

# Influencia del SARS-CoV-2 en la progresión de infección a enfermedad tuberculosa. A propósito de 3 casos

## *Influence of SARS-CoV-2 On the Progression of Infection to Tuberculous Disease. About 3 cases*

Ubal, Leonardo German<sup>1,2</sup>; Acosta, María Alejandra<sup>1</sup>; Oviedo, Eduardo Enrique<sup>1</sup>; Fernández, Rocío Guadalupe<sup>1</sup>; Appiolaza, Alejandra<sup>1</sup>; Kevorkof, Gregorio Varujan<sup>1,2</sup>

Recibido: 29/07/2022

Aceptado: 30/11/2022

### Correspondencia

Leonardo Ubal

E-mail: leoub6@hotmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** Es probable que el SARS-CoV-2 favorezca el paso de infección a enfermedad tuberculosa. Si bien la información es limitada, existen avances en la comprensión de la interacción COVID-19 y tuberculosis. Nuevas investigaciones arrojaron similitudes inesperadas en la patogenia y evolución de la coinfección. Linfopenia prolongada, hiperinflamación, lesión del tejido pulmonar y desequilibrio en los subconjuntos de células T CD4+ asociados con COVID-19 podrían propagar la infección por *M. tuberculosis* y progresión de la enfermedad.

**Casos clínicos:** Presentamos tres pacientes jóvenes, sin comorbilidades, con factores de riesgo para infección tuberculosa latente, diagnosticados de tuberculosis pulmonar posterior cursado COVID-19 leve, de tratamiento sintomático (no corticoideo).

**Discusión:** Estos casos plantean el probable impacto del SARS-CoV-2 en el paso de infección tuberculosa latente a enfermedad, excluida la ya demostrada influencia de los corticoides y formas graves de COVID-19. Existe cada vez más evidencia que refuerza esta idea.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; tuberculosis

### ABSTRACT

**Introduction:** SARS-CoV-2 is likely to favor the transition from infection to tuberculosis disease. Although information is limited, there is progress in understanding the interaction between COVID-19 and Tuberculosis. New investigations yielded unexpected similarities in the pathogenesis and evolution of the coinfection. Prolonged lymphopenia, hyperinflammation, lung tissue injury, and imbalance in CD4+ T-cell subsets associated with COVID-19 could propagate *M. tuberculosis* infection and disease progression.

**Clinical cases:** we present three young patients, without comorbidities, with risk factors for Latent Tuberculous Infection, diagnosed with pulmonary Tuberculosis post mild COVID-19, treated symptomatically (not corticosteroids).

<sup>1</sup> Hospital Tránsito Cáceres de Allende (HTCA), Servicio de Neumonología, Córdoba Capital, Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup> Cátedra de Clínica Médica II, UHMI N° 5 HTCA, Facultad de Ciencias Médicas-Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina.

**Discussion:** These cases raise the probable impact of SARS-CoV-2 in the transition from Latent Tuberculous Infection to disease, excluding the already proven influence of corticosteroids and severe forms of COVID-19. There is increasing evidence to support this idea.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; tuberculosis

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, la comunidad mundial se enfrentó a un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), causante de la COVID-19.<sup>1</sup> Como resultado de la interrupción de los servicios de control de tuberculosis (TB) durante la pandemia, en 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) registró una disminución en el número global de personas diagnosticadas y tratadas por TB y un aumento de las muertes por primera vez en más de una década.<sup>2, 3</sup>

La COVID-19 puede afectar a las personas infectadas o enfermas con TB, antes, durante o una vez curadas, lo que facilita en algunos casos el paso de infección tuberculosa latente (ITBL) a enfermedad y que también aumenta la posibilidad de hacer más grave la evolución de la TB por mayor extensión de las lesiones pulmonares.<sup>3-5</sup>

Se ha demostrado que las personas con TB tienen mayor riesgo de muerte por COVID-19<sup>3</sup> y que el uso de corticoides tanto para la etapa aguda como de la neumonía organizada post-COVID-19 puede conducir a la reactivación de la TB.<sup>1, 2, 5</sup> También se ha observado que la evolución “desfavorable” de la COVID-19 supone un aumento del riesgo de progresión de ITBL a TB activa.<sup>6</sup>

La información aún es limitada, pero cada vez se comprende mejor la interacción de ambas patologías y es probable que la COVID-19 favorezca el paso de enfermedad a infección tuberculosa, independientemente de la gravedad de su cursado.<sup>7</sup>

Nuevas investigaciones sobre los mecanismos moleculares y celulares de las infecciones por *M. tuberculosis* y SARS-CoV-2 han arrojado similitudes inesperadas en la patogenia y evolución de la coinfección. La linfopenia a largo plazo, la hiperinflamación, la lesión del tejido pulmonar y el desequilibrio en los subconjuntos de células T CD4+ asociados con la COVID-19 podrían propagar la infección por *M. tuberculosis* y progresión de la enfermedad.<sup>1, 8</sup>

La coexistencia de TB y COVID-19 se presenta en Argentina con un número aún no determinado, con un riesgo que suponemos aumentado.<sup>2, 9, 10</sup>

Se presentan tres casos clínicos de pacientes jóvenes, sin comorbilidades relevantes, con factores de riesgo para ITBL (personal de salud - contacto familiar), que fueron diagnosticados de TB pulmonar posterior al cursado de infección por COVID-19 leve, de tratamiento ambulatorio y sintomático (no corticoideo).

## CASOS CLÍNICOS

**Caso N.º 1:** Paciente femenina de 25 años, médica residente. Tiene diagnóstico de prolactinoma, medicada con cabergolina. Niega antecedentes alérgicos, quirúrgicos o tóxicos. Sin familiares o convivientes con antecedentes de TB. Cumplió con el esquema completo de vacunas contra SARS-CoV-2 y recibió la BCG en la niñez. Padece COVID-19 en mayo de 2021 con síntomas leves de vía aérea superior (VAS), cefalea, tos seca, anosmia y ageusia; sin compromiso pulmonar.

Luego del cursado de la COVID-19, permaneció con tos seca, adjudicada inicialmente a secuelas posvirales. En julio de 2021, se agregan episodios de sudoración nocturna, pérdida de peso y ocasionalmente sibilancias, por lo que comienza a realizar métodos complementarios. Se constata en radiografía de tórax el infiltrado cavitado en el lóbulo superior derecho (LSD) y se sospecha TB pulmonar. En el examen físico respiratorio, se auscultan estertores subcrepitantes en la región superior del campo derecho y sibilancias aisladas.

Agosto 2021: En una tomografía computarizada (TC) de tórax, se observa condensación de aspecto alveolar en el segmento posterior del LSD y se identifican pequeñas imágenes compatibles con cavernas; la mayor, de 8 mm (Figura 1). En estudios de laboratorio, se constata eritrosedimentación elevada y serología viral negativa. Se realiza fibrobroncoscopia (FBC) diagnóstica con lavado y biopsia bronquial con 3 y 8 BAAR/campo, respec-



**Figura 1: Imágenes tomográficas de tórax (ventanas pulmonares).** Caso 1: Condensación de aspecto alveolar LSD con pequeña caverna. Caso 2: Múltiples cavernas de paredes gruesas en campos superiores, asociadas a extenso patrón de árbol en brote. Caso 3: Atelectasias lineales subsegmentarias en lóbulo medio, caverna de paredes gruesas y leve derrame pleural.

tivamente, y cultivos positivos. Inicia tratamiento para TB pulmonar categoría 1 (unilateral con caverna), primera fase 2HRZE y segunda 4HR, y presenta una respuesta favorable.

**Caso N.º 2:** Paciente masculino de 22 años, empleado en una cooperativa eléctrica. No presenta antecedentes patológicos, alérgicos o tóxicos. Convive con su madre, su padre y tres hermanos. Existen antecedentes de TB pulmonar en la familia: la madre, en 2014 (tratamiento completo), también el abuelo y un tío paternos. Cumplió con el esquema completo de vacunas contra SARS-CoV-2

y BCG en la niñez. Padece la COVID-19 en abril 2021, sin síntomas respiratorios.

Desde mayo 2021, post-COVID-19, refiere tos y expectoración mucosa, ocasionalmente mucopurulenta (no hemoptoica), disnea de esfuerzo y pérdida de peso. Realiza múltiples consultas médicas y esquemas antibióticos sin que presente mejoría sintomática. En el examen físico respiratorio, presenta roncus y movilización de secreciones con la tos.

Febrero/marzo de 2022: En una TC de tórax, presenta múltiples cavernas de paredes gruesas a

predominio en campos superiores, asociadas a un extenso patrón de “árbol en brote” y opacidades mal definidas de aspecto consolidativo (Figura 1). En estudios de laboratorio, presenta eritrosedimentación elevada y serología viral negativa. Se analizan esputos para Koch, cuyo resultado es de >10 BAAR/campo en dos muestras. Inicia tratamiento para TB pulmonar categoría 1 (bilateral con caverna), primera fase 2HRZE y segunda 4HR.

**Caso N.º 3:** Paciente femenina de 26 años, médica residente. Presenta antecedente de obesidad grado II (IMC: 35). Sin antecedentes alérgicos, quirúrgicos o tóxicos. Sin familiares o convivientes con antecedentes de TB. Cumplió con el esquema completo de vacunas contra SARS-CoV-2 y BCG en la niñez. Padece la COVID-19 en enero de 2022 con síntomas leves; sin compromiso pulmonar.

Luego del cursado de la COVID-19, permanece con astenia y, en marzo, se agrega fiebre y tos con expectoración mucosa. En el examen físico respiratorio, se auscultan roncus aislados.

Marzo 2022: En una TC de tórax, se destacan atelectasias lineales subsegmentarias, que afectan al segmento medial del lóbulo medio derecho, además, caverna paredes gruesas y leve derrame pleural homolateral (Figura 1). En un estudio de laboratorio, se constató eritrosedimentación elevada y serología viral negativa. En análisis de esputos, las baciloscopias resultaron negativas y cultivos positivos /GeneXpert® detectado bajo, sin resistencia rifampicina. Inicia tratamiento para TB pulmonar categoría 1 (unilateral con caverna + pleuresía), primera fase 2HRZE y segunda 4HR.

## DISCUSIÓN

Con la presentación de estos casos clínicos, se plantea el probable impacto del SARS-CoV-2 en el paso de ITBL a enfermedad, excluida la ya demostrada influencia de los corticoides y las formas graves de COVID-19. Existe cada vez más evidencia que refuerza esta idea.

La TB afecta principalmente a los pulmones cuando se altera la respuesta inmunitaria adaptativa llevada a cabo principalmente por las células T. Con la infección por coronavirus, hay un mayor agotamiento de las células T y una disminución de la diversidad funcional. Según varios estudios, se han encontrado virus en linfocitos T, macrófagos y células dendríticas, que también pueden alterar su función. Por tanto, la infección por coronavirus,

frente a la cual se activa la inmunidad celular, conduce al agotamiento del sistema destinado a combatir la TB.<sup>1</sup>

La influencia significativa del virus SARS-CoV-2 en el sistema inmunitario, que produce inmunosupresión grave, activación y progresión de los focos de TB existentes, puede modificar la infección tuberculosa debido a cambios en la naturaleza e intensidad de la respuesta inmune celular local. Así también como sucede en la infección por VIH en la etapa de sida, cuando las reacciones linfocíticas, de células epitelioides y de células gigantes se vuelven menos intensas y predominan los mecanismos de inflamación y rápida diseminación de la TB.<sup>1</sup>

El Grupo de Estudio Global TB/COVID-19<sup>7</sup> encontró 71 pacientes (de 767) que habían sido diagnosticados con COVID-19 antes de TB. El 48% presentaban cavernas, condición que es probable que se desarrolle en más de 30 d (tiempo suficiente para desarrollar enfermedad). Por lo tanto, esta evidencia indirecta contradice la presunción.

Un estudio sudafricano<sup>8</sup> mostró que la COVID-19 no indujo una activación concomitante de células T CD4+ específicas de *M. tuberculosis*, dato en contra de la hipótesis. Sin embargo, encontraron una reducción significativa en la frecuencia de estas células en pacientes con COVID-19 en comparación con participantes sanos prepandémicos con ITBL. Esta disminución podría afectar la capacidad del huésped para controlar la infección por *M. tuberculosis* latente o nueva.

El camino por recorrer es aún muy largo, con estos interrogantes planteados. Estudios longitudinales adicionales que observen a los pacientes con infección de TB y COVID-19 a lo largo del tiempo y que comparen la proporción de aquellos que adquieren la enfermedad de TB con un grupo de control sin COVID-19 pueden ofrecer una mejor comprensión de una interacción.<sup>7, 11</sup>

En general, los datos sugieren que la TB y el COVID-19 son un «dúo maldito» y necesitan atención inmediata.<sup>7</sup>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con el contenido de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Starshinova A, Kudryavtsev I, Malkova A, et al. Molecular and Cellular Mechanisms of *M. tuberculosis* and SARS-CoV-2 Infections - Unexpected Similarities of Pathogenesis

- and What to Expect from Co-Infection. *Int J Mol Sci*. 2022;23:2235. <https://doi.org/10.3390/ijms23042235>
2. Brian MC. Tuberculosis y COVID-19. Asociación Argentina de Medicina Respiratoria - AAMR. La Gaceta. Julio 2020. Disponible en <http://www.aamr.org.ar/lagaceta/tuberculosis-y-covid-19/>
  3. Ruhwal M, Hannay E, Sarin S, Kao K, Sen R, Chadha S. Considerations for simultaneous testing of COVID-19 and tuberculosis in high-burden countries. *Lancet Glob Health*. 2022;10:e465-e466. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00002-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00002-X)
  4. Comella del Barrio P, De Souza Galvao ML, Prat Aymereich C, Dominguez J. Impacto de la COVID-19 en el control de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2021;57:5-6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.11.016>
  5. Viscaa D, Onge C, Tiberie S, et al. Interacción Tuberculosis y COVID-19: una revisión de efectos biológicos, clínicos y salud pública. *Pulmonology*. 2021; 27: 151-65. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>
  6. Rodrigo T, Gullón JA, Tabernerero E, et al. Impacto de la pandemia COVID-19 en el Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Enf Emerg*. 2022;21:81-4. Available at [http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a818/4\\_original\\_breve\\_rodrigo.pdf](http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a818/4_original_breve_rodrigo.pdf)
  7. The TB/COVID-19 Global Study Group. Tuberculosis and COVID-19 co-infection: description of the global cohort. *Eur Respir J*. 2022; 59: 2102538. <https://doi.org/10.1183/13993003.02538-2021>.
  8. Riou C, Bruyn E, Stek C, et al. Relationship of SARS-CoV-2-specific CD4 response to COVID-19 severity and impact of HIV-1 and tuberculosis coinfection. *J Clin Invest*. 2021; 131:e149125. <https://doi.org/10.1172/JCI149125>
  9. Vanzetti C, Salvo C, Kuschner P, Brusca S, Solveyra F, Vilela A. Coinfección Tuberculosis y COVID-19. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2020;80:100-3. Available at [https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-6-indice/coinfeccion\\_tuberculosis/](https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-6-indice/coinfeccion_tuberculosis/)
  10. Palmero D, Levi A, Casco N, et al. COVID-19 y tuberculosis en 5 hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. *Rev Am Med Resp*. 2020;3:251-4. Available at [https://www.ramr.org/articulos/volumen\\_20\\_numero\\_3/comunicacion\\_breve/comunicacion\\_breve\\_covid-19\\_y\\_tuberculosis\\_en\\_5\\_hospitales\\_de\\_la\\_ciudad\\_de\\_buenos\\_aires.pdf](https://www.ramr.org/articulos/volumen_20_numero_3/comunicacion_breve/comunicacion_breve_covid-19_y_tuberculosis_en_5_hospitales_de_la_ciudad_de_buenos_aires.pdf)
  11. Saunders M, Evans C. COVID-19, tuberculosis y pobreza: prevenir una tormenta perfecta. *Eur Resp J*. 2020;56:2001348. <https://doi.org/10.1183/13993003.01348-2020>