization (WHO) on 2015 an estimated of 10.4 million new cases of tuberculosis were reported worldwide. Tuberculosis global mortality was 1.4 million people. According to the National Health System in Ecuador, the incidence of tuberculosis was 8 400 new cases, including patients with tuberculosis/HIV coinfection.

Tuberculous meningitis has similar risk factors to those of pulmonary tuberculosis, which include poverty, malnutrition, overcrowding, immunocompromised host and being in endemic areas. Mortality from tuberculous meningitis have changed little over time despite effective therapies, due to a delay in diagnosis because it is not a very common diagnosis, variable symptoms presentation and, often, asymptomatic course of the disease. Acute tuberculous meningitis develops when old focal lesions in communication with the meninges disseminate, releasing massive amounts of mycobacteria, which triggers a robust T-cell response and an immune reaction in the meninges and brain vessels.

Primary adrenal insufficiency or Addison's disease secondary to tuberculosis is rarely reported. In many areas of the world, especially in developing countries with a high prevalence of tuberculosis, such as Ecuador, tuberculosis remains one of the leading causes of Addison's disease, despite the fact that its prevalence has decreased significantly. Addison disease is a primary deficiency of the adrenocortical gland as a result of damage to the adrenal cortex. Tuberculosis should be considered in the clinical field as one of the main causes of Addison disease because its diagnosis and early treatment allows a total recovery of adrenal function.

**Key words:** Tuberculosis, tuberculous meningitis, adrenal insufficiency, primary adrenal insufficiency, Addison disease.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>Introducción:</b> .....	<b>10</b>
<b>Objetivos:</b> .....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i> <b>2</b>
<b>Objetivo general</b> .....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i> <b>2</b>
<b>Objetivos específicos:</b> .....	<i>¡Error! Marcador no definido.</i> <b>2</b>
<b>Desarrollo del Tema</b> .....	<b>133</b>
<b>Historia clínica</b> .....	<b>133</b>
<b>Examen físico:</b> .....	<b>14</b>
<b>Lista de problemas:</b> .....	<b>15</b>
<b>Hipótesis Diagnósticas:</b> .....	<b>15</b>
<b>Exámenes de laboratorio</b> .....	<b>15</b>
<b>Evolución paciente:</b> .....	<b>16</b>
<b>Estudios de imagen:</b> .....	<b>17</b>
<b>Exámenes complementarios</b> .....	<b>19</b>
<b>Evolución subsecuente</b> .....	<b>20</b>
<b>Tratamiento</b> .....	<b>22</b>
<b>Discusión:</b> .....	<b>24</b>
<b>Meningitis tuberculosa:</b> .....	<b>24</b>
<b>Etiopatogenia</b> .....	<b>24</b>
<b>Epidemiología</b> .....	<b>24</b>
<b>Factores de riesgo</b> .....	<b>24</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b> .....	<b>25</b>
<b>Diagnóstico</b> .....	<b>25</b>
<b>Tratamiento</b> .....	<b>28</b>
<b>Tratamiento de complicaciones</b> .....	<b>30</b>
<b>Insuficiencia Adrenal Tuberculosa:</b> .....	<b>33</b>
<b>Etiopatogenia</b> .....	<b>33</b>
<b>Epidemiología</b> .....	<b>34</b>
<b>Manifestaciones clínicas</b> .....	<b>35</b>

Manifestaciones endocrinas de tuberculosis.....	35
Diagnóstico .....	35
Tratamiento .....	37
<b>Conclusión:.....</b>	<b>39</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>41</b>
<b>Anexo 1. Algoritmo para el diagnóstico de insuficiencia adrenal .....</b>	<b>41</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>42</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. LISTA INICIAL DE PROBLEMAS .....	15
TABLA 2. LISTA DE HIPÓTESIS DIAGNÓSTICAS.....	15
TABLA 3. BIOMETRÍA HEMÁTICA.....	15
TABLA 4. QUÍMICA SANGUÍNEA .....	16
TABLA 5. GASOMETRÍA ARTERIAL .....	16
TABLA 6. LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO .....	19
TABLA 7. DIAGNÓSTICO DEFINITIVO .....	22
TABLA 8. ALTERACIONES ENDOCRINAS POR TUBERCULOSIS .....	34

## ÍNDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1. TOMOGRAFÍA SIMPLE DE CRÁNEO. . ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.7
- FIGURA 2. TOMOGRAFÍA DE TÓRAX ..... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.8
- FIGURA 3. TOMOGRAFÍA DE ABDOMEN Y PELVIS, CORTE AXIAL.¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.8
- FIGURA 4. TOMOGRAFÍA DE ABDOMEN Y PELVIS, CORTE CORONAL.. ..... ¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.9
- FIGURA 5. RESONANCIA MAGNÉTICA ENCEFÁLICA SECUENCIA T1 ..... 27

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública, según datos de la Organización Mundial de la Salud, para el 2015 se estimó a nivel mundial 10.4 millones casos nuevos. La mortalidad por tuberculosis a nivel mundial fue de 1.4 millones (World Health Organization, 2016). Según el Sistema Nacional de Salud (SNS) en el Ecuador la incidencia de tuberculosis fue de 8.400 casos nuevos, incluyendo aquellos con coinfección TB/VIH (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2017).

Alrededor del 10% de las personas que tienen tuberculosis presentan afectación del sistema nervioso central (Murthy, 2010). La meningitis tuberculosa tiene factores de riesgo similares a los de la tuberculosis pulmonar, que incluyen la pobreza, la desnutrición, el hacinamiento, un sistema inmunológico comprometido y la ubicación en área endémica. La mortalidad por tuberculosis meníngea y otros resultados han cambiado poco con el tiempo a pesar de las terapias efectivas debido a un retraso en el diagnóstico debido a su rareza, presentación variable y, a menudo, curso indolente. Este caso es importante porque no es común la presencia de meningitis tuberculosa en un paciente inmunocompetente, pero se ha demostrado que en áreas geográficas con alta prevalencia existe una mayor incidencia de la etiología. La tuberculosis es la segunda enfermedad más letal en el mundo. Cuando la micobacteria alcanza el sistema nervioso central, en especial las meninges, se asocia a una alta mortalidad y morbilidad (Jawad, y otros, 2017).

La meningitis tuberculosa aguda se desarrolla cuando las lesiones focales antiguas en comunicación con las meninges se rompen, liberando cantidades masivas de micobacterias, lo que desencadena una respuesta aguda de células T y una reacción inmunitaria en las meninges y la vasculatura

encefálica (Amy & Jongeling, 2013). La presentación clínica es altamente variable, desde un síndrome meníngeo rápidamente progresivo hasta una demencia de progresión lenta. Sin embargo algunos síntomas y signos comunes pueden ser identificados, como una fase prodrómica de fiebre baja, malestar general, cefalea, mareo, náusea, vómito. Las manifestaciones clásicas de meningitis bacteriana como rigidez nuchal y fiebre de alto grado, pueden estar ausentes en ciertos pacientes (Suchin, Kralovi, & Prakash, 2016).

Por otro lado el paciente presenta inicialmente una hiponatremia refractaria al tratamiento que después de una serie de estudios se concluyó que se trataba de una insuficiencia adrenal por diseminación de meningitis tuberculosa. La insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis es raramente reportada. En muchas áreas del mundo, en especial en países en vías desarrollo con alta prevalencia de tuberculosis como el Ecuador, la tuberculosis sigue siendo una de las primeras causas de enfermedad de Addison, a pesar de que en la actualidad la presencia de esta enfermedad ha disminuido de manera significativa. Esta enfermedad es una deficiencia primaria de la glándula adrenocortical como resultado del daño en la corteza adrenal. Para que el paciente manifiesta síntomas debe haber un daño de aproximadamente el 90% de las glándulas bilateral. Esta etiología debe ser considerada en el campo clínico como una de las principales causas de enfermedad de Addison porque su diagnóstico y tratamiento temprano permite una recuperación total de la función adrenal (Al-Mamari, y otros, 2009).

## OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- **Objetivo general**

Ampliar conocimientos sobre meningitis tuberculosa, una patología muy común en nuestro medio, como se manifiesta clínicamente y cuáles son sus consecuencias; además de las formas de prevenirlo, de tratarlo y de cómo manejar al paciente con meningitis tuberculosa mediante un caso interactivo

- **Objetivos específicos**

1. Conocer las pruebas diagnósticas específicas para meningitis tuberculosa
2. Describir el tratamiento para meningitis tuberculosa
3. Conocer las complicaciones y morbilidades asociadas a meningitis tuberculosa y cómo manejarlas y tratarlas, tales como crisis adisoniana e hiponatremia
4. Conocer cuál es el pronóstico y calidad de vida de un paciente con meningitis tuberculosa
5. Conocer cuáles son las medidas de prevención de meningitis tuberculosa
6. Conocer el tratamiento adecuado para insuficiencia adrenal primaria

## DESARROLLO DEL TEMA

### Historia clínica

Paciente masculino de 61 años de edad nacido y residente en Quito, casado, instrucción secundaria

- **Antecedentes personales:**

- Transfusiones sanguíneas: no refiere
- Alergias: no refiere
- Antecedentes patológicos personales: no refiere
- Antecedentes quirúrgicos: hernioplastia inguinal derecha hace 4 años
- Antecedentes patológicos familiares: no refiere

- **Hábitos tóxicos:**

- Alcohol consumo diario hasta llegar a la embriaguez durante 20 años, hace 3 meses suspende
- Tabaco: no refiere
- Drogas: no refiere

- **Motivo de consulta**

Deterioro estado de conciencia

- **Enfermedad actual:**

Paciente masculino de 61 años quien es admitido en el servicio de emergencia por presentar deterioro conciencia progresivo que ha empeorado en los últimos días y que se ha acompañado de náusea que llega al vómito en varias ocasiones.

Familiar de paciente refiere que 6 días previos al cuadro actual, el paciente presentó fatiga, hiporexia y deterioro de la conciencia. Hace 24 horas se añade al cuadro náusea que llega al vómito por varias ocasiones, desorientación y el deterioro de conciencia empeora.

Tras evidencia de deterioro conciencia rápidamente progresiva, paciente fue ingresado en el servicio de Medicina Interna y se realizaron pruebas diagnósticas más específicas para investigación de patología neurológica.

## **Examen físico:**

- Signos vitales: TA: 88/60 mmHg, FC: 100 lpm, FR: 18 rpm, Temperatura axilar: 39° C, SatO<sub>2</sub>: 91% AA
- Neurológico: Escala de Coma de Glasgow: 14/15 (O4 V4 M6), somnoliento, desorientado en tiempo, espacio y persona. No presenta signos de focalidad neurológica. Reflejos del tronco conservados, no signos meníngeos, no movimientos involuntarios. Fuerza y sensibilidad conservada
- Piel: hiperpigmentación cutánea generalizada especialmente en extremidades, manos y cara
- Cabeza: Normocefálico, pupilas isocóricas, normoreactivas a la luz, escleras hiperémicas
- Nariz: Fosas nasales permeables.
- Boca: mucosas orales secas, orofaringe normal
- Cuello: no adenopatías, no signos meníngeos, glándula tiroidea simétrica no dolorosa a la palpación
- Tórax: simétrico, expansibilidad conservada.
- Pulmones: murmullo vesicular conservado, no ruidos sobre añadidos.
- Corazón: rítmico, no presencia de soplos

- Abdomen: suave, depresible, no doloroso a la palpación. Ruidos hidroaéreos presentes, no signos peritoneales, no hay visceromegalia palpable
- Extremidades: pulsos simétricos, no edema. Llenado capilar menor a 3 segundos. Reflejos tendinosos profundos: 2/5

## Lista de problemas

**TABLA 1. Lista inicial de problemas**

#	Fecha	Problema	Activo/pasivo	Jerarquía
1	Hace 20 años	Alcoholismo	A/P	III
2	6 días previo al ingreso	Fatiga	A	
3		Hiporexia	A	
4		Disminución estado de conciencia	A	I
5		Dolor cervical	A	II
6	24 horas previo al ingreso	Nausea	A	
7		Vómito	A	
8	Al ingreso	Fiebre	A	
9		Somnolencia	A	I
10		Desorientación en tiempo/espacio/persona	A	
11		Hiperpigmentación cutánea generalizada	A	IV

## Hipótesis Diagnósticas

**TABLA 2. Lista de Hipótesis Diagnósticas**

#	Diagnóstico	Problemas
1.	Abuso de alcohol	1,4,6,7,9,10
2.	Encefalopatía hepática	1,4,6,7,9,10
3.	Hipoglicemia	2,3,4,9,10
4.	Accidente cerebrovascular	4,6,7,9,10
5.	Encefalitis	2,3,4,9,10
6.	Meningitis	2,3,4,6,7,8,9,10
7.	Tumor cerebral	2,3,4,5,6,7,8,9,10
8.	Insuficiencia adrenal	2,4, 6,7, 9,10,11

## Exámenes de laboratorio

**TABLA 3. Biometría Hemática**

	Valor paciente	Valor referencial
Leucocitos	11.08	4,29- 9,87 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Neutrófilos	6.74	3,5-7,0 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Linfocitos	2.0	1,0-4,0 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Hemoglobina	15.7	14,9-18,3 g/dL
Hematocrito	46.3	43,3-52,8 %
Plaquetas	227	177 - 350 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L

**TABLA 4. Química Sanguínea**

	Valor paciente	Valor referencial
Glucosa	95	70- 100 mg/dL
Urea	25	16,6- 48,5 mg/dL
Creatinina	1.5	0,7- 1,2 mg/dL
Na <sup>+</sup>	120	135-145 mEq/L
K <sup>+</sup>	5.7	3,5-5,1 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	88.2	95-107 mEq/L
AST (SGOT)	40.1	8-48 U/L
ALT (SGPT)	16.4	7-55 U/L
Cortisol AM	2.98	6.2-19.4 ug/dL

**TABLA 5. Gasometría Arterial**

	Valor paciente	Valor referencial
pH	7.50	7.35-7.45
PCO <sub>2</sub>	25.6	35-40
HCO <sub>3</sub>	26.4	18-24

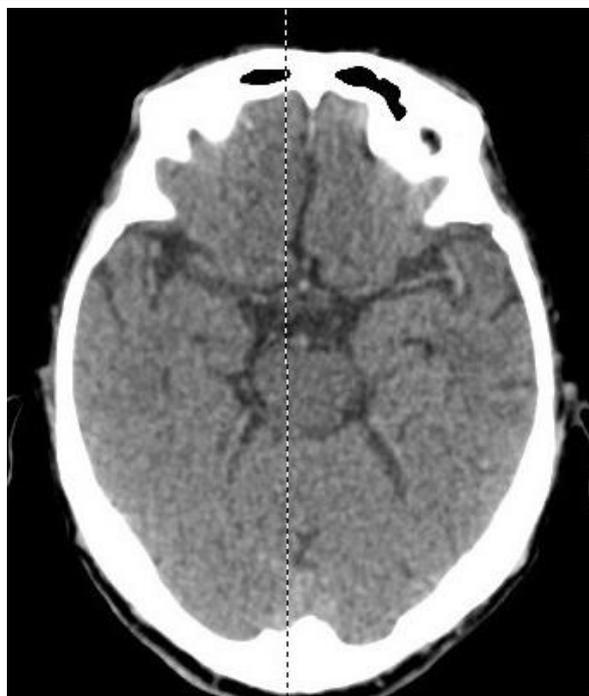
## Evolución Paciente

Durante la hospitalización se realizan los exámenes al paciente donde se evidencia hiponatremia (*Tabla 4*) por lo que se inició corrección paulatina de forma parenteral, con aumento de 9 mEq/dl de sodio en 24 horas, pero no se evidencia mejoría del cuadro de deterioro de conciencia. Además presenta una leucocitosis con desviación a la izquierda (*Tabla 3*), que asociada a la fiebre al examen físico del paciente fue necesario descartar las causas infecciosas. La glucosa normal (*Tabla 4*) del paciente descarta que el cuadro de deterioro de conciencia se asocie a hipoglicemia. Las enzimas hepáticas se encuentran dentro del rango normal (*Tabla 4*) descartando una hepatopatía por alcohol y sus posibles complicaciones. Por otro lado, el cortisol bajo (*Tabla 4*) añadido a la hiponatremia, la hipotensión y la hiperpigmentación cutánea del paciente se confirma el diagnóstico de insuficiencia adrenal y se debe investigar su posible

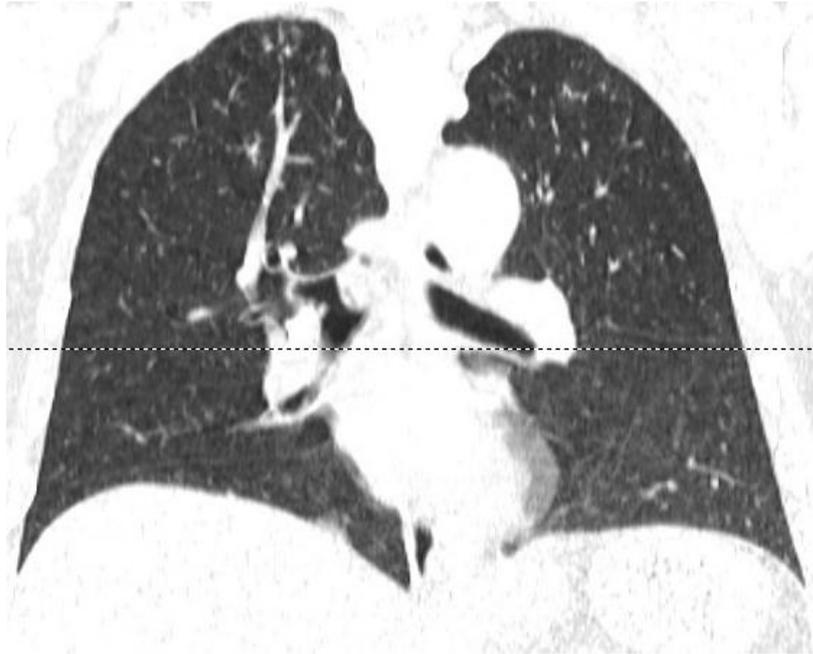
etiología. Finalmente en la gasometría arterial se evidencia una alcalosis metabólica (*Tabla 5*) que podría estar asociada a los episodios de vómito que presento el paciente en las últimas 24 horas.

## Exámenes de Imagen

Al ingresar se decide realizar una tomografía simple de cráneo donde no se evidencian lesiones ocupativas, no se observan signos de isquemia o hemorragia, sistema ventricular y cisternas de configuración habitual (*Figura 1*). Por lo que se descarta que exista aumento de la presión intracraneal para poder realizar una punción lumbar. Además se realiza una tomografía de tórax donde se observa un granuloma calcificado de 5 mm en el lóbulo superior derecho segmento antero inferior (*Figura 2*). Y una tomografía de abdomen y pelvis donde fue relevante la presencia de una calcificación en la glándula suprarrenal derecha en su interior que mide 3x1.9 cm en sentido longitudinal y transversal (*Figura 3*).



**FIGURA 1.** Tomografía simple de cráneo: No presenta desviación de línea media. Las cisternas de la base y ventrículos de morfología normal, tamaño y densidad conservada. No se observan signos de isquemia o hemorragia.



*FIGURA 2. Tomografía de Tórax: No se observan condensación pulmonar, en el lóbulo superior derecho segmento antero inferior, granuloma calcificado de 5 mm. Corazón de tamaño normal. En la ventana aorto pulmonar ganglios linfáticos menores a 7 mm de longitud. No engrosamiento o derrame pleural.*



*FIGURA 3. Tomografía de abdomen y pelvis, corte axial: Glándula suprarrenal izquierda de aspecto normal. La glándula suprarrenal derecha se encuentra engrosada y presenta una calcificación en su interior mide 3x1.9 cm en sentido longitudinal y transversal. Resto de órganos abdominal y pélvicos de aspecto y*



*FIGURA 4. Tomografía de abdomen y pelvis corte coronal: Glándula suprarrenal izquierda de aspecto normal. La glándula suprarrenal derecha se encuentra engrosada y presenta una calcificación en su interior mide 3x1.9 cm en sentido longitudinal y transverso. Resto de órganos abdominal y pélvicos de aspecto y tamaño normal.*

## Exámenes complementarios

**TABLA 6. Líquido Cefalorraquídeo**

Volumen	4 mL
Color	Amarillo turbio
Aspecto	Transparente
Proteínas	302.60 mg/dl
PMN	1% (Mononucleares 99%)
Glucosa	6.1 mg/dl
Tinción GRAM	Negativo
Ziehl-Neelsen	Negativo
Cultivo	Positivo ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ), KOH negativo

## Esputo inducido

- BAAR esputo inducido: negativo, no se observan bacilos alcohol ácido resistentes en 100 campos microscópicos en 2 muestras.

## Evolución subsecuente

Después de realizar una tomografía de cráneo se pudo descartar un accidente cerebrovascular, signos de meningitis o una masa encefálica como causa del deterioro de conciencia. Los estudios de imagen de la cabeza pueden ser muchas veces útiles en el diagnóstico. Sin embargo, la tomografía cerebral no es sensible ni específica para el diagnóstico de meningitis tuberculosa (Ozaters, Kemalolu, & Gurkan, 2000).

Cuarenta y ocho horas posteriores al ingreso empeoro su estado de conciencia y presentó signos meníngeos que no se encontraban presentes en el examen físico inicial. La clásica triada de meningitis: fiebre, cefalea y signos meníngeos no siempre están presentes en todos los pacientes. En los pacientes adultos mayores, los signos meníngeos están ausentes y pueden ocurrir convulsiones (Murthy, 2010).

Se inició tratamiento empírico con Vancomicina, Ceftriaxona y Ampicilina hasta que se realizó una punción lumbar que demostró por sus características macroscópicas y microscópicas patognomónicos de tuberculosis meníngea, la tinción Ziehl-Neelsen fue negativa pero el cultivo de líquido cefalorraquídeo eventualmente demostró el crecimiento de *Mycobacteria tuberculosis complex*. Una tinción negativa nunca excluye tuberculosis. Para que una tinción sea positiva es necesario que el número de BAAR en el esputo sea de 5.000-10.000/ml, lo que hace que la sensibilidad de la técnica sea limitada, del 22-80% según las series, y se encuentre influida por diversos factores (tipo de muestra, población estudiada, etc.). En tuberculosis primarias y extrapulmonares, su sensibilidad es muy baja. Dado que la eliminación de bacilos puede ser discontinua, se recomienda el procesamiento de varias muestras para aumentar la sensibilidad de la observación microscópica directa. La técnica de cultivo es más sensible que la microscopia para el diagnóstico, ya que permite detectar 10 bacterias/ml de muestra concentrada (Pérez, Tuñez, García, & Lado, 2002).

Asimismo, es importante el hallazgo en la tomografía de tórax de un granuloma en el pulmón derecho que puede estar relacionado a una tuberculosis latente, sin embargo la prueba de BAAR realizada en esputo inducido fue negativa y el paciente no refiere antecedente de infección tuberculosa ni contacto con alguien infectado, y no se realizó en el paciente una prueba cutánea de derivado proteico purificada (PPD) que nos podría indicar un contacto pasado con la micobacteria.

Por otro lado, en la tomografía abdominal pélvica se evidencia una calcificación en la glándula suprarrenal derecha, un hallazgo común en insuficiencia adrenal o enfermedad de Addison, a pesar de que la presencia de hallazgos en el estudio imagen no son necesarios para el diagnóstico. El hallazgo radiológico más característico de enfermedad de Addison es la calcificación de la glándula adrenal, una resonancia magnética va a revelar cambios patológicos de la glándula adrenal como el agrandamiento de la glándula de manera bilateral, con realce periférico y en la secuencia T2 una región central hipointensa (Gandel, Matesanz, & Candel, 2001). Al correlacionar con la clínica del paciente y hallazgos de laboratorio e imagen se confirma una insuficiencia adrenal. No se realizó la prueba de estimulación con ACTH sintética por falta de recursos en la casa de salud donde fue ingresado el paciente. Por prevalencia en la zona de residencia del paciente, por epidemiología y por el aislamiento de *M. tuberculosis* en LCR se concluye que la insuficiencia adrenal primaria es de origen tuberculoso. Durante la primera mitad del siglo XX, la causa más común de insuficiencia adrenal primaria fue la tuberculosis pero en la actualidad son más comunes las enfermedades autoinmunes, excepto en las zonas endémicas de tuberculosis (Gandel, Matesanz, & Candel, 2001), como Ecuador, donde reside el paciente. No se realiza biopsia adrenal para confirmación diagnóstica ya que no es necesario para iniciar el tratamiento si existe una alta sospecha diagnóstica. Cuando existe agrandamiento de la glándula suprarrenal el siguiente paso es la obtención de material mediante punción o biopsia, aunque esta prueba puede evitarse en el caso de que se demuestre una infección tuberculosa activa de otra localización o en un contexto neoplásico (Repiso M. , Daroca, Elizondo, & Jiménez, 2003).

Hasta el momento los problemas confirmados del paciente son los siguientes:

TABLA 7. Diagnósticos Definitivos

Diagnóstico	Estado
Meningitis Tuberculosa	Confirmado por clínica y análisis de LCR
Insuficiencia adrenal primaria/Enfermedad de Addison	Confirmado por clínica, laboratorio e imagen

## Tratamiento

Paciente con diagnóstico de meningitis tuberculosa, fue iniciado en tratamiento anti-tuberculoso que incluyó Isoniazida 300 mg vía oral cada día, Rifampicina 600 mg vía oral cada día, Pirazinamida 1500 mg vía oral cada día y Etambutol 1200 mg vía oral cada día. En el paciente se utilizó Etambutol, a pesar de que los últimos estudios sobre tuberculosis meníngea describen la falta de penetración del fármaco por la barrera hematoencefálica, no logra penetrar las meninges ni aunque exista inflamación causada por la infección (Donald, 2010). Existen pocos estudios clínicos sobre el tratamiento en meningitis tuberculosa. La mayoría de las guías siguen el esquema de tratamiento para tuberculosis pulmonar: 2 meses iniciales de inducción con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguido de 7 a 10 meses adicionales con isoniazida y rifampicina si no hay contraindicación de resistencia (Murthy, 2010). El mismo esquema que se utilizó en el caso del reporte del paciente, y como los estudios de sensibilidad no arrojaron ninguna resistencia el esquema no se modificó. Es importante mencionar que la dosis de rifampicina no se ajustó en el paciente, a pesar de haber recibido corticoides. La rifampicina es un potente inductor enzimático hepático que puede alterar la vida media de algunos fármacos como los corticoides, es necesario monitorizar los niveles de ambos fármacos durante el tratamiento para realizar ajuste de dosis de ser necesario.

Debido a los hallazgos clínicos y de laboratorio sugestivos de insuficiencia adrenal tuberculosa se inicia reemplazo con glucocorticoides, con Prednisona 40 mg vía oral cada día por 3 semanas y posteriormente se discontinuó.

El paciente presenta mejoría de estado de conciencia y sintomatología neurológica: responde a formulación de preguntas, logra deglutir líquidos y entiende comandos. No se observan secuelas neurológicas, presiones arteriales en ascenso, lo que indica buena respuesta al tratamiento antifímico y restitución de esteroides.

Después de una estancia hospitalaria de 10 días con evolución clínica favorable, se decidió alta a domicilio para continuar con la misma terapia anti tuberculosa inicial por resultados de sensibilidad en el cultivo de líquido cefalorraquídeo. Se decidió mantener el esquema inicial de 4 fármacos por 2 meses y luego se rotará a Isoniazida y Rifampicina diaria por 10 meses, según la norma nacional del Ecuador con seguimiento por consulta externa en Medicina Interna.

## DISCUSIÓN

### **Meningitis Tuberculosa**

#### **Etiopatogenia**

La tuberculosis humana es una enfermedad producida por bacterias del género *Mycobacterium*, y dentro de este la especie más aislada es *M. tuberculosis*. Las *Micobacterias* son bacilos aerobios estrictos, sin cápsula, que no forman esporas y por su gruesa pared celular son resistentes a la coloración ácido-alcohol. La tuberculosis más frecuente es la pulmonar, pero puede afectar a casi todos los órganos. En la actualidad la tuberculosis extrapulmonar representa 22-39% (Perez, Tuñez, García, & Lado, 2015). La meningitis tuberculosa ocurre cuando existe diseminación linfática hematogena de una infección primaria o una reactivación tardía de tuberculosis, y la micobacteria se deposita en el cerebro, las meninges o huesos adyacentes (Suchin, Kralovi, & Prakash, 2016).

#### **Epidemiología**

En orden descendente de frecuencia, los sitios más comunes de tuberculosis extrapulmonar son los nódulos linfáticos, la pleura, el tracto genitourinario, los huesos, las meninges, el peritoneo y el pericardio (Liang, Nordin, & Muhd, 2017). La meningitis tuberculosa corresponde al 1% de todos los casos de tuberculosis y al 5% de todas las tuberculosis extrapulmonares en individuos inmunocompetentes (Leonard, 2019). La vacuna BCG (bacilo Calmette-Guerin) es la única vacuna aprobada contra tuberculosis. En el 2018, la Organización Mundial de la Salud reportó un estimado del 90% de cobertura de BCG en la población ecuatoriana (WHO y UNICEF, 2018).

#### **Factores de riesgo**

La meningitis tuberculosa es una enfermedad rara pero mortal. Los factores de riesgo para meningitis tuberculosa son similares a los factores de riesgo de tuberculosis pulmonar, incluyendo pobreza, malnutrición, sobrepoblación, pacientes inmunocomprometidos y pacientes provenientes de zonas endémicas. El caso del paciente es importante de reportar debido a que la

prevalencia o la presencia de meningitis tuberculosa en un huésped inmunocompetente es rara (Lawn & Zumla, 2011).

### **Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica de meningitis tuberculosa es altamente variable, desde un síndrome meníngeo rápidamente progresivo hasta una demencia de progresión lenta. Sin embargo algunas similitudes se han podido identificar como una fase prodrómica caracterizada por fiebre de bajo grado, cefalea, mareo, vómito y cambios de personalidad que puede persistir por varias semanas hasta que posteriormente el paciente presenta la fase meníngea caracterizada por cefalea severa, conciencia alterada y neuropatías craneales. Las manifestaciones clásicas de meningitis, como rigidez nuchal o fiebre de alto grado, pueden estar ausentes (Suchin, Kralovi, & Prakash, 2016). Signos de tuberculosis activa fuera del sistema nervioso central son un criterio diagnóstico de importancia si está presente. La prueba de tuberculina en piel o la prueba de interferón gamma van a ser positivos en la mayoría de pacientes con tuberculosis meníngea, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico (Leonard, 2019).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico temprano de meningitis tuberculosa es de gran importancia porque la respuesta clínica depende del estadio en el que la terapia es iniciada (Leonard, 2019). El diagnóstico de certeza de tuberculosis es microbiológico (Perez, Tuñez, García, & Lado, 2015). La examinación del líquido cerebroespinal es uno de los pilares diagnósticos para meningitis tuberculosa, permite identificar la infección tempranamente. Las características típicas del líquido cerebroespinal son proteínas elevadas por lo que toma la coloración amarillenta, concentración de glucosa baja con pleocitosis linfocítica; como se pudo observar en el paciente. Sin embargo, el perfil del líquido cefalorraquídeo de tuberculosis meníngea puede mimetizar otras enfermedades infecciosas o no infecciosas de las meninges por lo que es importante realizar el diagnóstico bacteriológico (Murthy, 2010). La tinción ácido alcohol resistente y el cultivo son un componente esencial para el diagnóstico. Las técnicas utilizadas para la

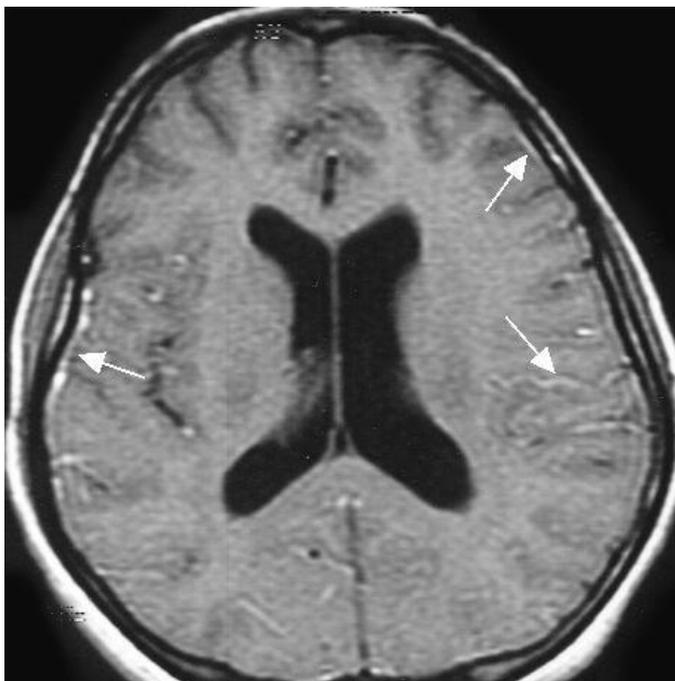
observación de las micobacterias se basan en su ácido-alcohol resistencia; las 2 tinciones más utilizadas son Ziehl-Neelsen y la tinción con fluorocromos, auramina. Esta última permite una lectura más rápida, dos minutos, y es importante que una vez realizada esta tinción se puede realizar también la tinción Ziehl-Neelsen, pero no viceversa. El beneficio de la tinción Ziehl-Neelsen es que permite diferenciar con certeza las especies de micobacterias. El hallazgo de un bacilo alcohol ácido resistente en las muestras clínicas es la primera evidencia de una micobacteria. Una tinción negativa nunca excluye tuberculosis, para que una tinción sea positiva es necesario que el número de bacilos en la muestra sea de 5000 - 100000/ml, lo que hace que la sensibilidad de la técnica sea limitada y se encuentra influida por diferentes factores como tipo de muestra, población, etc. Dado que la eliminación de los bacilos puede ser discontinua, se recomienda el procesamiento de varias muestras para aumentar su sensibilidad.

Independientemente del resultado de la observación microscópica se debe siempre efectuar el cultivo de las muestras clínicas para realizar un diagnóstico de certeza de tuberculosis. La técnica de cultivo es más sensible que la microscopia para el diagnóstico ya que permite detectar 10 bacterias/ml de muestra. Asimismo, la negativización de los cultivos es importante para seguimiento de la enfermedad y el control de la eficacia del tratamiento. Además, el cultivo permite el estudio de resistencia a fármacos y de tipificación genética (Perez, Tuñez, García, & Lado, 2015).

El problema del cultivo es el tiempo que toma para el crecimiento de la micobacteria, por lo que han surgido nuevas técnicas de biología molecular que permiten la amplificación de ADN específico del complejo *M.tuberculosis* para el diagnóstico rápido de tuberculosis (Perez, Tuñez, García, & Lado, 2015). Un ejemplo de estas nuevas técnicas es la reacción en cadena polimerasa (PCR) que amplifica el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, tiene una sensibilidad y especificidad del 98% por lo que son de gran apoyo para el diagnóstico de tuberculosis, pero no desplazan a las técnicas clásicas (Denkinger, Schumacher, & Boehme, 2014). Las pruebas de anticuerpos y antígenos específicos para *M.tuberculosis* en líquido cefalorraquídeo son rápidas y no tan

caras. Pero estas pruebas están limitadas al no poder diferenciar entre infección aguda o pasada y por problemas de reactividad cruzada (Murthy, 2010). Las recomendaciones de la OMS del 2017 sostienen que se debe realizar la prueba Xpert MTB/RIF Ultra que identifica el bacilo en poco tiempo y su sensibilidad a las drogas tuberculosas (Leonard, 2019), sin embargo aún no se encuentra disponible la prueba en nuestro país por lo que no se la realizó al paciente.

Los estudios de imagen de la cabeza pueden ser muchas veces útiles en el diagnóstico. Sin embargo, la tomografía cerebral no es sensible ni específica para el diagnóstico de meningitis tuberculosa. Aunque la resonancia magnética es considerada mejor que la tomografía para el diagnóstico de meningitis tuberculosa, puede no detectar anomalías en estadios tempranos de la enfermedad. Los hallazgos característicos son ventriculomegalia secundaria a hidrocefalia, realce con contraste de leptomeninges y cisterna basal (*Figura 4*), infartos periventriculares y la presencia de tuberculomas. Los tuberculomas son poco específicos porque pueden encontrarse en otras enfermedades, como meningitis piogénica, meningitis criptocócica y encefalitis viral (Ozaters, Kemalolu, & Gurkan, 2000).



*FIGURA 5. Resonancia magnética encefálica secuencia T1: meningitis bacteriana aguda, muestra realce de las leptomeninges (indicado por las flechas)*

## Tratamiento

La terapia anti tuberculosa debe ser iniciada cuando existe una alta sospecha clínica y no debe ser retrasada hasta esperar una prueba bacteriológica (Leonard, 2019). El tratamiento empieza con un régimen de 4 drogas que incluye isoniazida, pirazinamida, rifampicina y fluorquinolonas o aminoglucósido inyectable. El régimen de 4 drogas se continúa por 2 meses, seguido de isoniazida y rifampicina por 9 a 12 meses. Sin embargo, debido a la falta de investigación en el tiempo de duración del tratamiento óptimo, este se debe ajustar según la respuesta clínica de cada paciente, sensibilidad de la micobacteria y condiciones médicas específicas de cada paciente. Etambutol no es usualmente utilizado en meningitis tuberculosa, por su pobre penetración de la barrera hematoencefálica incluso con las meninges inflamadas (Donald, 2010). Isoniazida, rifampicina y pirazinamida son bactericidas que penetran las meninges inflamadas y alcanza el líquido cerebroespinal hasta alcanzar niveles para inhibir el crecimiento de las micobacterias. Isoniazida tiene una buena penetración al sistema nervioso central y es más activo contra los organismos que se dividen rápidamente. Rifampicina es activa contra los organismos que se dividen rápidamente y las subpoblaciones latentes. Pirazinamida penetra fácilmente las meninges y es activa contra micobacteria intracelular (Leonard, 2019).

En el genoma de *M.tuberculosis* se producen mutaciones espontáneas con relativa frecuencia. Para evitar la selección de cepas resistentes el tratamiento de la tuberculosis se realiza con al menos 3 antituberculosos (Perez, Tuñez, García, & Lado, 2015). En el 2008, se reportaron 440 000 casos de tuberculosis multirresistente a nivel global. En países de tercer mundo, la proporción de casos de tuberculosis multirresistente a fármacos se estima entre el 1 y el 14% (Murthy, 2010). La resistencia a isoniazida es el patrón de resistencia más común, en las regiones donde la incidencia de esta resistencia es mayor se debe aumentar la dosis de rifampicina y agregar fluoroquinolonas o aminoglucósidos inyectables como parte del régimen inicial de tratamiento. Y en estos casos es recomendable prolongar la duración de la terapia a 18-24 meses, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad, respuesta clínica y el estado inmune del paciente. La resistencia a las drogas anti tuberculosas

está asociada a un menor pronóstico en los pacientes con meningitis tuberculosa (Leonard, 2019). Asimismo, se han reportado micobacterias con resistencia extendida (resistente a isoniazida y rifampicina más la resistencia a una droga de segunda línea), con lo que se deben usar drogas que son menos efectivas y tienen más efectos adversos. Etinomida y cicloserina son fármacos en estudio con buena penetrancia al sistema nervioso central que podrían ser usados para la fase de inducción en estos casos de tuberculosis meníngea, pero todavía se encuentran en estudio (Rock, Backer, Molitor, & Peterson, 2008).

Basado en la opinión de expertos, la Sociedad American Torácica, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sostienen que punciones lumbares repetidas deben ser consideradas para monitorizar los cambios en características microscópicas y macroscópicas del líquido cerebroespinal, especialmente en el curso inicial de la terapia. El paciente recibió corticoides en su régimen para el tratamiento de la insuficiencia adrenal, pero puede que haya influenciado significativamente en el tratamiento de la meningitis. Sin embargo, los estudios clínicos de meningitis tuberculosa administran los corticoides por al menos 6-8 semanas, y el paciente recibió solo por 3 semanas.

Una revisión de Cochrane que incluye 7 estudios clínicos, 1 140 participantes mostraron que la terapia adyuvante con corticoides ayuda a reducir la mortalidad en pacientes con tuberculosis meníngea que no están infectados con VIH en estadios tempranos. Además, concluyeron que los corticoides deben ser usados independientemente de la edad del paciente y el estadio de la enfermedad en la que se inicie el tratamiento (Prasad & Singh, 2008). No se conoce con exactitud el mecanismo de los corticoides para reducir la inflamación en tuberculosis meníngea pero varios estudios han demostrado que alteran la expresión intra cerebral de matriz metaloproteinasa (MMP). Los MMP son importantes mediadores de la degradación de la matriz extracelular y se encuentran dentro de las vías inflamatorias en el sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica es rica en colágeno tipo IV, un substrato para MMP-9, y la inflamación de la barrera hematoencefálica asociada a infecciones

causa mayor liberación de MMP. In vitro, MMP-9 es secretado por monocitos al ser estimulados por varios componentes de *M.tuberculosis* como lipoarabinomano. Un estudio en pacientes con meningitis tuberculosa y bacteriana encontró que los niveles altos de MMP-9 en líquido cefalorraquídeo se asociaban a curso de enfermedad más severo y hasta la muerte. Dada la fuerte asociación de MMP-9 en la patogénesis de meningitis tuberculosa, se ha demostrado que la co-administración de corticoides en el tratamiento disminuye la secreción de MMP-9 y a su vez el contexto inflamatorio (Green, y otros, 2009).

## **Tratamiento de complicaciones**

Las complicaciones neurológicas y sistémicas son causas importantes de la morbilidad y mortalidad en meningitis tuberculosa. Las secuelas a largo plazo severas todavía ocurren en aproximadamente 50% de los pacientes con meningitis tuberculosa a pesar de haber recibido tratamiento anti tuberculoso (Anderson, Somaratne, Mason, Holland, & Thomas, 2010). El tratamiento agresivo y adecuado de las complicaciones minimiza la lesión cerebral secundaria a la infección y mejora el pronóstico de los pacientes.

### Hiponatremia

Una de las complicaciones más comunes es la hiponatremia, ocurre en el 85% de pacientes con la infección. Antes, se creía que la hiponatremia era secundaria a la secreción inadecuada de la hormona, que era controlada con restricción de fluidos. Sin embargo, en la mayoría de pacientes es causada por un síndrome de pérdida de sal cerebral caracterizada por una mayor excreción renal de sodio y depleción del volumen extracelular, este síndrome es controlado con reposición de volumen y sal. Además, la hiponatremia también puede estar asociada a insuficiencia adrenal, como se presentó en el paciente del caso (Anderson, Somaratne, Mason, Holland, & Thomas, 2010). La hiponatremia es un predictor independiente de muerte y complicaciones severas.

En el tratamiento de hiponatremia es importante primero evaluar el nivel de volemia del paciente y reponer el volumen con solución salina de ser

necesario. Se debe reponer el sodio en un rango de 0.5 mmol/L/h y se puede suplementar fludrocortisona para normalizar los niveles de sodio.

### Convulsiones agudas

Las convulsiones ocurren en el 50% de niños y el 5% de adultos con meningitis tuberculosa. Raramente se convierten en estatus epiléptico. En pacientes con infecciones del sistema nervioso central después de la primera convulsión, la recurrencia es común, por lo que es importante iniciar drogas anti epilépticas de manera profiláctica por lo menos hasta que se resuelva la fase aguda de la infección. La estrategia de tratamiento en estos pacientes debe ser abortiva con benzodiazepinas, seguido de una dosis de carga de fenitoina/fosfofenitoina y seguido de terapia de mantenimiento. Las drogas que pueden ser usadas son levetiracetam o valproato. El tratamiento puede ser mantenido por 3 a 6 meses de acuerdo al riesgo de recurrencia, pero monitorizando las posibles interacciones que pueden tener estas drogas con el tratamiento anti tuberculoso. Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y valproato son todas hepatotóxicas, por lo que al usarlas juntas es importante monitorizar la función hepática de manera regular (Green, y otros, 2009).

### Accidente cerebrovascular

Los accidentes cerebrovasculares asociados a meningitis tuberculosa son generalmente isquémicos, multifocales y pueden convertirse a hemorrágicos. Los infartos se ubican en áreas encefálicas irrigadas por arterias penetrantes profundas: los ganglios de la base, capsula interna y el tálamo, pero infartos corticales o subcorticales son poco comunes. Esta complicación se da porque el exudado de los granulomas necrotizantes ubicados en las leptomeninges basales pueden afectar las arterias del polígono de Willis y sus ramas penetrantes profundas cuando atraviesan el espacio subaracnoideo causando vasculitis y trombosis. Los vasos pequeños penetrantes de los ganglios de la base desarrollan panarteritis, mientras que los vasos grandes sufren periarteritis. Se ha visto que la afectación vascular inicia en la adventicia y progresa hasta alcanzar toda la pared del vaso, además se produce exudados vasculares basales que estrangulan los vasos causan estrechamiento de los vasos y debilidad focal (Kalita, Kant, & Pankajakshan, 2008). Después de la

fase aguda de la enfermedad, se produce fibrosis alrededor de los vasos sanguíneos en el espacio subaracnoideo y puede producir infartos tardíos (Leiguarda, Berthier, & Starkstein, 1994). La frecuencia de accidentes cerebro vasculares disminuyen con el tratamiento de corticoesteroides (Kalita, Kant, & Pankajakshan, 2008).

### Hipertensión intracraneal

El aumento de la presión intracraneal es un marcador de pobre pronóstico en meningitis tuberculosa. La presencia de hidrocefalia indica aumento de la presión intracraneal. La presentación clínica de papiledema y la escala de coma de Glasgow permiten evaluar la presencia de hipertensión intracraneal (Murthy, 2010). El exudado de las leptomeninges puede causar hidrocefalia al obstruir el flujo del líquido cefalorraquídeo desde el cuarto ventrículo, o al inhibir la absorción del líquido cefalorraquídeo en las vellosidades aracnoideas. La obstrucción del acueducto cerebral por un tuberculoma es una causa menos común de hidrocefalia asociada a meningitis tuberculosa. Los tuberculomas se encuentran en tres cuartos de los pacientes con diagnóstico de meningitis tuberculosa (Gupta, Kathuria, & Pradhan, 1999).

El tratamiento de hipertensión intracraneal inicia con la administración de agentes osmóticos, los más comunes son el manitol y solución hipertónica. La hidrocefalia puede ser tratada con diuréticos, agentes osmóticos, punciones lumbares a repetición, drenaje ventricular externo o una derivación ventrículo peritoneal. Y en pacientes con un tuberculoma como causa del aumento de la presión intracraneal se ha visto que la mayoría se resuelven con el tratamiento anti tuberculoso, pero la escisión quirúrgica está indicada en el caso de que este causando hidrocefalia obstructiva o que cause efecto de masa y que no exista mejoría con el esquema para tuberculosis (Murthy, 2010).

Las lesiones de nervios craneales se da por isquemia o por atrapamiento del nervio en el espacio subaracnoideo, o menos común por tuberculomas ubicados en el ángulo pontocerebeloso que comprime los nervios craneales. Igualmente, la mieloradiculopatía es causada por exudados de las meninges en

la médula espinal, raíces nerviosas y vasos sanguíneos (Dastur & Wadia, 1969).

### Complicaciones asociadas a drogas

Entre las complicaciones asociadas a drogas anti tuberculosas se encuentra la hepatitis inducida por drogas, que puede llevar a la interrupción del tratamiento en algunos pacientes porque puede ser fatal. Isoniazida, rifampicina y pirazinamida son todas causas potenciales de enfermedad hepática (American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention, 2003). El retraso en iniciar las medicaciones anti tuberculosas se asocia a un índice mayor de mortalidad y de secuelas neurológicas severas entre los sobrevivientes. En la ausencia de una prueba rápida y con alta sensibilidad para meningitis tuberculosa, es necesaria tomar la decisión de iniciar el tratamiento cuando existe una alta sospecha diagnóstica y antes de que el diagnóstico sea totalmente confirmado (Anderson, Somaratne, Mason, Holland, & Thomas, 2010).

## **Insuficiencia Adrenal Tuberculosa**

### **Etiopatogenia**

La glándula adrenal es el órgano endocrino que más frecuentemente se afecta debido a un foco primario de tuberculosis. Algunas de las alteraciones endocrinas debidas a tuberculosis se muestran en la *Tabla 7*. La adrenalitis tuberculosa es consecuencia de la diseminación por vía hematógena de una infección tuberculosa en cualquier lugar del organismo. No se conoce claramente el tropismo del bacilo por las glándulas suprarrenales, suele permanecer clínicamente latente durante años y el momento del diagnóstico, cuando aparecen manifestaciones clínicas la destrucción puede llegar hasta 90% (Cabrerizo, Zalba, & Domene, 2012). La insuficiencia adrenal primaria o también conocida como enfermedad de Addison se produce por la destrucción progresiva de la corteza adrenal, caracterizado por un déficit en la producción de glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, cuando aparecen sus manifestaciones clínicas, la destrucción de la misma puede llegar hasta 90% y

en la mayoría de los casos es bilateral, pero asimétrica (Coras, Somocurcio, & Aguilar, 2013). En estos pacientes no se encuentran auto anticuerpos contra la glándula adrenal en la sangre (Repiso M. , Daroca, Elizondo, & Jiménez, 2003). La mayoría de casos de adrenalitis tuberculosa se diagnostican 10 a 15 años después de la infección inicial tuberculosa, por lo que se considera una infección de aparición tardía (Al-Mamari, y otros, 2009).

TABLA 8. Alteraciones endocrinas por tuberculosis

<b>Órgano afectado</b>	<b>Alteración endocrina</b>
Hipotálamo	Diabetes insípida
Hipófisis	Absceso tuberculoso, hiperprolactinemia, panhipopituitarismo
Tiroides	Tiroiditis tuberculosa, absceso
Adrenal	Insuficiencia adrenal
Páncreas	Tuberculosis pancreática, diabetes
Testículos	Orquitis, epididimitis
Ovarios-trompas	Absceso tubo-ovárico, infertilidad
Paratiroides	Inflamación

Fuente. (Kelestimur, 2004)

## **Epidemiología**

La tuberculosis diseminada o las infecciones fúngicas son todavía la mayor causa de insuficiencia adrenal en poblaciones con alta prevalencia de estas enfermedades. A pesar de esto, la tuberculosis adrenal ha ido disminuyendo su incidencia como consecuencia de una mejor prevención y tratamiento de la enfermedad. Su prevalencia es de 40-60 casos por millón. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una incidencia de 2.6/1 (Repiso M. , Daroca, Elizondo, & Jiménez, 2003), como se refleja en el paciente reportado. La mayor parte de los casos de origen tuberculoso se diagnostican entre los 30-35 años, mientras que los de origen autoinmune entre los 50 a 55 años (Repiso M. , Daroca, Elizondo, & Jiménez, 2003).

## **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas de insuficiencia adrenal son poco específicos. Consiste en astenia, anorexia y pérdida de peso. La hipotensión se da en 88% de los pacientes y va acompañado de síntomas de ortostatismo. Otros síntomas menos frecuentes son náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, depresión, mialgias, etc. La hiperpigmentación cutánea ocurre en 86 al 94%, un signo relativamente específico; en el paciente reportado se puede evidenciar compromiso cutáneo y mucoso. La coloración de piel se da porque la molécula de ACTH en las células del lóbulo anterior de la hipófisis es precursora de la hormona estimulante de melanocitos, que promueve la pigmentación de la piel (Coras, Somocurcio, & Aguilar, 2013).

## **Manifestaciones endocrinas de tuberculosis**

Las glándulas adrenales sufren un agrandamiento no solo como resultado de la invasión de la glándula por la micobacteria, sino también como resultado de un contexto de estrés por la infección que aumenta los requerimientos de cortisol (Al-Mamari, y otros, 2009). La Tuberculosis puede causar insuficiencia adrenal por afectación directa de la glándula, por una infección extra-adrenal, o por productos intermedios de la terapia anti tuberculosa. Cuando la insuficiencia adrenal se da por invasión de la glándula, los signos y síntomas no aparecen hasta que el 90% de la glándula se haya destruido (Vinnard & Blumberg, 2017).

## **Diagnóstico**

El diagnóstico de insuficiencia adrenal de cualquier causa se basa en identificar que existe una producción inadecuadamente baja de cortisol. La mayoría de las pruebas miden el cortisol sérico total como parámetro diagnóstico. Se debe tener cuidado al interpretar resultados en pacientes con niveles anormales de globulina fijadora de cortisol o albumina, como pacientes con cirrosis, síndrome nefrótico o consumiendo anticonceptivos; porque pueden detectarse niveles falsamente altos o bajos y pueden llevar a un diagnóstico incorrecto. En pacientes sanos, la concentración de cortisol sérico son mayores en la mañana (6 AM), con un rango 10-20 mcg/dl, comparado con el resto del día. Una

medición de cortisol sérico baja en la mañana, menor de 3 mcg/dl es fuertemente sugestivo de insuficiencia adrenal (Lynnette, 2019).

Si se encuentra disponible la medición de ACTH sérico en la presentación inicial del paciente, el diagnóstico y la causa de la insuficiencia adrenal pueden ser determinados. Si el cortisol se encuentra bajo y simultáneamente ACTH se encuentra elevado, el paciente tiene insuficiencia adrenal primaria. Por otro lado, si el cortisol y ACTH se encuentran bajas, el paciente tiene insuficiencia adrenal secundaria o terciaria (*Anexo 1*). Desafortunadamente, medir ACTH en suero no se encuentra disponible en todas las casas de salud y es necesario hacer un diagnóstico rápido para iniciar el tratamiento, y se puede usar la prueba de estimulación con un análogo de ACTH. Se debe medir los niveles de cortisol y ACTH antes y después de inyectar ACTH exógeno. (Lynnette, 2019). En el caso paciente no se realizó la medición de ACTH ni la prueba de estimulación con ACTH exógena por falta de recursos en la casa de salud donde fue hospitalizado que debería haber sido uno de los pilares diagnósticos en este paciente.

La sospecha de tuberculosis puede darse al realizar una prueba dérmica, como PPD o pruebas de cuantificación de gama interferón. También puede considerarse una alta sospecha cuando los anticuerpos antiadrenales son negativos (Coras, Somocurcio, & Aguilar, 2013).

Las glándulas adrenales están usualmente agrandadas con infiltrado inflamatorio en la corteza y granulomas en estadios tempranos de la enfermedad; el aumento de tamaño de las glándulas se puede detectar en tomografía o resonancia magnética. Se puede observar calcificaciones adrenales en el 50% de los pacientes, sin embargo, la ausencia de agrandamiento o calcificaciones en la glándula no excluye el diagnóstico de adrenalitis tuberculosa. Las glándulas adrenales pueden estar agrandadas en pacientes con tuberculosis pulmonar incluso con función normal. El tamaño de la glándula adrenal vuelve a su normalidad luego de un tratamiento adecuado anti tuberculoso (Lynnette, 2019). En resonancia magnética se pueden ver ciertos cambios patológicos en las glándulas adrenales, como agrandamiento

bilateral, realce del anillo periférico con una zona central hipo/isointensa (Al-Mamari, y otros, 2009).

El diagnóstico etiológico de certeza es la biopsia, aunque puede evitarse en caso de demostrar una infección tuberculosa activa en otra localización (Cabrerizo, Zalba, & Domene, 2012). Existen 4 patrones clásicos histopatológicos en la adrenitis tuberculosa: granulomas calcificados o no calcificados, agrandamiento glandular adrenal con destrucción por granuloma inflamatorio, lesión ocupante en la glándula adrenal secundaria a un absceso frío, y atrofia adrenal por fibrosis asociado a infección adrenal crónica. La calcificación de la glándula es común pero un hallazgo poco específico. A pesar de que las descripciones de insuficiencia adrenal siempre enfatizan la afectación de la corteza, es importante notar que la medula también se destruye (Vinnard & Blumberg, 2017).

## **Tratamiento**

Es esencial que el tratamiento de los pacientes con alta sospecha diagnóstica de insuficiencia adrenal no se retrase por realizar pruebas diagnósticas. El tratamiento de la enfermedad de Addison consiste en la sustitución hormonal de los glucocorticoides y mineralocorticoides que se sintetizan por el daño adrenal. El tratamiento se realiza en pacientes sintomáticos, no en aquellos en los que tan solo existen anomalías hormonales. El fármaco de elección para el tratamiento sustitutivo del déficit hormonal es la hidrocortisona o la cortisona, ya que presentan un efecto dual, tanto glucocorticoide como mineralocorticoide (Candel, Matesanz, & Candel, 2001). Sin embargo, no se pueden usar previo al diagnóstico definitivo, hidrocortisona ni cortisona porque los dos son sustancias medidas en los exámenes diagnósticos de cortisol y pueden arrojar falsos negativos. La dexametasona, que no se mide en los exámenes de cortisol, es el glucocorticoide de elección en pacientes con alta sospecha de insuficiencia adrenal pero sin diagnóstico definitivo (Lynnette, 2019). La dexametasona debe administrarse asociada a un mineralocorticoide, como fludrocortisona. El tratamiento de reemplazo con glucocorticoides solo

puede ser mantenido por pocos días para evitar los efectos sistémicos por la supresión del eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (Lynnette, 2019).

Hay que tener en cuenta que algunos fármacos pueden interferir el tratamiento de tuberculosis, ya que la rifampicina es un potente inductor enzimático hepático que puede alterar la vida media de algunos fármacos como los corticoides. Retraso en aumentar la dosis de glucocorticoides cuando se produce este efecto por la administración concomitante con el tratamiento anti tuberculoso puede causar crisis adrenal (Upadhyay, Sudhindra, Abraham, & Trivedi, 2014).

Cuando existe atrofia de la glándula no existe un consenso de la necesidad de comenzar tratamiento anti tuberculosa. Pero si están aumentadas de tamaño bilateralmente, se inicia el tratamiento para tuberculosis (Cabrerizo, Zalba, & Domene, 2012).

En una crisis addisoniana, la pauta terapéutica es de 100 mg de hidrocortisona intravenosa cada 8 horas en 3 litros de suero glucosalino, hasta el restablecimiento total, pasando después a la dosis de mantenimiento por vía oral. En procesos como infecciones, el tratamiento será similar al de la crisis addisoniana (Candel, Matesanz, & Candel, 2001).

La recuperación de función adrenal normal puede ocurrir después de tratamiento antituberculoso normal, pero usualmente no se recupera en su totalidad (Lynnette, 2019).

## CONCLUSIONES

El caso que se presentó es sumamente enriquecedor y presenta muchos temas para análisis y estudio. Principalmente el núcleo del mismo es la tuberculosis, una bacteria relativamente común en nuestro país y que actualmente tiene impacto a nivel mundial, y cuyo manejo se encuentra bien conocido en la actualidad pero han surgido varias especies resistentes lo que ha complicado su completa erradicación. Además nos resalta la importancia de realizar exámenes de sensibilidad, para evitar que los pacientes reciban un tratamiento sub óptimo en caso de resistencia a los fármacos anti tuberculosos. Existen varias causas para que exista alta prevalencia de la infección en países en vías de desarrollo, siendo la principal la falta de educación de la población en cuanto a buscar ayuda médica en caso de presentar síntomas o de completar adecuadamente los tratamientos. Como se mencionó en el caso del paciente la tuberculosis extrapulmonar puede tener manifestaciones clínicas muy variables por lo que siempre hay que tener una alta sospecha diagnóstica por ser un país endémico y porque el tratamiento temprano anti tuberculoso puede permitir una recuperación total del paciente y evitar las complicaciones.

Además, debido a la baja prevalencia de meningitis tuberculosa en pacientes inmunocompetentes, este caso enfatiza la importancia de mantener una alta sospecha clínica en pacientes con factores de riesgo y una presentación clínica indolente especialmente si el paciente vive en una zona endémica de la enfermedad. La importancia del diagnóstico y tratamiento temprano en pacientes con meningitis tuberculosa para mejorar el pronóstico, es bien conocida. Retrasos en reconocer o tratar casos de meningitis tuberculosa puede resultar en discapacidades severas y pobre pronóstico. Es por esto que es importante reconocer las presentaciones inusuales de la enfermedad, en especial en países donde la tuberculosis es altamente endémica.

Finalmente, la enfermedad de Addison por tuberculosis sigue siendo una importante causa de insuficiencia adrenocortical primaria, particularmente en países en desarrollo, como Ecuador. Se debe sospechar en pacientes con síntomas inespecíficos e hiperpigmentación mucocutánea difusa progresiva y

niveles bajos de hormonas corticoadrenales, y la sospecha de etiología dependerá de las características de cada paciente, hallazgos inmunológicos y hallazgos de imagen. Las glándulas adrenales pueden estar directa o indirectamente afectadas por la tuberculosis. La adrenalitis tuberculosa es una causa potencialmente tratable, la sospecha de una infección tuberculosa activa requiere un tratamiento precoz para lograr una recuperación parcial o total de la función adrenal.



## BIBLIOGRAFÍA

- Al-Mamari, A., Balkhair, A., G. A., Ben Abid, F., Al-Farqani, A., & Al-Hamadani, A. (2009). *A case of disseminated tuberculosis with adrenal insufficiency*. Sultan Qaboos Univ Med J.
- American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention. (2003). *Treatment of tuberculosis*. Am J Respiratory Critical Care .
- Amy, C., & Jongeling, D. (2013). *Pearls and Oysters: Tuberculous meningitis*. Neurology.
- Anderson, N., Somaratne, J., Mason, D., Holland, D., & Thomas, M. (2010). *Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand*. Auckland: Elsevier.
- Cabrerizo, J., Zalba, B., & Domene, R. (2012). *Adrenalitis tuberculosa*. Chile : Scielo.
- Candel, F., Matesanz, D., & Candel, M. (2001). *Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison*. Madrid : Anal de Medicina Interna.
- Coras, N., Somocurcio, J., & Aguilar, C. (2013). *Tuberculosis primaria de la glándula suprarrenal*. Perú: Scielo .
- Dastur, D., & Wadia, N. (1969). *Spinal meningitides with radiculo-mylopathy, Part 2. Pathology and pathogenesis*. J Neurol Sci.
- Denkinger, C., Schumacher, S., & Boehme, C. (2014). *Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: A systemic review and meta-analysis* . Eur Respit Journal .
- Donald, P. (2010). *Cerebrospinal fluid concentration of antituberculosis agents in adults and children*. Tuberculosis (Edinb).
- Gandel, F., Matesanz, M., & Candel, I. (2001). *Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison* . Madrid, España : Scielo.
- Green, J., Tran, C., Farrar, J., Nguyen, M., Nguyen, M., Sinh, D., . . . Thwaites, G. (2009). *Dexamethasone, Cerebrospinal Fluid Matrix Metalloproteinase Concentrations and Clinical Outcomes in Tuberculosis Meningitis*. PLoS ONE.
- Gupta, R., Kathuria, M., & Pradhan, S. (1999). *Magnetization transfer MR imaging in CNS tuberculosis*. Am J Neuroradiology.

- Jawad, N., Jafri, S., Naqvi, S., Ahmmad, S., Naveed, S., & Ali, Z. (2017). *A Case Report on Complicated Tuberculous Meningitis* . PubMed.
- Kalita, J., Kant, U., & Pankajakshan, P. (2008). *Predictors of Stroke and Its Significance in the Outcome of Tuberculous Meningitis*. National Stroke Association .
- Kelestimur, F. (2004). *The endocrinology of adrenal tuberculosis*. Journal of Endocrinology Investigation.
- Lawn, S., & Zumla, A. (2011). *Tuberculosis*. Lancet.
- Leiguarda, R., Berthier, M., & Starkstein, S. (1994). *Ischemic infarction in 25 children with tuberculous meningitis*. Stroke.
- Leonard, J. (2019). *Central Nervous System Tuberculosis* . UpToDate.
- Liang, J., Nordin, S., & Muhd, A. (2017). *Rare clinical presentatio of tuberculosis meningitis: A Case Report*. Malays J Med Sci .
- Lynnette, N. (2019). *Causes of primary adrenal insufficiency (Addison´s disease)*. UptoDate.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2017). *Sistema de información de TB*. Quito, Ecuador.
- Murthy, J. (2010). *Tuberculous meningitis: The challenges*. PMC.
- Ozaters, M., Kemaloglu, S., & Gurkan, F. (2000). *CT of the brain in tuberculous meningitis a review of 289 patients*. Acta Radiol .
- Pérez, M., Tuñez, V., García, M., & Lado, F. (2002). *Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis* . La Coruña: Elseiver.
- Perez, M., Tuñez, V., García, M., & Lado, F. (2015). *Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis*. Elseiver .
- Prasad, K., & Singh, M. (2008). *Corticosteroids for mananging tuberulous meningitis*. Cochrane Database .
- Repiso, M., Daroca, R. E., & Jiménez, F. (2019). *Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis*. Navarra, Pamplona: SEMERGEN.
- Repiso, M., Daroca, R., Elizondo, M., & Jiménez, F. (2003). *Enfermedad de Addison secundaria a tuberculosis*. Pamplona: SEMERGEN .
- Rock, R., Backer, C., Molitor, T., & Peterson, P. (2008). *Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects*. Clinical Microbiology Rev. Rev.

- Suchin, R., Kralovi, S., & Prakash, R. (2016). *Tuberculous Meningitis in an Immunocompetent Host: A Case Report*. PubMed.
- Upadhyay, J., Sudhindra, P., Abraham, G., & Trivedi, N. (2014). *Tuberculosis of the Adrenal Gland: A Case Report and Review of the Literature of Infections of the Adrenal Gland*. International Journal of Endocrinology.
- Vinnard, C., & Blumberg, E. (2017). *Endocrine and Metabolic Aspects of Tuberculosis*. Microbiol Spectrum .
- WHO y UNICEF. (2018). *Ecuador: WHO and UNICEF estimates of immunization coverage: 2018 revision*.
- World Health Organization. (2016). *Global Report Tuberculosis*. Geneva, Switzerland. Obtenido de <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf>