



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

Coinfección de micosis sistémica y tuberculosis
pulmonar en un hospital público de Lima.

Nombre del Autor: Donny José Espinal Monzón

Nombre del Asesor: Enrique Morello Bustios

LIMA – PERÚ

2019

1. RESUMEN

La tuberculosis es uno de los principales problemas de salud a nivel nacional, por ser una enfermedad prevalente. Se ha visto, asociación con la micosis, sobre todo en zonas tropicales. Por ello, el objetivo de este proyecto es determinar la frecuencia de la coinfección de tuberculosis activa con Micosis Sistémica de los pacientes con tuberculosis activa en pacientes hospitalizados en HCH, así como cuál es el agente micótico más común en la coinfección de micosis sistémica con tuberculosis, las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y micosis sistémica. Para ello, se realizará un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos.

La captación de casos se realizará en la oficina de estadística del Hospital Cayetano Heredia y posterior recolección de información comprenderá la revisión de las historias clínicas, las cuales serán solicitadas a la oficina de mesa de partes del HCH; se elaborará una ficha especial, para que el investigador principal realice la recolección de datos. Como se trata de un estudio de tipo retrospectivo y observacional, sólo se revisarán historias clínicas y se llenará un formato prediseñado.

En Perú, un país con alta prevalencia de dichas enfermedades, solo existen trabajos aislados de prevalencia de micosis sistémicas en zonas endémicas, sin embargo, aún no se cuenta con un estudio descriptivo en el cual se determine estadísticamente dicha co-infección, desconociéndose así, la frecuencia y características clínicas de estos cuadros clínicos.

Palabras claves: Coinfección, Micosis sistémica, Tuberculosis pulmonar

2. INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (TB) es la primera causa de mortalidad en el mundo, de causa infecciosa. Por lo que constituye uno de los principales problemas de salud a nivel nacional e internacional, sobretodo en nuestro país en donde es una enfermedad prevalente (1).

La micosis sistémica es un problema de salud, sobre todo en zonas tropicales. Estos hongos son patógenos potenciales en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con alguna enfermedad preexistente y pacientes con una larga historia de uso de antibióticos (2). Siendo las razones para una mayor prevalencia, la disminución del sistema inmune debido a la tuberculosis y el uso de fármacos antituberculosos de acción no específica, que promueven el crecimiento y la reproducción de la flora fungosa y a su vez agravan el proceso subyacente en los tejidos pulmonares (2,3).

Las dos micosis sistémicas más prevalentes son la candidemia y la aspergilosis invasiva, las cuales son causas importantes de morbilidad y mortalidad, otros agentes micóticos o presentaciones clínicas diferentes son importantes en regiones específicas. Perú tiene altas tasas de tuberculosis, por lo que hay un número importante de pacientes con secuelas pulmonares, que son susceptibles a la aspergilosis pulmonar crónica, incluido el aspergiloma (2,4). Además, la diversidad ecológica de Perú favorece la presencia de varias micosis endémicas como la Esporotricosis, la Paracoccidioidomicosis y la Histoplasmosis. Los datos epidemiológicos sobre las enfermedades micóticas son limitados en Perú y la estimación de la carga de hongos no se tiene con precisión.

En la literatura internacional, existen diversos estudios en donde se describe la correlación entre la tuberculosis y los principales agentes micóticos, como *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus* dependiendo de la distribución geográfica y la composición genética; sin embargo, la *Cándida albicans* es la levadura más común aislada de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, por lo que se le atribuye ser el principal agente de causar infecciones secundarias severas (5).

Otra relación muy estudiada, es Paracoccidioidomicosis (PCM) y Tuberculosis. Describiéndose una relación en simultáneo o secuencialmente (6). Los datos indican que la frecuencia de esta combinación varía de 5.5 a 19% (7). Una disminución de la inmunidad celular puede ser el principal desencadenante de ambas enfermedades, en los que se describe la producción deficiente de ciertas citocinas, como la interleucinas e interferón gamma, así como de sus receptores; lo que predispone a los pacientes a la TB y a la paracoccidioidomicosis (8,9).

La combinación de PCM y TB es una condición inusual cuyo diagnóstico puede representar un desafío para los profesionales de la salud debido a la similitud entre sus presentaciones clínicas y radiológicas. El desarrollo de estas infecciones en pacientes inmunocompetentes es extremadamente poco común, con pocos casos reportados hasta el momento (10).

Se ha descrito, además, la relación entre Histoplasmosis y Tuberculosis, las cuales están entre las cuatro principales enfermedades que definen al Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), siendo la Histoplasmosis diseminada, la primera causa de muerte relacionada con el SIDA en 2005.

La histoplasmosis y la tuberculosis durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Con una mayor inmunodeficiencia, la diseminación del patógeno causa una evolución rápida y fatal en ausencia de tratamiento. El diagnóstico biológico a través de la identificación del patógeno por cultivo es larga y, a veces, difícil en casos de inmunosupresión profunda. Además, las técnicas de detección antigénica rápida y sensible no están disponibles en la mayoría de los países.

La naturaleza no específica de los hallazgos clínicos, biológicos, histológicos y radiológicos de estas dos enfermedades dificulta el diagnóstico diferencial de la Histoplasmosis en áreas

endémicas de la enfermedad. Por lo tanto, numerosas publicaciones informan casos de Histoplasmosis que imitan a la tuberculosis, más a menudo debido a la ausencia de instalaciones de diagnóstico o porque no se consideró el diagnóstico de histoplasmosis (11).

En países en subdesarrollo, en una serie de casos de pacientes con SIDA, se evidenció que pueden morir de Histoplasmosis confundidos con Tuberculosis multirresistente. En la Guayana Francesa, debido a su alta incidencia, los médicos generalmente sospechan Histoplasmosis y TB en pacientes inmunosuprimidos al ingreso. Las hospitalizaciones prolongadas a menudo son necesarias para la identificación de patógenos infectantes mediante procedimientos invasivos. El cribado micológico y micobacteriológico se realiza sistemáticamente. En este contexto, un estudio comparativo entre la TB y la Histoplasmosis parece sencillo y podría ser útil. Una revisión sistemática de la literatura mostró que, desde 1906, no se han realizado estudios sobre el diagnóstico diferencial de tuberculosis e histoplasmosis (12).

Debido a la similitud en las características clínicas de la tuberculosis y micosis sistémica, muchas veces se retrasa el diagnóstico oportuno en estos pacientes sobre todo en zonas en donde no se cuenta con apoyo diagnóstico, ya sea por imágenes o laboratorial. Es por ello que se han realizado diversos estudios en diferentes países sobre la relación entre estas dos patologías, sobretodo en Brasil.

En Perú, un país con alta prevalencia de dichas enfermedades, solo existen trabajos aislados de prevalencia de micosis sistémicas en zonas endémicas, y se describieron co-infecciones en algunos casos (13,14); sin embargo, aún no se cuenta con un estudio descriptivo en el cual se determine estadísticamente dicha co-infección, desconociéndose así, la frecuencia y características clínicas de estos cuadros clínicos. Por lo que, se realiza este estudio con el objetivo de describir la presencia simultánea o secuencial de micosis sistémica en pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa.

3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de la co-infección de Micosis Sistémica y tuberculosis pulmonar activa en pacientes hospitalizados en HCH en el periodo 2010-2017?

Objetivo general

- Determinar la frecuencia de la coinfección de tuberculosis activa con Micosis Sistémica de los pacientes con tuberculosis activa en pacientes hospitalizados en HCH en el periodo 2010-2017.

Objetivos específicos

- Determinar cuál es el agente micótico más común en la coinfección de micosis sistémica con tuberculosis activa en pacientes del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2010-2017.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y micosis sistémica en pacientes del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2010-2017.
- Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y micosis sistémica en pacientes del Hospital Cayetano Heredia en el periodo 2010-2017.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

a) Diseño del estudio

Se realizará un estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos.

b) Población

Criterios de inclusión

- Historia de paciente con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar confirmada (cultivo e identificación de *Mycobacterium tuberculosis*) o micosis sistémica (examen directo y / o cultivo de hongos), en el periodo 2010-2017.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de enfermedad por micosis sistémica
- Historia clínicas incompletas, que no permitan definir casos confirmados.
- Pacientes menores de edad

c) Muestra

Unidad de análisis:

Pacientes con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar confirmada (cultivo e identificación de *Mycobacterium tuberculosis*) admitidos al Hospital Nacional Cayetano Heredia, en el periodo 2010-2017.

Tamaño muestral:

Se incluirá a todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis durante el periodo de 7 años y el diagnóstico de micosis sistémica se realizó mediante estudio directo de muestras estériles utilizando KOH 20% y / o estudios anatomopatológicos utilizando tinciones especiales (Plata metamina de Grocott, Azul de lactofenol, Anaranjado de acridina, Safranina y PAS).

d) Definiciones operacionales de las variables

Variables:

Caso de tuberculosis: Paciente a quien se inició tratamiento antituberculoso. Puede ser:

Pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis con compromiso del parénquima pulmonar con confirmación bacteriológica microbiológica (baciloscopia-cultivo-prueba molecular)

Extra-pulmonar: Persona a quien se le diagnostica tuberculosis en órganos diferentes a los pulmones. El diagnóstico se basa en un cultivo, prueba molecular positiva y/o evidencia histopatológica.

Variables independientes:

- Peso basal: peso en kg al momento del enrolamiento.
- Sexo: género de paciente.
- Edad: años cumplidos al momento del diagnóstico de TB
- Ocupación: variable nominal según referencia de paciente.
- Lugar nacimiento: variable nominal de 3 opciones; costa, sierra, selva. De acuerdo a ciudad y región de nacimiento.

- Tipo de tuberculosis: variable nominal categórica dicotómica que incluye sitio pulmonar o extrapulmonar.
- Infección por VIH: status de infección presente si tiene prueba de tamizaje reactiva o antecedente de infección previa.
- Agente micótico diagnosticado: Variable nominal de acuerdo a la evidencia microbiológica.

e) Procedimientos y técnicas

La captación de casos se realizará en la oficina de estadística del Hospital Cayetano Heredia y posterior recolección de información comprenderá la revisión de las historias clínicas, las cuales serán solicitadas a la oficina de mesa de partes del HCH; se elaborará una ficha especial en donde se registrará de forma sistemática los datos recolectados de las historias clínicas.

El investigador principal realizará la recolección de datos por el tiempo de 1 mes con un promedio de 4 horas diarias.

Los asesores realizarán la revisión y la ayuda para el procesamiento de datos aproximadamente todo el tiempo que dure el proyecto.

Como se trata de un estudio de tipo retrospectivo y observacional, sólo se revisarán historias clínicas y se llenará un formato prediseñado, por lo que no se necesitarán equipos especiales para realizar la investigación.

f) Aspectos éticos del estudio

Al tratarse de un estudio descriptivo, sin intervención de pacientes, no supone un riesgo para el paciente, por lo que no requiere consentimiento informado.

Se presentará el protocolo al Comité de Ética de Universidad Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

g) Plan de análisis

Las variables con distribución normal serán reportadas con medias y desviación estándar. Las variables con distribución no normal serán reportadas con medianas y rangos intercuartiles.

Las variables categóricas serán reportadas por medio de frecuencias absolutas y relativas

Se utilizará el programa Microsoft Excel 2010 para la elaboración de las tablas y una base de Datos. Para el análisis estadístico se confeccionarán tablas utilizándose el programa estadístico SPSS, en donde las proporciones (tales como la variable sexo) serán analizadas con el método chi cuadrado y las medias (como la variable edad) serán analizadas con el método t-Student.

5. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:

1. Informe Operacional Año (2014) Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis, MINSA, Lima
2. Rapp RP. Changing strategies for the management of invasive fungal infections. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 29S-32S.
3. Smith E, Orholm M (1990) Trends and patterns of opportunistic diseases in Danish AIDS patients 1980–1990. *Scand J Infect Dis* 22(6):665–672
4. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC (2011) Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull WHO* 89:864–872
5. Arendrup MC (2010) Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16:445–452
6. Nogueira SA, Caiuby MJ, Vasconcelos V, Halpern M, Gouveia C, Torpe B, et al. Paracoccidioidomycosis and tuberculosis in AIDS patients: reporto of two cases in Brazil In *J Infect Dis* 1998; 2: 168-172.
7. Pato AM, Giusiano G, Mangiaterra M. Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes Province, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 161-5.
8. Schluger NW. The pathogenesis of tuberculosis - the first one hundred (and twenty-three) years. *Am J Resp Cell Mol Biol.* 2005;32(4):251-56.
9. Londero AT. Paracoccidioidomicose: patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *J Pneumol.* 1986; (12):41-60.
10. Reynaldo, Tiago .Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol.* 2007;33 (3):295-300.
11. Greene L, Peters B, Lucas SB, Pozniak AL, 2000. Extrapulmonary tuberculosis masking disseminated histoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect* 76: 54–56.
12. Antoine Adenis, Mathieu Nacher, Matthieu Hanf, Célia Basurko, Julie Dufour, Florence Huber, Christine Aznar, Bernard Carme, and Pierre Couppie. Tuberculosis and Histoplasmosis among Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients: A Comparative Study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 90(2), 2014, pp. 216–223.
13. Walter Gómez, Miriam Guevara, Carlos Cortegana, Pedro Obregon, Juan Motta, Nancy Antholveg. Seroprevalencia de micosis pulmonares en pacientes con sintomatología de enfermedad respiratoria crónica baja. Alto Huallaga, Perú 2004. *An Fac Med Lima* 2006; 67(2).
14. Nunura R, Juan, Salazar M, Daniela, Vásquez L, Tania, Endo G, Sergio, Rodríguez F, Alejandrina, & Zerpa L, Rito. (2010). Paracoccidioidomycosis y TBC-MR en portador de VIH/VHC. *Revista chilena de infectología*, 27(6), 551-555.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

CRONOGRAMA	Marzo 2018	Abril 2018	Mayo-julio 2018	Agosto-Setiembre 2018	Octubre-Diciembre 2018
Revisión bibliografía	X				
Realización de Protocolo		X			
Presentación de Protocolo		X	X		
Recolección de Información			X		
Análisis de datos				X	
Informe final					X
Divulgación y publicación					X

PRESUPUESTO							
Rubros	Costo unitario (Soles)	# de veces	Unid. por vez	Costo por item	Aportes	Financiado	Total
Servicios							
Teléfono	S/. 10	10	1	S/. 100	0	investigadores	S/. 100
Movilidad							
HNCH	S/. 3	50	1	S/. 1.50	0	Investigadores	S/. 150
Útiles para realizar el procedimiento							
Lapiceros	S/. 0.5	4	1	S/. 2	0	Investigadores	S/. 2
Fólder	S/. 5	1	1	S/. 5	0	Investigadores	S/. 5
Fotocopias	S/. 0.1	150	1	S/. 15	0	Investigadores	S/. 15
Impresiones	S/. 0.2	150	1	S/. 30	0	Investigadores	S/. 30
Gastos imprevistos	S/. 100	1	1	S/. 100		Investigadores	S/. 100
						Total	S/. 302

8. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha actual:

Fecha nacimiento: / / **Sexo:** F M

Lugar de Residencia:

Distrito..... provincia.....departamento.....

Trabaja: SI NO

Ocupación:

Peso:kg

Consumo de drogas: SI NO

Servicio donde fue hospitalizado:

Medicina Infectología Cirugía Ginecología Emergencia

Fecha de ingreso al hospital.... /...../.....

Diagnóstico de Tuberculosis: En la hospitalización En centro salud

Diagnóstico de TB:

BK cultivo Clínico-radiológico Histología

Tipo de tuberculosis: Pulmonar Extrapulmonar sitios:

Inicio de síntomas: días

BK positivo: Si (+) (++) (+++) No

Fecha de diagnóstico de tuberculosis: .../...../....

Tuberculosis MDR? Sí No

Fecha de inicio tratamiento TB: /...../.....

DATOS LABORATORIALES E IMÁGENES

Hemograma: leucocitos:cel/ml N..... %, E.....%, B.....%, M.....%, L....%

AGA: pH PO2 PCO2 HCO3 Saturación O2

Urea

Creatinina

Glucosa:

HIV (+): SI NO

TGO:TGP..... FALC..... GGTP.....DHL:

Radiografía de tórax:

Patrón radiológico predominante: Intersticial Alveolar Nodular Cavitario

¿Compromiso pleural? Si No

Derrame pleural Neumotórax

Compromiso mediastinal? Si No