

COINFECCIÓN DE COVID-19 Y TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

EDGAR VELÁSQUEZ GORTAIRE, MARTÍN SÍVORI, MÓNICA JAJATI, MARÍA F. TRULLÁS.

Unidad de Neumotisiología, Centro Universitario de Neumonología Dr. J. M. Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Hospital General de Agudos Dr. J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Resumen La pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 continúa causando una significativa morbi-mortalidad global. COVID-19 es una infección respiratoria aguda que puede afectar otros órganos. También la tuberculosis (TB) es una infección endémica que cursa típicamente con compromiso pulmonar y, en menor incidencia, extra-pulmonar. Hay escasa información sobre la coinfección de COVID-19 con TB extrapulmonar. El objetivo de esta comunicación fue presentar información sobre esa asociación en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires. Entre marzo 2020 y abril 2021 en nuestro Hospital se diagnosticaron 10 809 casos de COVID-19, 106 de TB y 20 de coinfección de ambas (incidencia 185 casos de TB/100 000 casos de COVID-19), superando más de seis veces su frecuencia media de TB/100 000 habitantes del país (31/100 000). De 20 casos diagnosticados de COVID-19 y TB, cinco presentaron compromiso extrapulmonar por TB (25%). La mediana de edad fue de 30 años (IC25-75, 28-31), tres (60%) eran de sexo femenino. La enfermedad asociada más frecuentemente vinculada fue la infección por virus de la inmunodeficiencia humana en tres personas (n = 3), bajo peso (n = 2), EPOC (n = 1) y adicción a drogas (n = 1). Tres presentaron compromiso extrapulmonar exclusivo del sistema nervioso central, dos pulmonar y pericárdico. Cuatro pacientes (80%) tuvo evolución favorable.

Palabras clave: tuberculosis extrapulmonar, COVID-19, tuberculosis, SARS-CoV-2

Abstract *Coinfection of COVID-19 and extrapulmonary tuberculosis.* The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic continues causing significant global morbidity and mortality. COVID-19 is an acute respiratory infection that can affect other organs. Tuberculosis (TB) is also an endemic infection that typically occurs with pulmonary involvement and very infrequently, with extra-pulmonary involvement. There is little information on extrapulmonary TB and COVID-19 coinfection. The objective of this communication was to present information about this association in a public hospital in the city of Buenos Aires. Between March 2020 and April 2021, our Hospital diagnosed 10 809 cases of COVID-19, 106 of TB and 20 of TB-COVID-19 coinfection (incidence 185 cases of TB/100 000 cases of COVID-19), exceeding more than six times the average frequency of TB/100 000 inhabitants of the country (31/100 000). Of these 20 cases diagnosed with COVID-19 and TB, five presented extrapulmonary involvement due to TB (25%). The median age was 30 years (CI25-75, 28-31), three (60%) of them were female. The most frequently associated infection was due to human immunodeficiency virus, (n = 3), underweight (n = 2), COPD (n = 1) and drug addiction (n = 1). Three presented exclusive extrapulmonary involvement of the central nervous system, two pulmonary and pericardial. Four patients (80%) had a favorable evolution.

Key words: extra-pulmonary tuberculosis, COVID-19, tuberculosis, SARS-CoV-2

PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- En publicaciones recientes se han descritos casos de coinfección de SARS-CoV-2 y tuberculosis pulmonar, pero existe muy poca información sobre la coinfección con tuberculosis extrapulmonar.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- El presente trabajo aporta información sobre la coinfección de SARS-CoV2 y tuberculosis extrapulmonar con predominio en mujeres jóvenes, con compromiso del sistema nervioso central y comorbilidades frecuentes asociadas, en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires.

La tuberculosis (TB) es un problema de salud mundial no resuelto, que afecta especialmente a países pobres en vía de desarrollo, asociado o no con otras comorbilidades. Es una enfermedad que afecta a personas en su mayoría pobres y desnutridas que viven en zonas densamente pobladas, en condiciones de hacinamiento e incluso situación de calle. La TB afianza la pobreza al aumentar los costos, reduce los ingresos, causa estigma y discriminación¹. Otros factores que pueden influir son menor producción y transporte de la medicación, menor apoyo nutricional, dificultad para la atención de la salud mental y control o tratamiento de otras enfermedades de base o comorbilidades como HIV, diabetes, cáncer¹.

A nivel mundial el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del año 2021 estima que 9.8 millones de personas enfermaron de TB en 2020, una cifra que ha ido disminuyendo lentamente en los últimos años². Se estima que hubo 1.2 millones de muertes por TB entre personas sin infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y 214 000 muertes adicionales entre personas HIV positivas². Los hombres (≥ 15 años) representaron el 58%; las mujeres el 35% y los niños (menores de 15 años) el 7%². En Argentina la OMS reportó una incidencia de TB de 14 000 (31/100 000 habitantes)³, la mortalidad fue de 1.5/100 000 habitantes en personas HIV negativas y de 0.6/100 000 habitantes en HIV positivos³. Los hombres representaron el 56%; las mujeres el 37% y los niños (menores de 15 años) el 7%³.

El Ministerio de Salud de la Argentina reportó en marzo 2021, que en el 2019 se registró una tasa de notificación por TB de 27.8 por 100 000 habitantes resultando 6% más alta que la del 2018 (26.2/100 000 hab)³. La Ciudad de Buenos Aires (CABA) en conjunto con provincia de Buenos Aires registraron el mayor número de casos concentrando el 61.1% de los casos notificados del país (37.2/100 000 habitantes). Para casos antes tratados, CABA comunicó la tasa más alta del país (7.8/100 000 habitantes)⁴.

En cuanto a COVID-19, enfermedad viral aguda causada por el SARS-CoV-2, a nivel mundial al 1 de octubre 2021, la OMS informó 233 503 524 casos confirmados de COVID-19 y 4 777 503 muertes en el mundo y un total de 6 143 369 655 dosis aplicadas de vacunas⁵. En Argentina desde el inicio de la pandemia hasta el 1 de octubre de 2021, se notificaron 5 258 466 casos confirmados de COVID-19 al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud⁶. Las jurisdicciones con mayor número de casos confirmados fueron Buenos Aires, Córdoba, Tucumán, CABA, Santa Fe, y San Juan⁷. La letalidad acumulada es de 2.1%⁷.

Con respecto a coinfección de TB y COVID-19 existe poca bibliografía disponible. En Argentina se han realizado tres publicaciones. El informe de TB del Ministerio de Salud reportó 855 casos activos de TB asociados COVID-19⁴. Otras dos publicaciones que informan una serie de 23 casos en cinco hospitales, y otra de tres casos, ambas en hospitales públicos de CABA. En dichos trabajos el diagnóstico fue simultáneo, el período de internación fue prolongado debido al tratamiento anti-TB^{8, 9}.

La TB no está considerada como una comorbilidad frecuente de COVID-19, sin embargo, puede entorpecerse el manejo clínico de la coinfección debido al uso en formas graves de la enfermedad de inmunomoduladores (dexametasona, etc.) que podrían reactivar una TB latente. La TB puede predisponer a enfermedad grave de COVID-19, puede producir además toxicidad hepática acumulativa, etc¹⁰.

Existe menor información aún sobre casos de la asociación de TB extrapulmonar y COVID-19. Sin embargo, en la serie publicada por Palmero y col., se informaron tres pacientes con compromiso extrapulmonar por TB (dos pleurales y uno de meningitis)⁸.

A nivel internacional también existen pocas publicaciones. Tadolini y col., en un estudio multicéntrico de 49 pacientes detectaron la presencia de *M. tuberculosis* con compromiso pulmonar en 36/49 casos, en formas asociadas pulmonar y extrapulmonar en 12/49, y compromiso único extrapulmonar en 1/49¹¹. En otra publicación de Stochino y col., en un hospital italiano, se detectaron veinte pacientes de COVID-19 con coinfección por *M. tuberculosis*, 16/20 con compromiso pulmonar y 4/20 con afectación pulmonar y extrapulmonar¹².

Recientemente Gerstein informó un caso de infección simultánea de COVID y TB peritoneal¹³.

El objetivo de esta publicación es revisar el diagnóstico y la clínica por coinfección de estos patógenos haciendo énfasis en la manifestación extrapulmonar de la TB.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de la cohorte de pacientes con TB extrapulmonar y coinfección por coro-

navirus SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital desde el 2 de marzo de 2020 hasta el 30 de abril de 2021.

Se consideraron casos de COVID-19 a aquellos enfermos en los que se obtuvo una muestra por hisopado nasofaríngeo (HNF) positivo para SARS-CoV-2.

Se consideraron casos confirmados de TB a aquellos en los que se obtuvo desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis* en un medio de cultivo, o casos altamente sospechosos a los diagnosticados por criterios clínicos, de laboratorio, imagenológicos y por respuesta al tratamiento. Se consideró localización extrapulmonar a toda forma de presentación no pulmonar o aquellas formas que incluyeran afectación pulmonar y de otro órgano en forma simultánea.

Bajo peso se definió como un peso igual o menor a 50 kg.

Las variables continuas se expresaron en media \pm desvío estándar (DE), en caso de distribución gaussiana, o mediana y rango intercuartilo veinticinco y setenta y cinco (IC 25-75), en caso de distribución no gaussiana. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes.

Resultados

En el período analizado, de un total de 38 566 sospechosos de COVID-19, fueron confirmados 10 809 de infección por SARS-CoV-2.

Se diagnosticaron en el mismo período 106 casos de TB. Del total de ellos, 20 fueron coinfecciones de SARS-CoV-2 y TB (incidencia 185 casos de TB/100 000 casos de COVID-19). Cinco de ellos presentaron compromiso extrapulmonar por TB (25%).

Con respecto a los cinco casos de TB extrapulmonar y coinfección de COVID-19, la mediana de edad fue de 30 años (IC25-75, 28-31), tres (60%) eran de sexo femenino, tres de nacionalidad argentina, uno boliviana y uno pakistaní.

La enfermedad asociada más frecuentemente vinculada fue la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en tres personas (60%), uno de esos casos tenía antecedentes de infección por dengue. Se observó bajo peso en dos pacientes. Un caso presentaba daño pulmonar estructural previo (enfermedad pulmonar obstructiva crónica- EPOC) y uno adicción a drogas (consumo de varias sustancias) (Tabla 1).

La localización extrapulmonar más frecuente fue en sistema nervioso central (SNC), con 3 de los 5 casos. Las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostraron hipoglucorraquia e hiperproteorraquia (Tabla 1).

Se obtuvo cultivo positivo para *M. tuberculosis* en 3 de los 5 casos, sensibles a isoniacida y rifampicina, dos de esputo (pulmonar y pericárdica), y una muestra de SNC (lesión ocupante encefálica - LOE).

En las formas que tuvieron un compromiso pulmonar y pericárdico se evidenció en las tomografías computarizadas (TC) de tórax, predominantemente imágenes de mayor atenuación con tendencia a la cavitación, áreas en vidrio esmerilado (VE). Una paciente con enfisema presentó algunas áreas de VE con tendencia a la consolidación (Fig. 1A). La Fig 1B muestra áreas en VE difuso bilateral, acompañado de imágenes micronodulillares.

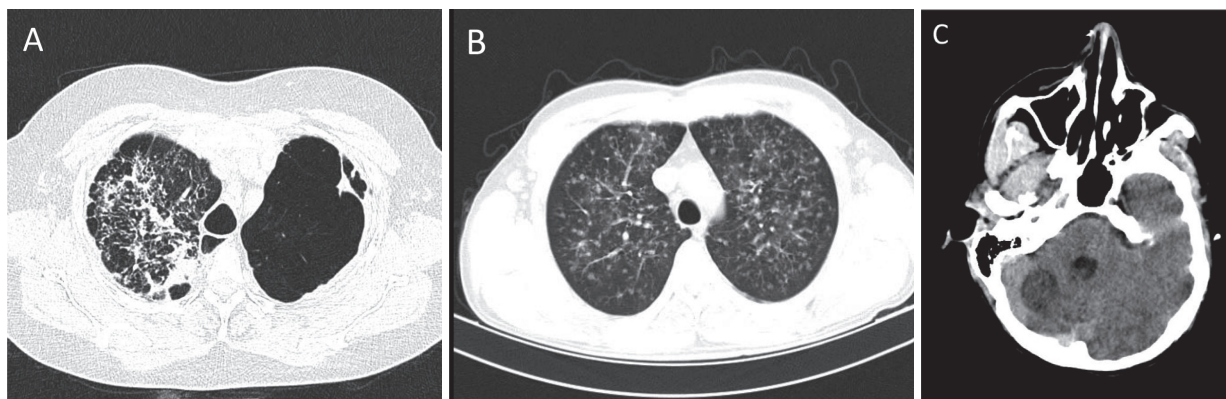
En uno de los casos con compromiso de SNC, en la TC de cerebro se evidenció una imagen hipodensa compatible con LOE (Fig. 1C).

TABLA 1.– Características demográficas y clínicas de 5 pacientes con tuberculosis extrapulmonar y COVID-19

Características	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad	28	27	57	31	30
Peso	60	50	60	63	41
Antecedentes	Abuso de drogas	HIV	HIV, EPOC	HIV	No
Cultivo <i>M. tuberculosis</i>	Positivo (LOE)	Negativo	Positivo (esputo)	Negativo	Positivo (esputo)
Localización extrapulmonar	SNC	SNC	Pulmón y pericardio	SNC	Pulmón y pericardio
PCR COVID	Detectable	Detectable	Detectable	Detectable	Detectable
Glucosa en LCR	40 mg/dl	48 mg/dl	N/A	11 mg/dl	N/A
Proteínas en LCR	135 mg/dl	56 mg/dl	N/A	237 mg/dl	N/A
Citológico en LCR	12 (80% MN)	67 (98% MN)	N/A	26 (90% MN)	N/A
Panel viral en LCR	Negativo	Negativo	N/A	Negativo	N/A

HIV: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; N/A: no aplica; MN: mononuclear; LOE: lesión ocupante encefálica

Fig. 1.- Imágenes tomográficas de pacientes con tuberculosis y COVID-19. A: Enfisema buloso, en pulmón contralateral tractos cicatrizales. B: Imágenes en vidrio esmerilado difuso bilateral, acompañado de imágenes micronodulillares. C: Tomografía computarizada de cerebro que muestra imagen hipodensa derecha, la anatomía patológica mostró células con contenido nectrotizante y caseificante compatible con tuberculoma, el cultivo fue positivo para *M. tuberculosis*.



Uno de los cinco enfermos diagnosticados de coinfección, falleció (por complicaciones de COVID-19).

Discusión

Se ha determinado que la incidencia de coinfección de TB y COVID-19 en nuestro Hospital es seis veces mayor a la media del país. La cuarta parte de los casos de coinfección COVID-19 - TB presentó formas extrapulmonares de TB. La asociación se ha observado predominantemente en pacientes jóvenes, de sexo femenino, argentinos, con afectación del SNC especialmente y con comorbilidades asociadas.

El curso de la pandemia ha sido un proceso prolongado, que ha limitado el acceso a medicación, pero sobre todo a la detección a tiempo de varias enfermedades, en especial las respiratorias, dentro de éstas, la TB es una de las enfermedades endémicas que debemos tener presente y seguir sospechándola, tanto en Argentina como en otros países de Sudamérica.

Con respecto a coinfección entre COVID-19-TB, en el Boletín N°4 del Ministerio de Salud de Argentina sobre TB (datos de vigilancia epidemiológica al 21/12/2020) se vincularon los registros de TB y COVID-19, y se encontraron 8 791 casos confirmados de COVID-19 con diagnóstico o comorbilidad previa relacionada con TB. En los registros de los 477 115 casos confirmados de COVID-19 la prevalencia del antecedente de TB fue de 1.8 % (8 791 casos)⁴. En un 9.7 % (855) del total de casos de TB-COVID-19, la TB se había notificado en 2020, al igual que el COVID. Una mayor proporción eran varones⁴. No se discrimina si los casos de TB son solamente con compromiso pulmonar y/o extrapulmonar.

En la serie de casos de Palmero y col., de un total de veintitrés casos, solo tres tuvieron compromiso extrapul-

monar (dos pleurales, uno meníngea), la mayor cantidad de enfermos eran personas jóvenes, y 4 de los 23 casos (17%) eran HIV positivos⁸. Las TC de tórax mostraron concomitantemente imágenes cavitarias, nodulillares y micronodulillares, árbol en brote y derrame pleural⁸. En nuestra serie de casos hay también afectación en personas jóvenes, tres de cinco con diagnóstico previo de HIV; predomina el sexo femenino, y se observó un número mayor de casos con localización en SNC. Las TC mostraron en una paciente un daño estructural previo asociado a EPOC (enfisema), además de imágenes en vidrio esmerilado.

Vanzetti y col., obtuvieron datos de localización pulmonar, un grupo eran obesos y hacinados, la evolución fue favorable⁹. En nuestra serie de casos se evidenció el compromiso de formas extrapulmonares y/o pulmonares, bajo peso, en la evolución de nuestros pacientes se reporta un óbito, además no obtuvimos el aislamiento de *M. tuberculosis* en todos los casos.

En dichos trabajos el diagnóstico de ambas enfermedades fue simultáneo, las imágenes radiológicas fueron mixtas con evolución favorable, pero con un período de internación prolongado debido al tratamiento anti-TB.

En el registro de la base de datos del Ministerio de Salud, sobre 1.5 millones de COVID-19, se han reportado 855 de TB activa (incidencia 55.2/100 000 casos de COVID-19)⁴. En nuestro hospital en el mismo período, sobre 38 566 COVID-19 se han diagnosticado 106 TB (incidencia 185/100 000), 6 veces más que el promedio país. Eso se podría deber a que la población que accede a nuestro Hospital, está muy asociada a graves problemas sociales (pobreza, falta de vivienda), inmunocompromiso (HIV sin tratamiento) y desnutrición.

Del registro nacional, el 56.6% de los pacientes con ambas infecciones son de sexo masculino, y el 50% del total tiene entre 20 y 39 años⁴. Requirieron internación en

piso 36.8% (n = 355) y en UTI 8.9% (n = 28)⁴. La tasa de letalidad fue de 10.1% cinco veces más de la comunicada para la infección COVID-19 sola (2.1%) y el doble que la de TB activa sola (5.3%)⁴. El grupo etario con mayor letalidad fue en mayores de 60 años⁴. El escaso número de casos de nuestra serie, hace que se relativice la tasa de letalidad que duplica la media país, existió un único óbito.

Comparando con la serie de Tadolini y col., la afectación pulmonar y extrapulmonar (ósea, pleural y ganglionar) fue del 24.5% (12/49 casos), pero el compromiso único extrapulmonar fue de 2% (1/49 casos)¹⁰.

Stochino y col., en un hospital italiano, obtuvieron en 4/20 casos una afectación pulmonar y extrapulmonar, la mayor asociación fue a nivel renal y de SNC, incluyendo principalmente el compromiso pulmonar¹¹.

De nuestros enfermos 3/5 eran HIV positivos, tres con compromiso de SNC y dos pulmonar y pericárdico (los casos de afectación pericárdica por TB están vinculadas con inmunosupresión y HIV), además uno presentó abuso crónico de sustancias.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se puede determinar que no se obtuvo el desarrollo de cultivo positivo en todos los casos (2/5). En ellos se decidió mantener el tratamiento empírico que se había iniciado debido a que se descartaron otras entidades clínicas y esto puede estar sujeto también a que el porcentaje de positividad del cultivo para *M. tuberculosis* en muestras extrapulmonares disminuye según la localización. Idéntico criterio fue utilizado por otros investigadores⁸.

Se ha determinado que la incidencia de coinfección en un hospital público de la ciudad de Buenos Aires de TB y COVID-19 es seis veces su frecuencia la media del país. La cuarta parte de ellos se ha presentado con formas extrapulmonares de TB. Esta asociación se ha observado predominantemente en pacientes jóvenes, de género femenino, afectación especialmente del SNC y con comorbilidades asociadas.

Si bien es cierto que es un número muy reducido de casos, dado que no hay estudios publicados en Argentina, se ha decidido su comunicación.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Saunders MJ, Evans CA. COVID-19, tuberculosis, and poverty: preventing a perfect storm. *Eur Respir J* 2020;56(1):2001348.
2. World Health Organization. Tuberculosis profile: Global 2021. En: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22EN%22&entity_type=%22group%22&group_code=%22global%22; consultado octubre 2021.
3. World Health Organization. Tuberculosis profile: Argentina 2021. En: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22AR%22; consultado octubre 2021.
4. Boletín sobre Tuberculosis en la Argentina N° 4. Año IV-Marzo 2021. Ministerio de Salud de la Nación. En: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/boletin-epidemiologico-tuberculosis-2021.pdf>; consultado mayo 2021.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. En: <https://covid19.who.int/>; consultado octubre 2021.
6. Ministerio de Salud de la Nación. Sala de situación Coronavirus online. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/sala-situacion>; consultado octubre 2021.
7. Boletín Integrado de Vigilancia de COVID-19 N° 564. SE 34/2021. Ministerio de Salud de la Nación. En: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n554-se-242021>; consultado septiembre 2021.
8. Palmero D, Levi A, Casco N, et al. COVID-19 y tuberculosis en 5 hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Rev Am Med Respir* 2020; 20: 251-4.
9. Vanzetti CP, Salvo CP, Kuschner P, Brusca S, Solveyra F, Vilela A. Coinfección Tuberculosis y COVID-19 [Tuberculosis and COVID-19 coinfection]. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: Suppl 6:100-3.
10. Ritacco V, Kantor IN. Tuberculosis y COVID-19. Una relación peligrosa. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: Suppl 6:117-118.
11. Tadolini M, Codecasa LR, García-García JM, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J* 2020;56(1):2001398.
12. Stochino C, Villa S, Zucchi P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J* 2020;56(1):2001708.
13. Gerstein S, Khatri A, Roth N, et al. Coronavirus disease 2019 and extra-pulmonary tuberculosis co-infection – A case report and review of literature. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2021; 22:100213.