

ARTÍCULO ORIGINAL

Coinfección COVID-19 y tuberculosis: experiencia de una terapia intensiva durante el periodo enero 2020-junio 2022

Recibido: 27/2/23 Aceptado: 22/3/23

Yesica Lamberto¹, Cecilia Domínguez¹, Pablo Saúl¹, Susana Cáceres¹, José Fernández¹, Gustavo Sandez¹, Pablo Velázquez López¹, Juan Videla¹, Rosana Gregori Sabelli¹, Norberto Chacón¹, Leila Doldán¹, María de las Mercedes Nano¹, Lorena González¹, Natalia Campagnucci¹, María E. Ibarra¹, Fernando Gil Zbinden¹, Marcela Galindo¹, Emilce Cortez¹, Laura Milar¹, Andrés Pacovich¹, Virginia Emede¹, Cristian Vargas¹, Mercedes Noceto¹, Yaneth Huarachi Chirilla¹, Nora Costa², Viviana Chediack¹, Eleonora Cunto¹.

RESUMEN

Antecedentes: Se ha demostrado que la coinfección tuberculosis y COVID-19 presenta peor evolución clínica. La inmunidad protectora se debilita frente a esta situación, generando fallo en el control de ambas infecciones, reactivación de formas latentes de tuberculosis y progresión exacerbada de los casos activos. Asimismo, la terapia con corticoides utilizada dentro del tratamiento de infecciones graves por COVID-19 puede generar inmunosupresión y precipitar la progresión de la tuberculosis.

Objetivos: Describir las características clínicas, presentación y evolución de los pacientes críticos con coinfección COVID-19 y tuberculosis. Evaluar la incidencia y letalidad de la asociación COVID-19 y tuberculosis en cuidados intensivos.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo. Se revisaron 12 historias clínicas de pacientes con coinfección COVID-19-tuberculosis sobre 1014 historias clínicas de pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, durante el periodo comprendido enero 2020 y junio 2022. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados y discusión: Sobre un total de 1014 historias clínicas, se encontraron 12 pacientes con coinfección (incidencia de 0,011). La letalidad global en cuidados intensivos fue del 75%, a los 45 días fue del 83,3%, duplicando la letalidad general de los pacientes COVID-19 no coinfectados ingresados durante el mismo periodo (75% versus 37%). Los pacientes que requirieron ingreso a ventilación

¹ División Terapia Intensiva-DAIPIC, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz, CABA, Argentina.

² Sección Bacteriología de la Tuberculosis, División Análisis Clínicos, Hospital Francisco Javier Muñiz, CABA, Argentina.

Los contenidos del material a ser evaluado no han sido publicados anteriormente. No se presentan conflictos de interés por ninguno de los autores.

Autora responsable de la correspondencia:

Yesica Lamberto. Servicio de Terapia Intensiva, Hospital de Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Uspallata 2272, CABA, Argentina. CP 1282. yesica.lamberto@gmail.com

mecánica tuvieron una letalidad del 100% y aquellos que tenían infección por virus de inmunodeficiencia adquirida presentaron una letalidad de 100%.

Resulta importante describir los hallazgos y alertar sobre la evolución desfavorable de aquellos pacientes que presentan esta asociación a fin de optimizar el manejo y especialmente recomendar la búsqueda de coinfección cuando el criterio clínico lo requiera.

Palabras clave: Coinfección, COVID-19, tuberculosis, terapia intensiva.

Introducción

Desde el comienzo de la pandemia por COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha registrado un total de 650.879.143 infectados con 6.651.415 fallecidos (1).

Se han identificado múltiples factores asociados a las presentaciones de COVID-19 grave, entre ellos se incluyen: edad avanzada, género masculino y comorbilidades subyacentes como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades cardíacas, hepáticas y renales, tumores, inmunodeficiencias y embarazo (2).

La tuberculosis (TB) ha afectado a los seres humanos durante la mayor parte de su historia y sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo a pesar del descubrimiento de una quimioterapia eficaz. La TB es una de las principales causas de muerte entre los adultos en los grupos de edad económicamente más productivos, y las personas que viven con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por su sigla en inglés), e incluso aquellas que se curan de la TB, pueden quedar con secuelas de por vida que reducen sustancialmente su calidad de vida (3).

La pandemia de COVID-19 ha tenido un efecto perjudicial en el acceso al diagnóstico y al tratamiento de la TB. La reducción en el número de diagnosticados con TB en 2020 y 2021 sugiere que el número de personas no diagnosticadas y no tratadas ha aumentado. Un estimado de 10.6 millones de personas ha enfermado en 2021 (4).

Varios estudios evidenciaron los riesgos de la coinfección TB y COVID-19. El "Boletín N°4 de Tuberculosis en la Argentina" de marzo de 2021 describe un aumento en la letalidad de casi cuatro veces en aquellos pacientes con coinfección versus aquellos sin antecedentes (10,1% vs. 27% respectivamente) (5).

COVID-19 y TB afectan a los pulmones como sitio inicial de infección. Ambos patógenos inducen una producción desregulada de citocinas ("tormenta de citocinas") proinflamatorias, impulsada principalmente por monocitos, causa del reclutamiento de neutrófilos, lo cual exacerbaba el daño pulmonar. También existe una producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y secreción de proteasas, alterando la permeabilidad vascular y provocando edema pulmonar, con menor capacidad de difusión de oxígeno y mayor vulnerabilidad a infecciones

secundarias. Más allá de las células pulmonares, ambos patógenos tienden a infectar las células inmunitarias, lo cual lleva a una producción anómala de citocinas y altera la capacidad del huésped para regular el sistema inmunitario. Además, la infección por TB aumenta la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor de ingreso del SARS-CoV-2, incrementando la posibilidad de infección por este (6).

La infección por la COVID-19 en contexto de una TB debilita la inmunidad protectora del huésped, lo cual conduciría a una exacerbación en los casos de una enfermedad activa o una reactivación en los casos latentes. Sumado a esto, la terapia con corticosteroides (CST), recomendada para casos graves y críticos del SARS-CoV-2, puede potencialmente causar inmunosupresión acelerando la evolución en casos activos y reactivación en casos latentes de la TB (7).

El objetivo principal de este trabajo fue describir las características clínicas, presentación y evolución de los pacientes críticos con coinfección COVID-19 y TB y el objetivo secundario fue evaluar la incidencia y letalidad de dicha asociación en cuidados intensivos (CI).

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, de pacientes de 18 años o más, ingresados a CI de un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), con diagnóstico de COVID-19, graves y críticos durante el periodo enero 2020-junio 2022.

El diagnóstico de SARS-CoV-2 fue confirmado por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-tr) en hisopado faucial, asociado a TB activa confirmada por tinción de Ziehl-Neelsen, BACTEC o ambas en muestras respiratorias.

Se evaluaron scores de gravedad, tales como Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Se registró la evolución, comorbilidades asociadas, tratamientos instaurados y mortalidad. Se utilizó estadística descriptiva.

Resultados

Durante el periodo estudiado ingresaron 1014 pacientes a cuidados intensivos (CI) con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2. De estos, se registraron 12 con coinfección por TB. La incidencia se estimó en 0,011. El 66% fueron de sexo masculino. La edad media fue de 34,7 años, con un rango de 21 a 64 años. El 58,3% (n=7) tenían antecedentes previos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Un paciente fue diagnosticado durante su internación, previo al ingreso a CI, y en cuatro casos se detectó la coinfección durante la estadía en unidad cerrada.

De los pacientes con diagnóstico previo al ingreso hospitalario (n=7), el 71,4% presentaba abandono del tratamiento, el 28,6% refería tratamiento previo completo.

Las comorbilidades asociadas fueron: infección por HIV 50% (n=6), uso de drogas ilícitas 25% (n=3), enfermedades respiratorias 16% (n=2), hipertensión arterial (HTA) 8,3% (n=1) y diabetes (DBT) 8,3% (n=1) (Tabla 1).

El 91,6% presentó muestra respiratoria con BAAR positiva. Cuatro pacientes (33%) tenían compromiso extrapulmonar. El 100% de los cultivos de *M. tuberculosis* fueron sensibles a rifampicina.

Al ingreso a CI se realizaron scores de gravedad y pronóstico, SOFA con una media de 5,1, mediana de 4, rango

0-12 y APACHE-II con una media de 16,9, mediana 18,5, con un rango de 0-30, correspondiente con un riesgo de mortalidad aproximado de 25% (8). Referente a las fallas orgánicas, el 83,3% (n=10) presentó falla respiratoria que requirió ventilación mecánica (AVM). El mismo porcentaje de pacientes evolucionó con falla hemodinámica con requerimiento de infusión de vasopresores. La falla renal se presentó en el 33,3% (n=4), evaluado por Classification for Acute Kidney Injury y el 16,6% (n=2) evolucionó con falla hepática. (Gráfico 1). El 92% (n=11) fue tratado con dexametasona, de acuerdo con lo recomendado por el estudio RECOVERY (9) como tratamiento de los pacientes con COVID-19 graves y críticos. Paralelamente, el 92% (n=11) recibió tratamiento antifímico. Un paciente no recibió tratamiento específico dado que el resultado positivo de la muestra respiratoria para BAAR se obtuvo posterior a su deceso. Se utilizó esquema antibacilar de primera línea con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida en el 63,6% (n=7) y el 36,3% (n=4) recibió un esquema alternativo con drogas de segunda línea por efectos adversos o contraindicaciones a las previamente descritas. La media de días de internación en área cerrada fue de 6,4 días (intervalo 1-16 días). La letalidad global en CI fue de 75% (Gráfico 2). Se realizó una segunda estimación a los 45 días, obteniéndose una letalidad de 83,3% (Gráfico 3). En los pacientes que presentaban COVID-19, TB y HIV la letalidad ascendió al 100%. En relación con los procedimientos invasivos, ningún paciente que requirió ventilación mecánica invasiva (n=10) sobrevivió.

Tabla 1. Características de la población

PACIENTE	SEXO	EDAD	FR*	VM	APACHE II	SOFA	EGRESO	45 DÍAS
1	F †	23	-	SÍ	10	4	ÓBITO	ÓBITO
2	M ‡	30	-	NO	4	0	VIVO	VIVO
3	F	21	HIV	SÍ	29	8	ÓBITO	ÓBITO
4	M	22	EPOC**	NO	4	0	VIVO	VIVO
5	M	64	DBT-HTA	SÍ	13	4	ÓBITO	ÓBITO
6	M	40	HIV	SÍ	20	4	ÓBITO	ÓBITO
7	F	28	HIV-Drogas	SÍ	30	8	ÓBITO	ÓBITO
8	M	40	HIV-Drogas	SÍ	17	2	ÓBITO	ÓBITO
9	F	22	-	SÍ	19	12	ÓBITO	ÓBITO
10	M	52	HIV-Drogas	SÍ	25	11	ÓBITO	ÓBITO
11	M	39	HIV	SÍ	24	8	ÓBITO	ÓBITO
12	M	36	-	SÍ	0	1	VIVO	ÓBITO

*Factores de riesgo. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. †Femenino. ‡Masculino

Gráfico 1. Fallas orgánicas



Gráfico 2. Letalidad en CI

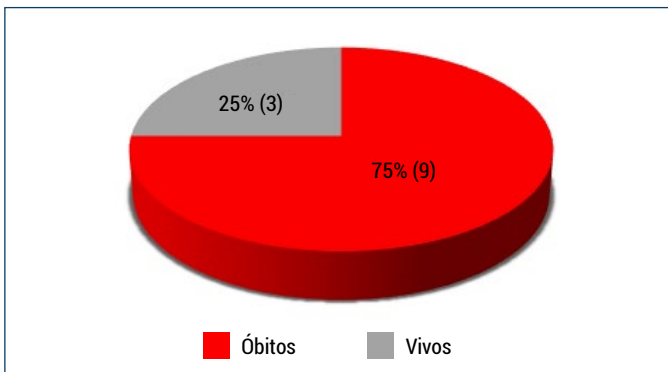
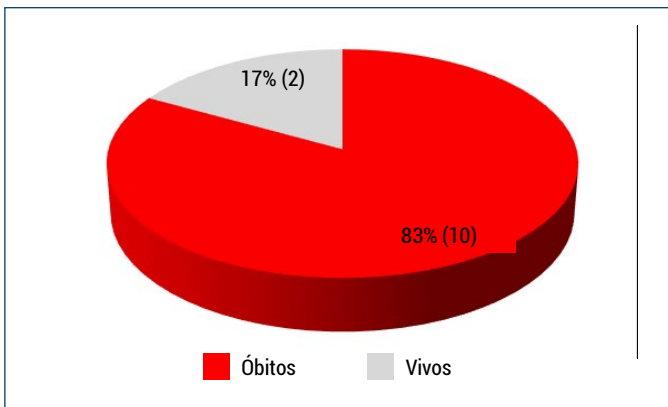


Gráfico 3. Letalidad a 45 días



Discusión

La pandemia de COVID-19 ha dificultado el acceso al diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías, incluida la TB. La disminución en los casos notificados de TB durante el primer año de pandemia alertó sobre el subdiagnóstico y la falta de seguimiento. La restricción inicial a la consulta debido al aislamiento obligatorio y

el redireccionamiento de recursos ocurrido frente a la declaración de la pandemia, resultó en un retroceso en los objetivos de control de esta enfermedad.

Un estudio realizado por Palmero y col. en cinco hospitales de la Ciudad de Buenos Aires identificó 23 casos (4 pediátricos) de coinfección diagnosticados entre marzo y junio de 2020. El 65% de los casos no tenía diagnóstico previo de TB. Tres tuvieron compromiso extrapulmonar (dos pleurales, uno meníngea) y 4 (17%) eran HIV positivos (10).

El “Boletín epidemiológico N°4 tuberculosis en Argentina” informa que la letalidad de COVID-19 en pacientes con TB activa es del 10%, mientras que la letalidad en los casos sin antecedentes de TB o con antecedentes de TB pero no activa es del 2,7% y 5,7% respectivamente. Esto determina un riesgo de morir de aproximadamente el doble en los casos que presenten esta coinfección (5).

De los datos obtenidos en este reporte se puede observar que la evolución y el pronóstico de los pacientes que requirieron CI fue desfavorable respecto al total de pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19. Resulta importante resaltar que el 58,3% presentaban diagnóstico de TB previo al ingreso hospitalario y dos pacientes referían haber realizado tratamiento completo. Podemos resaltar la importancia de la sospecha diagnóstica por parte del equipo médico, dado que frente al diagnóstico de COVID-19 puede resultar sesgado el estudio de diagnósticos asociados.

La TB es una de las enfermedades infecciosas que se encuentra entre las primeras causas de muerte por un solo agente infeccioso a nivel mundial. Es importante recordar que se cuenta con fármacos efectivos para su tratamiento.

Varios ensayos han estudiado la relación entre estos dos patógenos, mostrando la interrelación que puede generar una peor evolución cuando se encuentran asociados. Asimismo, el uso de corticoides puede reactivar o empeorar la evolución de la TB.

La asociación de COVID-19 y TB tiene mayor morbimortalidad. En nuestra casuística la evolución fue desfavorable en la mayoría de los casos, no sobrevivió ningún paciente que requirió soporte ventilatorio invasivo ni aquellos coinfectados con HIV. Sugerimos un interrogatorio riguroso y evaluar coinfecciones a fin de evitar el

subdiagnóstico, asegurar tratamiento adecuado y mejorar la evolución de las infecciones asociadas.

Como conclusión, sugerimos resaltar la importancia de la vacunación en COVID-19 en la población general y puntualmente en pacientes con antecedentes de enfermedades que pueden condicionar una peor evolución, así como también la búsqueda y seguimiento de pacientes con diagnóstico de TB a fin de asegurar un tratamiento efectivo. Recomendamos mantener la visión crítica y la búsqueda de patologías asociadas, principalmente en pacientes graves.

Reconocimientos

A Josefina Hernández Cunto, quien contribuyó con la traducción al inglés del título, resumen y palabras clave.

Referencias

1. World Health Organization, WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: december 2022 <https://covid19.who.int/>.
2. Ya-dong Gao, Mei Ding, Xiang Dong, Jin-jin Zhang, Ahmet Kursat Azkur, Dilek Azkur, *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; 76: 428-55.
3. Glaziou P, Charalambos Sismanidis KF, Raviglione M. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; 5: a017798.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. Available online: december 2022 <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
5. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín epidemiológico sobre tuberculosis en argentina N°4. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-tuberculosis-en-argentina-no-4>. Consultado en diciembre 2022.
6. Sanduzzi Zamparelli S, Mormile M, Sanduzzi Zamparelli A, Guarino A, Parrella R, Bocchino M. Clinical impact of COVID-19 on tuberculosis. *Le Infezioni in Medicina* 2022; 4: 495-500. doi: 10.53854/liim-3004-3.
7. Gopaldaswamy R, Subbian S. Corticosteroids for COVID-19 Therapy: Potential Implications on Tuberculosis. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 3773. doi.org/10.3390/ijms22073773.
8. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 10: 818-29
9. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
10. Palmero D, Levi A, Casco N, González N, González C, Pizarro M, *et al.* COVID-19 y tuberculosis en 5 hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *RAMR* 2020; 3: 251-4.

COVID-19 and tuberculosis co-infection: experience of an intensive care unit during the period of January-june 2022

Background: Coinfection with tuberculosis and COVID-19 has been shown to have a worse clinical course. Protective immunity is weakened in this situation, leading to failure to control both infections, reactivation of latent forms of TB and exacerbated progression of active cases. Furthermore, corticosteroid therapy used in the treatment of severe COVID-19 infections can lead to immunosuppression and precipitate TB progression.

Objectives: To describe the clinical characteristics, presentation and evolution of critically ill patients with COVID-19 and tuberculosis co-infection.

To evaluate the incidence and lethality of COVID-19 and tuberculosis association in intensive care.

Materials and methods: A retrospective, descriptive study was conducted. Twelve medical records of patients aged 18 years or older admitted to intensive care with a diagnosis of COVID-19 during the period January 2020 to July 2022 were reviewed. Descriptive statistics were used.

Results and discussion: Out of a total of 1014 medical records, 12 patients were found with co-infection (incidence 0.011). The global intensive care case fatality was 75%, at 45 days it was 83.3%. This was twice the overall case fatality of non-co-infected COVID-19 patients admitted during the same period (75% versus 37%). Patients requiring admission to mechanical ventilation had a 100% case fatality and those with acquired immunodeficiency virus infection had a 100% case fatality.

It is important to describe the findings and to alert to the worse evolution of those patients presenting with this association, in order to improve management and recommend searching for co-infection when clinical criteria require it.

Keywords: Co-infection, COVID-19, tuberculosis, intensive care



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>