La gestione della tubercolosi in rianimazione

Roberto Zoppellari*, Marco Libanore, Alessandra Mallozzi Menegatti***

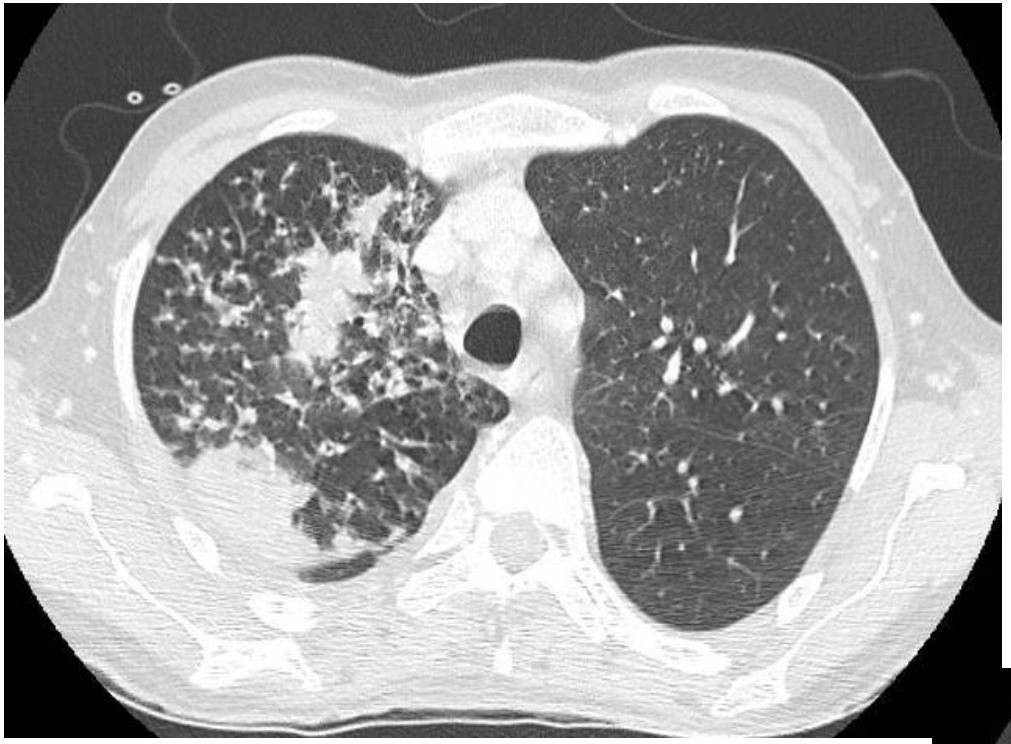
***UO Anestesia e Rianimazione Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara**
****UO Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara**

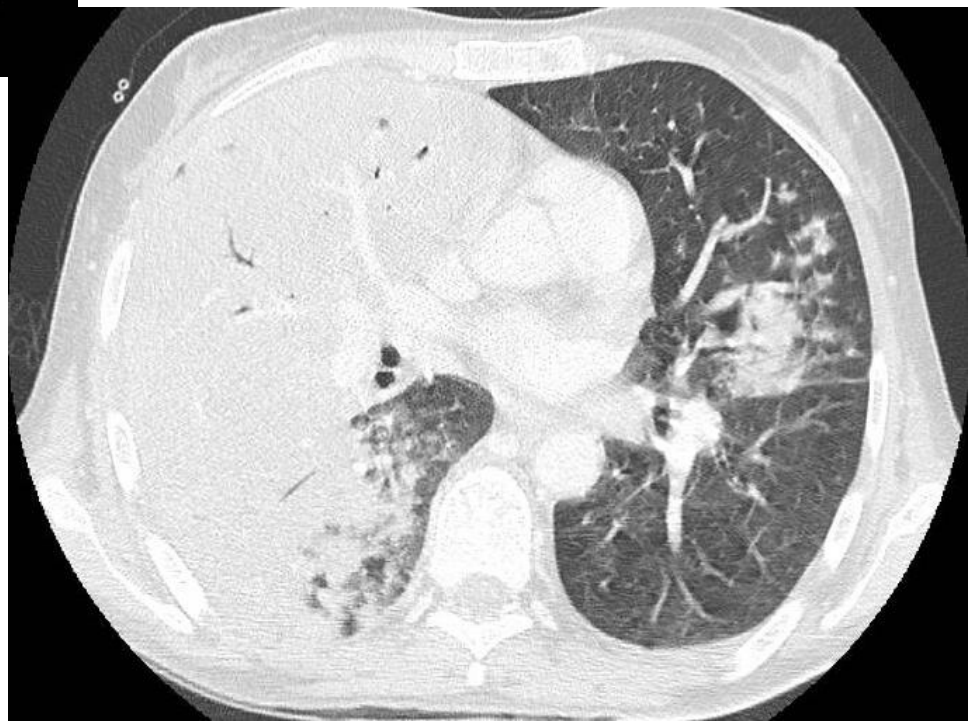
Caso clinico

- Donna 50 anni, 50 kg 160 cm
- Occupazione lavorativa: collaboratrice domestica per anziani
- Nazionalità rumena
- Anamnesi Remota Gastrite cronica
  Anamnesi cardiorespiratoria silente
  Probabile potus
- Anamnesi Prossima
- 4 gennaio: la paziente si reca in PS per **iperpiressia** (Temp 39.3 °C) e **tosse produttiva**

→ Ricovero in Medicina d'Urgenza

- In tale sede esegue TAC toraco-addominale





Progressivo peggioramento

- Giorno successivo trasferimento in **Rianimazione**
- Diagnosi d'ingresso di «Sepsi grave da polmonite bilaterale»
- Paziente in respiro spontaneo, FR 40 atti/min
- Obiettività toracica: MV presente con rantoli bilaterali e soffio bronchiale medio-basale dx
- SatO2 86% con maschera reservoire 15 l/min
- Emodinamica: 120/80, 125 bpm
- ECO: Steatosi epatica, ascite
- Bilirubina 11 (7 diretta)
- SAPS II 51 (prime 24 ore)

SAPS II Score

Parameter	Value (score)						
HR			<40 (11)	40-69 (2)	70-119 (0)	120-159 (4)	>160 (7)
SBP			<70 (13)	70-99 (5)	100-199 (0)	>200 (2)	
Temp					<39°C (0)	>39°C (3)	
PaO_2/FIO_2	<100 (11)	100-199 (9)	>200 (6)				
UO (ml)		<500 (11)	>500 (4)		>1000 (0)		
S. Urea					<28 (0)	28-83 (6)	>84 (10)
TLC (10^3/cc)				<1 (12)	1-20 (0)	>20 (3)	
K				<3 (3)	3-4.9 (0)	>5 (3)	
Na				<125 (5)	125-144 (0)	>145 (1)	
Bicarb			<15 (6)	15-19 (3)	>20 (0)		
Bil					<4 (0)	4-5.9 (4)	>6 (9)
GCS	<6 (26)	6-8 (13)	9-10 (7)	11-13 (5)	14-15 (0)		

Age -score

<40 → 0
40-59 → 7
60-69 → 12
70-74 → 15
75-79 → 16
≥80 → 18

Chronic disease:

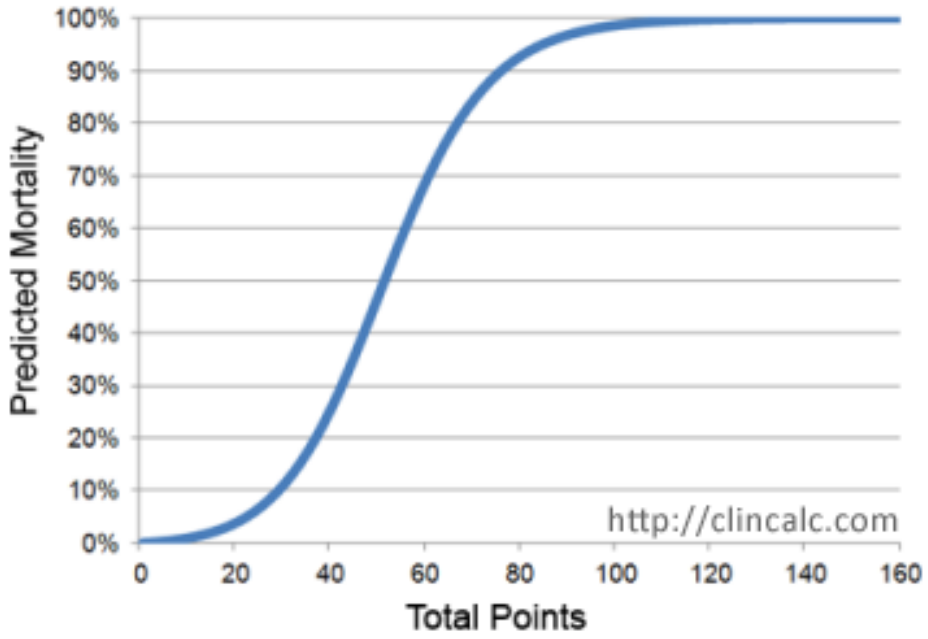
Metastatic cancer → 9
Hemat.malig → 10
AIDS → 17

Type of admission:

Sched. Surgical → 0
Medical → 6
Emer.surgical → 8

JAMA 1993;270(24):2957-2963

Valutazione punteggio peggiore nelle prime 24 ore di ricovero in rianimazione



1° consulenza infettivologica

- Broncopolmonite a focolai multipli confluenti a gran parte del campo polmonare di destra ed addensamento polmonare a sinistra in sepsi grave e verosimile epatopatia cronica
- Tampone nasale per H1N1, emocolture seriate; esame microscopico diretto su BAL per ricerca di micobatteri tubercolari e sonde molecolari (geneXpert); colturale tradizionale per micobatteri; espettorato per streptococco pneumoniae; antigene urina legionella e streptococco pneumoniae; sierologie per mycoplasma pneumoniae, clamydia pneumoniae, legionella pneumophila, coxackievirus
- Terapia: tazobactam 18 g/die, azitromicina 500 mg/die; linezolid 600 mgx 2/die; oseltamivir 150 mg x 2/die

- Grave insufficienza respiratoria ipossica (P/F 90)

→ tentativo di **Ventilazione NON Invasiva**

2° giorno in rianimazione

- Ricerca H1N1
- Test negativo

Progressione clinica

- 3° giorno: peggioramento ulteriore del quadro polmonare di **ARDS**
- → **IOT + Fibrobroncoscopia** di toilette per abbondanti secrezioni tracheobronchiali

- 4° giorno **shock settico** con inizio infusione di **Noradrenalina** 0,2 mcg/kg/min

Consulenza infettivologica

- 5° giorno: BAL: geneXpert positivo x micobacterium tubercolosis rifampicina sensibile
- rifampicina 600 mg ev/die; isoniazide 300 mg ev/die, pirazinamide 1500 mg/die, etambutolo ev 1500 mg/die; tazobactam 18 g ev/die
- Sospensione azitromicina

- Isolamento in stanza singola dedicata 12 ricambi ora

Controllo infezione

- Isolamento dei pazienti con TB in singola stanza
- Pressione negativa con cambi aria 12 per ora
- Standard di igiene delle mani, camice, copricapo, maschere PPF2 quando si entra nella stanza
- PPF3 per manovre invasive o apertura circuito respiratorio
- PPF2 e PPF3 rimangono nella stanza
- Sistemi di aspirazione chiusi e filtri nel paziente ventilato meccanicamente
- Interventi diagnostici e terapeutici fuori dall' area di isolamento ridotti al minimo
- Decontaminazione delle stanze di alto livello
- Presidi monouso
- Accesso nella stanza limitato ai professionisti essenziali

Pronazione con miglioramento provvisorio del quadro ipossico

10° giorno

- Riduzione rifampicina 450 mg ev/die per epatopatia ad impronta colestatica (bilirubina totale 21)
- Riduzione isoniazide 250 mg ev/die; sospensione pirazinamide; mantenimento etambutolo 1500 mg/die; levofloxacina 750 mg/die ev

15 giorno

- Comparsa di insufficienza renale
- Supporto sostitutivo renale
- Sospensione levofloxacina

Multiple organ failure (MOF)

Heart

↑IL-1, IL-6, TNF-α
Neutrophil infiltration
↓LV Fractional shortening
Myocyte apoptosis

Brain

↑GFAP
↑Vascular permeability
Encephalopathy

Lungs

↑Vascular permeability
Na^+ channels downregulated
Pulmonary edema
Alveolar hemorrhage
Endothelial cell apoptosis

Liver

↑ICAM-1, IL-6, TNF-α
Transaminitis
Neutrophil infiltration
Oxidative stress
Periportal necrosis

Intestines

↑IL-17A
↑Vascular permeability
Neutrophil infiltration
Villous endothelial cell apoptosis
Villous epithelial cell necrosis

Evoluzione

- 20° giorno: BAS e urinocultura positivi per candida parapsilosis
- Stato anasarcatico
- Continua con ventilazione meccanica, supporto renale extracorporeo, antibiotici, nutrizione parenterale ed enterale

- 35° giorno di ricovero in rianimazione: decesso per insufficienza multiorganica

Principali indicazioni al ricovero in rianimazione

- **Insufficienza respiratoria acuta** da polmonite tubercolare
- **Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)**
- **Insufficienza multiorganica**
- **Tubercolosi miliare** con associata MOF
- **Sepsi/Shock settico**

- Pazienti con TBC che richiedono l'ammissione in ambiente intensivo: circa **1-2%**

Altre indicazioni al ricovero in rianimazione

- Deterioramento neurologico dovuto a TBC del SNC
- Coinfezioni batteriche
- Complicanze tromboemboliche
- Emottisi
- Chirurgia toracica in paziente con TBC nota
- Tossicità grave da farmaci antitubercolari
- Shock cardiogeno da pericardite tubercolare
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Apoplessia ipofisaria da tubercoloma cerebrale
- Ostruzione alte vie aeree da TBC faringea/laringea

Anno	Tot casi TBC	Casi TBC da ICU
2003	48	1
2004	49	1
2005	60	0
2006	27	1
2007	45	3
2008	45	0
2009	67	2
2010	61	1
2011	69	0
2012	58	1
2013	55	1
2014	58	1
2015	42	1
2016	50	1
2017	71	1

- **Totale casi TBC in 15 anni: 820**
- **Trasferiti in ICU: 15 (1,8%)**

Mortalità per TBC in rianimazione

50-70 %

Fattori con maggior predittività di mortalità in ICU:

- TBC miliare
- Necessità di ventilazione meccanica
- Presenza di shock
- Insorgenza di polmonite nosocomiale
- Multiple Organ Failure (MOF)
- Punteggio SAPS II > 40

Otu A et al: The critically ill patient with tubercolosis in intensive care. J Critical Care 2018, in press

Farmacocinetica farmaci antitubercolari in rianimazione

- **Livelli terapeutici ematici sono stati raggiunti solo in una minoranza (<30%) dei pazienti critici quando rifampicina, isoniazide, pirazinamide e etambutolo venivano somministrati attraverso un sondino nasogastrico**

- **Assorbimento intestinale ritardato o alterato da gastroparesi, sedazione (atonia intestinale), nutrizione enterale, malattia del microbioma**

- **Usare via ev**

Farmacocinetica farmaci antitubercolari in rianimazione

- **Alterazione funzione renale o epatica** può influenzare l'eliminazione dei farmaci anti-TBC
- **Edema e accumulo di liquidi**: aumento del volume di distribuzione di farmaci anti-TBC
- **Variazione genetica nel metabolismo dei farmaci** [ad es. lo stato acetilatorio per la metabolizzazione di isoniazide]

Farmacocinetica antitubercolari

- Interazione farmacologica: rifampicina e isoniazide modificano attività del citocromo P450 e sono responsabili di interazioni con diversi farmaci comunemente somministrati nei pazienti critici
- → isoniazide inibisce, rifampicina induce attività citocromo

- Effetto induttivo della rifampicina supera gli effetti inibitori dell'isoniazide

Effetti collaterali

- Rifampicina, isoniazide, pirazinamide
- Possibile compromissione lesione epatica farmaco-indotta dei farmaci anti-TBC (3-13%)
- Soprattutto se combinati con altri farmaci potenzialmente epatotossici somministrati in ambiente intensivo (ad esempio paracetamolo, acido valproico)
- Pazienti con disfunzione epatica di base sono > rischio
- → valutare la funzione epatica dovrebbe all'inizio del trattamento anti-TBC

Steroidi e funzione surrenalica

- Efficacia di steroidi è controversa
- Indicati per meningite e sierositi

- In pazienti con TBC si può verificare insufficienza surrenalica causata da:
  - infiltrazione tubercolare e/o emorragia surrene
  - rifampicina aumenta il metabolismo del cortisolo e può indurre ipocortisolismo

Insufficienza respiratoria acuta da TBC polmonare

- Azione pro-infiammatoria indotta da Mycobacterium causa lesioni della membrana capillare alveolare con aumento dell'acqua polmonare extravascolare
- Mismatch ventilazione/perfusione e aumento del gradiente arterioso alveolare
- Ulteriori fattori sono: infezione granulomatosa interstiziale e endoarterite obliterativa
- Clinicamente, molti di questi pazienti soddisfano i criteri dell'ARDS

Complicanze nel pz con TBC polmonare

- Infezione batterica nosocomiale (VAP associata a circa 50% dei pazienti in ventilazione invasiva)
- Emorragia polmonare
- Versamento pleurico/empiema
- Pneumotorace (circa 15% dei pazienti ricoverati in rianimazione a causa di TBC)

Emottisi

- **Principale meccanismo patogenetico: necrosi della parete vascolare di arterie bronchiali adiacenti alle ulcerazioni bronchiolari o linfonodi drenanti**
- **Se lesioni tubercolari invadono la parete toracica, sanguinamenti possono provenire anche da arterie intercostali, succlavia o mammarie**

- **La priorità di gestione in caso di emorragia è il controllo della via aerea e il mantenimento di adeguati scambi gassosi mediante intubazione endotracheale e ventilazione meccanica**

- **Ruolo della broncoscopia**
- **Embolizzazione**
- **Chirurgia d'emergenza se altri trattamenti inefficaci**

TBC e sistema nervoso centrale

- **Meningite tubercolare, tubercoloma, ictus**

- **Agitazione, delirio, paralisi di nervi cranici, convulsioni, coma**
- **Terapia steroidea**
- **Possibile intervento neurochirurgico se grandi tubercolomi**
- **Cura neurointensiva: stabilità cardiorespiratoria, controllo temperatura e glicemia**

- **Complicanze: convulsioni, idrocefalo, sindrome da insufficiente secrezione di ADH**

TBC disseminata

- TB disseminata (o miliare) associata a micobatteremia e coinvolgimento di più organi
- Polmone, fegato, milza, meningi e reni
- Lesioni cutanee (macule eritematose e papule) e tubercoli coroidali sulla fundoscopia → indizi preziosi nella diagnosi di TB miliare
- Possibile ARDS, shock, CID e MOF

In conclusione l'intensivista…

Sapere

Considerare fra le possibilità infettive anche la TBC in rianimazione

Sapere fare

Utilizzare tecniche di supporto funzioni vitali

Saper essere

Stewardship infettivologica

Grazie per l'attenzione

roberto.zoppellari@unife.it