



CASO CLÍNICO

Una visita inesperada: coinfección fúngica en paciente con tuberculosis activa, considerando la diabetes *mellitus* como agente inmunosupresor

An unexpected visit: fungal coinfection in a patient with active tuberculosis, being diabetes *mellitus* the immunosuppressive agent

Autores: Espinosa Monroy MI¹, García Guerra JA², Francisco Corral G², Marte Acosta D², Mena Rodríguez MJ², Rodríguez de la Rubia Naveso G²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

²Servicio de Neumología. Hospital La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

Resumen:

La coexistencia de varias infecciones fúngicas con tuberculosis activa es una condición poco habitual que ocurre con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. Presentamos el caso de un varón de 48 años, sin factores de riesgo, que ingresa por tuberculosis pulmonar activa y debut diabético en forma de cetoacidosis. Cursa con una evolución clínica tórpida, presentando como complicaciones una mucormicosis pulmonar y una aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. A pesar de multitud de efectos adversos farmacológicos y complicaciones, el paciente evoluciona de forma favorable y tras dos meses de ingreso hospitalario, es dado de alta.

Palabras clave: diabetes *mellitus*; tuberculosis pulmonar; aspergilosis pulmonar; mucormicosis pulmonar.

Resume:

The coexistence of several fungal infections and active tuberculosis is an unusual condition that occurs most frequently in immunosuppressed patients. We report a case of a 48-year-old man, without risk factors, admitted for active pulmonary tuberculosis and diabetic debut in the form of ketoacidosis. The clinical course is torpid, presenting as complications a pulmonary mucormycosis and a chronic cavitory pulmonary aspergillosis. Despite a multitude of pharmacological adverse effects and complications, the patient evolves favorably and after two months of hospital admission, he was discharged.

Keywords: diabetes mellitus; pulmonary tuberculosis; chronic cavitory pulmonary aspergillosis; pulmonary mucormycosis.

Introducción:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica e inflamatoria¹. Genera un estado de inmunosupresión predominantemente celular que favorece la predisposición y/o el empeoramiento de enfermedades infecciosas, algunas de ellas oportunistas. Las micosis invasoras son una causa importante de morbimortalidad en pacientes inmunodeprimidos. Un correcto control y un manejo glucémico adecuado en los pacientes diabéticos reduce dicho riesgo y lo equipara a la población general.

Observación clínica:

Se trata de un paciente de 48 años, natural de Marruecos, sin antecedentes personales de interés salvo fumador de unos 20 cigarrillos al día hasta hace 3 meses. Trabaja en la recolecta de ajos. La última visita a su país fue hace 1 año. Convive en España con su hermano. Acude al servicio de urgencias por un cuadro larvado de 3 meses de evolución de tos con expectoración purulenta diaria y hemoptoica (de forma ocasional), así como, pérdida de apetito y de peso. Además refiere sensación distérmica y dolor pleurítico, de predominio en hemitórax

izquierdo así como poliuria y polidipsia de 6 meses de evolución. A la exploración llama la atención la deshidratación mucocutánea y caquexia. A la auscultación cardiopulmonar predominan crepitantes secos en todo hemitórax izquierdo, en mayor medida, en campo superior y medio. El resto de la exploración es anodina. En la analítica de ingreso destaca una elevación marcada de reactantes de fase aguda, hiperglucemia y acidosis metabólica en el contexto de un debut de DM en forma de cetoacidosis diabética con una hemoglobina glicosilada en un análisis posterior de 18%. En la placa de tórax del ingreso prevalece una afectación casi exclusiva del hemitórax izquierdo de predominio en campo superior (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de tórax que muestra afectación alveolointersticial en hemitórax izquierdo. Probable cavidad pulmonar en LSI

Dada la sospecha clínica de tuberculosis (TBC) se solicita la PCR para *mycobacterium tuberculosis* en el cultivo de esputo que resulta positiva. En la tinción de Auramina-Rodamina se detectan 10-90 bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) por campo por lo que se inicia tratamiento con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Posteriormente, se confirma en el cultivo de esputo la presencia de la micobacteria con sensibilidad a las 4 drogas.

Durante los siguientes 15 días, el paciente persiste con mal estado general y una lenta evolución: febrícula diaria, expectoración purulenta abundante, dolor pleurítico y persistencia de reactantes de fase aguda elevados, que hacen sospechar una coinfección. Se reciben resultados de cultivo de esputo en el que crece *Rhizopus oryzae*, confirmándose en dos cultivos de esputo más, por lo que dada la mala situación del paciente se inicia tratamiento con anfotericina B liposomal intravenosa ante la sospecha de mucormicosis pulmonar. Se descartan otras causas de inmunosupresión predisponentes a dicha infección fúngica (neoplasias ocultas, VIH, déficit de inmunoglobulinas...), siendo la cetoacidosis diabética y la desnutrición proteico-calórica los factores desencadenantes más relevantes para el desarrollo de una infección oportunista en este paciente. Se solicita TC torácica (figura 2) y TAC de senos paranasales para completar estudio que resulta normal.

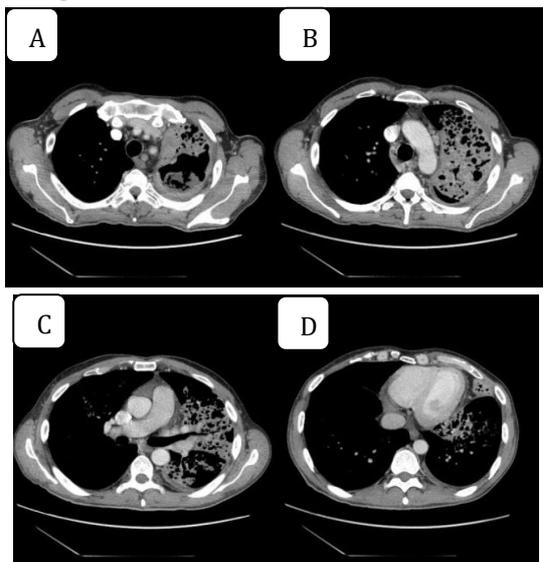


Figura 2. TC torácica que muestra afectación parenquimatosa prácticamente exclusiva del hemitórax izquierdo, observándose lesión en el interior de la cavidad situada en lóbulo superior izquierdo que podría corresponder a una afectación por aspergiloma subyacente (A)

Se solicita nuevo cultivo de esputo en el que crece por primera vez *Aspergillus flavus*. Además, se realizó galactomanano en sangre que resultó positivo. Dada la clínica larvada durante más de 3 meses, la positividad de las muestras respiratorias y la presencia de una cavidad en pruebas de imagen hace probable el diagnóstico de aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. No se realiza la fibrobroncoscopia debido a la situación de gravedad y fragilidad del paciente. Aunque no es de primera elección, anfotericina B es una alternativa a los azoles en la aspergilosis, por lo que, inicialmente y cubriendo también la zigomicosis, no se modifica la pauta y se mantie-

ne el mismo tratamiento. La mejoría clínica es evidente con menor tos y expectoración purulenta, ganancia ponderal, mejor control glucémico... A nivel analítico destaca la disminución de marcadores inflamatorios y a nivel radiológico se observa una menor destrucción parenquimatosa. Sin embargo, comienza a aparecer toxicidad relacionada con la administración de anfotericina B intravenosa (fiebre, alteraciones iónicas, anemia en rango transfusional...), decidiéndose, por tanto, su suspensión tras un mes de tratamiento. Se inicia en su lugar isavuconazol oral y anfotericina B en aerosol. Tras este cambio, el paciente experimenta una mejoría significativa, manteniéndose afebril y con escasa expectoración, corrigiéndose las alteraciones iónicas y mejorando las cifras de hemoglobina. Se observó buena tolerancia a nivel respiratorio a la anfotericina en aerosol. Sin embargo, tras el inicio del isavuconazol, el paciente comienza con toxicidad hepática, con elevación de enzimas de citólisis y colestasis, así como dolor abdominal y vómitos, obligando a su finalización 4 días más tarde.

Al alta, tras dos meses de ingreso, el paciente se encontraba prácticamente asintomático habiendo normalizado las enzimas hepáticas y marcadores de infección. Se ha negativizado la baciloscopia y no existe presencia de *R. oryzae* en los cultivos de esputo posteriores. Como tratamiento domiciliario, mantuvo anfotericina nebulizada diaria como tratamiento para la aspergilosis hasta negativización de los cultivos de esputo, así como isoniacida y rifampicina hasta completar los 6 meses de tratamiento.

Discusión:

En lo que respecta a las infecciones en pacientes diabéticos, existen estudios que defienden la idea de una mayor susceptibilidad y frecuencia para la infecciones bacterianas como la TBC, mientras que otros promueven el concepto de una mayor gravedad en infecciones por microorganismos inusuales, sobre todo por infecciones fúngicas².

La DM y la TBC han sido dos patologías que han estado relacionadas a lo largo de la historia. En la última década, se ha evidenciado un incremento del binomio TBC-DM³. Según se informó al Sistema Nacional de Vigilancia de la Tuberculosis, en el 2017, el 20% de las personas con TBC en Estados Unidos también sufría DM. Los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de padecer TBC debido a que la DM afecta directamente a la respuesta inmune celular y humoral del huésped disminuyendo la producción de linfocitos Th1, que son la principal protección antituberculosis. Se favorece, por tanto, una activación del bacilo de la TBC, así como una exacerbación de la clínica y un mayor riesgo de mortalidad por dicha infección. Además, el propio estado inflamatorio del paciente con TBC y los fármacos antituberculosos tienen efecto hiperglucemiante dificultando su control^{1,3}.

La coexistencia de hongos oportunistas y de tuberculosis pulmonar es una condición clínica poco habitual presente con mayor frecuencia en pacientes inmunode-

primidos, siendo la DM un factor de riesgo ampliamente estudiado en infecciones fúngicas como la mucormicosis⁴. Si es poco habitual hallar una doble micosis, es de suma rareza hallar una infección múltiple en la misma área anatómica por diversas especies de hongos y, además, con una tuberculosis pulmonar activa como sucedió en nuestro paciente, ya que, la mayoría de los reportes de micetoma se desarrollan en pacientes con antecedentes de tuberculosis resuelta^{5,6}.

El manejo terapéutico en coinfecciones fúngicas es complejo, no obstante, con la llegada del siglo XXI, el arsenal terapéutico ha incorporado fármacos con mejor perfil de seguridad o con mayor espectro⁷. A pesar de estos avances, la anfotericina B sigue siendo el tratamiento de primera línea para la mucormicosis, mostrándose una alternativa eficaz en el tratamiento de la aspergilosis. Debe iniciarse de manera precoz, ya que mejora el pronóstico de los pacientes. Su forma liposomal es la más recomendable, disminuyendo la toxicidad y mejorando la tolerancia. Sin embargo, la capacidad de desarrollo de reacciones adversas es elevada, siendo frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, la aparición de fiebre, trastornos electrolíticos, anemia o elevación de enzimas hepáticas⁸.

Los fármacos inhalados son una alternativa para minimizar la toxicidad, aumentar la eficacia terapéutica y conseguir un inicio de acción más rápido. Esta forma de administración se utiliza sobretodo en profilaxis, sin embargo, apenas existe información disponible sobre su utilidad como herramienta terapéutica en infecciones fúngicas ya establecidas, utilizándose de manera empírica con la única evidencia de estudios de cohortes o casos-contrroles con alguna limitación metodológica⁹. Isavuconazol es un triazol de reciente autorización. Ha sido aceptado para el tratamiento de aspergilosis invasora como fármaco de primera línea. No hay datos en pacientes con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica. En mucormicosis, se utiliza en los pacientes en los que la anfotericina B no es apropiada por toxicidad, mala tolerancia o contraindicación. Según el estudio SECURE, el isavuconazol demostró ser igual de eficaz que el voriconazol en el tratamiento de micosis invasoras por hongos filamentosos. Además, posee una absorción oral rápida y una biodisponibilidad del 98%. El perfil de seguridad también es mayor, con menores tasas de efectos adversos e interacciones. Destaca la clínica gastrointestinal y la elevación de marcadores de función hepática como toxicidad más frecuente^{6,7}.

Conclusiones:

La coexistencia de infecciones fúngicas a nivel pulmonar en un paciente con tuberculosis activa es poco

habitual. La DM genera un estado de inmunosupresión favoreciendo su desarrollo, siendo más evidente en pacientes con mal control glucémico y complicaciones secundarias como la cetoacidosis diabética. De hecho, es un factor de riesgo estudiado y ampliamente relacionado con algunas infecciones oportunistas como la mucormicosis. El tratamiento de estas infecciones múltiples es complejo. Esto es debido al mayor riesgo de reacciones adversas, una mayor potenciación de toxicidad farmacológica o interacciones entre los fármacos. Su manejo se ha visto facilitado por la aparición de nuevas terapias farmacológicas en el último siglo, algunas recientemente autorizadas como el isavuconazol. Otras, como la anfotericina B nebulizada, están siendo utilizadas de manera empírica, ya que aún no se dispone de estudios suficientes y con un nivel de evidencia elevado para su utilización como estrategia terapéutica y no preventiva.

Bibliografía:

1. Hernández-Mendoza, L., Bravo-Román, E., García Macedonio, J., & García González, R. La diabetes mellitus como factor predisponente para tuberculosis, *Revista latinoamericana de patología clínica. Medicina de Laboratorio*. 2017; 64 (3): 125-134.
2. Martín Muñoz, M., Gómez de la cámara, A., Román Martínez, A., Ferrando Vivas, P., Albarrán Juan, M. E., & Hawkins, F. Riesgo de infecciones y control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, *Anales de Medicina Interna*. 2004; 21: 118-122.
3. Álvarez Herrera, T., & Placeres Fernández, J. F. Tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus. Presentación de dos casos, *Méd Electrón*. 2016; 38 (3).
4. Mildret Fontalvo, D., Jiménez Borré, G., Gómez Camargo, D., Chavalé Jiménez, N., Bellido Rodríguez, J., Cuadrado Cano, B., y otros. Tuberculosis and fungal co-infection present in a previously healthy patient, *Colombia Médica*. 2016.
5. Mayayo, E., Klock, C., Goldani, L., ZanellaMonteiro, A. C., & Capilla, J. Infección múltiple fúngica en un paciente diabético, *Revista iberoamericana de Micología*. 2010; 27 (3): 140-143.
6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 21 de noviembre de 2016.
7. García Vidal, C. Opciones terapéuticas actuales en las micosis invasoras y papel terapéutico potencial del isavuconazol, *Revista iberoamericana de Micología*. 2019; 35 (4): 192-197.